目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 非臨床試験成績 4
2.7.4.1.1.2 臨床試験成績 4
2.7.4.1.1.3 安全性評価の概要 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.2.1 曝露状況の要約 10
2.7.4.1.2.2 個々の用量の曝露状況 13
2.7.4.1.2.3 人年法による ANCA 関連血管炎患者の曝露状況 13
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2.7.4.1.3.1 第 III 相試験 14
2.7.4.1.3.2 第 II 相試験 16
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の概要 18
2.7.4.2.1.1 第 III 相試験の有害事象の概要 18
2.7.4.2.1.2 第 II 相試験の有害事象の概要 19
2.7.4.2.2 有害事象の表示 20
2.7.4.2.2.1 器官別大分類（SOC）別の TEAE 20
2.7.4.2.2.2 PT 別の TEAE 22
2.7.4.2.2.3 因果関係別の TEAE 23
2.7.4.2.2.4 発現時期別の TEAE 25
2.7.4.2.3 申請者が定義する副作用 27
2.7.4.2.4 死亡 32
2.7.4.2.5 他の重篤な有害事象 33
2.7.4.2.5.1 第 II 相試験及び第 III 相試験における他の重篤な有害事象の統合解析 33
2.7.4.2.5.2 第 III 相試験における他の重篤な有害事象 34
2.7.4.2.5.3 第 II 相試験における他の重篤な有害事象 38
2.7.4.2.6 試験治療中止に至った有害事象 38
2.7.4.2.6.1 第 II 相試験及び第 III 相試験における試験治療中止に至った有害事象の統合解析 38
2.7.4.2.6.2 第 III 相試験における試験治療中止に至った有害事象 38
2.7.4.2.6.3 第 II 相試験における試験治療中止に至った有害事象 39
2.7.4.2.7 特に注目すべき有害事象 40
2.7.4.2.7.1 感染症 40
2.7.4.2.7.2 肝機能検査値異常 47
2.7.4.2.7.3 白血球数減少（好中球減少症又はリンパ球減少症） 51
2.7.4.2.7.4 過敏症／血管浮腫 53

2.7.4.2.8 他の有害事象 56
2.7.4.2.8.1 グルココルチコイドとの関連性が示唆される有害事象 56
2.7.4.2.8.2 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 57
2.7.4.2.9 個別有害事象の文章による説明 59
2.7.4.3 臨床検査値の評価 59
2.7.4.3.1 第 III 相試験の臨床検査値 59
2.7.4.3.1.1 治験期間を通しての臨床検査値 59
2.7.4.3.1.2 個々の被験者の変化 62
2.7.4.3.1.3 個々の臨床的に重要な異常 65
2.7.4.3.2 第 II 相試験の臨床検査値 66
2.7.4.3.2.1 治験期間を通しての臨床検査値 66
2.7.4.3.2.2 個々の被験者の変化 67
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目 68
2.7.4.4.1 第 III 相試験のバイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目 68
2.7.4.4.2 第 II 相試験のバイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目 69
2.7.4.4.3 心血管安全性 69
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 69
2.7.4.5.1 内因性要因 69
2.7.4.5.1.1 性別ごとの TEAE 69
2.7.4.5.1.2 年齢ごとの TEAE 70
2.7.4.5.1.3 人種ごとの TEAE 70
2.7.4.5.1.4 腎機能ごとの TEAE 70
2.7.4.5.1.5 ANCA の種類ごとの TEAE 71
2.7.4.5.1.6 ベースライン時の ANCA 関連血管炎の病期ごとの TEAE 71
2.7.4.5.1.7 ANCA 関連血管炎の病型ごとの TEAE 72
2.7.4.5.1.8 肝機能検査値ごとの TEAE 72
2.7.4.5.1.9 日本人における CCX168 の安全性 72
2.7.4.5.1.10 間質性肺疾患 77
2.7.4.5.2 外因性要因 78
2.7.4.5.2.1 基礎免疫抑制療法ごとの TEAE 78
2.7.4.5.2.2 髄膜炎菌 78
2.7.4.5.3 薬物相互作用 79
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 81
2.7.4.5.5 過量投与 81
2.7.4.5.6 薬物乱用 82
2.7.4.5.7 離脱とリバウンド 82
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 83
2.7.4.6 市販後データ 83
2.7.4.7 参考文献 84

略号一覧

略号	略していない表現	内容
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody	抗好中球細胞質抗体
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	—
C5a	Complement 5a	補体成分 5a
C5aR	Complement 5a recepter	補体成分 5a 受容体、CD88 とも呼ばれる
C5b	Complement 5b	補体成分 5b
C5b-9	Complement 5b, 6, 7, 8, and 9 complex	補体複合体
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過率
GPA	Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
IC_{50}	Concentration associated with 50% inhibition	50%阻害濃度
MAC	Membrane attack complex	膜侵襲複合体
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
PR3	Proteinase 3	プロテイナーゼ 3
PT	Preferred term	基本語
SF-36	Short Form 36	—
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 非臨床試験成績

CCX168 を用いて実施された、ラット（26 週間反復投与毒性試験：2.6.6.3.1.4）及びサル（44 週反復投与毒性試験：2.6.6.3.3.4）での非臨床試験成績より、CCX168 の良好な忍容性が示された。これらの試験では、それぞれ 200 及び 45 mg/kg/日までの用量で毒性学的に意義のある所見は認められなかった。抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎患者に対する臨床用量である CCX168 30 mg 1 日 2 回投与時の平均血漿中曝露量と比べ、無毒性量における安全マージンはラットで最大 15 倍、サルでは 4.6 倍であった（表 2.6.6.9-1）。

ラットにおける中枢神経系、呼吸系、腎機能系及びテレメトリー装置を装着したカニクイザルにおける覚醒下での心血管系に対する *in vivo* 安全性薬理試験の結果から、CCX168 の特記すべき作用は認められなかった（2.6.2.4.2）。また、hERG 試験の結果から、CCX168 の催不整脈及び torsade de pointes リスクは極めて低いと推測された（2.6.2.4.1）。

蛋白結合試験、血球移行試験、肝細胞代謝試験、シトクロム P450（CYP）阻害及び誘導試験、薬物トランスポーター基質及び阻害試験、並びに Caco-2 透過性試験を実施した。CCX168 の主な消失経路は CYP3A4 による代謝であると考えられ、*in vitro* 試験結果から、強力な CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬との併用により薬物相互作用を示す可能性が示唆された。CCX168 及び CCX168-M1（代謝物）の曝露量は、強力な CYP3A4 誘導薬との併用により減少し、強力な CYP3A4 阻害薬との併用により程度は低いが増加することが、臨床薬物相互作用試験（CL008_168）で確認された（2.6.4.7）。

遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、*in vitro* でのマウスリンフォーマ試験、*in vivo* でのラット骨髄小核試験及び CCX168 の不純物の *in silico* 変異原性評価）及び *in vitro* での光毒性試験では、安全性に懸念はなかった（2.6.6.4 及び 2.6.6.8.4）。ハムスター又はウサギにおける受胎能試験、胚胎児発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生試験では、ウサギで 200 mg/kg/日群で流産数が増加したことを除き、ハムスターは 1000 mg/kg/日まで、ウサギは 200 mg/kg/日までの投与において、生殖毒性及び催奇形性を含む胚胎児発生毒性の所見は認められなかった（2.6.6.6）。

2.7.4.1.1.2 臨床試験成績

臨床試験の安全性は、有害事象、臨床検査、身体検査、バイタルサイン及び心電図により評価した。CCX168 の安全性を評価した臨床試験の概要を表 2.7.4.1.1.2-1 に示した。

表 2.7.4.1.1.2-1　安全性を評価した臨床試験

Study ID	Status	Type of study	Location of CSR	CRFs available?	N on each treatment	Age range, sex, race	Exposure duration	Dose range	Dose frequency
Clinical Pharmacology Studies									
CL001_168	Completed	DB, PC Phase 1 in healthy subjects	CSR CL001_168	No	Placebo only: 13 subjects Avacopan 1 mg (SD) and 1 mg BID (MD): 5 subjects Avacopan 3 mg (SD) and 3 mg BID (MD): 6 subjects Avacopan 10 mg (SD) and 10 mg BID (MD): 6 subjects Avacopan 30 mg (SD): 3 subjects Avacopan 30 mg (SD) and 30 mg BID (MD): 3 subjects Avacopan 30 mg BID (MD): 3 subjects Avacopan 100 mg (SD): 3 subjects Avacopan 100 mg (SD) and 50 mg BID (MD): 3 subjects Avacopan 50 mg BID (MD): 3 subjects	21-45 yrs 24 M, 24 F White: 47 Asian: 1	1 day (single dose cohorts) 7 days (multi-dose cohorts)	1-100 mg	1, 3, 10 mg QD 30, 50 mg BID
CL004_168	Completed	Open-label Phase 1 in healthy subjects Mass balance study	CSR CL004_168	No	Avacopan 100 mg: 6 subjects	21-49 yrs 6 M White: 4 Black: 1 Asian: 1	1 day	100 mg avacopan single dose containing 400μCi of (^{14}C) - avacopan	Single dose
CL007_168	Completed	Open-label Phase 1 in healthy subjects Food effect and cardiac safety study	CSR CL007_168	No	Avacopan 3 mg, 100 mg: 15 subjects Avacopan 30 mg: 16 subjects	20-47 yrs 7 M, 9 F White: 14 Black: 1 Other: 1	10 days	3-100 mg	Single and multiple doses (BID)
CL008_168	Completed	Open-label Phase 1 in healthy subjects Drug-drug interaction study	CSR CL008_168	No	Avacopan 30 mg: 32 subjects	21-55 yrs 22 M, 10 F White: 30 Black: 1 Asian: 1	Up to 17 days	30 mg	Single and multiple doses (BID)

Study ID	Status	Type of study	Location of CSR	CRFs available?	N on each treatment	Age range, sex, race	Exposure duration	Dose range	Dose frequency
CL013_168	Completed	Open-label Phase 1 in healthy subjects, mild hepatic impairment and moderate hepatic impairment	CSR CL013_168	No	Avacopan 30 mg: 24 subjects	50-72 yrs 19 M, 5 F White: 23 Black: 1	1 day	30 mg	Single dose
CL014_168	Completed	DB, PC Phase 1 Thorough QTc study	CSR CL014_168	No	Placebo: 29 subjects Avacopan 30 mg followed by avacopan 100 mg: 29 subjects	19-60 yrs 31 M, 27 F White: 43 Black: 12 Other: 3	14 days	30-100 mg	BID
CCX1101	Completed	SB, PC Phase 1 in healthy Caucasian and Japanese males	CSR CCX1101	No	Placebo: 16 subjects Avacopan 10 mg: 16 subjects Avacopan 30 mg: 16 subjects Avacopan 60 mg: 16 subjects Avacopan 100 mg: 16 subjects	21-45 yrs 80 M White: 30 Asian: 50	1 day and 7 days	10-100 mg	Single and multiple doses (BID)
Adequate and Well-Controlled Studies									
CL010_168	Completed	DB, AC Phase 3	CSR CL010_168	Yes	Prednisone: 165 subjects Avacopan 30 mg: 166 subjects	13-88 yrs 187 M, 144 F White: 279 Black: 5 Asian: 32 Other: 15	52 weeks	30 mg	BID
CL002_168	Completed	DB, PC Phase 2	CSR CL002_168	Yes	Prednisone: 23 subjects Avacopan 30 mg: 44 subjects	20-82 yrs 47 M, 20 F White: 67	12 weeks	30 mg	BID
CL003_168	Completed	DB, PC Phase 2	CSR CL003_168	Yes	Prednisone: 13 subjects Avacopan 10 mg: 13 subjects Avacopan 30 mg:16 subjects	26-83 yrs 19 M, 23 F White: 38 Black: 3 Other: 1	12 weeks	10, 30 mg	BID

AC=active-controlled; ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; BID=twice daily; CRF=case report form; CSR=Clinical Study Report; DB=double-blind; F=female; ID=identification number; M=male; MD=multiple dose; NA=not applicable; PC=placebo-controlled; QD=once daily; SB=single-blind; SD=single dose; TQTc=thorough QTc; yrs=years

2.7.4.1.1.2.1 第 I 相試験

CCX168 の第 I 相試験（海外第 I 相試験、マスバランス試験、食事の影響評価試験、薬物相互作用試験、肝機能低下者試験、QT/QTc 評価試験及び国内第 I 相試験）では、健康被験者 264 例を対象とし、そのうち 206 例に CCX168 を 1 回以上投与した。第 I 相試験では CCX168 100 mg までの用量が投与されており、最長投与期間は薬物相互作用試験の 17 日間であった。

海外第 I 相試験（CL001_168）は、健康被験者 48 例を対象とした、2 期からなる無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、CCX168 又はプラセボ（3：1 の比率で無作為化）を第 1 期（単回投与期）には単回経口投与し、第 2 期（反復投与期）には 1 日 1 回又は 1 日 2 回反複経口投与した。第 1 期では、CCX168 1、3、10、30 又は 100 mg を単回投与した。コホート 1 では CCX168 を 5 例、プラセボを 3 例に投与し、その他のコホートでは CCX168 を 6 例、プラセボを 2 例に投与した。第 2 期では、CCX168 1、3 又は 10 mg を 1 日 1 回 7 日間、並びに 30 及び 50 mg を 1 日 2 回 7 日間投与した。本試験では、計 35 例に CCX168 を 1 回以上投与した。

マスバランス試験（CL004_168）は、健康な男性被験者 6 例を対象とした非盲検単回投与試験であり、400 μCi の[^{14}C]CCX168 を含む CCX168 100 mg を単回経口投与した。本試験では、CCX168 の物質収支及び代謝プロファイルを評価した。

食事の影響評価試験（CL007_168）は、健康被験者 16 例を対象とした非盲検試験であり、CCX168 の薬物動態に対する高脂肪食の影響及び CCX168 の心臓安全性を評価した。本試験には 4 つの試験期間を設定しており、第 1 期及び第 2 期では、CCX168 30 mg を食後又は絶食時に単回経口投与した。第 3 期では CCX168 3 mg を単回経口投与した。第 4 期では CCX168 100 mg を単回経口投与し、その後 CCX168 100 mg を 1 日 2 回 5.5 日間投与した。CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度測定のために血液検体を採取し、試験期間を通して心電図を測定した。

薬物相互作用試験（CL008_168）は、健康被験者 32 例を対象とした非盲検試験であり、CCX168 の薬物相互作用の可能性を評価した。試験には A 及び B の 2 つのコホートを設定した。コホート A には 16 例が登録され、Day 1 及び Day 13 にミダゾラム 2 mg 及びセレコキシブ 200 mg を単回経口投与し、Day 3 から Day 19 の朝まで CCX168 30 mg を 1 日 2 回経口投与し、Day 16 から Day 19 までイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。コホート B には 16 例が登録され、Day 1 及び Day 14 に CCX168 30 mg を単回投与し、Day 4 から Day 17 までリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与した。

肝機能低下者試験（CL013_168）は、24 例を対象とした非盲検試験であり、そのうち 8 例は健康被験者、8 例は軽度の肝機能障害を有し、8 例は中等度の肝機能障害を有していた。本試験では全被験者に CCX168 30 mg を単回投与した。

QT/QTc 評価試験（CL014_168）は、健康被験者 58 例を対象とした試験であり、そのうち 29 例に CCX168 30 mg を 1 日 2 回 7 日間投与し、続いて CCX168 100 mg を 1 日 2 回 7 日間投与した。

国内第 I 相試験（CCX1101）は、健康被験者 80 例を対象とした試験であり、日本人の安全性及び忍容性、並びに日本人と白人の薬物動態を評価した。そのうち 64 例に CCX168 を 1 回以上投与した。被験者のうち、50 例は日本人であり、30 例は白人であった。

2.7.4.1.1.2.2 ANCA 関連血管炎患者を対象とした比較対照試験

2.7.4.1.1.2.2.1 第 III 相試験

第 III 相試験（CL010_168）は、国際共同無作為化二重盲検ダブルダミー実薬対照 2 群比較試験である。本試験は、ANCA 関連血管炎患者に対する CCX168 の有効性及び安全性を検討する目的で実施した。

第 III 相試験は北米、欧州、オーストラリア、ニュージーランド及び日本で実施し、331 例が登録された。CCX168 群に 166 例、プレドニゾン群に 165 例が無作為に割り付けられ、そのうち 330 例に治験薬を 1 回以上投与した。ANCA 陽性（プロテイナーゼ-3（PR3）又はミエロペルオキシダーゼ（MPO）に対する抗体が陽性であること）であり、18 歳以上（承認されている場合は 12～17 歳の青年期の患者の登録も可能とした）の被験者を適格とした。治療期間は 52 週間とし、その後 8 週間の追跡調査を実施した。

本試験の主要目的は、ANCA 関連血管炎患者に対する CCX168 の有効性（寛解及び寛解維持の達成）の評価である。

適格となった被験者は、以下の投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。

- プレドニゾン群：CCX168 プラセボ 1 日 2 回 52 週間+高用量プレドニゾン（開始用量 60 mg を 1 日 1 回 20 週間かけて漸減）+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 52 週間+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

第 III 相試験の詳細は、2.7.3.2.1 に示した。

2.7.4.1.1.2.2.2 第 II 相試験

第 II 相試験の 2 試験（第 II 相比較試験（CL002_168）及び第 II 相用量評価試験（CL003_168））は、ANCA 関連血管炎患者 109 例を対象とし、そのうち 73 例が CCX168 群に無作為に割り付けられた。60 例に CCX168 30 mg を 1 日 2 回最長 12 週間投与し、13 例に CCX168 10 mg を 1 日 2 回最長 12 週間投与した。

対照群の 36 例には、プラセボ及びプレドニゾンの開始用量である 60 mg を 1 日 1 回、並びにシクロホスファミド（15 mg/kg、最大 1.2 g、静注、2～4 週間ごとに最長 12 週間投与）又はリツキシマブ（375 mg/m^2、静注、週 1 回 4 週間投与）のいずれかを投与した。なお、第 II 相試験及び第 III 相試験の対照群は、いずれも同じプレドニゾン漸減法を使用した。

第 II 相比較試験の CCX168 群の被験者には、以下のレジメンのいずれかを投与した。

(1) CCX168 30 mg を 1 日 2 回 12 週間+プレドニゾン 20 mg を 1 日 1 回+シクロホスファミド又はリツキシマブ（22 例）
(2) CCX168 30 mg を 1 日 2 回 12 週間+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（22 例）

第 II 相用量評価試験の CCX168 群の被験者には、以下のレジメンのいずれかを投与した。

(1) CCX168 10 mg を 1 日 2 回 12 週間+プレドニゾン 60 mg（開始用量）を 1 日 1 回+シクロホスファミド又はリツキシマブ（13 例）
(2) CCX168 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与+プレドニゾン 60 mg（開始用量）を 1 日 1 回+シクロホスファミド又はリツキシマブ（16 例）

第 II 相試験の詳細は、2.7.3.2.2 及び 2.7.3.2.3 に示した。

2.7.4.1.1.2.3 その他の試験

コンパッショネートユース試験、Early Access Program 及び他の適応症を対象とした試験の詳細は、ISS Section 1.3 及び ISS Section 1.4 に示した。

2.7.4.1.1.3 安全性評価の概要

主な安全性解析は被験者数が最も多く（331 例）、治療期間が最も長い（52 週間）、第 III 相試験を対象として実施した。第 II 相試験の 2 試験（第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験）は、同じ治療期間（12 週間）であるため、統合して解析した。

重篤な有害事象、試験治療中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象（感染症、肝機能検査値異常、白血球数の減少（リンパ球減少症及び好中球減少症）、過敏症/血管浮腫）は、第 III 相試験及び第 II 相試験のデータを統合し、曝露量で調整したデータを記載した（詳細は以下を参照）。

第 I 相試験及び他の試験（ANCA 関連血管炎患者を対象とした比較対照試験）のデータは統合せずに、試験ごとに示した（ISS Section 4.7 及び ISS Section 4.8）。

主要な安全性の解析のため、estimand は治療方針ストラテジーに基づき設定した。すなわち、観察されたすべてのデータ（治療期間外に収集されたデータを含む）が解析に含まれている。すべての重篤な有害事象、試験治療中止に至った有害事象及び注目すべき事象（感染症、肝機能検査値異常、白血球数の減少（リンパ球減少及び好中球減少症）、過敏症/血管浮腫）は、治療下ストラテジーでの補足的な解析も実施した。

重篤な有害事象、試験治療中止に至った有害事象及び注目すべき事象のセクションは、第 III 相試験及び第 II 相試験の統合解析、第 III 相試験データ、第 II 相試験併合データの順に示した。死亡は第 III 相試験でのみ認められたため、死亡に関する統合解析は実施していない。重篤な有害事象、試験治療中止に至った有害事象及び注目すべき事象の統合解析の概要は以下に示した。

- 試験規模の違いを補填するため、試験規模で調整し算出した有害事象の発現割合（群間の発現割合の差の点推定値と 95%信頼区間（CI）を含む）。
- 曝露で補正した有害事象の初回発現率（群間の発現率の差の点推定値及び 95% CI を含む）。曝露時間はリスクの総時間、すなわち有害事象を発現しなかった被験者の追跡期間及び有害事象を発現した被験者の有害事象の初回発現までの期間の合計、と定義した。
- 曝露で補正した有害事象のイベント発現率（群間の発現率の差の点推定値及び 95% CI を含む）。曝露時間は、有害事象の有無に関わらず、すべての被験者の合計追跡期間と定義した。

他のすべてのセクションは、以下の順序で示した。

(1) 第 III 相試験

- すべての試験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び臨床検査値の解析。
- 重篤な有害事象、試験治療中止に至った有害事象及び注目すべき事象は、プレドニゾン漸減期（Day 1～20 週目）及びプレドニゾン非併用期（21 週時から治験終了時まで）に分けて安全性データを示した。
- 重篤な有害事象、試験治療中止に至った有害事象及び注目すべき事象は、治療下ストラテジーに従った補足的な推定方法も示した。これらの解析では、被験者が治療中

（CCX168／プラセボ）+56 日間の休薬期間中に発現した有害事象のみを集計した。56 日間の休薬期間の設定根拠は、薬物動態データに基づいて CCX168 の 90%超が血漿中から消失しているためである（CMR_168_Pop_PK2）。

(2) 第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験

- TEAE 及び臨床検査値の解析

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 曝露状況の要約

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で CCX168 の臨床試験に登録された被験者数を、試験ごとに表 2.7.4.1.2.1-1 に示した。合計で 1202 例が登録され、そのうち 482 例に CCX168 を 1 回以上投与した（盲検下で進行中の試験の被験者は除く）。

計 440 例が ANCA 関連血管炎患者を対象とした比較対照試験に登録され、そのうち 239 例に CCX168 を投与した。安全性プロファイルは、これらの被験者での安全性を基に評価した。

表 2.7.4.1.2.1-1　CCX168 の臨床試験に登録された被験者数

Study Number	Total Number of Subjects	Total Number of Subjects Receiving Avacopan
Clinical Pharmacology		
CL001_168	48	35
CL004_168	6	6
CL007_168	16	16
CL008_168	32	32
CL013_168	24	24
CL014_168	58	29
CCX1101	80	64
Subtotal	**264**	**206**
Adequate and Well-Controlled Studies		
CL002_168 (Phase 2)	67	44
CL003_168 (Phase 2)	42	29
CL010_168 (Phase 3)	331	166
Subtotal	**440**	**239**
Uncontrolled Studies		
Compassionate Use program in ANCA-associated vasculitis (worldwide)	4	4
Compassionate Use program [redacted]	[redacted]	[redacted]
Compassionate Use [redacted]	[redacted]	[redacted]
Compassionate Use [redacted]	[redacted]	[redacted]
Early Access Program in ANCA-associated vasculitis (Europe and Australia)	12	12
Market Access Program [redacted]	[redacted]	[redacted]
Subtotal	[redacted]	[redacted]
Uncontrolled Studies in Other Indications		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Subtotal	[redacted]	[redacted]
Other Studies (ongoing)		
CL011_168 (C3G)	[redacted]	
CL016_168 (HS)	[redacted]	
Subtotal	[redacted]	
TOTAL	**1202**	**482****

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; [redacted]
C3G=Complement 3 glomerulopathy; HS=hidradenitis suppurativa.
* Blinded ongoing studies; numbers presented are as of [redacted] 20[redacted].
** Total does not include subjects receiving avacopan in ongoing studies CL011_168 and CL016_168.

2.7.4.1.2.1.1 第 I 相試験

第 I 相試験では計 264 例を対象とし、そのうち 206 例に CCX168 を 1 回以上投与した。軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした肝機能低下者試験を除き、すべて健康被験者を対象とした。第 I 相試験での CCX168 の投与量は 1 mg から 200 mg（QT/QTc 評価試験）までの範囲であり、投与期間は 1 日から 17 日（薬物相互作用試験）までの範囲であった。

第 I 相試験の安全性の結果は個々の試験ごとに示した（ISS Section 4.7）。ほとんどの第 I 相試験では健康被験者を対象に実施したことから、第 I 相試験での CCX168 の曝露は ANCA 関連血管炎患者を対象とした比較対照試験の曝露には含めていない。

2.7.4.1.2.1.2 ANCA 関連血管炎患者を対象とした比較対照試験

第 II 相試験及び第 III 相試験には 440 例が登録され、そのうち 239 例に CCX168 を投与した。第 II 相用量評価試験の 13 例のみ CCX168 10 mg を 1 日 2 回投与し、その他の被験者には

CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与した。

2.7.4.1.2.1.2.1 第 III 相試験

第 III 相試験の投与期間は 52 週間であった。プレドニゾン群及び CCX168 群の治験薬（CCX168 又はプラセボ）の曝露状況を表 2.7.4.1.2.1.2.1-1 に示した。ほとんどの被験者は CCX168 又はプラセボを 184～365 日間投与された。曝露期間の平均値±標準偏差は、プレドニゾン群で 320.8±99.13 日、CCX168 群で 305.1±118.36 日であった。

表 2.7.4.1.2.1.2.1-1 治験薬（CCX168／プラセボ）の曝露状況 – 第 III 相試験 – ITT Population

Variable Category/Statistic	**Avacopan-Matching Placebo Exposure (Prednisone Group)**	**Active Avacopan Exposure (Avacopan Group)**
	(N=164)	**(N=166)**
Exposure Categories – n (%)		
1 - 29 days	6 (3.7)	8 (4.8)
30 - 183 days	17 (10.4)	24 (14.5)
184 - 365 days	141 (86.0)	134 (80.7)
Total Days 1 - 183	23 (14.0)	32 (19.3)
Total Days 1 - 365	164 (100.0)	166 (100.0)
Duration of Exposure (days)		
n	164	166
Mean	320.8	305.1
SD	99.13	118.36
SEM	7.74	9.19
Minimum	14	4
Median	364.0	364.0
Maximum	376	391

SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.1.11)

2.7.4.1.2.1.2.2 第 II 相臨床試験

第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験の投与期間は 84 日（12 週）であった。2 試験を併合した Safety Population では、両投与群のほとんどの被験者では治験薬（CCX168 又はプラセボ）が 30～183 日間投与された。曝露期間の平均値±標準偏差は、プレドニゾン群で 78.0±21.86 日、CCX168 群で 76.2±19.76 日であった（表 2.7.4.1.2.1.2.2-1）。

表 2.7.4.1.2.1.2.2-1　治験薬（CCX168／プラセボ）の曝露状況 – 第 II 相試験 – Safety Population

Variable	Avacopan-Matching Placebo Exposure (Prednisone Group)	Active Avacopan* Exposure (Avacopan Group)
Exposure Category, n (%)		
1 - 29 days	3 (8.3)	5 (6.8)
30 - 183 days	33 (91.7)	67 (91.8)
Duration of Exposure (days)		
n	36	72
Mean	78.0	76.2
SD	21.86	19.76
SEM	3.64	2.33
Minimum	1	6
Median	84.0	84.0
Maximum	98	86

(Source: ISS Table 3)
* One subject ([redacted]) in study CL003_168 had missing study drug accountability information and is not included in the avacopan column.

2.7.4.1.2.2 個々の用量の曝露状況

第 II 相比較試験、第 II 相用量評価試験及び第 III 相試験では、第 II 相用量評価試験の 13 例のみ CCX168 10 mg を 1 日 2 回投与し、その他の被験者には CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与した。第 II 相用量評価試験の 13 例中 2 例は、有害事象により早期に試験治療を中止した（CSR CL003_168 Table 14.1.2.1）。いずれの試験でも用量変更はなかった。

2.7.4.1.2.3 人年法による ANCA 関連血管炎患者の曝露状況

第 II 相比較試験、第 II 相用量評価試験及び第 III 相試験を合わせた CCX168 の曝露状況（年齢及び性別ごと）を表 2.7.4.1.2.3-1 に示した。CCX168 の曝露は、比較対照試験全体で 212.3 人年であった。第 III 相試験では、青年期（12～17 歳）の被験者 2 例が CCX168 群に登録された。成人（18 歳以上）の被験者は、4 つすべての年齢層が登録された。

表 2.7.4.1.2.3-1　ANCA 関連血管炎患者における CCX168 の曝露状況（年齢及び性別ごと）

	Subjects			Subject-Years		
Age Group	Overall (N=239) n (%)	Male (N=143) n (%)	Female (N=96) n (%)	Overall	Male	Female
All age groups	239 (100.0%)	143 (100.0%)	96 (100.0%)	212.31	126.77	85.54
12-17 years	2 (0.8%)	0 (0%)	2 (2.1%)	1.41	0.00	1.41
18-50 years	49 (20.5%)	34 (23.8%)	15 (15.6%)	41.97	29.72	12.25
51-64 years	80 (33.5%)	51 (35.7%)	29 (30.2%)	65.35	42.24	23.11
65-74 years	76 (31.8%)	42 (29.4%)	34 (35.4%)	71.40	38.55	32.85
≥75 years	32 (13.4%)	16 (11.2%)	16 (16.7%)	32.19	16.26	15.92

(Source: ISS Table 18.1)

人種別の CCX168 の曝露状況を表 2.7.4.1.2.3-2 に示した。曝露状況の割合は、白人被験者で 86.6%、アジア人被験者で 7.1%、黒人被験者で 2.5%、他の人種で 3.8%であった。

表 2.7.4.1.2.3-2　ANCA 関連血管炎患者における CCX168 の曝露状況（人種別）

Race	**Subjects (N=239) n (%)**	**Subject-Years**
White	207 (86.6%)	180.28
Black	6 (2.5%)	4.90
Asian	17 (7.1%)	19.39
Other	9 (3.8%)	7.74

(Source: ISS Table 18.2)

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 第 III 相試験

第 III 相試験の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.1.3.1-1 に示した。被験者の平均年齢は 60.9 歳であり、12～17 歳の被験者（3 例、0.9%）の割合が最も低く、大多数の被験者は 51～75 歳（224 例、67.7%）であった。女性と比較して男性被験者の割合が高く、被験者の 84.3%が白人、9.7%がアジア人、1.5%が黒人であった。ほとんどの被験者の登録地域は欧州（70.1%）であり、北米は 18.1%、日本は 6.3%であった。登録数上位の国はドイツ（16.3%）、アメリカ合衆国（14.2%）、フランス（12.1%）及びイギリス（12.1%）であった（CSR CL010_168 Table 14.1.4.1）。

本試験に登録されたほとんどの被験者は新たに ANCA 関連血管炎と診断され、罹病期間の中央値は約 0.2 ヵ月であった。多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の割合が顕微鏡的多発血管炎（MPA）と比べて高く、ほとんどの被験者は MPO-ANCA 陽性であり、免疫抑制剤としてリツキシマブ静注を使用していた。ANCA 関連血管炎の影響が最もみられた全身症状を含む臓器系は、腎病変（81.2%）、全身症状（68.2%）、耳・鼻・咽喉病変（43.6%）及び胸部（43.0%）であった（CSR CL010_168 Table 14.1.5.2）。

表 2.7.4.1.3.1-1　第 III 相試験の人口統計学的特性及び主要なベースライン特性 – All Randomized Subjects

Demographic Variable Statistic/Category	**Prednisone (N=165)**	**Avacopan (N=166)**	**Total (N=331)**
Age at screening			
n	165	166	331
Mean (SD)	60.6 (14.46)	61.2 (14.56)	60.9 (14.49)
Median	62.0	65.0	64.0
Minimum, Maximum	15, 88	13, 83	13, 88
Gender, n (%)			
Male	89 (53.9)	98 (59.0)	187 (56.5)
Female	76 (46.1)	68 (41.0)	144 (43.5)
Age category, n (%)			
12-17 years	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (0.9)
18-50 years	28 (17.0)	30 (18.1)	58 (17.5)
51-64 years	61 (37.0)	48 (28.9)	109 (32.9)
65-75 years	53 (32.1)	62 (37.3)	115 (34.7)
>75 years	22 (13.3)	24 (14.5)	46 (13.9)
Race, n (%)			
Asian	15 (9.1)	17 (10.2)	32 (9.7)
Black or African American	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (1.5)
White	141 (85.5)	138 (83.1)	279 (84.3)
Other	6 (3.6)	8 (4.8)	14 (4.2)
Multiple	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	163	165	328
Mean (SD)	26.78 (5.212)	26.72 (5.997)	26.75 (5.612)
Median	25.93	25.56	25.86
Minimum, Maximum	17.0, 41.7	16.5, 46.6	16.5, 46.6
ANCA-associated vasculitis duration at screening (Months)			
n	164	166	330
Mean (SD)	20.13 (40.473)	22.93 (52.464)	21.54 (46.840)
Median	0.25	0.23	0.23
Minimum, Maximum	0, 212.5	0, 362.3	0, 362.3
ANCA-associated vasculitis status, n (%)			
Newly diagnosed	114 (69.5)	115 (69.3)	229 (69.4)
Relapsed	50 (30.5)	51 (30.7)	101 (30.6)
ANCA Type, n (%)			
Proteinase 3	70 (42.7)	72 (43.4)	142 (43.0)
Myeloperoxidase	94 (57.3)	94 (56.6)	188 (57.0)
Background treatment, n (%)			
IV Rituximab	107 (65.2)	107 (64.5)	214 (64.8)
Oral Cyclophosphamide	6 (3.7)	8 (4.8)	14 (4.2)
IV Cyclophosphamide	51 (31.1)	51 (30.7)	102 (30.9)
Type of ANCA-associated vasculitis, n (%)			
Granulomatosis with polyangiitis	90 (54.9)	91 (54.8)	181 (54.8)
Microscopic polyangiitis	74 (45.1)	75 (45.2)	149 (45.2)

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic antibodyautoantibody; IV=intravenous; SD=standard deviation; %=100*n/N
(Source: CSR CL010_168 Table 14.1.4.1 and Table 14.1.5.1)

2.7.4.1.3.2 第 II 相試験

第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験を併合した人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.1.3.2-1 に示した。第 II 相試験の平均年齢は 58.1 歳であり、第 III 相試験の平均年齢（60.9 歳）と同程度であった。ほとんどの被験者（67%）は 65 歳未満であったのに対し、第 III 相試験では 51%以下であった。女性と比較して男性が多く、白人が 96.3%、黒人が 2.8%であった。第 II 相比較試験の 67 例全例は欧州で登録され、第 II 相用量評価試験の 42 例全例は北米で登録された（CSR CL002_168 Listing 16.1.4 及び CSR CL003_168 Listing 16.1.4）。

第 II 相試験に登録されたほとんどの被験者は新たに ANCA 関連血管炎と診断され、罹病期間の中央値は 1 ヵ月であった。GPA の割合が MPA に比べて高く、被験者の半数以上が MPO-ANCA 陽性であった。免疫抑制剤としてリツキシマブ静注よりシクロホスファミドを使用している被験者が多かった。

表 2.7.4.1.3.2-1　第 II 相試験の人口統計学的特性及び主要なベースライン特性 – Safety Population

Demographic Variable Statistic/Category	**Prednisone (N=36)**	**Avacopan (N=73)**	**Total (N=109)**
Age at screening			
n	36	73	109
Mean (SD)	59.2 (14.35)	57.5 (13.21)	58.1 (13.56)
Median	60.0	59.0	59.0
Minimum, Maximum	20, 83	24, 83	20, 83
Gender, n (%)			
Male	21 (58.3)	45 (61.6)	66 (60.6)
Female	15 (41.7)	28 (38.4)	43 (39.4)
Age category, n (%)			
<65 years	22 (61.1)	51 (69.9)	73 (67.0)
65-74 years	8 (22.2)	16 (21.9)	24 (22.0)
≥75 years	6 (16.7)	6 (8.2)	12 (11.0)
Race, n (%)			
Black or African American	0 (0.0)	3 (4.1)	3 (2.8)
White	36 (100.0)	69 (94.5)	105 (96.3)
Other	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
Non-white	0 (0.0)	4 (5.5)	4 (3.7)
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	36	71	107
Mean	28.63 (9.412)	27.39 (6.543)	27.81 (7.607)
Median	25.58	26.64	26.27
Minimum, Maximum	20.7, 68.2	16.6, 55.6	16.6, 68.2
ANCA-associated vasculitis duration at screening (Months)			
n	36	72	108
Mean (SD)	16.4 (34.35)	27.1 (60.01)	23.6 (52.92)
Median	0.0	1.0	1.0
Minimum, Maximum	0, 162	0, 347	0, 347
ANCA-associated vasculitis status, n (%)			
Newly diagnosed	26 (72.2)	50 (68.5)	76 (69.7)
Relapsed	10 (27.8)	23 (31.5)	33 (30.3)
ANCA type, n (%)			
Anti-MPO+	17 (47.2)	39 (53.4)	56 (51.4)
Anti-PR3+	17 (47.2)	33 (45.2)	50 (45.9)
Both anti-MPO+ and anti-PR3+	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
ANCA equivocal	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.9)
ANCA negative	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
Background treatment, n (%)			
Rituximab	15 (41.7)	37 (50.7)	52 (47.7)
Cyclophosphamide	21 (58.3)	36 (49.3)	57 (52.3)
Type of ANCA-associated vasculitis, n (%)			
Granulomatosis with polyangiitis	19 (52.8)	43 (58.9)	62 (56.9)
Microscopic polyangiitis	13 (36.1)	26 (35.6)	39 (35.8)
Renal limited vasculitis	3 (8.3)	4 (5.5)	7 (6.4)
Other	1 (2.8)	0 (0)	1 (0.9)

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; MPO-myeloperoxidase; PR3=proteinase 3; SD=standard deviation.
(Source: ISS Table 1.1 and ISS Table 2)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の概要

第 I 相試験の安全性の結果の要約を試験ごとに ISS Section 4.7 に示した。第 I 相試験では、QT/QTc 試験のプラセボ群で 1 件の重篤な有害事象が認められたことを除き、重篤な有害事象又は有害事象による中止は認められなかった。すべての安全性の結果の詳細は、個々の治験総括報告書に示した。

非対照試験及び他の適応症を対象とした試験の安全性の結果の要約は、ISS Section 4.8 に示した。

以下の項では、ANCA 関連血管炎患者を対象とした比較対照試験の安全性の結果を示した。

2.7.4.2.1.1 第 III 相試験の有害事象の概要

第 III 相試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.1-1 に示した。CCX168 群では 164 例（98.8%）に計 1779 件の TEAE が認められた（表 2.7.4.2.2.2.1-1）。治験担当医師が判断した最も高い重症度の内訳は、軽度 33 例（19.9%）、中等度 82 例（49.4%）、高度 39 例（23.5%）、生命を脅かすもの 8 例（4.8%）及び死亡 2 例（1.2%）であった。死亡に至った TEAE の詳細は、2.7.4.2.4 に示した。

プレドニゾン群では 161 例（98.2%）に計 2139 件の TEAE が認められた（表 2.7.4.2.2.2.1-1）。TEAE の発現件数は CCX168 群よりも 20.2%高かった。治験担当医師が判断した最も高い重症度の内訳は、軽度 34 例（20.7%）、中等度 68 例（41.5%）、高度 41 例（25.0%）、生命を脅かすもの 14 例（8.5%）及び死亡 4 例（2.4%）であった。死亡に至った TEAE の詳細は、2.7.4.2.4 に示した。

生命を脅かす TEAE は、プレドニゾン群で 14 例（8.5%）、CCX168 で 8 例（4.8%）に認められた。生命を脅かすリンパ球減少症は、プレドニゾン群では 4 例に認められたのに対し、CCX168 群では認められなかった。生命を脅かす心筋梗塞は、プレドニゾン群では 2 例、CCX168 群では 1 例に認められた。生命を脅かす感染症は、プレドニゾン群では 2 例、CCX168 群では 1 例に認められた。生命を脅かす ANCA 関連血管炎関連の事象は、いずれの投与群でも 3 例に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.2.1, Listing 16.2.7.1）。すべての重篤な有害事象の詳細は、2.7.4.2.5 に示した。

試験期間中に、CCX168 群で 2 例（1.2%）、プレドニゾン群で 4 例（2.4%）、計 6 例が死亡した（2.7.4.2.4）。スクリーニング期間には 1 例が死亡した。CCX168 群 2 例の死亡の原因は、多発血管炎を伴う肉芽腫症（報告事象名：severe worsening of morbus Wegener）が 1 例、肺炎（報告事象名：bronchopneumonia）が 1 例であった。2 例とも死亡時に CCX168 を投与されていなかった。プレドニゾン群 4 例の死亡の原因は、下痢、嘔吐及び真菌感染（報告事象名：generalized fungal infection [fungal sepsis]）が 1 例、感染性胸水（報告事象名：pleural empyema）が 1 例、死亡（原因不明、剖検未実施）が 1 例、急性心筋梗塞（報告事象名：acute ST elevation myocardial infarction with cardiogenic shock）が 1 例であった。すべての死亡の詳細は 2.7.4.2.4 に示し、経過の詳細は、CSR CL010_168 14.3.3 に示した。

表 2.7.4.2.1.1-1　第 III 相試験の TEAE の発現割合 – Safety Population

Category	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
Treatment-emergent adverse event	161 (98.2)	164 (98.8)
Maximum severity of TEAE		
Mild	34 (20.7)	33 (19.9)
Moderate	68 (41.5)	82 (49.4)
Severe	41 (25.0)	39 (23.5)
Life-threatening	14 (8.5)	8 (4.8)
Death	4 (2.4)	2 (1.2)
Serious TEAE	74 (45.1)	70 (42.2)
TEAEs leading to study medication discontinuation	28 (17.1)	27 (16.3)

N=number of subjects randomized to treatment group in the Safety Population; n=number of subjects in specified category; TEAE=treatment-emergent adverse event.
(Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1)

2.7.4.2.1.2 第 II 相試験の有害事象の概要

第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験を併合した有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.2-1 に示した。なお、第 II 相試験の有害事象については、CCX168 群の被験者数はプレドニゾン群の約 2 倍であること、第 II 相試験の被験者数は第 III 相試験よりもはるかに少なかったこと、第 II 相用量評価試験の CCX168 群の被験者には高用量のプレドニゾンを投与していたことを考慮する必要がある。

TEAE を 1 件以上認めた被験者の割合は、プレドニゾン群で 94.4%、CCX168 群で 94.5%、であり同程度であった。いずれの投与群でも TEAE の最大の重症度は軽度又は中等度が大多数であった。治験担当医師による重症度の評価は、高度がプレドニゾン群で 11.4%、CCX168 群で 16.4%であり、生命を脅かすものがプレドニゾン群で 0 例、CCX168 群で 2.7%（2 例）であった。試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、いずれの投与群でも 11%であった。

重篤な有害事象はプレドニゾン群で 8 例（22.2%）13 件、CCX168 群で 24 例（32.9%）34 件認められた。重篤な有害事象の発現割合はプレドニゾン群と比較して、CCX168 群で高かった。CCX168 群で重篤な有害事象の発現割合が 2%以上高かった SOC は、血管障害及び臨床検査のみであった。第 II 相試験の重篤な有害事象の詳細は、ISS Section 4.4.2.2 に示した。

試験期間中に死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.4.2.1.2-1　第 II 相試験の TEAE の発現割合 – Safety Population

Category	Prednisone (N=36) n (%)	Avacopan (N=73) n (%)
Treatment-emergent adverse event	34 (94.4)	69 (94.5)
Maximum severity of TEAE		
Mild	15 (41.7)	21 (28.8)
Moderate	15 (41.7)	34 (46.6)
Severe	4 (11.1)	12 (16.4)
Life-threatening	0 (0)	2 (2.7)
Death	0 (0)	0 (0)
Serious TEAE	8 (22.2)	24 (32.9)
TEAEs leading to study medication discontinuation	4 (11.1)	8 (11.0)

N=number of subjects randomized to treatment group in the Safety Population; n=number of subjects in specified category; TEAE=treatment-emergent adverse event.
(Source: ISS Table 4)

2.7.4.2.2 有害事象の表示

2.7.4.2.2.1 器官別大分類（SOC）別の TEAE

2.7.4.2.2.1.1 第 III 相試験における SOC 別の TEAE

SOC 別の TEAE の発現割合を表 2.7.4.2.2.1.1-1 に示した。TEAE の発現割合が最も高かった SOC は、両投与群とも感染および寄生虫症であった。感染および寄生虫症の TEAE 発現割合は、プレドニゾン群（75.6%）と比較して、CCX168 群（68.1%）で低かった。

投与群間の発現割合の差が 5%以上であり、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が高かった SOC は、胃腸障害のみであった。胃腸障害は、CCX168 群で 101 例（60.8%）223 件、プレドニゾン群で 83 例（50.6%）220 件認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.1.2.1.1）。悪心及び嘔吐の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で高かった。口腔内潰瘍形成は、CCX168 群で 8 例（4.8%）、プレドニゾン群で 4 例（2.4%）に認められた（2.7.4.2.3）。胃腸障害に関連する他の事象は、両投与群間で同程度に認められた。胃腸障害に関連する重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.1）。

投与群間の発現割合の差が 5%以上であり、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が低かった SOC は、感染症および寄生虫症（前述）、一般・全身障害および投与部位の状態、皮膚および皮下組織障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、血液およびリンパ系障害、傷害、中毒および処置合併症、精神障害、免疫系障害、眼障害、良性、悪性および詳細不明の新生物、並びに内分泌障害であった（表 2.7.4.2.2.1.1-1）。

投与群間の発現割合の差が 5%未満であり、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が 2%以上高かった SOC は、肝胆道系障害、心臓障害、耳および迷路障害であった（表 2.7.4.2.2.1.1-1）。肝胆道系障害の詳細は、2.7.4.2.7.2 に示した。心臓障害の SOC では、特定の心事象が多く発現することはなかった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.1）。CCX168 群では、2 例に狭心症及び心不全の重篤な有害事象がそれぞれ認められた（2.7.4.2.5.2）。耳および迷路障害の SOC では、耳痛が CCX168 群で 4 例（2.4%）に認められたのに対し、プレドニゾン群では認められなかった。耳痛は、中等度であった 1 件（被験者 [redacted]）を除き、他のすべての TEAE は軽度であった。これらの TEAE に対して治験薬に対する処置は取られず、治験担当医

師により治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判定された。耳鳴は、CCX168 群で 4 例（2.4%）に認められたのに対し、プレドニゾン群では 2 例（1.2%）に認められた。耳鳴はすべて軽度であり、治験薬に対する処置は取られず、CCX168 群の 1 例（被験者 [redacted]）を除いて、治験担当医師により治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。これらの事象はいずれも重篤なものではなかった。

表 2.7.4.2.2.1.1-1 第 III 相試験の SOC 別の TEAE – Safety Population

System Organ Class	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
感染症および寄生虫症	124 (75.6)	113 (68.1)
胃腸障害	83 (50.6)	101 (60.8)
筋骨格系および結合組織障害	93 (56.7)	92 (55.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	87 (53.0)	76 (45.8)
皮膚および皮下組織障害	85 (51.8)	73 (44.0)
神経系障害	73 (44.5)	71 (42.8)
臨床検査	67 (40.9)	69 (41.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	80 (48.8)	68 (41.0)
代謝および栄養障害	62 (37.8)	55 (33.1)
血管障害	48 (29.3)	48 (28.9)
血液およびリンパ系障害	54 (32.9)	45 (27.1)
傷害、中毒および処置合併症	48 (29.3)	37 (22.3)
精神障害	44 (26.8)	32 (19.3)
免疫系障害	41 (25.0)	30 (18.1)
腎および尿路障害	28 (17.1)	27 (16.3)
心臓障害	21 (12.8)	26 (15.7)
眼障害	43 (26.2)	25 (15.1)
耳および迷路障害	16 (9.8)	20 (12.0)
肝胆道系障害	3 (1.8)	10 (6.0)
生殖系および乳房障害	6 (3.7)	8 (4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物	16 (9.8)	6 (3.6)
内分泌障害	22 (13.4)	5 (3.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (0.6)
製品の問題	1 (0.6)	0 (0.0)

Note: System Organ Classes are ordered by decreasing frequency in the avacopan group.
N=number of subjects randomized to treatment group in the Safety Population; n=number of subjects in specified category
(Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.1.)

2.7.4.2.2.1.2 第 II 相試験における SOC 別の TEAE

第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験を併合した結果、CCX168 群で TEAE の発現割合が高かった SOC は、感染および寄生虫症（52.1%）及び胃腸障害（45.2%）であり（ISS Table 5.1）、第 III 相試験と一致していた（表 2.7.4.2.2.1.1-1）。感染症の詳細は、2.7.4.2.7.1 に示した。治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された TEAE は、SOC 及び基本語（PT）別に ISS Table 5.3 に、PT 別に ISS Table 7.3 に示した。これらの TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 41.7%であったのに対し、CCX168 群では 38.4%であった。CCX168 群（73 例）とプレドニゾン群（36 例）には被験者数の差があるが、SOC 別の有害事象プロファイルは第 III 相試験とおおむね一致していた。

第 II 相試験で認められたすべての TEAE の一覧は、ISS Table 5.6 に示した。

2.7.4.2.2.2 PT 別の TEAE

2.7.4.2.2.2.1 第 III 相試験における PT 別の TEAE

いずれかの投与群で被験者の 5%以上に認められた TEAE を表 2.7.4.2.2.2.1-1 に示した。

TEAE は、プレドニゾン群で 161 例（98.2%）2139 件、CCX168 群で 164 例（98.8%）1779 件認められ、TEAE の発現件数は CCX168 群と比較してプレドニゾン群で 20%高かった。

CCX168 群で高頻度に認められた TEAE は、悪心、末梢性浮腫及び頭痛であった。発現割合が 5%以上で、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が 2%より高かった TEAE は、悪心、頭痛、嘔吐及び発疹であった。悪心及び嘔吐は主にシクロホスファミド層（シクロホスファミドの基礎治療を受けた被験者）で報告された（CL010_168 Table 14.3.1.2.1.2）。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった他のすべての TEAE は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で発現割合が高かったか、又は両投与群で同程度であった。

CCX168 群と比較してプレドニゾン群で発現割合が 2%以上高かった TEAE は、末梢性浮腫、関節痛、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎（血管炎の悪化）、鼻咽頭炎、筋痙縮、背部痛、筋肉痛、発熱、鼻出血、貧血、不眠症、高コレステロール血症、尿路感染、脱毛症、リンパ球減少症、口腔咽頭痛、気管支炎、消化不良、クッシング様症状、振戦及び体重増加であった。一部の事象はグルココルチコイドの投与に関連している可能性が高いと考えられる（2.7.4.2.8.1）。

抗好中球細胞質抗体陽性血管炎（血管炎の悪化）は、CCX168 群（26 例（15.7%）30 件）と比較してプレドニゾン群（34 例（20.7%）46 件）で多く認められており、有効性の結果を裏付ける結果であった。

表 2.7.4.2.2.2.1-1 第 III 相試験のいずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた PT 別の TEAE – Safety Population

Preferred Term	Prednisone (N=164)		Avacopan (N=166)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any Treatment-Emergent Adverse Event	161 (98.2)	2139	164 (98.8)	1779
悪心	34 (20.7)	46	39 (23.5)	54
末梢性浮腫	40 (24.4)	56	35 (21.1)	39
頭痛	23 (14.0)	30	34 (20.5)	43
関節痛	36 (22.0)	48	31 (18.7)	42
高血圧	29 (17.7)	31	30 (18.1)	36
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	34 (20.7)	46	26 (15.7)	30
咳嗽	26 (15.9)	29	26 (15.7)	31
下痢	24 (14.6)	31	25 (15.1)	33
鼻咽頭炎	30 (18.3)	46	25 (15.1)	38
嘔吐	21 (12.8)	27	25 (15.1)	29
上気道感染	24 (14.6)	33	24 (14.5)	28
発疹	13 (7.9)	17	19 (11.4)	26
筋痙縮	37 (22.6)	47	18 (10.8)	23
疲労	15 (9.1)	15	17 (10.2)	19
背部痛	22 (13.4)	22	16 (9.6)	16
筋肉痛	22 (13.4)	25	16 (9.6)	17
発熱	19 (11.6)	25	15 (9.0)	18

Preferred Term	Prednisone (N=164)		Avacopan (N=166)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
鼻出血	21 (12.8)	30	14 (8.4)	21
貧血	18 (11.0)	19	13 (7.8)	13
不眠症	25 (15.2)	27	13 (7.8)	13
四肢痛	13 (7.9)	13	13 (7.8)	13
高コレステロール血症	20 (12.2)	21	12 (7.2)	13
白血球減少症	14 (8.5)	20	12 (7.2)	15
尿路感染	23 (14.0)	33	12 (7.2)	19
上腹部痛	10 (6.1)	13	11 (6.6)	12
便秘	11 (6.7)	11	11 (6.6)	11
浮動性めまい	10 (6.1)	10	11 (6.6)	14
肺炎	11 (6.7)	11	11 (6.6)	12
血中クレアチニン増加	8 (4.9)	10	10 (6.0)	10
そう痒症	10 (6.1)	11	10 (6.0)	15
副鼻腔炎	12 (7.3)	12	10 (6.0)	10
錯感覚	7 (4.3)	8	9 (5.4)	10
呼吸困難	11 (6.7)	14	8 (4.8)	11
脱毛症	12 (7.3)	12	7 (4.2)	7
内出血発生の増加傾向	10 (6.1)	11	7 (4.2)	7
リンパ球減少症	18 (11.0)	27	6 (3.6)	7
口腔咽頭痛	12 (7.3)	12	6 (3.6)	7
気管支炎	10 (6.1)	11	5 (3.0)	7
消化不良	10 (6.1)	12	5 (3.0)	6
クッシング様症状	9 (5.5)	9	3 (1.8)	3
振戦	10 (6.1)	11	2 (1.2)	2
体重増加	17 (10.4)	19	1 (0.6)	1

N=number of subjects randomized to treatment group in the Safety Population; n=number of subjects in specified category or number of events.
Note: Ordered by decreasing frequency in the avacopan group.
(Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.2)

2.7.4.2.2.2.2 第 II 相試験おける PT 別の TEAE

TEAE はプレドニゾン群の 34 例（94.4%）、CCX168 群の 69 例（94.5%）に認められた。最も多く認められた TEAE は悪心であり、プレドニゾン群で 7 例（19.4%）、CCX168 群で 16 例（21.9%）に認められた（ISS Table 7.1）。いずれかの投与群で発現割合が 10%以上で、プレドニゾン群と比べ CCX168 群で発現割合が 2%以上高かった TEAE は、悪心、高血圧、鼻咽頭炎、嘔吐、関節痛及び下痢であった。いずれかの投与群で発現割合が 10%以上で、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で発現割合が 2%以上高かった TEAE は、疲労、便秘、咳嗽、背部痛及び筋痙縮であった。

2.7.4.2.2.3 因果関係別の TEAE

第 III 相試験における、SOC 別の治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合を表 2.7.4.2.2.3-1 に、いずれかの投与群で被験者の 3%以上に認められた治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE を表 2.7.4.2.2.3-2 に示した。

TEAE の発現割合が最も高かった SOC は、両投与群とも感染および寄生虫症であった。感

染症および寄生虫症の TEAE 発現割合は、プレドニゾン群で 32.9%、CCX168 群で 30.7%であった。投与群間の発現割合の差が 5%以上であった SOC はなかった。投与群間の発現割合の差が 5%未満であり、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が 2%以上高かった SOC は、胃腸障害、臨床検査、神経系障害、肝胆道系障害、耳および迷路障害であった。

表 2.7.4.2.2.3-1　第 III 相試験の SOC 別の治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE – Safety Population

Subjects	Overall			
Group	Prednisone		Avacopan	
Primary SOC	n	%	n	%
N	164	---	166	---
Total	103	62.8	100	60.2
感染症および寄生虫症	54	32.9	51	30.7
胃腸障害	24	14.6	30	18.1
臨床検査	20	12.2	28	16.9
皮膚および皮下組織障害	24	14.6	23	13.9
神経系障害	15	9.1	22	13.3
筋骨格系および結合組織障害	18	11.0	16	9.6
血液およびリンパ系障害	20	12.2	13	7.8
一般・全身障害および投与部位の状態	13	7.9	11	6.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	7.3	11	6.6
代謝および栄養障害	14	8.5	9	5.4
血管障害	8	4.9	7	4.2
肝胆道系障害	0	0.0	6	3.6
耳および迷路障害	0	0.0	5	3.0
免疫系障害	2	1.2	5	3.0
精神障害	13	7.9	5	3.0
心臓障害	2	1.2	4	2.4
腎および尿路障害	2	1.2	3	1.8
眼障害	3	1.8	2	1.2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	1.8	2	1.2
傷害、中毒および処置合併症	2	1.2	1	0.6
内分泌障害	3	1.8	0	0.0
生殖系および乳房障害	2	1.2	0	0.0

SOC=System Organ Class; %=100*n/N.
(Source: CSR CL010_168 日本人追加解析 Table 4.3.2-5)

治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、プレドニゾン群で 103 例（62.8%）380 件、CCX168 群で 100 例（60.2%）341 件認められた。CCX168 群で高頻度に認められた治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、悪心、頭痛及び上気道感染であった。発現割合が 3%以上で、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が 2%より高かった治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、悪心、頭痛、浮動性めまいであった。CCX168 群と比較してプレドニゾン群で発現割合が 2%以上高かった治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、リンパ球減少症、尿路感染、不眠症、高コレステロール血症、筋痙縮、末梢性浮腫及び振戦であった。

表 2.7.4.2.2.3-2　第 III 相試験のいずれかの投与群で 3%以上の被験者に認められた PT 別の治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE – Safety Population

Subjects	Overall			
Group	Prednisone		Avacopan	
PT	n	%	n	%
N	164	---	166	---
Total	103	62.8	100	60.2
悪心	1	0.6	11	6.6
上気道感染	8	4.9	10	6.0
頭痛	3	1.8	10	6.0
嘔吐	7	4.3	7	4.2
関節痛	7	4.3	7	4.2
下痢	6	3.7	7	4.2
鼻咽頭炎	7	4.3	6	3.6
上腹部痛	3	1.8	5	3.0
浮動性めまい	1	0.6	5	3.0
尿路感染	10	6.1	4	2.4
リンパ球減少症	9	5.5	4	2.4
白血球減少症	5	3.0	4	2.4
高血圧	5	3.0	4	2.4
不眠症	7	4.3	3	1.8
肺炎	5	3.0	3	1.8
筋痙縮	7	4.3	2	1.2
高コレステロール血症	7	4.3	2	1.2
末梢性浮腫	6	3.7	2	1.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	3.0	2	1.2
振戦	5	3.0	0	0.0

PT=Preferred Term; %=100*n/N.
(Source: CSR CL010_168 日本人追加解析 Table 4.3.2-6)

第 II 相試験の治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、表 2.7.6.7.2.4.1-2 及び表 2.7.6.8.2.4.1-2 に示した。

2.7.4.2.2.4 発現時期別の TEAE

第 III 相試験における、各投与群で Overall の発現割合が 5%以上の発現時期別の TEAE をプレドニゾン群は表 2.7.4.2.2.4-1 に、CCX168 群は表 2.7.4.2.2.4-2 に示した。

Day 1～Day 85、Day 86～Day 169、Day 170～Day 253、Day 254～Day 337、Day 338 以降におけるにおける TEAE の発現割合は、プレドニゾン群でそれぞれ 95.1%、80.0%、77.1%、61.7%、62.7%、CCX168 群でそれぞれ 92.8%、73.1%、60.9%、60.8%、49.0%であった。

両投与群で、発現時期別の TEAE 発現状況に大きな違いはなく、投与開始後早期（Day 1～Day 85）を含む特定の時期で高頻度に発現する事象はなかった。また、死亡に至った TEAE、その他重篤な有害事象及び試験治療中止に至った TEAE も、両投与群で、発現時期別の TEAE 発現状況に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.2.2.4-1　第 III 相試験におけるプレドニゾン群の発現時期別の TEAE

Time to onset (days)	Overall		≥1 to ≤85		≥86 to ≤169		≥170 to ≤253		≥254 to ≤337		≥338	
PT	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
N	164	---	164	---	160	---	157	---	154	---	153	---
Total	161	98.2	156	95.1	128	80.0	121	77.1	95	61.7	96	62.7
Results in death	4	2.4	1	0.6	2	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.7
Other serious event	72	43.9	37	22.6	33	20.6	16	10.2	14	9.1	11	7.2
Led to discontinuation of study medication (Avacopan/Placebo)	10	6.1	5	3.0	4	2.5	0	0.0	0	0.0	1	0.7
Overall で 5%以上に認められた TEAE												
末梢性浮腫	40	24.4	23	14.0	7	4.4	13	8.3	4	2.6	2	1.3
筋痙縮	37	22.6	32	19.5	1	0.6	2	1.3	2	1.3	3	2.0
関節痛	36	22.0	8	4.9	12	7.5	12	7.6	8	5.2	4	2.6
悪心	34	20.7	22	13.4	12	7.5	2	1.3	2	1.3	1	0.7
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	34	20.7	11	6.7	10	6.3	7	4.5	7	4.5	8	5.2
鼻咽頭炎	30	18.3	11	6.7	12	7.5	6	3.8	8	5.2	6	3.9
高血圧	29	17.7	17	10.4	9	5.6	2	1.3	1	0.6	1	0.7
咳嗽	26	15.9	11	6.7	7	4.4	2	1.3	4	2.6	5	3.3
不眠症	25	15.2	19	11.6	5	3.1	2	1.3	0	0.0	1	0.7
上気道感染	24	14.6	7	4.3	5	3.1	7	4.5	6	3.9	8	5.2
下痢	24	14.6	13	7.9	8	5.0	3	1.9	2	1.3	4	2.6
尿路感染	23	14.0	6	3.7	8	5.0	5	3.2	4	2.6	6	3.9
頭痛	23	14.0	11	6.7	8	5.0	3	1.9	4	2.6	2	1.3
背部痛	22	13.4	7	4.3	3	1.9	3	1.9	5	3.2	4	2.6
筋肉痛	22	13.4	6	3.7	6	3.8	6	3.8	2	1.3	5	3.3
嘔吐	21	12.8	8	4.9	4	2.5	5	3.2	2	1.3	3	2.0
鼻出血	21	12.8	16	9.8	4	2.5	3	1.9	1	0.6	1	0.7
高コレステロール血症	20	12.2	13	7.9	5	3.1	2	1.3	0	0.0	0	0.0
発熱	19	11.6	8	4.9	6	3.8	3	1.9	2	1.3	3	2.0
貧血	18	11.0	9	5.5	5	3.1	1	0.6	2	1.3	2	1.3
リンパ球減少症	18	11.0	12	7.3	8	5.0	1	0.6	3	1.9	1	0.7
体重増加	17	10.4	10	6.1	3	1.9	3	1.9	2	1.3	0	0.0
疲労	15	9.1	6	3.7	4	2.5	1	0.6	1	0.6	3	2.0
白血球減少症	14	8.5	5	3.0	5	3.1	3	1.9	3	1.9	2	1.3
四肢痛	13	7.9	3	1.8	3	1.9	2	1.3	2	1.3	3	2.0
発疹	13	7.9	6	3.7	4	2.5	3	1.9	0	0.0	1	0.7
副鼻腔炎	12	7.3	3	1.8	3	1.9	2	1.3	3	1.9	1	0.7
脱毛症	12	7.3	4	2.4	7	4.4	0	0.0	0	0.0	1	0.7
口腔咽頭痛	12	7.3	7	4.3	1	0.6	1	0.6	3	1.9	0	0.0
肺炎	11	6.7	4	2.4	1	0.6	2	1.3	0	0.0	4	2.6
便秘	11	6.7	8	4.9	1	0.6	1	0.6	0	0.0	1	0.7
呼吸困難	11	6.7	8	4.9	1	0.6	3	1.9	2	1.3	0	0.0
気管支炎	10	6.1	4	2.4	3	1.9	1	0.6	1	0.6	1	0.7
そう痒症	10	6.1	4	2.4	2	1.3	5	3.2	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	10	6.1	7	4.3	2	1.3	2	1.3	2	1.3	0	0.0
消化不良	10	6.1	5	3.0	1	0.6	3	1.9	1	0.6	1	0.7
浮動性めまい	10	6.1	8	4.9	0	0.0	1	0.6	1	0.6	0	0.0
振戦	10	6.1	10	6.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内出血発生の増加傾向	10	6.1	5	3.0	4	2.5	1	0.6	0	0.0	1	0.7
クッシング様症状	9	5.5	8	4.9	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

PT=Preferred Term; %=100*n/N.
(Source: CSR CL010_168 日本人追加解析 Table 4.3.3-1)

表 2.7.4.2.2.4-2　第 III 相試験における CCX168 群の発現時期別の TEAE

Time to onset (days)	Overall		≥1 to ≤85		≥86 to ≤169		≥170 to ≤253		≥254 to ≤337		≥338	
PT	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
N	166	---	166	---	160	---	156	---	153	---	151	---
Total	164	98.8	154	92.8	117	73.1	95	60.9	93	60.8	74	49.0
Results in death	2	1.2	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	0.7	0	0.0
Other serious event	69	41.6	42	25.3	16	10.0	7	4.5	12	7.8	10	6.6
Led to discontinuation of study medication (Avacopan/Placebo)	16	9.6	10	6.0	5	3.1	0	0.0	1	0.7	0	0.0
Overall で 5%以上に認められた TEAE												
悪心	39	23.5	31	18.7	4	2.5	4	2.6	4	2.6	5	3.3
末梢性浮腫	35	21.1	20	12.0	8	5.0	5	3.2	3	2.0	2	1.3
頭痛	34	20.5	26	15.7	5	3.1	3	1.9	5	3.3	0	0.0
関節痛	31	18.7	13	7.8	10	6.3	3	1.9	3	2.0	4	2.6
高血圧	30	18.1	13	7.8	7	4.4	7	4.5	5	3.3	3	2.0
咳嗽	26	15.7	10	6.0	7	4.4	4	2.6	2	1.3	7	4.6
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	26	15.7	13	7.8	5	3.1	1	0.6	6	3.9	2	1.3
鼻咽頭炎	25	15.1	6	3.6	9	5.6	6	3.8	5	3.3	7	4.6
下痢	25	15.1	14	8.4	7	4.4	4	2.6	3	2.0	2	1.3
嘔吐	25	15.1	15	9.0	5	3.1	3	1.9	2	1.3	2	1.3
上気道感染	24	14.5	8	4.8	7	4.4	5	3.2	4	2.6	3	2.0
発疹	19	11.4	9	5.4	5	3.1	3	1.9	2	1.3	2	1.3
筋痙縮	18	10.8	15	9.0	1	0.6	1	0.6	1	0.7	1	0.7
疲労	17	10.2	14	8.4	1	0.6	1	0.6	1	0.7	1	0.7
背部痛	16	9.6	7	4.2	4	2.5	1	0.6	2	1.3	2	1.3
筋肉痛	16	9.6	7	4.2	3	1.9	2	1.3	1	0.7	4	2.6
発熱	15	9.0	11	6.6	3	1.9	3	1.9	1	0.7	0	0.0
鼻出血	14	8.4	7	4.2	3	1.9	1	0.6	5	3.3	3	2.0
四肢痛	13	7.8	5	3.0	1	0.6	3	1.9	1	0.7	3	2.0
貧血	13	7.8	8	4.8	1	0.6	2	1.3	1	0.7	1	0.7
不眠症	13	7.8	7	4.2	4	2.5	1	0.6	0	0.0	1	0.7
尿路感染	12	7.2	7	4.2	2	1.3	2	1.3	4	2.6	3	2.0
高コレステロール血症	12	7.2	7	4.2	4	2.5	2	1.3	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	12	7.2	9	5.4	3	1.9	0	0.0	2	1.3	0	0.0
肺炎	11	6.6	5	3.0	2	1.3	0	0.0	3	2.0	2	1.3
上腹部痛	11	6.6	7	4.2	1	0.6	1	0.6	2	1.3	0	0.0
便秘	11	6.6	10	6.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7
浮動性めまい	11	6.6	6	3.6	4	2.5	1	0.6	1	0.7	1	0.7
副鼻腔炎	10	6.0	3	1.8	2	1.3	3	1.9	2	1.3	0	0.0
そう痒症	10	6.0	7	4.2	4	2.5	0	0.0	1	0.7	1	0.7
血中クレアチニン増加	10	6.0	7	4.2	2	1.3	0	0.0	1	0.7	0	0.0
錯感覚	9	5.4	7	4.2	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	0.7

PT=Preferred Term; %=100*n/N.
(Source: CSR CL010_168 日本人追加解析 Table 4.3.3-1)

2.7.4.2.3 申請者が定義する副作用

CCX168 の副作用を第 III 相試験結果に基づき特定した。なお、第 II 相試験も小規模ではあったが、特定の際に考慮した。

副作用を特定するために、以下の点を考慮した。

- プレドニゾン群と比較した事象の発現割合又はイベント発生率
- 作用機序に基づく妥当性

- 個々の症例の臨床所見
- 観察された効果の強さと大きさの統計学的評価
- 用法・用量の関連性（大多数の被験者が CCX168 30 mg1 日 2 回投与であり、少数の被験者（13 例）でのみ CCX168 10 mg1 日 2 回投与であったことから（第 II 相用量評価試験）限定的である）
- 事象の重症度
- 試験間の所見の一貫性
- 類似事象の所見の一貫性
- 類似化合物からの所見の一貫性（CCX168 の類似化合物がないため限定的である）
- 臨床的意義

申請者が定義する副作用の特定を目的として、すべての TEAE を以下のように段階的に見直した。

(1) CCX168 群で発現割合が 5%以上であり、プレドニゾン群と比較して CCX168 群の発現割合が 2%以上高いすべての有害事象を特定し、申請者が定義する副作用かどうかを検討した。プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が 2%以上高い SOC も、TEAE と併せて検討した。
(2) CCX168 群で発現割合は 5%未満だが、プレドニゾン群と比較して 2%以上高いすべての有害事象を検討した。
(3) プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が 1%以上高いすべての重篤な有害事象を検討した。
(4) CCX168 群で 1 例以上に発現した稀又は予期しない事象を特定するため、すべての PT を検討した。
(5) 事前に規定したすべての注目すべき有害事象（感染症、肝機能検査値異常、白血球数減少（好中球減少症及びリンパ球減少症）及び過敏症／血管浮腫）を検討した。

安全性の所見を十分に把握し、安全性シグナルがないことを示すため、個々の PT を臨床的な見地に基づいてグループ化した。グループ化についてはあらかじめ規定しておらず、ISS で定義した。

本検討の結果から特定した副作用を表 2.7.4.2.3-1 に示した。CCX168 群で 5%以上に発現し、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が 2%以上高かった副作用は、悪心、嘔吐及び頭痛であった。その他の副作用として、肝機能検査値異常、血管浮腫及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が特定された。

表 2.7.4.2.3-1　　第 III 相試験における申請者が定義する副作用の発現割合

Preferred Term	Prednisone (N=164) n (%)	Avacopan (N=166) n (%)
悪心	34 (20.7)	39 (23.5)
嘔吐	21 (12.8)	25 (15.1)
頭痛	23 (14.0)	34 (20.5)
肝機能検査値異常*	19 (11.6)	22 (13.3)
血管浮腫	0	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	6 (3.6)

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; N=number of subjects randomized to treatment group in the Safety Population; n=number of subjects in specified category
* The adverse reaction includes the frequency of reports of TEAEs (regardless of the causal relationship) of hepatic enzyme increased, hepatic function abnormal, alanine aminotransferase increased, blood bilirubin increased, liver function test increased, aspartate aminotransferase increased, transaminases increased, drug-induced liver injury, hepatitis cholestatic, hepatocellular injury, and liver function test abnormal.
(Source: CSR CL010_168 Table 29 and Table 14.3.1.1.2)

申請者が定義する副作用の特定につながった検討結果を以下に示した。

SOC 別に TEAE の発現割合を検討したところ、第 III 相試験では、胃腸障害の発現割合が、プレドニゾン群（50.6%）と比較して CCX168 群（60.8%）で高かった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.1）。悪心（CCX168 群で 23.5%、プレドニゾン群で 20.7%、以下同順）、嘔吐（15.1%、12.8%）及び口腔内潰瘍形成（4.8%、2.4%）の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で 2%以上高かった。第 II 相試験では、悪心及び嘔吐の発現割合は第 III 相試験と一致していたが、口腔内潰瘍形成は認められなかった（ISS Table 5.1）。

悪心及び嘔吐は、リツキシマブ層と比較してシクロホスファミド層でより高頻度に認められた（ISS Table 6.5.1）。リツキシマブ層の悪心及び嘔吐の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で高かった。CCX168 群では、悪心の大多数は重篤ではなく（1 例のみ重篤）、嘔吐はいずれも重篤ではなかった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.1）。また、悪心及び嘔吐により試験治療中止に至ったのは 1 例（被験者 [redacted]）のみであった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.2）。

口腔内潰瘍形成の個々の事象を検討したところ、重篤な事象はなく、すべて軽度であり、8 件中 3 件では、発現時に CCX168 は投与しておらず、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。また、作用機序からは口腔内潰瘍形成と CCX168 の関連は考えられない。一方、シクロホスファミド、リツキシマブ及びグルココルチコイドとは関連が知られている。

これらの解析に基づき、非重篤な悪心及び嘔吐は CCX168 の副作用であると判断されたが、口腔内潰瘍形成は副作用とは判断されなかった。

第 III 相試験において、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が 2%以上高かったその他の TEAE は、頭痛（CCX168 群で 20.5%、プレドニゾン群で 14.0%、以下同順）、発疹（11.4%、7.9%）、白血球数減少（4.8%、1.2%）、C-反応性蛋白増加（4.2%、0.6%）、多発血管炎を伴う肉芽腫症（4.2%、1.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.6%、0.6%）、関節炎（3.0%、0.6%）、胃腸炎（3.0%、0.6%）、リパーゼ増加（3.0%、0.6%）、心不全（2.4%、0.0%）、蜂巣炎（2.4%、0.0%）及び耳痛（2.4%、0.0%）であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.2）。

これらの事象のうち、発疹、C-反応性蛋白増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、第 II 相試験でもプレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が 2%以上高かった（ISS Table 7.1）。

第 III 相試験において、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が 2%以上高かったその他の TEAE の考察を以下に示した。

1) 頭痛

第 II 相試験における頭痛の発現割合は、CCX168 群で 13.7%、プレドニゾン群で 13.9%であり、両投与群で同程度であった。しかし、第 III 相試験では被験者数が多いこと、治療期間が長いこと、さらに第 III 相試験における頭痛の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で 5%以上高いことから（CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.1）、頭痛は CCX168 の副作用であると判断した。

2) 発疹

発疹を意味する PT が多くあるため、MedDRA 標準検索式（SMQ）から、過敏症の皮膚発疹を意味するすべての事象名を合わせて解析を実施した。その結果、第 II 相試験と第 III 相試験を併合した発疹の発現割合は、CCX168 群で 21.5%、プレドニゾン群で 22.7%であった（ISS Table 17.1）。したがって、発疹は CCX168 の副作用とは判断しなかった。

3) 白血球数減少

白血球数減少は注目すべき有害事象としていた。好中球減少症及びリンパ球減少症を含む白血球数減少の発現割合から、CCX168 の投与により発現リスクは増加しないと考えられた（2.7.4.2.7.3）。

4) C-反応性蛋白増加

C-反応性蛋白増加は炎症の非特異的マーカーである。第 III 相試験では、ベースライン時に C-反応性蛋白は測定していないことから、C-反応性蛋白増加の報告は偶発的な所見に基づいている。ANCA 関連血管炎は高度な炎症性疾患であるため、ほとんどの被験者ではベースライン時から C-反応性蛋白値が上昇していることが予想される。C-反応性蛋白増加は CCX168 群の 7 例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）に認められた（CSR CL010_168 Listing 16.2.8.1.1）。7 例中 5 例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）では、ANCA 関連血管炎の活動性が依然として高い状態であった試験開始後 40 日以内に TEAE が発現した。7 例中 4 例は他の炎症性疾患（滑液包炎（被験者[redacted]）、リウマチ性多発筋痛（被験者[redacted]）、尿路感染（被験者[redacted]）、並びに胆石及び中足骨腫脹（被験者[redacted]））が同時に認められていた（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。これらの解析及び有効性の結果より、C-反応性蛋白増加は CCX168 の副作用とは判断しなかった。

5) 多発血管炎を伴う肉芽腫症

多発血管炎を伴う肉芽腫症は、ANCA 関連血管炎の疾患活動性を示す PT（抗好中球細胞質抗体陽性血管炎及び顕微鏡的多発血管炎を含む）の 1 つである。抗好中球細胞質抗体陽性血管炎は、CCX168 群（26 例（15.7%）30 件）と比較して、プレドニゾン群で（34 例（20.7%）46 件）より多く認められており（CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.2）、有効性の結果が裏付けられている。また、ANCA 関連血管炎の悪化の重篤な有害事象の発現割合は、CCX168 群（10.2%）

と比較してプレドニゾン群（14.0%）で高かった（2.7.4.2.5.2）。これらの所見及び有効性の結果を踏まえると、多発血管炎を伴う肉芽腫症はCCX168の副作用とは判断しなかった。

6) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加

血中クレアチンホスホキナーゼ増加の考察は2.7.4.2.8.2に示した。第II相試験と第III相試験の所見が一致していることから、血中クレアチンホスホキナーゼ増加はCCX168の副作用であると判断した。

7) 関節炎

関節炎（PT）は、関節炎を示すPT（変形性関節症及び変形性脊椎症を含む）の1つである。第III相試験では、関節炎（PT）がプレドニゾン群と比較してCCX168群でより多く認められたが、変形性関節症（PT）はプレドニゾン群でより多く認められた（プレドニゾン群で3.0%、CCX168群で1.2%、CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.1）。したがって、関節炎はCCX168の副作用とは判断しなかった。

8) 胃腸炎

胃腸炎（PT）は、プレドニゾン群と比較してCCX168群でより多く認められたが、下痢は同程度の発現割合であった（CCX168群で15.1%、プレドニゾン群で14.6%）。ウイルス性胃腸炎は、CCX168群では認められておらず、プレドニゾン群で2例に認められた（CL010_168 Table 14.3.1.1.1）。したがって、胃腸炎はCCX168の副作用とは判断しなかった。

9) リパーゼ増加

第III相試験ではリパーゼを頻繁に測定しており、血清リパーゼ値は両投与群で同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.2、Table 14.3.3.5及びTable 14.3.3.8）。リパーゼ増加の個々のTEAE（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）を認めた被験者では、血清リパーゼ値の上昇は軽度（基準値上限の2.5倍以下）であった。1例（被験者[redacted]）ではベースライン時のみ上昇が認められた。いずれの事象も他の有害事象とは関連していなかった（CSR CL010_168 Listing 16.2.8.1.1）。したがって、リパーゼ増加はCCX168の副作用とは判断しなかった。

10) 心不全

心不全（PT）は、CCX168群の4例（2.4%）に認められたが（CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.1）、ベースライン時の既往歴では、プレドニゾン群と比較してCCX168群の被験者で、うっ血性心不全、心不全、急性心不全又は慢性心不全の既往歴を有している割合が高かった（CCX168群で5例（3.0%）、プレドニゾン群で1例（0.6%）、CL010_168 Table 14.1.6.1 p.31）。心不全が認められた4例全例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）は、心血管病の既往歴を有していた（CSR CL010_168 Listing 16.2.4.2）。4例全例は回復し、試験を完了した（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。2件は重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.5.2）。重篤な主要心血管イベント（非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞及び心血管死亡と定義）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（CCX168群で1例（0.6%）、プレドニゾン群で3例（1.8%）、CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。また、心不全に伴い発現した考えられる末梢浮腫の発現割合は、CCX168群と比較して、プレドニゾン群で高かった（CCX168群で21.1%、プレドニゾン群で24.4%、CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.2）。QT/QTc評価試験の結果、CCX168が心臓電気生理学的に悪影響を及ぼすという所見は認められなかった。したが

って、心不全は CCX168 の副作用とは判断しなかった。

11) 蜂巣炎

蜂巣炎は、CCX168 群の 4 例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）に 4 件認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.1 及び Listing 16.2.7.1）。そのうち 2 件（被験者[redacted] 及び [redacted]）は、CCX168 が投与されていない追跡調査期に認められた（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。4 件すべてが軽度であり、4 件中 3 件は治験薬との因果関係が否定され、4 件すべてが回復した（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。プレドニゾン群では、蜂巣炎は認められていないが、膿瘍が 2 例（被験者[redacted] の皮下組織膿瘍、被験者[redacted] の乳房膿瘍）、シュードモナス性創感染が 1 例（被験者[redacted]）に認められた（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。また、感染症の発現割合は、プレドニゾン群と比較して、CCX168 群で低かった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.1）。したがって、蜂巣炎は CCX168 の副作用とは判断しなかった。

12) 耳痛

耳痛は、CCX168 群の 4 例（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.1.1.1）。個々の事象を検討した結果、被験者[redacted] の耳痛は中耳炎と関連している可能性があり、被験者[redacted] の耳痛は ANCA 関連血管炎の悪化と関連している可能性があることが示唆された（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。中耳炎、耳感染、真菌性耳感染、急性中耳炎、慢性中耳炎及び外耳炎の発現割合は、CCX168 群で 4.2%（166 例中 7 例、被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）、プレドニゾン群で 3.7%（164 例中 6 例、被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）であり、両投与群で同程度であった（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。したがって、耳痛は CCX168 の副作用とは判断しなかった。

重篤な有害事象の発現割合が、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で 1%以上高かった事象は肺炎、多発血管炎を伴う肉芽腫症、急性腎障害、狭心症、心不全、医療機器関連感染及び肝機能異常であった（表 2.7.4.2.5.2-1）。これらの事象の考察は 2.7.4.2.5.2、肝機能検査値異常の考察は 2.7.4.2.7.2 に示した。これらの事象を詳細に解析した結果、肝機能検査値異常は CCX168 の副作用と判断し、その他の事象は CCX168 の副作用とは判断しなかった。

注目すべき有害事象である感染症の考察は 2.7.4.2.7.1 に、肝機能検査値異常の考察は 2.7.4.2.7.2 に、白血球数減少の考察は 2.7.4.2.7.3 に、過敏症／血管浮腫の考察は 2.7.4.2.7.4 にそれぞれ示した。これらの事象を詳細に解析した結果、肝機能検査値異常及び血管浮腫は CCX168 の副作用と判断したが、感染症及び白血球数減少は CCX168 の副作用と判断しなかった。

以上より、悪心、嘔吐、頭痛、肝機能検査値異常、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血管浮腫は、ANCA 関連血管炎患者に対する CCX168 の副作用と判断した。

2.7.4.2.4 死亡

第 I 相試験及び第 II 相試験では死亡は認められなかった。第 III 相試験では 7 例が死亡し、そのうち 1 例はスクリーニング期に死亡した。治療期に死亡した 6 例の詳細を、表 2.7.4.2.4-1 に示した。死亡した 6 例のうち、2 例が CCX168 群、4 例がプレドニゾン群であった。

プレドニゾン群の 4 例で認められた死亡に至った TEAE（PT）は、(1) 下痢、嘔吐、真菌感染、(2) 感染性胸水、(3) 死亡（原因不明）、(4) 急性心筋梗塞であった。

CCX168 群の 2 例で認められた死亡に至った TEAE は、(1) 多発血管炎を伴う肉芽腫症、(2) 肺炎であった（CSR CL010_168 Table 14.3.2.3）。いずれの被験者も死亡より前に CCX168 の投与は中止されていた（被験者 [redacted] : Day 236 に中止、Day 315 に死亡、被験者 [redacted] : Day 50 に中止、Day 160 に死亡、CSR CL010_168 Table 14.1.2.2）。CCX168 の血漿中濃度は最終投与から 79 日時点で C_{max} の 5%未満となることが示唆されるため、これらの死亡は CCX168 の投与に関連している可能性は低いと考えられる（CMR_168_Pop_PK2）。

試験の最初の 20 週間（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与した期間）に死亡した被験者の詳細は、ISS Section 4.4.1.1 に示した。21 週時から試験終了時まで（プレドニゾン群にプレドニゾンが投与していない期間）に死亡した被験者の詳細は、ISS Section 4.4.1.2 に示した。CCX168 群の CCX168 投与時及びプレドニゾン群の CCX168 プラセボ投与時（CCX168 の約 90%が血漿中から除去される、CCX168 又はプラセボの最終投与から 56 日後まで）に死亡した被験者の詳細は、ISS Section 4.4.1.3 に示した。

すべての死亡した被験者の経過の詳細は、CSR CL010_168 Section 14.3.3 に示した。

表 2.7.4.2.4-1　　CCX168 の臨床試験で死亡した被験者の一覧

被験者番号	人種	性別	年齢	最終投与日	有害事象	有害事象発現日	死亡日	因果関係	処置
プレドニゾン群									
[redacted]	白人	女性	73	Day 16	下痢	Day 17	Day 34	関連があるかもしれない	治験薬休止
					嘔吐	Day 17		関連があるかもしれない	治験薬休止
					真菌感染	Day 24		関連があるかもしれない	治験薬中止
[redacted]	白人	男性	61	Day 94	感染性胸水	Day 108	Day 108	おそらく関連なし	該当なし
[redacted]	白人	男性	37	Day 319	死亡	Day 359	Day 359	おそらく関連なし	なし
[redacted]	白人	男性	68	Day 113	急性心筋梗塞	Day 111	Day 160	おそらく関連なし	治験薬中止
CCX168 群									
[redacted]	白人	男性	69	Day 236	多発血管炎を伴う肉芽腫症	Day 297	Day 315	おそらく関連なし	該当なし
[redacted]	白人	女性	70	Day 50	肺炎	Day 136	Day 160	おそらく関連なし	該当なし

(Source: CSR CL010 168 Table 14.3.2.3 and Table 14.1.2.2)

2.7.4.2.5 他の重篤な有害事象

第 I 相試験では、QT/QTc 試験のプラセボ群で認められた 1 件を除き、重篤な有害事象は認められなかった。第 III 相試験で認められた重篤な有害事象は 2.7.4.2.5.2 に、第 II 相試験で認められた重篤な有害事象は 2.7.4.2.5.3 に示した。また、第 II 相試験及び第 III 相試験での投与群別の重篤な有害事象の統合解析を 2.7.4.2.5.1 に示した。

2.7.4.2.5.1 第 II 相試験及び第 III 相試験における他の重篤な有害事象の統合解析

第 II 相試験及び第 III 相試験における、SOC 及び PT 別の重篤な有害事象の発現割合の統合

解析の結果を ISS Table 11.1 に示した。曝露で補正した重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 39.4%（200 例中 82 例）、CCX168 群で 39.9%（239 例中 94 例）であり、発現割合の差は 0.4%（95% CI −8.7, 9.5）であった。重篤な有害事象の SOC 別の分布は、第 III 相試験と同様であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.1）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、SOC 及び PT 別の重篤な有害事象を曝露で補正した初回発現率の要約を ISS Table 11.2 に示した。重篤な有害事象の初回発現率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 60.1、CCX168 群で 100 人年あたり 61.6 であり、初回発現率の差は 1.5（95% CI −16.5, 19.6）であった。重篤な有害事象の SOC 別の分布は、第 III 相試験と同様であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.1）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、SOC 及び PT 別の重篤な有害事象を曝露で補正したイベント発生率の要約を ISS Table 11.3 に示した。重篤な有害事象のイベント発生率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 91.5、CCX168 群で 100 人年あたり 70.7 であり、イベント発生率の差は−20.8（95% CI −38.3, −3.3）であった。CCX168 群と比較して、プレドニゾン群で重篤な有害事象のイベント発生率が高かった。重篤な有害事象の SOC 別の分布は、第 III 相試験と同様であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.1）。

2.7.4.2.5.2 第 III 相試験における他の重篤な有害事象

重篤な有害事象はプレドニゾン群で 74 例（45.1%）166 件、CCX168 群で 70 例（42.2%）116 件認められた（表 2.7.4.2.5.2-1）。SOC 及び PT 別の重篤な有害事象は、CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.1 に示した。最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は感染および寄生虫症であり、プレドニゾン群で 25 例（15.2%）、CCX168 群で 22 例（13.3%）であった。重篤な有害事象の発現割合は、ほとんどの SOC で CCX168 群と比較して、プレドニゾン群で高かった。重篤な有害事象の発現割合が、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で 2%以上高かった SOC は肝胆道系障害のみであり、CCX168 群で 6 例（3.6%）、プレドニゾン群で 1 例（0.6%）に認められた。肝機能検査値異常の詳細は、2.7.4.2.7.2 に示した。

すべての TEAE の PT 別の要約を、CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.2 及び Table 14.3.1.3.3 に示した。いずれかの投与群で 1%以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2.5.2-1 に示した。

表 2.7.4.2.5.2-1　第 III 相試験のいずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた PT 別の重篤な有害事象 – Safety Population

Preferred Term	Prednisone (N=164)		Avacopan (N=166)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any Serious Treatment-Emergent Adverse Event	74 (45.1)	166	70 (42.2)	116
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	20 (12.2)	25	12 (7.2)	12
肺炎	6 (3.7)	6	8 (4.8)	9
多発血管炎を伴う肉芽腫症	1 (0.6)	1	5 (3.0)	5
急性腎障害	1 (0.6)	2	3 (1.8)	3
尿路感染	2 (1.2)	2	3 (1.8)	3
狭心症	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
心不全	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
医療機器関連感染	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
薬物過敏症	2 (1.2)	3	2 (1.2)	2
肝酵素上昇	3 (1.8)	3	2 (1.2)	2
肝機能異常	0 (0.0)	0	2 (1.2)	2
高血糖	1 (0.6)	1	2 (1.2)	2
インフルエンザ	1 (0.6)	1	2 (1.2)	2
発熱	3 (1.8)	3	2 (1.2)	3
急性心筋梗塞	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
無顆粒球症	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
血中クレアチニン増加	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
リンパ球減少症	3 (1.8)	3	1 (0.6)	1
肺胞出血	2 (1.2)	2	1 (0.6)	1
貧血	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
脱水	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
下痢	3 (1.8)	3	0 (0.0)	0
鼻出血	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
糸球体腎炎	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
帯状疱疹	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
感染性胸水	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
大腸ポリープ	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
顕微鏡的多発血管炎	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
多発性単ニューロパチー	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
好中球減少症	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
細菌性肺炎	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
前立腺癌	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
肺塞栓症	3 (1.8)	3	0 (0.0)	0
RS ウイルス感染	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
血小板減少症	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0
嘔吐	2 (1.2)	2	0 (0.0)	0

N=number of subjects randomized to treatment group in the Safety Population; n=number of subjects or events in specified category or number of events.
(Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.2)

CCX168 群で 2 例以上に認め、プレドニゾン群と比較して発現割合が 1%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎、多発血管炎を伴う肉芽腫症、急性腎障害、狭心症、心不全、医療機器関連感染及び肝機能異常であった（表 2.7.4.2.5.2-1）。

これらの事象の考察を以下に示した。

1) 肺炎

肺炎（PT）はプレドニゾン群と比較して CCX168 群でより高頻度に認められたが、肺炎を示すすべての PT（肺炎、ヘモフィルス性肺炎、下気道感染、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎）を合わせた結果、発現割合は両投与群で同程度であった。プレドニゾン群で 9 例（5.5%、被験者 [redacted]）、CCX168 群で 9 例（5.4%、被験者 [redacted]）に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.2.1）。したがって、CCX168 投与による肺炎のリスクの増大はないと考えられる。

2) 血管炎

多発血管炎を伴う肉芽腫症（PT）はプレドニゾン群と比較して CCX168 群でより高頻度に認められたが、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎（血管炎の悪化）は、CCX168 群（12 例（7.2%））と比較してプレドニゾン群（20 例（12.2%））でより高頻度に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.2 及び Table 14.3.2.1）。血管炎増悪に関連するすべての PT（抗好中球性細胞質抗体陽性血管炎、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎）を合わせた発現割合は、CCX168 群（166 中 17 例（10.2%）、被験者 [redacted]）と比較して、プレドニゾン群（164 例中 23 例（14.0%）、被験者 [redacted]）で高かった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.2 及び Table 14.3.2.1）。これらの所見及び第 III 相試験の有効性データを考慮すると、CCX168 による血管炎悪化のリスクの増大はないと考えられる。

3) 腎障害

急性腎障害又は血中クレアチニン上昇は、プレドニゾン群で 3 例（1.8%）、CCX168 群で 4 例（2.4%）に認め、発現割合は両投与群で同程度であった。7 例すべてが回復し、治験担当医師により治験薬とおそらく関連なしと判断された。CCX168 群の 4 例全例で、投与終了時の推定糸球体ろ過率（eGFR）は投与開始時と比較して同程度又は高値であった（CSR CL010_168 Table 26）。これらの所見及び第 III 相試験における CCX168 による eGFR の改善に関する有効性データを考慮すると、CCX168 による腎障害のリスクの増大はないと考えられる。

4) 心事象

主要な心事象（非致死性脳卒中、非致死性心筋梗塞及び心血管死亡）は、CCX168 群（1 例）と比較してプレドニゾン群（3 例）で多く認められた。

- プレドニゾン群の被験者 [redacted] は、Day 336 に非致死性心筋梗塞が認められた。被験者 [redacted] は、Day 140 に骨髄抑制による貧血に続発したと考えられた非致死的急性心筋梗塞が認められた。被験者 [redacted] は、Day 111 に急性腎障害と同時に致死性急性心筋梗塞が認められた（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。
- CCX168 群の被験者 [redacted] は、貧血及び間欠的な頻脈の既往歴があり、Day 61 に非致死性急性心筋梗塞が認められた（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。

狭心症及び心不全の重篤な有害事象は、CCX168 群では認められたがプレドニゾン群では認

められなかった。

- 被験者 [redacted] は、虚血性心疾患、高血圧、冠動脈バイパス手術、慢性閉塞性肺疾患及び貧血の既往歴があり、Day 265 に狭心症が認められた。試験治療は中断されたが、その後再開し、被験者は試験を完了した（CSR CL010_168 Section 12.3.1.2）。
- 被験者 [redacted] は、Day 22 に軽度の狭心症が認められ、試験治療の中止となった。本事象は回復した（CSR CL010_168 Section 12.3.1.2）。
- 被験者 [redacted] は、病的肥満、高コレステロール血症、動脈高血圧、2 型糖尿病、頚動脈硬化症、心房細動、心不全及び胸膜心膜炎の既往歴があり、Day 225 に心不全が認められた。試験治療の投与は中断されたが、その後再開し、被験者は試験を完了した（CSR CL010_168 Section 12.3.1.2）。
- 被験者 [redacted] は、高脂血症、心不全及び発作性心房細動の既往歴があり、Day 327 に中等度のうっ血性心不全の悪化が認められた。試験治療の中断なく継続し、被験者は試験を完了した（CSR CL010_168 Section 12.3.1.2）。

QT/QTc 評価試験でも心臓安全性の問題は認められておらず（CSR CL014_168）、CCX168 による心事象のリスクの増大はないと考えられる。

5) 医療機器関連感染

医療機器関連感染の重篤な有害事象は、CCX168 群で 2 例に認められ、プレドニゾン群では認められなかった。

- 被験者 [redacted] は、Day 156 に医療機器関連感染が認められた。重症度は中等度であり、治験担当医師により治験薬とおそらく関連なしと判断され、治験薬に対する処置を行わずに回復した（CSR CL010_168 Table 14.3.2.1）。
- 被験者 [redacted] は、Day 188 に医療機器関連感染が認められた。重症度は高度であり、治験担当医師により治験薬とおそらく関連なしと判断され、治験薬に対する処置を行わずに回復した。

これらのデータ及び感染症に関する全体的な結果を考慮すると、CCX168 投与による医療機器関連感染のリスクの増大はないと考えられる。

6) 肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の詳細は、2.7.4.2.7.2 に示した。

試験の最初の 20 週間（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与した期間）に認められた重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 32.9%、CCX168 群で 29.5%であった（ISS Section 4.4.2.1.1）。

21 週時から試験終了時まで（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与していない期間）に認められた重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 26.8%、CCX168 群で 19.3%であった（ISS Section 4.4.2.1.2）。試験の最初の 26 週間では他の治療（リツキシマブ、シクロホスファミド及びプレドニゾン）受けていないため、本期間ではプラセボとの直接的な比較が可能であったが、重篤な有害事象の発現割合はプレドニゾン群と比較して、CCX168 群でより低かった。

CCX168 群の CCX168 投与時及びプレドニゾン群の CCX168 プラセボ投与時（CCX168 の約

90%が血漿中から除去される、CCX168 又はプラセボの最終投与から 56 日後まで）に認められた重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 45.1%、CCX168 群で 41.0%であった（ISS Section 4.4.2.1.3）。

2.7.4.2.5.3 第 II 相試験における他の重篤な有害事象

第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験で最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は、感染症および寄生虫症、腎および尿路障害、並びに血管障害であった（ISS Table 5.2）。重篤な有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で高かったが、CCX168 群で重篤な有害事象の発現割合が 2%以上高かった SOC は血管障害及び臨床検査のみであった（ISS Section 4.4.2.2）。

すべての重篤な有害事象の詳細は、第 II 相試験の各 CSR に示した（CSR CL002_168 Section 14.3.3.2 及び CSR CL003_168 Section 14.3.3.2）。

第 II 相試験で報告された重篤な有害事象は、第 III 相試験から得られた安全性プロファイルを変えるものではなかった。

2.7.4.2.6 試験治療中止に至った有害事象

2.7.4.2.6.1 第 II 相試験及び第 III 相試験における試験治療中止に至った有害事象の統合解析

第 II 相試験及び第 III 相試験における、SOC 及び PT 別の試験治療中止に至った TEAE の発現割合の統合解析の結果を ISS Table 12.1 に示した。試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 15.6%（200 例中 32 例）、CCX168 群で 14.9%（239 例中 35 例）であり、発現割合の差は−0.6%（95% CI −7.4, 6.2）であった。試験治療中止に至った TEAE の SOC 別の分布は、第 III 相試験と同様であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.8）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、SOC 及び PT 別の試験治療中止に至った TEAE の曝露で補正した初回発現率の要約を ISS Table 12.2 に示した。試験治療中止に至った TEAE の初回発現率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 18.0、CCX168 群で 100 人年あたり 18.2 であり、初回発現率の差は 0.2（95% CI −8.4, 8.9）であった。試験治療中止に至った TEAE の SOC 別の分布は、第 III 相試験と同様であった（CSR CL010_168Table 14.3.1.8）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、SOC 及び PT 別の試験治療中止に至った TEAE の曝露で補正したイベント発生率の要約を ISS Table 12.3 に示した。試験治療中止に至った TEAE のイベント発生率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 21.5、CCX168 群で 100 人年あたり 21.7 であり、イベント発生率の差は 0.2（95% CI −8.8, 9.2）であった。試験治療中止に至った TEAE の SOC 別の分布は、第 III 相試験と同様であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.8）。

2.7.4.2.6.2 第 III 相試験における試験治療中止に至った有害事象

試験治療（CCX168／プレドニゾン）を中止した被験者の割合の概要を CL010_168 Table 14.3.1.8 に示した。試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、投与群間で同程度であった。肝胆道系障害（SOC）における試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 0%、CCX168 群で 3.0%（166 例中 5 例）であった（2.7.4.2.7.2）。

その他の CCX168 群でのみ報告され、臨床的に重要と判断された試験治療中止に至った TEAE は、血管浮腫（1 例）及び薬疹（1 例、2.7.4.2.7.4.1）、血中クレアチンホスホキナーゼ増

加（1 例、2.7.4.2.8.2.1）、発熱性好中球減少症（1 例）及び白血球数減少（1 例、2.7.4.2.7.3）であった。

CCX168 群では潜伏結核が 2 例に認められた。いずれの被験者（被験者 [redacted] 及び [redacted]）も、スクリーニング結果より潜伏結核が特定され、除外基準 13 への抵触が判明したため、Day 7 に試験治療を中止した（CSR CL010_168 Table 14.1.2.2）。

SOC 別の試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、血液およびリンパ系障害が CCX168 群（2 例、1.2%）と比較してプレドニゾン群（6 例、3.7%）で高かった。プレドニゾン群でのみ認められた血液およびリンパ系障害の試験治療中止に至った TEAE は、貧血（1 例）、白血球減少症（1 例）、リンパ球減少症（3 例）及び血小板減少症（2 例）であった。

試験治療中止に至った急性心筋梗塞がプレドニゾン群で 2 例に認められ、CCX168 群では認められなかった。

試験の最初の 20 週間（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与した期間）に認められた試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 11.6%、CCX168 群で 13.3%であった（ISS Section 4.4.3.1.1）。

21 週時から試験終了時まで（プレドニゾン群にプレドニゾンが投与していない期間）に認められた試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 5.5%、CCX168 群で 3.0%であった（ISS Section 4.4.3.1.2）。

CCX168 又はプラセボ投与時（CCX168 の約 90%が血漿中から除去される、CCX168 又はプラセボの最終投与から 56 日後まで）に認められた試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 17.1%、CCX168 群で 16.3%であった（ISS Section 4.4.3.1.3）。

2.7.4.2.6.3 第 II 相試験における試験治療中止に至った有害事象

第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験における、試験治療中止に至った TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 11.1%、CCX168 群で 11.0%であり、同程度であった（ISS Table 5.4）。第 II 相試験では、肝胆道系障害（SOC）により試験治療を中止した被験者はなかった。CCX168 群では、1 例（被験者 [redacted]、第 II 相比較試験）が肝酵素上昇及び膵酵素増加を認め、試験治療を中止した（2.7.4.2.7.2.3）。

CCX168 群では 2 例が感染症により試験治療を中止した。第 II 相用量評価試験の被験者 [redacted] は、四肢膿瘍及び直腸周囲膿瘍の発現によって試験治療を中止し、被験者 [redacted] は敗血症の発現によって試験治療を中止した（2.7.4.2.7.1.3）。

CCX168 群の 1 例（第 II 相用量評価試験の被験者 [redacted]：69 歳女性、CCX168 30 mg 群）では、Day 2 及び Day 15 に心房細動が認められ、Day 15 に心房細動により試験治療を中止した。Day 18 から Day 47 にかけて心電図モニターを設置したところ、計 2%の心房細動負荷が認められた。心房細動は、リツキシマブ又はグルココルチコイドと関連があるかもしれないと判断された。リツキシマブは Day 1 及び Day 15 に投与されており、これらの事象と時間的にも関連性がある可能性が示された。心房細動はリツキシマブの投与により認められている [1]。

第 II 相試験における、試験中止に至った被験者の概要を ISS Table 1.2 に示した。試験を中止した被験者の割合は、プレドニゾン群で 13.4%（36 例中 5 例）、CCX168 群で 12.3%（73 例中 9 例）であり、両投与群で同程度であった。

PT 別の試験治療中止に至った TEAE の要約を ISS Table 7.4 に示した。第 II 相試験で認めら

れた試験治療中止に至った TEAE の詳細は、CSR CL003_168 Section 14.3.3.2 及び CSR CL003_168 Section 14.3.3.2 に示した。

2.7.4.2.7 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は、第 II 相試験結果、第 III 相試験の評価項目及び作用機序に基づく潜在的な有害事象を考慮し、第 III 相試験の統計解析計画書に事前に規定した。事前に規定した特に注目すべき有害事象は、感染症、肝機能検査値異常、白血球数減少（好中球減少症及びリンパ球減少症）、過敏症／血管浮腫であった（CL010_168 SAP Section 8.3）。これらの事象の考察は、以下のセクションで簡潔に示し、詳細は ISS Section 4.5 に示した。

2.7.4.2.7.1 感染症

2.7.4.2.7.1.1 第 II 相試験及び第 III 相試験における感染症の統合解析

感染症には SOC で感染症および寄生虫症とコードされたすべての有害事象を含めた。第 II 相試験及び第 III 相試験における、感染症の有害事象発現割合の統合解析の概要を ISS Tabele 13.1 に示した。感染症の発現割合は、プレドニゾン群では 67.2%（200 例中 139 例）、CCX168 群では 64.1%（239 例中 151 例）であり、発現割合の差は−3.1%（95% CI −11.9, 5.7）であった。PT 別の感染症の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CL010_168 Table 14.3.1.9）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、感染症の曝露で補正した初回発現率の概要を ISS Table 13.2 に示した。感染症の初回発現率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 148.5、CCX168 群で 100 人年あたり 139.1 であり、初回発現率の差は−9.4（95% CI −42.6, 23.7）であった。PT 別の感染症の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CL010_168 Table 14.3.1.9）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、感染症の曝露で補正したイベント発生率の概要を ISS Table 13.3 に示した。感染症のイベント発生率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 166.6、CCX168 群で 100 人年あたり 142.2 であり、イベント発生率の差は−24.3（95% CI −48.5, −0.1）であった。したがって、全体的な感染症のイベント発生率は CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった。PT 別の感染症の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CL010_168 Table 14.3.1.9）。

2.7.4.2.7.1.2 第 III 相試験における感染症

第 III 相試験における試験治療下で発現した感染症の概要を表 2.7.4.2.7.1.2-1 に示した。CCX168 群ではプレドニゾン群と比較して、すべての感染症の TEAE、重篤な感染症の TEAE、生命を脅かす感染症の TEAE、及び死亡をもたらす感染症が認められた被験者の割合が低かった。高度の感染症の TEAE 及び試験治療中止に至った感染症の TEAE の発現割合は、両投与群で同程度であった。

表 2.7.4.2.7.1.2-1 SOC 及び PT 別の試験治療下で発現した感染症の発現割合 – 第 III 相試験 – Safety Population

Category	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)
	n (%)	n (%)
Any Treatment-Emergent Infection Number of events	124 (75.6) 291 events	113 (68.1) 233 events
Any Serious Treatment-Emergent Infection Number of events	25 (15.2) 31 events	22 (13.3) 25 events
Any Severe Treatment-Emergent Infection	10 (6.1)	12 (7.2)
Any Treatment-Emergent Infection Leading to Study Withdrawal	5 (3.0)	4 (2.4)
Any Treatment-Emergent Life-Threatening Infection	2 (1.2)	1 (0.6)
Any Treatment-Emergent Infection Leading to Death	2 (1.2)	1 (0.6)
Most common TEAEs of infection (≥3% in any treatment group)		
鼻咽頭炎	30 (18.3)	25 (15.1)
上気道感染	24 (14.6)	24 (14.5)
尿路感染	23 (14.0)	12 (7.2)
肺炎	11 (6.7)	11 (6.6)
副鼻腔炎	12 (7.3)	10 (6.0)
気管支炎	10 (6.1)	5 (3.0)
胃腸炎	1 (0.6)	5 (3.0)
下気道感染	8 (4.9)	5 (3.0)
鼻炎	2 (1.2)	5 (3.0)
帯状疱疹	6 (3.7)	4 (2.4)
インフルエンザ	8 (4.9)	4 (2.4)
口腔カンジダ症	7 (4.3)	4 (2.4)
口腔ヘルペス	6 (3.7)	4 (2.4)
ウイルス性上気道感染	5 (3.0)	4 (2.4)
ウイルス感染	5 (3.0)	2 (1.2)
Most common serious TEAEs of infection (≥1% [2 subjects] in any treatment group)		
肺炎	6 (3.7)	8 (4.8)
尿路感染	2 (1.2)	3 (1.8)
医療機器関連感染	0 (0)	2 (1.2)
インフルエンザ	1 (0.6)	2 (1.2)
帯状疱疹	2 (1.2)	0 (0)
感染性胸水	2 (1.2)	0 (0)
細菌性肺炎	2 (1.2)	0 (0)
RS ウイルス感染	2 (1.2)	0 (0)

N=number of subjects randomized to treatment group in the Safety Population; n=number of subjects in specified category; TEAE=treatment-emergent infection.
(Source: CSR CL010_168 Table 14.3.1.9, Table 14.3.2.1, Table 14.3.2.4.1)

両投与群で最も多く認められた感染症は鼻咽頭炎であり、プレドニゾン群で 30 例（18.3%）、CCX168 群で 25 例（15.1%）であった。尿路感染、気管支炎及びインフルエンザは、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で 2%以上多く認められた。胃腸炎はプレドニゾン群と比較して CCX168 群で 2%以上多く認められた。肺炎の発現割合は両投与群でおおむね同程度であった。しかしながら、肺炎／細菌性肺炎／異型肺炎／サイトメガロウイルス性肺炎／ヘモフィルス性肺炎／下気道感染を認めた被験者は、プレドニゾン群で 22 例（13.4%）、CCX168 群で 18 例（10.8%）であった。これらの事象は、プレドニゾン群の被験者 [redacted]、CCX168 群の被験者 [redacted]、

[redacted]、[redacted] 及び [redacted] に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.2.4.2）。

感染症の重篤な有害事象は、プレドニゾン群で 25 例（15.2%）31 件、CCX168 群で 22 例（13.3%）25 件認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.1）。重篤な肺炎／ヘモフィルス性肺炎／下気道感染／細菌性肺炎／サイトメガロウイルス性肺炎は、プレドニゾン群で 9 例（5.5%）、CCX168 群で 9 例（5.4%）に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.1.3.1）。これらの事象は、プレドニゾン群の被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]、CCX168 群の被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.2.1）。

すべての重篤な日和見感染を表 2.7.4.2.7.1.2-2 に示した。重篤な日和見感染はプレドニゾン群で 11 例（6.7%）、CCX168 群で 6 例（3.6%）に認められた。

重篤な帯状疱疹及び RS ウイルス感染は、プレドニゾン群ではそれぞれ 2 例に認められ、CCX168 群では認められなかった。生命を脅かす髄膜炎はプレドニゾン群で 1 例に認められ、クリプトコッカス症により続発したものと判断された（被験者 [redacted]）。クリプトコッカス症はプレドニゾン群の被験者 [redacted] にも認められたが、感染症は認められなかった。アスペルギルスによる重篤な感染症が 4 例に認められ、2 例はプレドニゾン群（被験者 [redacted]：全身性真菌感染症により死亡、被験者 [redacted]：肺に侵襲性アスペルギルス症を発症）、2 例は CCX168 群（被験者 [redacted]：肺炎を発症、被験者 [redacted]：気管支肺炎及びアスペルギルス重複感染により死亡）であった（CSR CL010_168 Table 14.3.2.4.2）。なお、被験者 [redacted] は CCX168 の最終投与 110 日後に死亡しており、治験薬との因果関係は否定された。

CCX168 群の被験者 [redacted] は、追跡期間（Day 391）中に B 型肝炎再活性化を認めた（CSR CL010_168 Table 14.3.2.4.2）。これは、本事象の発現前に投与されたリツキシマブ（Day 225 及び Day 239）と関連があるかもしれないと判断された。CCX168 群の被験者 [redacted] は、Day 43 に肝機能検査値異常の非重篤な TEAE を認め、試験治療を中止した（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。Day 50 の検査で B 型肝炎 DNA 測定陽性であった。

重篤な真菌感染（カンジダ・アルビカンス及びアスペルギルスによる）がプレドニゾン群で 1 例（被験者 [redacted]：死亡）に認められ、CCX168 群では認められなかった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.9）。

本試験では髄膜炎菌感染症の発現は認められなかった。

重篤な日和見感染を認めたすべての被験者の詳細は、CSR CL010_168 Section 14.3.3 に示した。

感染性胸水は、プレドニゾン群では 2 例に認められ、CCX168 群では認められなかった（CSR CL010_168 Table 14.3.2.1）。医療機器に関連した重篤な感染症は、CCX168 群で 2 例に認められ、プレドニゾン群では認められなかった（2.7.4.2.5.2）。

3 例が感染症により死亡した（2.7.4.2.4）。うち 2 例はプレドニゾン群であり、被験者 [redacted] は胸膜膿胸／サイトメガロウイルス肺炎により死亡し、被験者 [redacted] は全身性真菌感染（敗血症）により死亡した。もう 1 例は CCX168 群であり、被験者 [redacted] は気管支肺炎／アスペルギルス重複感染により死亡した。

試験の最初の 20 週間（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与した期間）に認められた感染症の発現割合は、プレドニゾン群で 54.9%、CCX168 群で 49.4%であった（ISS Section

4.5.1.1.1）。

21 週時から試験終了時まで（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与していない期間）に認められた感染症の発現割合は、プレドニゾン群で 52.4%、CCX168 群で 44.0%であった（ISS Section 4.5.1.1.2）。

CCX168 又はプラセボ投与中（CCX168 の約 90%が血漿中から除去される、CCX168 又はプラセボの最終投与から 56 日後まで）に認められた感染症の発現割合は、プレドニゾン群で 73.2%、CCX168 群で 65.1%であった（ISS Section 4.5.1.1.3）。

以上より、すべての感染症、重篤な感染症、重篤な日和見感染、生命を脅かす感染症及び死亡に至った感染症の発現割合は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった。

表 2.7.4.2.7.1.2-2 重篤な日和見感染の一覧

Subject Number	Reported Term	Preferred Term	Start Day of SAE	End Day of SAE	Severity	Outcome	Action	Possibly Related to Study Medication per Investigator	Organisms Involved/ Comments
Prednisone Group									
[redacted]	Generalized fungal infection	真菌感染	24	34	Death	Death	Study medication discontinued	Yes	*Candida albicans* and Aspergillus
[redacted]	Zona (right bottom)	帯状疱疹	59	71	Moderate	Resolved	None	Yes	Varicella virus
[redacted]	Herpes keratitis	眼部単純ヘルペス	175	185	Severe	Resolved	NA	No	Herpes; Last day of study medication: Day 33
[redacted]	Invasive aspergillosis	アスペルギルス感染	209	218	Moderate	Resolved	NA	No	Aspergillus in lung; Last day of study medication: Day 152
[redacted]	CMV pneumonia	サイトメガロウイルス性肺炎	88	Ongoing	Severe	Ongoing	Study medication discontinued	Yes	CMV
[redacted]	RSV infection	RS ウイルス感染	22	34	Moderate	Resolved	None	No	Respiratory syncytial virus
[redacted]	Evidence of Cryptococcus neoformans in sputum culture	クリプトコッカス症	228	250	Mild	Resolved	None	No	PCR for Cryptococcus antigen negative and no signs of infection in SF or on imaging (cranial MRI). Infection with *Cryptococcus neoformans* ruled out.
[redacted]	Respiratory infection due to syncytial virus	RS ウイルス感染	144	160	Moderate	Resolved	None	No	Syncytial virus, *Candida glabrata* and *tropicalis*
[redacted]	Metapneumovirus respiratory tract infection	ウイルス性気道感染	64	82	Moderate	Resolved	None	Yes	Metapneumovirus
[redacted]	Bacteremia	菌血症	20	Ongoing	Life-threatening	Ongoing	NA	Yes	*Enterococcus faecium*, Cryptococcus, *Lactobacillus paracaseii*
	Meningitis	髄膜炎	21	182	Life-threatening	Resolved	NA	Yes	Cryptococcus Last day of study medication: Day 14
[redacted]	Herpes zoster	帯状疱疹	65	105	Moderate	Resolved with sequelae	None	No	Herpes virus

Subject Number	Reported Term	Preferred Term	Start Day of SAE	End Day of SAE	Severity	Outcome	Action	Possibly Related to Study Medication per Investigator	Organisms Involved/ Comments
Avacopan Group									
[redacted]	Pneumonia	肺炎	16	29	Severe	Resolved	Study medication discontinued	No	Chlamydia infection identified by serology, however relation to sepsis considered not probable
	Acute sepsis	敗血症	16	29	Severe	Resolved	Study medication discontinued	No	All cultivations negative. Serology for Chlamydia sp. IgA positive
[redacted]	Pneumonia	肺炎	311, 399	335, Ongoing	Moderate, Severe	Resolved, Ongoing	None, NA	No, No	Aspergillus identified
[redacted]	Broncho-pneumonia	肺炎	136	160	Death	Death	NA	No	Aspergillus identified in abscesses upon necropsy. Last day of study medication: Day 50
[redacted]	Infective exacerbation of COPD	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	3	15	Severe	Resolved	Study medication interrupted	No	Respiratory syncytial virus grown on nasopharyngeal swab. Blood cultures, 3 sets, negative
[redacted]	Campylobacter enteritis	カンピロバクター胃腸炎	143	152	Severe	Resolved	None	Yes	*Campylobacter jejuni*
[redacted]	HBV reactivation	B 型肝炎	391	523	Life-threatening	Resolved	NA	Yes	HBV; Last day of study medication: Day 364

CMV=cytomegalovirus; HBV=hepatitis B virus; NA=not applicable (study medication discontinued prior to the SAE); RSV=respiratory syncytial virus; SAE=serious adverse event; SF=spinal fluid
(Source:CSR CL010_168 Table 14.3.2.1; Table 14.1.2.2; Listing 16.2.5.1; Subject narratives in CSR CL010_168 Section 14.3.3)

2.7.4.2.7.1.3 第 II 相試験における感染症

第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験において、試験治療下で発現した感染症の概要を ISS Table 9.1 に示した。重篤な感染症及び試験治療中止に至った感染症の発現割合は、両投与群で同程度であった。感染症による死亡は認められなかった。すべての感染症の発現割合は、プレドニゾン群で 41.7%、CCX168 群で 52.1%であった。この差は、鼻炎、ウイルス性上気道感染及び上気道感染などの軽度な感染症の発現割合の差（プレドニゾン群で 25.0%、CCX168 群で 37.0%）によるものと考えられた（ISS Table 5.5）。

CCX168 群の 1 例に生命を脅かす感染症が認められた（ISS Table 9.1）。第 II 相用量評価試験で CCX168 30 mg 群の被験者 [redacted] は、70 歳の男性で、前悪性膵病変の膵切除、慢性胆嚢炎、胆道狭窄及び敗血症の既往歴があり、Day 67 に敗血症が認められた。被験者は入院し、抗生剤と抗真菌剤治療を行い、回復した。Day 115（追跡期間）に 2 回目の敗血症を発現したが、CCX168 との因果関係は否定された。Day 116 には、試験前に実施した Whipple 法による胆管吻合部の狭窄のため、内外胆管ドレーン留置による経皮経肝胆管造影を実施した。導管のステント留置に伴い敗血症は回復した（CSR CL003_168 Section 14.3.3.2）。

高度の感染症がプレドニゾン群で 36 例中 2 例（5.6%）、CCX168 群で 73 例中 3 例（4.1%）に認められた（ISS Table 9.1.1）。CCX168 群の 3 例の詳細を以下に記載する。

- 第 II 相用量評価試験の被験者 [redacted] は、血管炎に関連した下肢潰瘍、病的肥満、重度の下肢浮腫及び間欠的な下肢感染の既往歴があり、四肢膿瘍、ブドウ球菌性蜂巣炎、直腸周囲膿瘍、うつ病、末梢性感覚ニューロパチー及び疼痛の有害事象が認められた（CSR CL003_168 Section 12.2.1.1）。
- 第 II 相用量評価試験の被験者 [redacted]（上述）は、胆道狭窄の既往歴があり、Day 115 に敗血症を認め、プレドニゾンと関連があるかもしれないと判断された。2 回目の敗血症の際（追跡期間）に胆管の狭窄を認めており、2 度の敗血症を引き起こしたと考えられた。2 回目の敗血症は、胆管内へのステント留置により速やかに回復した（CSR CL003_168 Section 12.2.3）。
- 第 II 相比較試験の被験者 [redacted] は、熱性感染症（感染源不明）が認められた（Listing 16.2.7.1）。

重篤な感染症は、プレドニゾン群で 3 例（8.3%）4 件、CCX168 群で 7 例（9.6%）12 件認められた（ISS Table 9.1）。重篤な気道感染は、CCX168 群では 3 例に認められ、プレドニゾン群では認められなかった（ISS Section 4.4.2.2）。しかし、気道感染に関連するすべての重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 5.6%（36 例中 2 例：細気管支炎、肺炎）、CCX168 群は 5.4%（73 例中 4 例：気道感染 3 例、肺感染 1 例）であり、両投与群で発現割合は同程度であった（ISS Table 5.2.2）。したがって、CCX168 による呼吸器感染のリスクの増大はないと考えられる。

第 II 相試験から得られた感染症および寄生虫症（SOC）の重篤な有害事象及び TEAE の結果は、第 III 相試験から得られた安全性プロファイルを変えるものではなかった。

2.7.4.2.7.2 肝機能検査値異常

2.7.4.2.7.2.1 第 II 相試験及び第 III 相試験における肝機能検査値異常の統合解析

本解析には PT として、薬物性肝障害、肝機能異常、肝細胞損傷、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、トランスアミナーゼ上昇及び胆汁うっ滞性肝炎を含めた。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、肝機能検査値異常の有害事象発現割合の統合解析の概要を ISS Table 14.1 に示した。肝機能検査値異常の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 10.8%（200 例中 22 例）、CCX168 群で 12.0%（239 例中 28 例）であり、発現割合の差は 1.2%（95% CI −4.8, 7.2）であった。肝機能検査値異常の有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CL010_168 Table 14.3.1.10.1）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、肝機能検査値異常の重篤な有害事象の発現割合の統合解析の概要を ISS Table 18.3 に示した。肝機能検査値異常の重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 2.8%（200 例中 6 例）、CCX168 群で 4.4%（239 例中 10 例）であり、発現割合の差は 1.7%（95% CI −1.8, 5.1）であった。肝機能検査値異常の重篤な有害事象の分布は、第 III 相試験（プレドニゾン群で 3.7%（164 例中 6 例）、CCX168 群で 5.4%（166 例中 9 例）、CL010_168 Table 30）と同程度であった。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、肝機能検査値異常の有害事象の曝露で補正した初回発現率の概要を ISS Table 14.2 に示した。肝機能検査値異常の有害事象の初回発現率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 12.3、CCX168 群で 100 人年あたり 14.7 であり、初回発現率の差は 2.3（95% CI −5.2, 9.8）であった。肝機能検査値異常の有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CL010_168 Table 14.3.1.10.1）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、肝機能検査値異常の重篤な有害事象の曝露で補正した初回発現率の概要を ISS Table 18.4 に示した。肝機能検査値異常の重篤な有害事象の初回発現率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 3.2、CCX168 群で 100 人年あたり 4.9 であり、初回発現率の差は 1.7（95% CI −2.2, 5.7）であった。肝機能検査値異常の重篤な有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CSR CL010_168 Section 12.3.1.3.2.2）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、肝機能検査値異常の有害事象の曝露で補正したイベント発生率の概要を ISS Table 14.3 に示した。肝機能検査値異常の有害事象のイベント発生率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 17.4、CCX168 群で 100 人年あたり 18.4 であり、イベント発生率の差は 1.0（95% CI −7.2, 9.2）であった。肝機能検査値異常の有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.10.1）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、肝機能検査値異常の重篤な有害事象の曝露で補正したイベント発生率の概要を ISS Table 18.5 に示した。肝機能検査値異常の重篤な有害事象のイベント発生率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 3.6、CCX168 群で 100 人年あたり 4.7 であり、イベント発生率の差は 1.1（95% CI −2.8, 5.1）であった。肝機能検査値異常の重篤な有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CSR CL010_168 Section 12.3.1.3.2.2）。

2.7.4.2.7.2.2 第 III 相試験における肝機能検査値異常の有害事象

肝機能検査値異常の有害事象は、プレドニゾン群では 19 例（11.6%）、CCX168 群では 22 例

（13.3%）に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.1.10.1）。

肝機能検査値異常の有害事象は、プレドニゾン群では 19 例（11.6%）、CCX168 群では 22 例（13.3%）に認められた。肝機能検査値異常により、プレドニゾン群の 5 例（3.0%）、CCX168 群の 9 例（5.4%）は、試験治療を中断又は中止した（CL010_168 Table 14.3.1.10.2）。

試験の最初の 20 週間（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与した期間）に認めた肝機能検査値異常の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 7.9%、CCX168 群で 11.4%であった（ISS Section 4.5.2.1.1）。

21 週時から試験終了時まで（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与していない期間）に発現した肝機能検査値異常の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 4.3%、CCX168 群で 2.4%であった（ISS Section 4.5.2.1.2）。

CCX168 又はプラセボ投与中（CCX168 の約 90%が血漿中から除去される、CCX168 又はプラセボの最終投与から 56 日後まで）に認めた肝機能検査値異常の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 11.6%、CCX168 群で 13.3%であった（ISS Section 4.5.2.1.3）。

2.7.4.2.7.2.2.1 第 III 相試験における肝機能検査値異常の重篤な有害事象

肝機能検査値異常の重篤な有害事象は、プレドニゾン群で 6 例（3.7%）、CCX168 群で 9 例（5.4%）に認めた（表 2.7.4.2.7.2.2.1-1）。各被験者の詳細を CSR CL010_168 Section 14.3.3 に示した。

ベースライン時の肝機能検査値異常が両投与群で各 1 例に認められた。プレドニゾン群の被験者[redacted]は、ベースライン時の ALT が 86 U/L（基準値上限 41）、AST が 39 U/L（基準値上限 34）であった。CCX168 群の被験者[redacted]は、ベースライン時の ALT が 88 U/L（基準値上限 41）、AST が 35 U/L（基準値上限 34）であった。

被験者[redacted]は、肝細胞損傷（報告事象名：hepatic cytolysis）の重篤な有害事象の発現により試験治療（CCX168）を中断し、投与再開後に肝酵素の増加が認められた。CCX168 の投与再開時、被験者の ALT、アルカリフォスファターゼ及び GGT は減少していたが、ベースライン時の値まで回復しておらず、上昇したままであった。本事象により試験治療は中止された。

肝機能検査値異常の重篤な有害事象を認めた被験者のうち、プレドニゾン群の 2 例（被験者[redacted]及び被験者[redacted]）及び CCX168 群の 1 例（被験者[redacted]）では AST 又は ALT のいずれかにグレード 4 の増加が認められ、プレドニゾン群の 1 例（被験者[redacted]）及び CCX168 群の 2 例（被験者[redacted]及び被験者[redacted]）ではビリルビンの増加が認められた（CSR CL010_168 Section 14.3.3）。その他の被験者では、グレード 2 又は 3 の AST 又は ALT の増加が認められた。

CCX168 群の 9 例中 2 例では、治験薬以外の原因によると考えられる肝機能検査値異常が認められた。被験者[redacted]はアザチオプリンが、被験者[redacted]はアルコールが原因であると考えられた。第 III 相試験では、すべての被験者がニューモシスティス感染に対する抗生物質を予防投与するよう治験実施計画書に規定されており、ほとんどの被験者は肝障害に関連するとされるコトリモキサゾールを服用していた。また、これらの被験者のほとんどは、肝障害に関連する他の併用薬も使用していた。たとえば、被験者[redacted]は、事象発現時にコトリモキサゾール、Inegy（エゼチミブ／シンバスタチン）、パラセタモール、レパグリニド、カルベジロール、テルミサルタン、メトホルミン、エソメプラゾールを併用していた。

試験治療を中断又は中止した被験者は、プレドニゾン群で 6 例中 3 例、CCX168 群で 9 例中 6 例であり、いずれの事象も回復した。

試験期間中の有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード別の ALT、AST、ビリルビン及びアルカリフォスファターゼ増加の発現割合は、CSR CL010_168 Table 14.3.3.10.1 に示し、ISS Section 4.5.2.1.5 に詳細を示した。

以上より、肝機能検査値異常の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でわずかに高かった。試験期間中に被験者が認めた最も高い CTCAE グレードの発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でわずかに高かった。治験薬との因果関係評価には、コトリモキサゾール、アザチオプリンなどの肝毒性を有する可能性がある薬剤の併用、アルコール乱用などの因子が交絡していた。

肝機能検査値異常を認めたいずれの被験者も、Hy's Law（基準値上限の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加、基準値上限の 2 倍以上のビリルビン増加、並びにアミノトランスフェラーゼ及びビリルビンの増加に他の理由が見つからないこと）を満たさなかった。すべての被験者で、肝機能検査値異常に関連する他の理由（他の肝毒性薬、ウイルス性の病因、又はアルコール乱用）、ビリルビンが同時に上昇していないこと、及び／又は胆汁うっ滞の所見（アルカリフォスファターゼ上昇）が認められた。

表 2.7.4.2.7.2.2.1-1　肝機能検査値異常の重篤な有害事象が認められた被験者の一覧 – 第 III 相試験

Subject No.	Treatment Group	Reported Term	Preferred Term	Start Day	Relatedness (per Investigator)	Outcome	Action Taken
[redacted]	Prednisone	Transaminitis	トランスアミナーゼ上昇	28	Possibly related	Resolved	Study medication interrupted
[redacted]	Prednisone	Hepatic cytolysis	肝細胞損傷	72	Probably not related	Resolved	NA
[redacted]	Prednisone	Worsening of increased AST, Worsening of increased ALT	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10, 10	Probably not related	Resolved	None
[redacted]	Prednisone	Increase of liver enzymes	肝酵素上昇	92	Probably not related	Resolved	Study medication discontinued
[redacted]	Prednisone	Elevation of liver enzymes	肝酵素上昇	28	Probably not related	Resolved	Study medication discontinued
[redacted]	Prednisone	Worsening of hepatic enzymes increased	肝酵素上昇	8	Possibly related	Resolved	NA
[redacted]	Avacopan	Elevated liver function tests	肝機能検査値上昇	50	Possibly related	Resolved	Study medication discontinued
[redacted]	Avacopan	Hepatic function disorder	肝機能異常	114	Possibly related	Resolved	Study medication discontinued
[redacted]	Avacopan	Hepatic cytolysis	肝細胞損傷	37	Possibly related	Resolved	Study medication discontinued
[redacted]	Avacopan	Cytolytic hepatitis, Cholestatic hepatitis	肝炎、胆汁うっ滞性肝炎	93, 93	Possibly related	Resolved	Study medication discontinued
[redacted]	Avacopan	Azathioprine-induced liver toxicity	薬物性肝障害	131	Probably not related	Resolved	None
[redacted]	Avacopan	Elevated AST values >5XULN	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	50	Probably not related	Resolved	None
[redacted]	Avacopan	Elevated liver enzymes	肝酵素上昇	103	Possibly related	Resolved	Study medication discontinued
[redacted]	Avacopan	Alcoholic hepatic enzyme elevation	肝酵素上昇	23	Probably not related	Resolved	None
[redacted]	Avacopan	Liver dysfunction	肝機能異常	43	Possibly related	Resolved	Study medication discontinued

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; NA=not applicable; ULN=upper limit of normal
(Source: CSR CL010_168 Table 14.3.3.10.3; CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1)

2.7.4.2.7.2.3 第 II 相試験における肝機能検査値異常の有害事象

肝機能検査値異常の有害事象の概要を ISS Table 9.2 に示した。肝機能検査値異常の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 8.3%（3 例）、CCX168 群で 8.2%（6 例）であり、両投与群で同程度であった。CCX168 群の 1 例（第 II 相比較試験の被験者 [redacted]）で肝酵素上昇の重篤な有害事象が認められた（ISS Table 5.2）。本被験者はアルコール乱用の既往歴があり、CCX168、シクロホスファミド、スルファメトキサゾール／トリメトプリム（コトリモキサゾール）、アモキシシリンクラブラン酸、パントプラゾール及びグルココルチコイドを投与していた。投与開始約 3 週間後に ALT、AST、アルカリフォスファターゼ、ビリルビン及びアミラーゼの増加が認められた。グルココルチコイドを除く CCX168 及び他のすべての薬剤の投与を中止し、有害事象は回復した（CSR CL002_168 Seciton 14.3.3.2）。

第 II 相試験の臨床検査値データから、グレード 3 の ALT 及び AST の増加は認められなかった（ISS Table 10.1）。

2.7.4.2.7.3 白血球数減少（好中球減少症又はリンパ球減少症）

2.7.4.2.7.3.1 第 II 相試験及び第 III 相試験における白血球数減少（好中球減少症又はリンパ球減少症）の統合解析

本解析には PT として、無顆粒球症、骨髄機能不全、骨髄毒性、発熱性好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、汎血球減少症、好中球減少性敗血症、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少を含めた。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、白血球数減少の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 19.3%（200 例中 41 例）、CCX168 群で 15.4%（239 例中 35 例）であり、発現割合の差は−3.9%（95% CI −10.9, 3.1）であった（ISS Table 15.1）。白血球数減少の有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CL010_168 Table 14.3.1.11）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、白血球数減少の有害事象の曝露で補正した初回発生率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 25.0、CCX168 群で 100 人年あたり 18.9 であり、初回発生率の差は−6.1（95% CI −16.0, 3.8）であった（ISS Table 15.2）。白血球数減少の有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CL010_168 Table 14.3.1.11）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、白血球数減少の有害事象の曝露で補正したイベント発生率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 34.2、CCX168 群で 100 人年あたり 22.6 であり、イベント発生率の差は−11.6（95% CI −22.2, −1.2）であった（ISS Table 15.3）。したがって、白血球数減少の有害事象のイベント発生率は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった。白血球数減少の有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.11）。

2.7.4.2.7.3.2 第 III 相試験における白血球数減少（好中球減少症又はリンパ球減少症）

白血球数減少の TEAE は、プレドニゾン群では 39 例（23.8%）、CCX168 群では 31 例（18.7%）に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.1.11）。

リンパ球減少症がプレドニゾン群で 18 例（11.0%）、CCX168 群で 6 例（3.6%）、リンパ球数減少がプレドニゾン群で 2 例（1.2%）、CCX168 群で 3 例（1.8%）に認めれらた。

好中球減少症が各群 4 例（2.4%）、発熱性好中球減少症が各群 1 例（0.6%）、好中球数減少が

プレドニゾン群で 1 例（0.6%）、CCX168 群で 3 例（1.8%）に認められた。CCX168 群では 1 例（被験者 [redacted]）に好中球減少性敗血症が認められた。本被験者は Day 50 の好中球数が $1.4\times10^3/\mu L$ であり、Day 59 に好中球減少性敗血症を認めた（CSR CL010_168 Table 14.3.3.11.3）。抗生物質の投与により回復した（CSR CL010_168 Table 14.3.2.1 及び Listing 16.2.5.8）。試験治療は中断されず、治験担当医師により CCX168 とおそらく関連なしと判断された。

好中球減少症又はリンパ球減少症の重篤な TEAE が、プレドニゾン群では 8 例（4.9%）、CCX168 群では 4 例（2.4%）に認められた（CSR CL010_168 Table 33）。これらの症例の詳細は、CSR CL010_168 Section 14.3.3 に示した。

白血球、リンパ球及び好中球数減少について、試験中に認められた最も高い CTCAE グレード別の発現割合を、CSR CL010_168 Table 14.3.3.11.1 に示した。

グレード 1 の白血球減少は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより多く認められた。一方、グレード 3 の白血球減少は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群でより多く認められた。グレード 4 の白血球減少は認められなかった。

グレード 1、2 及び 3 のリンパ球数減少の発現割合は、両投与群で同程度であった。一方、グレード 4 のリンパ球減少症は、CCX168 群（2.4%）と比較してプレドニゾン群（8.0%）でより多く認められた。

グレード 1、2 及び 3 の好中球減少症の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でわずかに高かった。一方、グレード 4 の好中球減少症は、プレドニゾン群では 2 例に認められ、CCX168 群では認められなかった。

試験の最初の 20 週間（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与した期間）に認めた白血球数減少の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 16.5%、CCX168 群で 12.7%であった（ISS Section 4.5.3.1.1）。

21 週時から試験終了時まで（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与していない期間）に認めた白血球数減少の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 13.4%、CCX168 群で 7.2%であった（ISS Section 4.5.3.1.2）。

CCX168 又はプラセボ投与中（CCX168 の約 90%が血漿中から除去される、CCX168 又はプラセボの最終投与から 56 日後まで）に認めた白血球数減少の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 22.6%、CCX168 群で 17.5%であった（ISS Section 4.5.3.1.3）。

以上より、白血球数減少の TEAE 及び重篤な TEAE 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。グレード 4 のリンパ球減少症及び好中球減少症は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群でより多く認められた。

2.7.4.2.7.3.3 第 II 相試験における白血球数減少（好中球減少症又はリンパ球減少症）

第 II 相試験における白血球数減少の TEAE の概要を ISS Table 9.3 に示した。白血球数減少の TEAE の発現割合は、プレドニゾン群では 5.6%（2 例）、CCX168 群では 5.5%（4 例）であり、両投与群で同程度であった。

好中球減少症の重篤な有害事象が CCX168 群の 1 例（第 II 相用量評価試験の被験者 [redacted]）に認められた（ISS Table 5.2）。本被験者は遅発性好中球減少症を認め、治験薬とはおそらく関連なしと判断された。遅発性好中球減少症と関連することが知られているリツキシマブとは関連があるかもしれないと判断された [2)]。

グレード 4 の好中球減少症が CCX168 群で 1 例に認められた（前述の被験者 [redacted]、ISS Table 10.1 及び ISS Table 10.3）。グレード 3 の好中球減少症の有害事象は認められなかった（ISS Table 10.1）。

グレード 3 のリンパ球減少症の発現割合は、プレドニゾン群では 5.9%で、CCX168 群では 23.3%であった。グレード 4 のリンパ球減少症の有害事象は認められなかった。第 III 相試験では、グレード 3 のリンパ球減少症の発現割合は 2 群間で類似しており（プレドニゾン群で 30.1%、CCX168 群で 28.3%、CSR CL010_168 Table 14.3.3.11.1）、グレード 4 のリンパ球減少症の発現割合は、CCX168 群（2.4%）と比較してプレドニゾン群（8.0%）で高く、第 II 相試験の結果とは一致していなかった。比較的少数のプレドニゾン群の被験者（36 例）に 12 週間のみ投与した第 II 相試験と比較して、第 III 相試験ではより多くの被験者（166 例）がより長期間（52 週間）投与されていたことを考慮すると、リンパ球減少症を引き起こすことが知られているシクロホスファミド又はリツキシマブがリンパ球減少症を引き起こしており、CCX168 はリンパ球減少症の発現に関連していないと考えられる。

2.7.4.2.7.4 過敏症／血管浮腫

2.7.4.2.7.4.1 第 II 相試験及び第 III 相試験における過敏症／血管浮腫の統合解析

過敏症／血管浮腫の有害事象は、SMQ の過敏症に基づき抽出した。第 II 相試験及び第 III 相試験における、過敏症の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 36.9%（200 例中 77 例）、CCX168 群で 37.3%（239 例中 87 例）であり、発現割合の差は 0.3%（95% CI −8.6, 9.3）であった（ISS Table 16.1）。PT 別の過敏症の有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.12）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、過敏症の有害事象の曝露で補正した初回発現率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 58.0、CCX168 群で 100 人年あたり 57.7 であり、初回発現率の差は−0.3（95% CI −18.1, 17.5）であった（ISS Table 16.2）。PT 別の過敏症の有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.12）。

第 II 相試験及び第 III 相試験における、過敏症の有害事象の曝露で補正したイベント発生率は、プレドニゾン群で 100 人年あたり 61.8、CCX168 群で 100 人年あたり 68.8 であり、イベント発生率の差は 6.9（95% CI −8.7, 22.6）であった（ISS Table 16.3）。PT 別の過敏症の有害事象の分布は、第 III 相試験と同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.3.1.12）。

2.7.4.2.7.4.2 第 III 相試験における過敏症／血管浮腫

過敏症の TEAE は、プレドニゾン群では 70 例（42.7%）、CCX168 群では 68 例（41.0%）に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.1.12）。

過敏症の SMQ に含まれる TEAE の大部分は皮膚および皮下組織障害の SOC であり、その発現割合はプレドニゾン群で 33.5%、CCX168 群で 30.7%であった。最も高頻度に認められた TEAE は発疹であり、プレドニゾン群で 13 例（7.9%）、CCX168 群で 19 例（11.4%）に認められた。2.7.4.2.3 で述べたように、皮膚の発疹を表す過敏症の SMQ に含まれるすべての事象を合わせて解析を実施した。その結果、第 II 相試験と第 III 相試験を併合した発疹の発現割合は、CCX168 群で 21.5%、プレドニゾン群で 22.7%であり、発疹は CCX168 の副作用とは判断しなかった。

血管浮腫は、CCX168 群では 2 例に認められたが、プレドニゾン群では認められなかった。顔面腫脹は、プレドニゾン群では 6 例（3.7%）に認められたが、CCX168 群では認められなかった。これは、グルココルチコイドにより発現するクッシング様症状による腫脹の可能性が高いと考えられた。

喉頭浮腫（報告事象名：retro-arytenoid edema）は、CCX168 群の 1 例（被験者 [redacted]）に認められた（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。本事象は非重篤であり、Day 350 に認められた。治験担当医師により重症度は中等度、治験薬とはおそらく関連なしと判断され、治験薬に対する処置は行われなかった。

CCX168 群の 1 例（被験者 [redacted]）は、薬疹の TEAE により試験治療を中止した（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。薬疹の TEAE は各投与群で 2 件ずつ認められ、各群の 1 件ずつは他の薬剤（プレドニゾン群の被験者 [redacted] はスルファメトキサゾール及びトリメトプリム、CCX168 群の被験者 [redacted] はアザチオプリン）に起因すると考えられた。4 件とも重症度は軽度であり、回復した。

皮膚および皮下組織障害の SOC で報告された重篤な有害事象は 2 件のみであった。被験者 [redacted] は皮膚壊死（報告事象名：necrotic ulcer left foot due to secondary infection of purpura）の重篤な有害事象が認められたが、CCX168 に対する過敏症反応とは判断されなかった。CCX168 群の被験者 [redacted] には血管浮腫が認められ、本事象に関する考察は後述した。血管浮腫（非重篤）は、被験者 [redacted] にも認められた。本事象は、Day 25 に発生した股部白癬、足部白癬及び癜風に伴う蕁麻疹に関連しており、治験担当医師により高度と判断された。試験治療は中断され、有害事象は回復した（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。Day 83 に試験治療を再開したが（CSR CL010_168 Listing 16.2.5.1）、血管浮腫は再発しなかった。本事象は治験担当医師により治験薬とおそらく関連なしと判断された。

被験者 [redacted] は、ANCA 関連血管炎と新たに診断された 35 歳のアジア人男性で、PR3-ANCA 陽性、血管炎の病型は GPA、静注シクロホスファミド層であった。Day 29 に非重篤な薬剤性の悪心及び嘔吐が発現し、これら事象は治験担当医師により CCX168 及び静注シクロホスファミドと関連があるかもしれないと判断された。Day 32 に非重篤な蕁麻疹が発現し、治験担当医師により CCX168 及び静注シクロホスファミドと関連があるかもしれないと判断された。また、重篤な血管浮腫が認められ、治験薬の投与を中止した。Day 33 にアレルギー反応及び 1.5 日間続いている嚥下時の異常感覚を認め、救急室に来院した。また、セチリジン、ジフェンヒドラミン又はプレドニゾンでは軽減されない、そう痒を伴う広範囲な発疹も認めていた。被験者によると 30 分前にタコスを食べたとのことであった。被験者は救急室で一晩加療を受けた。ソルメドロール、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、ジフェンヒドラミン、セチリジン、塩化ナトリウム、ファモチジン及びラニチジンが投与され、被験者は後遺症なく回復した。被験者にはアレルギーや血管浮腫の既往歴はなかった。

過敏症の SMQ に含まれる重篤な有害事象が、プレドニゾン群の 3 例（被験者 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）、CCX168 群の 6 例（被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.2.1）。しかし、CCX168 群ではこれらのうち 2 例のみが CCX168 による過敏症反応と考えられた。1 例は被験者 [redacted] に認められた上述の血管浮腫である。もう 1 例は被験者 [redacted] に認められ、試験中に 5 件のア

レルギー事象を経験したが、いずれもシクロホスファミド及び静注鉄剤を含む様々な薬剤に起因していた。メスナ、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、フロセミド、鉄、ドンペリドン、メロペネム、イトラコナゾール、アムロジピン、炭酸セベラマー及び重炭酸ナトリウムは、事象との疑わしい関連が薬剤として使用を中止した。被験者には CCX168 のみが投与されており、そう痒、発疹、浮腫が継続していた。Day 50 に CCX168 を中止し、アザチオプリン及びグルココルチコイドの投与を開始した。Day 51 に本事象は回復した。アレルギー検査を実施したが、結果は得られていない。CCX168 群のほかの 4 例では、過敏症の重篤な有害事象（間質性肺疾患（被験者 [redacted]）、皮膚壊死（被験者 [redacted]）、アトバコンに対する薬物過敏症（被験者 [redacted]）及び感染症の 2 次的事象としての喘息（被験者 [redacted]）、CSR CL010_168 Table 14.3.2.1、CSR CL010_168 Table 14.3.2.4.3）が認められたが、CCX168 による過敏症反応とは考えられなかった。

試験の最初の 20 週間（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与した期間）に認めた過敏症の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 32.3%、CCX168 群で 29.5%であった（ISS Section 4.5.4.1.1）。

21 週時から試験終了時まで（プレドニゾン群にプレドニゾンを投与していない期間）に認めた過敏症の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 17.7%、CCX168 群で 17.5%であった（ISS Section 4.5.4.1.2）。

CCX168 又はプラセボ投与中（CCX168 の約 90%が血漿中から除去される、CCX168 又はプラセボの最終投与から 56 日後まで）に認めた過敏症の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 42.1%、CCX168 群で 39.8%であった（ISS Section 4.5.4.1.3）。

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

2.7.4.2.7.4.3 第 II 相試験における過敏症／血管浮腫

第 II 相試験で発現した過敏症の SMQ に該当する TEAE の概要を ISS Table 9.4 に示した。過敏症の有害事象の発現割合は、プレドニゾン群で 19.4%（7 例）、CCX168 群で 26.0%（19 例）であった。投与群間における発現割合の差は、皮膚および皮下組織障害の SOC における過敏症の発現割合が、プレドニゾン群（19.4%）と比較して CCX168 群（15.1%）で低かったことから、皮膚および皮下組織障害の SOC における過敏症によるものではないと考えられた。過敏症は特定の SOC に集中して認められておらず、呼吸器、胸部および縦隔障害（CCX 群で 5.5%、プレドニゾン群で 2.8%、以下同順）、眼障害（2.7%、0%）、臨床検査（2.7%、0%）、胃腸障害（1.4%、0%）、免疫系障害（1.4%、0%）、感染症および寄生虫症（1.4%、0%）の SOC では、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でわずかに発現割合は高かった。

CCX168 群では過敏症の重篤な有害事象が 2 例に認められた。

- 第 II 相比較試験の被験者 [redacted] では、Day 131（追跡調査期）のアザチオプリン投与開始後に過敏症反応が認められた。治験担当医師は本事象をアザチオプリンの投与によるものであると判断した（CSR CL002_168 14.3.3）。
- 第 II 相比較試験の被験者 [redacted] では、ベースライン時からすでに血管炎に関連した発疹が認められていたが、Day 15 にわずかに悪化した。本事象は軽度と判断され、治験薬に対する処置を講じることなく回復し、治験担当医師により治験薬とおそらく関連なしと判断

された。Day 22 に 2 度目の発疹が認められ、治験担当医師によりコトリモキサゾールに起因するものと判断された（CSR CL002_168 Section 14.3.3）。

第 II 相試験では、血管浮腫の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.8 他の有害事象

2.7.4.2.8.1 グルココルチコイドとの関連性が示唆される有害事象

2.7.4.2.8.1.1 第 III 相試験におけるグルココルチコイドとの関連性が示唆される有害事象

グルココルチコイドとの関連性が示唆される有害事象の発現状況から得られた所見は、Glucocorticoid Toxicity Index から得られたグルココルチコイド毒性に関する CCX168 の有益な結果を支持していた（CSR CL010_168 Section 11.4.1.2.1.1）。

(1) 第 III 相試験の開鍵前にすべての TEAE をレビューし、EULAR が推奨する検索事象名に基づいて、グルココルチコイドと関連があるかもしれないと判断された TEAE を特定した [3)]。グルココルチコイドと関連があるかもしれないと判断された 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（両投与群の差の 95%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% CI から、皮膚および内分泌／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。CCX168 群と比較してプレドニゾン群で発現割合が高かった有害事象は、体重増加（プレドニゾン群で 10.4%、CCX168 群で 0.6%、以下同順）、不眠症（15.2%、7.8%）、高脂血症（2.4%、0.0%）、副腎機能不全（4.9%、0.6%）、血中グルコース増加（3.0%、0.0%）及び易刺激性（2.4%、0.0%）であった。

(2) 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）。この投与群間の差は、以下の SOC の発現割合が 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、感染症および寄生虫症（プレドニゾン群で 35.4%、CCX168 群で 25.3%、以下同順）、皮膚および皮下組織障害（22.6%、10.8%）、臨床検査（15.9%、9.0%）、精神障害（18.9%、7.2%）、代謝および栄養障害（17.1%、8.4%）、血管障害（11.0%、5.4%）、血液およびリンパ系障害（13.4%、4.8%）、眼障害（7.9%、3.6%）及び内分泌障害（7.3%、1.8%）であった。

(3) 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 の発現割合が 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、感染症および寄生虫症（プレドニゾン群で 40.2%、CCX168 群で 30.1%、以下同順）、皮膚および皮下組織障害（23.8%、12.0%）、臨床検査（18.3%、10.2%）、精神障害（20.7%、9.6%）、代謝および栄養障害（18.3%、12.7%）、血管障害（11.6%、7.2%）、血液およびリンパ系障害（14.6%、6.0%）、眼障害（9.1%、3.6%）及び内分泌障害（8.5%、2.4%）であった。

(4) 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、感染症および寄生虫症の 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、グルココルチコイドとの関連性が示唆される TEAE 及び重篤な有害事象の発現割合は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で一貫して低いことが示された。これらの結果は、有効性の Glucocorticoid Toxicity Index の結果と一致していた（CSR CL010_168 Section 11.4.1.2.1.1）。

2.7.4.2.8.1.2 第 II 相試験におけるグルココルチコイドとの関連性が示唆される有害事象

第 II 相比較試験における、グルココルチコイドとの関連性が示唆される有害作用（重篤な感染症、糖尿病／高血糖の新規発症、骨折、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）の発現割合を、CSR CL002_168 Table 14.3.1.14b に示した。グルココルチコイドとの関連性が示唆される有害作用を 1 件以上発現した被験者は、CCX168 群では 44 例中 15 例（34.1%）、プレドニゾン群では 23 例中 15 例（65.2%）であった。

対照群のみに高用量プレドニゾンを投与した第 II 相比較試験では、治験担当医師によりグルココルチコイドと関連があるかもしれないと判断された TEAE の発現割合は、CCX168 群（47.7%）と比較して、プレドニゾン群（60.9%）で高かった（CSR CL002_168 Table 14.3.1.7）。3 投与群すべてで高用量プレドニゾンを投与した第 II 相用量評価試験では、治験担当医師によりグルココルチコイドとおそらく関連ありと判断された TEAE の発現割合は、プレドニゾン群（69.2%）と CCX168 群（69.0%）で同程度であった（CSR CL003_168 Table 14.3.1.7）。

以上より、第 II 相試験の結果は第 III 相試験の結果と一致しており、グルココルチコイドとの関連性が示唆される有害事象の発現割合は、被験者にプレドニゾンを投与していない又は低用量を投与した CCX168 群と比較して、プレドニゾン群で高かった。

2.7.4.2.8.2 血中クレアチンホスホキナーゼ増加

2.7.4.2.8.2.1 第 III 相試験における血中クレアチンホスホキナーゼ増加

血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE（SOC：臨床検査）が、プレドニゾン群で 1 例、CCX168 群で 6 例に認められた（表 2.7.4.2.8.2.1-1）。

表 2.7.4.2.8.2.1-1 血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE が認められた被験者の一覧

Subject number	Start date	Severity	Highest CPK CTCAE Grade	TEAEs in Proximity to CPK Elevation	Outcome	Action taken with study drug	Relatedness per Investigator
Prednisone Group							
[redacted]	Day 28	Moderate	1	筋痙縮、眼瞼炎、血中乳酸脱水素酵素増加	Resolved Day 92	None	Possibly related
Avacopan Group							
[redacted]	Day 225	Mild	2	骨痛、不安、発疹、耳不快感	Ongoing	None	Possibly related
[redacted]	Days 92, 246	Mild, mild	3	ウイルス性上気道感染、筋肉痛、疲労	Resolved Day 99, resolved Day 261	Study drug interrupted for both events	Probably not related, possibly related
[redacted]	Day 49	Moderate	2	鼻乾燥、関節痛、咳嗽、眼乾燥	Resolved Day 141	None	Possibly related
[redacted]	Day 30	Severe	3	アミラーゼ増加、リパーゼ増加	Ongoing	Study drug discontinued	Probably not related
[redacted]	Day 93, 276	Mild, mild	1	背部痛	Resolved Day 225, ongoing	None for both events	Probably not related, probably not related
[redacted]	Day 113	Mild	1	血中乳酸脱水素酵素増加、下痢	Ongoing	None	Probably not related

CPK=creatine phosphokinase; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE=treatment-emergent adverse event
(Source: CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1, CSR CL010_168 Table 14.3.3.12.3)

Day 189 に血中クレアチンホスホキナーゼ増加により試験を中止した CCX168 群の 1 例（被験者 [redacted]）を除き、いずれの投与群においても血中クレアチンホスホキナーゼ増加の重篤な有害事象は認められなかった（CSR CL010_168 Table 14.1.2.2）。被験者 [redacted] は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加の TEAE も発現し（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）、治験担当医師により治験薬とおそらく関連なしと判断された。

本試験では横紋筋融解症又は筋炎の TEAE は認められなかった（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。血中クレアチンホスホキナーゼ増加と同時に心関連の TEAE は認められておらず、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は心関連の事象に起因するものではなかった。

クレアチンホスホキナーゼは、身体活動の増加に伴って増加する [4),5)]。SF-36 の結果より、両投与群で身体活動が改善しており、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより改善していた（CSR CL010_168 Section 11.4.1.2.3.1）。この結果が両投与群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を反映している可能性が考えられる。

以上より、第 III 相試験では CCX168 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合が高かったが、いずれの事象も重篤なものではなく、臨床的に問題となる症状との関連性はないと考えられる。

2.7.4.2.8.2.2 第 II 相試験における血中クレアチンホスホキナーゼ増加

第 II 相試験では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE が CCX168 群で 3 例に認められた（ISS Table 5.1）。これらの TEAE はいずれも重篤なものではなかった。第 II 相比較試験の被験者 [redacted] は、Day 44 に血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現し、中等度と判断さ

れた。本事象は治験薬に対する処置をせずに回復し、治験担当医師により CCX168 とおそらく関連なしと判断された。第 II 相用量評価試験の被験者 [redacted] は、Day 99（追跡調査期）に血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現し、中等度と判断された。本事象は治験薬に対する処置をせずに回復し、治験担当医師により CCX168 とおそらく関連なしと判断された（CSR CL002_168 Listing 16.2.7.1）。第 II 相用量評価試験の被験者 [redacted] は、Day 15 に血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現し、軽度と判定された。本事象は治験薬に対する処置をせずに回復し、治験担当医師により CCX168 とおそらく関連なしと判断された（CSR CL002_168 Listing 16.2.7.1）。

臨床検査の結果から、グレード 3 のクレアチンホスホキナーゼ値が CCX168 群で 2 例に認められた。第 II 相比較試験の被験者 [redacted]（前述）は、Day 43 にグレード 3 のクレアチンホスホキナーゼ異常を認めた。CCX168 の投与を中断せず、Day 71 に基準値内に戻った。本被験者はクレアチンホスホキナーゼの増加と同時期に、軽度の筋痙縮の有害事象を認めた。第 II 相用量評価試験の被験者 [redacted] は、ベースライン時にクレアチンホスホキナーゼが高値であり、Day 85 にグレード 3 のクレアチンホスホキナーゼ値を示した。このクレアチンホスホキナーゼ値の増加は、12 週間の追跡調査期の終了時まで継続したが、本期間中に CCX168 は投与されていなかった。本被験者はクレアチンホスホキナーゼ値の増加と同時期に軽度の筋骨格痛の有害事象を認めた。

以上より、第 II 相試験の CCX168 群で認めた血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、いずれの事象も重篤なものではなかった。グレード 3 のクレアチンホスホキナーゼ値を示した 2 例は、発現時期から軽度の筋骨格系の TEAE と関連していたと考えられる。

2.7.4.2.9 個別有害事象の文章による説明

第 III 相試験における、重篤な有害事象及び試験治療中止に至った有害事象の詳細は、CSR CL010_168 Section 14.3.3 に示した。

第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験における、重篤な有害事象及び試験治療中止に至った有害事象の詳細は、CSR CL002_168 Section 14.3.3.2、CSR CL002_168 Section 14.3.3.3、CSR CL003_168 Section 14.3.3.2 及び CSR CL003_168 Section 14.3.3.3.3 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

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

2.7.4.3.1 第 III 相試験の臨床検査値

2.7.4.3.1.1 治験期間を通しての臨床検査値

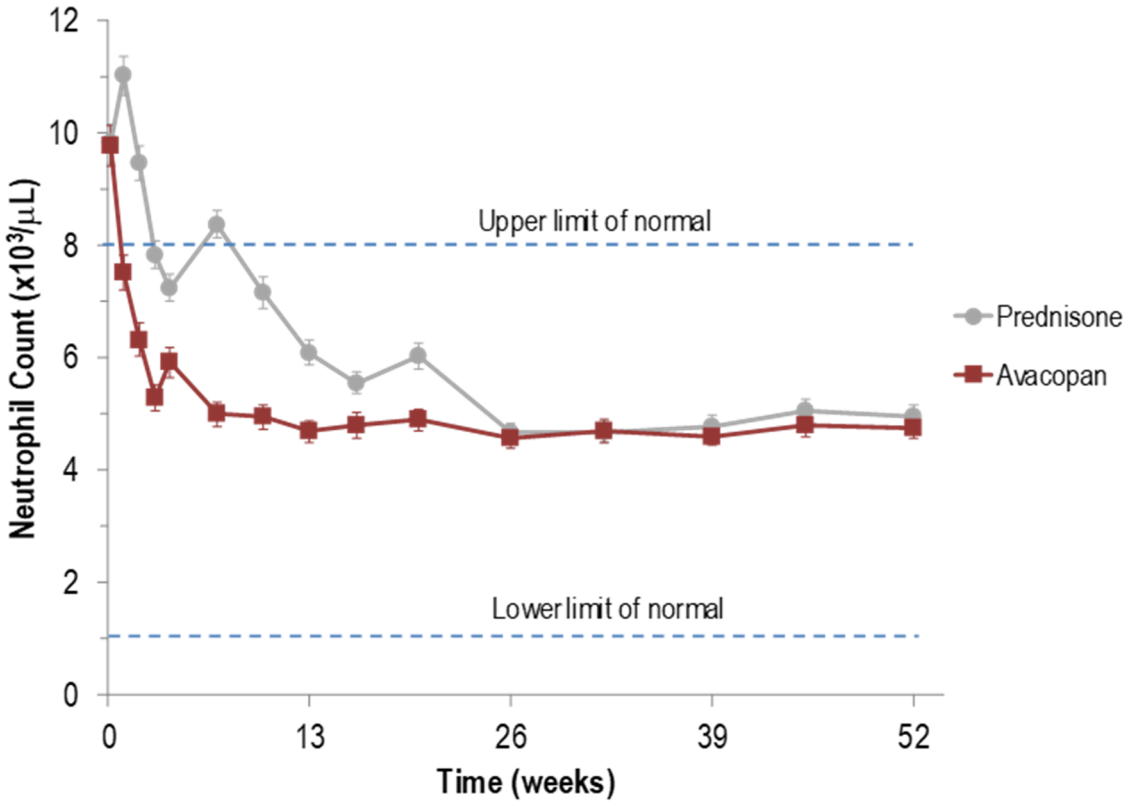
血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、各パラメータの変化をそれぞれ CSR CL010_168 Table 14.3.3.1、CSR CL010_168 Table 14.3.3.2 及び CSR CL010_168 Table 14.3.3.3 に示した。

2.7.4.3.1.1.1 血液学的検査

ベースライン時の白血球数の平均値は、両投与群とも基準値上限を上回っており（CSR CL010_168 Table 14.3.3.1 及び CSR CL010_168 Table 14.3.3.4）、両投与群の被験者の約 50%は基

準値上限より高い値を示していた（CSR CL010_168 Table 14.3.3.7）。これは本試験で活動性の ANCA 関連血管炎患者を対象としたためである。白血球数の平均値及び中央値の低下が両投与群で認められたが、1 週時は CCX168 群のみに低下が認められ、投与開始後数週間の低下は CCX168 群でより顕著であった。その後の治療期間中は、白血球数のベースライン時からの低下は両投与群で同程度であった。52 週時の白血球数（平均値±標準誤差）は、プレドニゾン群で 6.75±0.221×10^3/μL、CCX168 群で 6.5±0.193×10^3/μL であり、基準値上限（3.5×10^3/μL）を大きく上回った。

ベースライン時の好中球数の平均値は、両投与群とも約 10×10^3/μL に上昇しており、ANCA 関連血管炎の急性炎症状態と一致していた。好中球数の平均値は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより早く正常化した（図 2.7.4.3.1.1.1-1）。活性化好中球に豊富に発現した C5aR を介して、CCX168 の薬理作用が発揮された結果と考えられる。52 週時の好中球数（平均値±標準誤差）は、プレドニゾン群で 4.96±0.203×10^3/μL、CCX168 群で 4.74±0.176×10^3/μL であり、基準値下限（1.0×10^3/μL）を大きく上回った。



SEM=standard error of the mean
(Source: CSR CL010_168 Table 14.3.3.1)

図 2.7.4.3.1.1.1-1 好中球数（平均値±標準誤差）の推移 – 第 III 相試験

リンパ球数の平均値は、両投与群いずれもすべての来院時でベースラインより低下していた。52 週時のリンパ球数（平均値±標準誤差）は、プレドニゾン群で 1.21±0.044×10^3/μL、CCX168 群で 1.17±0.047×10^3/μL であり、基準値下限（1.0×10^3/μL）を上回った。

好酸球数の平均値及び中央値は、CCX168 群のみ 13 週時まで増加が認められたが、それ以降の両投与群の好酸球数は同程度であった。これはプレドニゾン群では試験の最初の期間にリ

ツキシマブに対する過敏症反応を抑制するレベルの高用量グルココルチコイドが投与されていたことを反映していると考えられる。好塩基球数及び単球数の平均値及び中央値のベースライン時からの変化は、両投与群ともわずかであった。

血小板数は、両投与群の 20%以上の被験者でベースライン時に基準値上限より高値を示した（CSR CL010_168 Table 14.3.3.4）。血小板数の平均値及び中央値の低下は 1 週時から認められ、それ以降の来院時も継続していた。これらの低下にはわずかに変動が認められたが、大部分の来院時ではほぼ同程度であった。血小板数の平均値及び中央値は、両投与群ともほとんどの被験者で正常範囲内であり、グレード 2 の低下を数例（プレドニゾン群で 1.2%、CCX168 群で 0.6%）に認めたが、グレード 3 又は 4 の低下は認められなかった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.11.1）。

赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットを含む残りの血液学的検査項目については、ベースライン時からの変化量は両投与群でおおむね類似しており、試験対象とした疾患の特性と一致しており、他に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

2.7.4.3.1.1.2 血液生化学検査

LDH 及び ALP を除き、ALT、AST 及びビリルビンを含む肝機能検査値のベースラインからの平均変化量は、両投与群で同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.2）。LDH の上昇はプレドニゾン群のみに 16 週時まで認められ、これはプレドニゾンの作用と一致していた。LDH は筋細胞上などの細胞損傷の指標であり、グルココルチコイドは筋細胞障害を引き起こすことがよく知られている [6),7)]。20 週時以降では、プレドニゾン群の LDH 値はベースラインと同程度であり、その後、両投与群において意義のある変化は認められなかった。

ALP の平均値及び中央値の低下が、プレドニゾン群では 20 週時まで認められたが、CCX168 群ではこの期間に特徴的な傾向は認められなかった。これはプレドニゾンの骨芽細胞の活性（骨形成）を阻害し、骨特異的な ALP アイソザイムの濃度を低下させる作用と一致していた [6)-8)]。

クレアチンホスホキナーゼの上昇が両投与群で 4 週時から認められたが、CCX168 群で増加の程度が大きかった時点がいくつかあり、そのほとんどが 26 週時以前であった。52 週時のクレアチンホスホキナーゼの平均値±標準誤差は、プレドニゾン群で 110.2±5.44 U/L、CCX168 群で 125.4±10.58 U/L であり、基準値上限（210 U/L）を大きく下回った。クレアチンホスホキナーゼは、身体活動の増加に伴って上昇する [4),5)]。SF-36 の結果より、両投与群で身体活動が改善しており、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより改善していた（CSR CL010_168 Section 11.4.1.2.3.1）。この結果が両投与群のクレアチンホスホキナーゼの上昇を反映している可能性が考えられる。

クレアチニン及び BUN の平均値及び中央値は、両投与群ともベースライン時に基準値上限を上回っており、これは大多数の被験者が ANCA 関連血管炎に関連する腎疾患を有していたことと一致していた。いずれの検査値も、平均値及び中央値の経時的な減少が治験期間にわたり認められた。クレアチニンは、プレドニゾン群では 1 週時から、CCX168 群では 4 週時から低下が認められた。一方、BUN は、プレドニゾン群では 4 週時から、CCX168 群では 1 週時から低下が認められた。いずれの検査値も、すべての時点において、低下の程度は同程度か CCX168 群で上回っていた。これは eGFR の結果と一致していた（CSR CL010_168 Section

11.4.1.2.5)。

血清蛋白の平均値及び中央値の低下が、プレドニゾン群で 1 週時から 13 週時まで認められた。CCX168 群では試験期間を通して血清蛋白の増加傾向が認められた。

総コレステロール及び LDL コレステロールの増加が両投与群で認められた。しかし、変化量の平均値及び中央値は、プレドニゾン群では CCX168 群よりも約 2～3 倍高かった。これはコレステロール値に対するグルココルチコイドの作用と一致していた[9)]。

他の血液生化学検査について、ベースラインからの変化量は投与群間でおおむね同程度であった。疾患特性とも一致しており、他に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

2.7.4.3.1.1.3 尿検査

尿検査の結果を CSR CL010_168 Table 14.3.3.3 及び CSR CL010_168 Table 14.3.3.6 に示した。血尿（尿中赤血球数 >75 RBCs/hpf）を認めた被験者の割合は、両投与群で低下した。血尿を認めた被験者の割合は、ベースライン時にはプレドニゾン群で 20.4%、CCX168 群で 18.4%であり、52 週時にはプレドニゾン群で 3.6%、CCX168 群で 2.2%であった。血尿を認めない（なし／時々）被験者の割合は、両投与群で上昇した。血尿を認めない（なし／時々）被験者の割合は、ベースライン時にはプレドニゾン群で 13.1%、CCX168 群で 6.6%であり、52 週時にはプレドニゾン群で 47.0%、CCX168 群で 56.2%であった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.3）。

尿中赤血球数が基準値（<2 RBCs/hpf）を上回った被験者の割合は、ベースライン時にはプレドニゾン群で 82.5%、CCX168 群で 89.7%、52 週時にはプレドニゾン群で 39.8%、CCX168 群で 30.3%であり、両投与群で減少した（CSR CL010_168 Table 14.3.3.6）。

尿中白血球が認められない又は時々認められた被験者の割合は、ベースライン時にはプレドニゾン群で 35.8%、CCX168 群で 35.3%、52 週時にはプレドニゾン群で 57.8%、CCX168 群で 59.6%であり、両投与群で改善が認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.3.3）。

尿中白血球数が基準値（<5 WBCs/hpf）を上回った被験者の割合は、ベースライン時にはプレドニゾン群で 25.5%、CCX168 群で 22.8%、52 週時にはプレドニゾン群で 9.6%、CCX168 群で 7.9%であり、両投与群で減少した（CSR CL010_168 Table 14.3.3.6）。

尿中クレアチニンで補正していない尿蛋白の測定値について、尿蛋白測定値が 300 mg/dL 以上の被験者の割合は、ベースライン時にはプレドニゾン群で 11.6%、CCX168 群で 14.7%、52 週時にはプレドニゾン群で 3.9%、CCX168 群で 4.7%であった。尿蛋白が認められなかった被験者の割合は、ベースライン時にはプレドニゾン群で 28.7%、CCX168 群で 25.2%、52 週時にはプレドニゾン群で 52.0%、CCX168 群で 45.7%であった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.3）。

尿蛋白が認められた被験者の割合は、ベースライン時にはプレドニゾン群で 71.3%、CCX168 群で 74.8%、52 週時にはプレドニゾン群で 48.0%、CCX168 群で 54.3%であり、両投与群で減少した（CSR CL010_168 Table 14.3.3.6）。

これらの尿検査の結果は、腎パラメータに関する有効性の結果と一致していた。

2.7.4.3.1.2 個々の被験者の変化

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のベースライン時からの時点ごとの変化について、カテゴリー解析の結果を CSR CL010_168 Table 14.3.3.7、CSR CL010_168 Table 14.3.3.8 及び CSR CL010_168 Table 14.3.3.9 にそれぞれ示した。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査で

異常値を示した被験者の割合を、CSR CL010_168 Table 14.3.3.4、CSR CL010_168 Table 14.3.3.5 及び CSR CL010_168 Table 14.3.3.6 にそれぞれ示した。

2.7.4.3.1.2.1 血液学的検査

両投与群の被験者の約 50%は、ベースライン時に白血球数が基準値上限を超えていた（CSR CL010_168 Section 12.4.2.1.1）。ベースライン時に白血球数が高値を示し、1 週時から 20 週時の各来院時点に正常値へシフトした被験者の割合が、プレドニゾン群（1 週時 8.9%、20 週時までの各来院時 13.9%～43.1%）と比較して CCX168 群（1 週時 28.8%、20 週時までの各来院時 39%～48%）で高かった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.7）。21 週時以降に高値から正常値へシフトした被験者の割合は 44.4%以上であった。各来院時の投与群間の差は 2.6%以下であり、投与群間でおおむね同程度であった。これらの高値から正常値へのシフトは、両投与群で認められた抗炎症治療の効果と一致しており、プレドニゾン群と比較して CCX168 ではより早期に正常値となった。

白血球数が正常値から高値へシフトした被験者の割合が、20 週時までのほとんどの来院時点でプレドニゾン群が高く、CCX168 群との群間差は約 3%～16%で推移した。21 週時以降に正常値から高値へシフトした被験者の割合は、両投与群でおおむね同程度であり、26 週時から追跡調査来院時まで両投与群とも 2.0%以下であった。

白血球数が正常値又は高値から低値へシフトした被験者の割合は各来院時で変動がみられ（0～約 10%、ほとんどの来院時点では 5%以下であった）、両投与群ではおおむね同程度であった。正常値から低値へシフトした被験者の大多数（プレドニゾン群で 34 例中 31 例、CCX168 群で 42 例中 41 例）では、最大でもグレード 1 又はグレード 2 の異常であった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.11.2）。

好中球数は半数以上の被験者でベースライン時に基準値上限を超えていた。高値から正常値へシフトした被験者の割合は、10 週時まではプレドニゾン群と比較して CCX168 群で高かった。一方、プレドニゾン群では正常値から高値へシフトした被験者の割合が高かった。それ以降、正常値から高値へシフトした被験者の割合は低く、両投与群で同程度であったが、プレドニゾン群では高値から正常値へシフトした被験者の割合が高かった。好中球数の低下が認められたほとんどの被験者では、最大でもグレード 1 又はグレード 2 の異常であった。

リンパ球数は両投与群の約 20%の被験者でベースライン時に基準値未満であった。両投与群の約 20%の被験者で、3 週時までにリンパ球数が正常値から低値へシフトした。それ以降、正常値から低値へシフトした被験者の割合は 13%～30%の範囲であり、ほとんどの来院時で CCX168 群が高く、投与群間の差は約 3～7%の範囲であった。正常値から低値にシフトした両投与群の被験者の約 25%は、グレード 3 の異常を少なくとも 1 回は認めた。両投与群でグレード 3 の異常を認めた被験者の割合は同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.11.1）。しかし、試験期間中にグレード 4 の異常を認めた被験者の割合は、プレドニゾン群では 8%、CCX168 群では 2.4%であり、プレドニゾン群で高かった。

好酸球は CCX168 群の被験者の 2.5～4.0%が 1～7 週時に正常値から高値へシフトしたのに対し、プレドニゾン群の被験者では 0%であった。その他の白血球のサブタイプについては、特段の傾向は認められなかった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.7）。

血小板数は両投与群の被験者の約 20%～25%でベースライン時に基準値上限を超えていた。

（CSR CL010_168 Table 14.3.3.4）。これらの被験者の大多数は、試験期間中に正常値まで減少した。高値から正常値へシフトした被験者の割合は、最初はプレドニゾン群で高かったが、10週時までには両投与群で同程度となった。試験期間中に血小板数が正常値から低値へ、又は正常値から高値へシフトした被験者は、両投与群ともほとんど認めなかった。低値へシフトした被験者のほとんどは、最大のグレードが 1 であり、グレード 3 又は 4 の異常を認めた被験者は認めなかった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.11.1）。

赤血球、ヘマトクリット及びヘモグロビンについて、正常値から低値へシフトした被験者は、CCX168 群で最初は多かったが（赤血球は 3 週時まで、ヘマトクリット及びヘモグロビンは 7 週時まで）、その後の時点では両投与群ともおおむね同程度であった。試験期間中にヘモグロビンのグレード 3 の異常が認められた被験者の割合は、プレドニゾン群（4.9%）と CCX168 群（6.0%）で同程度であった。

2.7.4.3.1.2.2 血液生化学検査

LDH を除き、肝機能検査値が正常値から異常値へシフトした被験者の割合は、両与群間おおむね同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.8）。

- ALT について、両投与群で正常値から高値へのシフトが認められた。時点ごとに群間差が変動し、経時的な治療による差を示唆する明らかな傾向は認められなかった。両投与群の被験者の約 2～9%では、正常値から高値へのシフトが 7 週時までの各時点で認められた。10 週時以降、ALT が正常値から高値にシフトした被験者の割合は 0～5%であり、群間差はほとんどの時点で異なっていた。
- AST について、正常値から高値へシフトした被験者の割合は試験期間を通して 0～5%の範囲であった。異常値へシフトした被験者の割合は、ほとんどの時点において両投与群で同程度であった。
- ALP について、7 週時に正常値から高値へシフトした被験者の割合は、プレドニゾン群で 1.3%、CCX168 群で 8.3%であった。しかし、プレドニゾン群では、3 週時から 23 週時にかけて、正常値から低値へシフトした被験者の割合が高かった（5%以上の差）。前述したように、プレドニゾンの骨特異的な ALP アイソザイムへの酵素抑制作用によるものと考えられる。
- ビリルビンについて、正常値から異常値へシフトした被験者の割合は、ほとんどの時点で同程度であったが、29 週時の正常値から高値へのシフトは、プレドニゾン群では認められなかったが、CCX168 群では 56 例中 5 例（8.9%）に認められた。
- 肝機能検査値（ALT、AST、ALP 及びビリルビン）の異常は、ほとんどの被験者で CTCAE グレード 1 であった。グレード 3 の異常が認められた被験者の割合は、プレドニゾン群及び CCX168 群で同程度であり、ALT 及び AST の合計は、プレドニゾン群で 3.0%、CCX168 群で 3.6%、ビリルビンはプレドニゾン群で 0%、CCX168 群で 0.6%、ALP はプレドニゾン群で 0.6%、CCX168 群で 0%であった。（CSR CL010_168 Table 14.3.3.10.1）。CCX168 群ではグレード 4 の異常が認められた被験者はいなかった。

両投与群の被験者の 50%以上は、ベースライン時にクレアチニンの高値を認めており、ほとんどの時点で高値を維持していた。クレアチニンの正常値から高値へのシフトは、両投与群で

同程度であり、各時点で 2～5%であった。グレード 3 のクレアチニンの異常がプレドニゾン群で 7 例（4.3%）、CCX168 群で 15 例（9.0%）の計 22 例に認められた。グレード 4 の異常は、プレドニゾン群の 1 例のみに認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.3.10.1）。BUN についても被験者の 60%以上でベースライン時の上昇が認められた。BUN の正常値から高値へのシフトの割合は、1 週時から 10 週時まではプレドニゾン群で高く（約 6～11%の差）、13 週時以降は両投与群でおおむね同程度であった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.8）。

クレアチンホスホキナーゼは、1 週時から 4 週時及び 39 週時から追跡調査来院時までの期間において、正常値から高値へのシフトが両投与群で同程度に認められた。しかし、正常値から高値にシフトした被験者の割合は、7 週時から 32 週時まで CCX168 群で高かった（約 3.5～8%の差、CSR CL010_168 Table 14.3.3.8）。クレアチンホスホキナーゼの上昇が認められた被験者の最大重症度は、ほとんどがグレード 2 であり、グレード 3 は CCX168 群の 3 例、グレード 4 はプレドニゾン群の 1 例に認められた（CSR CL010_168 Table 14.3.3.12.1 及び CSR CL010_168 Table 14.3.3.12.2）。

カリウムについて、正常値から高値へシフトした被験者の割合は、3、4、10、16、20 及び 32 週時において、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で高かった（約 3%～6%、CSR CL010_168 Table 14.3.3.8）。その他の時点では、投与群間の差はおおむね同程度であった。52 週時に正常値から高値へシフトした被験者の割合は、プレドニゾン群（3.6%）と比較して CCX168 群（1.5%）で低かった。グレード 3 のカリウムの上昇を認めた被験者は、プレドニゾン群で 2 例、CCX168 群で 4 例であり、グレード 3 の異常はほとんど認められなかった。グレード 4 のカリウムの上昇は認められなかった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.10.1）。

総コレステロール及び LDL コレステロールについて、正常値から高値へシフトした被験者の割合は、全試験期間において CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった（投薬終了までの全時点で 6～18%の差、CSR CL010_168 Table 14.3.3.8）。

その他の血液生化学検査の項目については、シフトデータに臨床的に重要な差は認められなかった。

ALT、AST、ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、クレアチニン及びカリウムについて、ベースライン時のグレードから、ベースライン以降で最も高いグレードへのシフトを、CSR CL010_168 Table 14.3.3.10.2 に示した。

2.7.4.3.1.2.3 尿検査

尿中赤血球について、正常値から高値へシフトした被験者の割合は、ベースライン後の時点でプレドニゾン群と比較して CCX168 群で 0.3～6.4%高かった（CSR CL010_168 Table 14.3.3.9）。高値から正常値へシフトした被験者の割合は、試験期間を通して両投与群で全体的に増加したが、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でおおむね高かった。52 週時に高値から正常値へシフトした被験者の割合は、CCX168 群で 59.5%、プレドニゾン群で 51.3%であった。尿中赤血球に関するこれらの結果は、eGFR に関する有効性の結果と一致していた（CSR CL010_168 Section 11.4.1.2.5）。

2.7.4.3.1.3 個々の臨床的に重要な異常

白血球数、リンパ球数、好中球数数、ヘモグロビン又は血小板数が基準値下限を下回った被

験者の一覧を、CSR CL010_168 Table 14.3.3.11.3 に示した。

ALT、AST、ビリルビン、ALP、クレアチニン及びカリウムが基準値上限を上回った被験者の一覧を、CSR CL010_168 Table 14.3.3.10.3 に示した。クレアチンホスホキナーゼが基準値上限を上回った被験者の一覧を、CSR CL010_168 Table 14.3.3.12.3 に示した。

2.7.4.3.2 第 II 相試験の臨床検査値

2.7.4.3.2.1 治験期間を通しての臨床検査値

2.7.4.3.2.1.1 血液学的検査

第 II 相比較試験における、血液学的検査の結果を CSR CL002_168 Table 14.3.4.1 及び CSR CL003_168 Table 14.3.4.1 に示した。第 III 相試験と同様、第 II 相比較試験におけるベースライン時の白血球数（平均値±標準偏差）は、プレドニゾン群で 11.35±4.437×10^3/μL、CCX168 群で 10.67±3.771×10^3/μL であり、基準値上限（11×10^3/μL）程度又は上回っていた。CCX168 群での白血球数は、CCX168 投与開始から数日で減少し、その後は試験終了時まで基準値内で横ばいに推移した。

第 II 相比較試験における好中球数は、第 III 相試験と同様の結果であった。ベースライン時の好中球数（平均値±標準偏差）は、プレドニゾン群で 8.92±4.125×10^3/μL、CCX168 群で 7.98±3.711×10^3/μL であり、基準値上限（8.0×10^3/μL）程度又は上回っていた。CCX168 群の好中球数は、CCX168 投与開始から数日で減少し、その後は試験終了時まで基準範囲の中間程度で横ばいに推移した。

第 II 相比較試験におけるベースライン時のリンパ球数（平均値±標準偏差）は、プレドニゾン群で 1.69±0.846×10^3/μL、CCX168 群で 1.94±0.864×10^3/μL であり、基準値下限（1.0×10^3/μL）に近かった。3 投与群で認められたリンパ球数の減少は、シクロホスファミド及びリツキシマブの作用機序と一致していた。

すべての被験者がグルココルチコイドを投与された第 II 相用量評価試験では、白血球数、好中球数及びリンパ球数の変化は、両投与群で同程度であった（CSR CL003_168 Table 14.3.4.1）。

以上より、第 II 相試験における白血球数、好中球数及びリンパ球数の変化は、第 III 相試験の結果と一致していた。

2.7.4.3.2.1.2 血液生化学検査

第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験において、プレドニゾン群及び CCX168 群いずれも、血液生化学検査のほとんどの項目でベースライン時から Day 85 までの変化に臨床的に意義のある差は認められなかった（CSR CL002_168 Table 14.3.4.2 及び CSR CL003_168 Table 14.3.4.2）。

第 II 相比較試験における、クレアチンホスホキナーゼのベースライン時から Day 85 までの変化量（平均値±標準偏差）は、プレドニゾン群で−9.8±114.19 U/L、CCX168 群で 76.5±126.40 U/L であった。CCX168 群の Day 85 のクレアチンホスホキナーゼ（平均値±標準偏差）は 140.3±149.68 U/L であり、基準値内（25～210 U/L）であった。

第 II 相用量評価試験における、クレアチンホスホキナーゼのベースライン時から Day 85 までの変化量（平均値±標準偏差）は、プレドニゾン群で 11.5±29.48 U/L、CCX168 群で

50.3±169.10 U/L であった。CCX168 群の Day 85 のクレアチンホスホキナーゼ（平均値±標準偏差）は 126.8±234.54 U/L であり、基準値内（25～210 U/L）であった。

第 II 相比較試験における、LDH のベースライン時の平均値は基準値（113～226 U/L）の上限に近く、ベースライン時から Day 85 までの変化量（平均値±標準偏差）は、プレドニゾン群で 32.0±66.80 U/L、CCX168 群−16.0±53.09 U/L であった。

血液生化学検査の結果は、第 III 相試験の結果とおおむね一致していた。

2.7.4.3.2.1.3 尿検査

第 II 相比較試験における尿中赤血球数の結果は、第 III 相試験の結果とおおむね一致していた。尿中赤血球数の平均値は、12 週間の治療期にすべての投与群で改善した（CSR CL002_168 Section 11.1.2.5）。第 II 相用量評価試験における尿中赤血球数も、すべての投与群で改善した（CL003_168 Table 14.2.7.1）。

第 II 相比較試験における尿中アルブミン濃度は、CCX168 を投与された被験者でより早期に改善した（CSR CL002_168 Section 11.1.2.6）。

2.7.4.3.2.2 個々の被験者の変化

2.7.4.3.2.2.1 血液学的検査

第 II 相試験における個々の被験者の臨床検査値の一覧を ISS Table 10.3 に示した。第 II 相試験で注目すべき検査項目について、ベースラインから最高 CTCAE グレードへのシフトテーブルを ISS Table 10.2 に示した。2.7.4.2.7.3.3 で述べたように、第 II 相試験ではグレード 3 のリンパ球数減少が、プレドニゾン群（5.9%）と比較して CCX168 群（23.3%）で多く認められた（ISS Table 10.1）。この第 II 相試験での結果は、第 III 相試験の結果と一致していなかった。第 III 相試験におけるリンパ球減少症の発現割合は、グレード 3 が両投与群で同程度であり（プレドニゾン群で 30.1%、CCX168 群で 28.3%）、グレード 4 がプレドニゾン群で高かった（プレドニゾン群で 8.0%、CCX168 群で 2.4%、CSR CL010_168 Table14.3.3.11.1）。

2.7.4.3.2.2.2 血液生化学検査

第 II 相試験における個々の被験者の臨床検査値の一覧を ISS Table 10.3 に示した。第 II 相試験で注目すべき検査項目について、ベースラインから最高 CTCAE グレードへのシフトテーブルを ISS Table 10.2 に示した。第 II 相試験で認められた血液生化学検査値の異常は、ほとんどがグレード 1（軽度）であった。

被験者 [redacted] は、第 II 相比較試験で CCX168 が投与され、Day 22 にグレード 3 の ALT 上昇が認められた。被験者はアルコール乱用の既往歴があり、肝障害との関連が知られるシクロホスファミド、コトリモキサゾール（スルファメトキサゾール／トリメトプリム）、パントプラゾールを併用していた。本事象により試験治療を中止し、回復した（CSR CL002_168 Section 14.3.3.2）。

被験者 [redacted] は、第 II 相比較試験で CCX168 を投与され、Day 43 にグレード 3 のクレアチンホスホキナーゼ異常が認められた（2.7.4.2.8.2.2）。Day 71 に正常値に回復し、CCX168 の投与は中断しなかった。クレアチンホスホキナーゼの上昇と同時期に軽度の筋痙縮が認められた。

被験者[redacted]は、第 II 相用量評価試験で CCX168 30 mg が投与され、Day 64 にグレード 3 の ALT 及び AST の上昇が認められたが、Day 70 までに低下した（CSR CL003_168 Listing 16.2.8）。CCX168 の投与は継続していた。

被験者[redacted]は、第 II 相用量評価試験で CCX168 30 mg が投与され、ベースライン時からクレアチンホスホキナーゼは高値であったが、Day 85 にグレード 3 のクレアチンホスホキナーゼ上昇が認められた（2.7.4.2.8.2.2）。CCX168 が投与されない期間である 12 週間の追跡調査期の最後まで、クレアチンホスホキナーゼは上昇していた。クレアチンホスホキナーゼ上昇と同時期に軽度の筋骨格痛が認められていた。

第 II 相試験におけるその他の血液生化学検査値の異常は、いずれもグレード 1 又は 2 であった。

2.7.4.3.2.2.3 尿検査

第 II 相試験では、尿中赤血球数及びアルブミン尿の結果を有効性評価項目とした。第 II 相比較試験の尿中赤血球数及びアルブミン尿の結果を CSR CL002_168 Section 11.1.2.5 及び CSR CL002_168 Section 11.1.2.6 に、第 II 相用量評価試験の尿中赤血球数及びアルブミン尿の結果を CSR CL003_168 Section 11.1.2.5 及び CSR CL003_168 Section 11.1.2.6 に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目

2.7.4.4.1 第 III 相試験のバイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目

血圧、脈拍数及び体温のベースラインからの変動は、両投与群間でおおむね同程度であり、バイタルサインの結果に臨床的に意義のある変動は認められなかった（CSR CL010_168 Table 14.3.4.1）。体重及び BMI は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群でより増加しており、これらの結果はグルココルチコイドで認められる副作用と一致していた。すべてのバイタルサイン、体重及び BMI の結果は、CSR CL010_168 Listing 16.2.9.2 に示した。

身体検査の所見（正常又は異常、異常の場合は臨床的に重要であるか否かの判定）は、CSR CL010_168 Listing 16.2.9.4 に示した。異常所見は有害事象として記録した。

胸部 X 線検査で異常所見を認めた被験者の一覧は、CSR CL010_168 Listing 16.2.9.1 に示した。

臨床的に重要な心電図の異常所見が認められた被験者は、プレドニゾン群で 8 例、CCX168 群で 12 例の計 20 例であった。20 例中 2 例（プレドニゾン群の被験者[redacted]及び CCX168 群の被験者[redacted]）は、スクリーニング時に臨床的に重要な異常が認められたが、いずれの被験者も心電図所見は有害事象として報告されなかった。CCX168 群の被験者[redacted]は、スクリーニング時に臨床的に重要ではない房室ブロックが認められ、Day 15 に臨床的に重要であると判断された。本被験者の心電図所見は有害事象として報告されなかった。臨床的に重要な心電図所見が認められた他の 17 例については、心電図の異常所見は有害事象として報告された（CSR CL010_168 Listing 16.2.7.1）。心電図異常は両投与群で比較的類似した分布がみられ、T 波異常（プレドニゾン群 2 例、CCX168 群 1 例、以下同順）、QT 延長（1 例、2 例）、房室又は二束ブロック（3 例、2 例）、徐脈（1 例、2 例）、頻脈（0 例、1 例）、心房細動（0 例、1 例）及び心室性期外収縮（0 例、1 例）が認められた。これら 17 例中 3 例に心関連の重篤な有害事象が認められた（CSR CL010_168 Section 14.3.3）。

- プレドニゾン群の被験者[redacted]は、Day 336 に非致死性の心筋梗塞が認められた。

- CCX168 群の被験者[redacted]は、Day 51 に頻脈、Day 61 に非致死性の急性心筋梗塞及び血栓症の重篤な有害事象が認められた。
- CCX168 群の被験者[redacted]は、Day 267 に房室ブロックの重篤な有害事象が認められた。

ベースライン以降のすべての心電図異常の一覧を CSR CL010_168 Table 14.3.4.2 に示した。
腎生検の結果の詳細は、ISS Section 5.2.1 に示した。

2.7.4.4.2 第 II 相試験のバイタルサイン、身体的所見及び他の観察項目

第 II 相試験のバイタルサインの変化について、CCX168 群とプレドニゾン群との間に臨床的に重要な差は認められなかった（CSR CL002_168 Table 14.3.5.1 及び CSR CL003_168 Table 14.3.5.1）。第 III 相試験と同様に、第 II 相比較試験では、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で BMI の増加が多く認められた（CSR CL002_168 Table 14.3.5.1）。身体検査及び心電図所見から、安全性に問題は認められなかった。

2.7.4.4.3 心血管安全性

QT/QTc 評価試験では、CCX168 の臨床用量（30 mg 1 日 2 回）及び臨床用量を大幅に超える用量（100 mg 1 日 2 回）の、QTc 間隔を含む心臓電気生理学的な影響を評価した（CSR CL014_168 TQT Study Repot）。本試験は、58 例を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン）、ダブルダミー、並行群間比較、反復投与試験であり、CCX168、モキシフロキサシン及びプラセボをネステッドクロスオーバーデザインで比較した。CCX168 を投与するコホートでは、CCX168 30 mg を 1 日 2 回 7 日間投与した後、CCX168 100 mg を 1 日 2 回 7 日間投与した。

検討した投与量の CCX168 は、心臓の再分極（QT/QTc 間隔）又は心伝導（PR 間隔及び QRS 間隔）に対して臨床的意義のある影響を及ぼさなかった。薬物濃度-QTc 解析結果より、CCX168 及び CCX168-M1 は、それぞれ 1220 ng/mL 及び 335 ng/mL までの濃度範囲において ΔΔQTcF が 10 msec を超える可能性は低いと考えられた。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

CCX168 の安全性プロファイルは、これまでほとんどが成人を対象に検討されている。第 III 相試験には青年期の被験者が 3 例登録された。これらの被験者の結果は、CSR CL010_168 Section 11.4.1.3.3 に示した。

以下のセクションでは、成人被験者における有害事象の結果を、性別、年齢、人種、腎機能（eGFR）、ANCA の種類（MPO 又は PR3-ANCA 陽性）、血管炎の病期（新規診断又は再燃）、血管炎の病型（GPA 又は MPA）及び肝機能別に要約した（ISS Section 10）。

2.7.4.5.1.1 性別ごとの TEAE

第 III 相試験の性別ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.1.2（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.1.2（PT 別）に示した。第 II 相試験の性別ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.1.1（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.1.1（PT 別）に示した。

TEAE 発現割合の性別による差は、CCX168 群とプレドニゾン群でほぼ同様であった。性別

による差がプレドニゾン群では認められず CCX168 群でのみ認められた事象は、いずれも臨床的に重要なものではなかった。

2.7.4.5.1.2 年齢ごとの TEAE

第 III 相試験の年齢ごと（65 歳未満、65～74 歳、75 歳以上）の TEAE の要約を ISS Table 6.2.2（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.2.2（PT 別）に示した。

大多数の SOC 及び PT は、発現割合と年齢との関連性に一貫した傾向は示されなかった。感染症の発現割合は、両投与群とも年齢があがるにつれて増加した。悪心、嘔吐及び腹痛の発現割合は、CCX168 群で年齢と逆の関係を示した。肝胆道系障害の発現割合は、個々の PT からは説明がつかないものの、CCX168 群では年齢があがるにつれて増加する傾向であった。貧血、浮動性めまい、錯感覚、食欲減退及び肝酵素上昇の発現割合は、CCX168 群では年齢と関連する傾向があり、プレドニゾン群では一貫していなかった。

第 II 相試験の年齢ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.2.1（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.2.1（PT 別）に示した。

大規模な第 III 相試験から得られた年齢との関連の傾向は、第 II 相試験にはあまり当てはまらなかった。これは、高齢の被験者が比較的少なかったためと考えられ、特にプレドニゾン群では少なかった。

2.7.4.5.1.3 人種ごとの TEAE

第 III 相試験の人種ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.3.2（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.3.2（PT 別）に示した。第 III 相試験に登録された被験者の 80%超が白人であり、白人被験者と非白人被験者の例数に差があったことから、人種ごとの TEAE の発現割合の比較には限界があった。

TEAE の発現割合は、白人被験者と非白人被験者でおおむね同程度であった。便秘、口腔内潰瘍形成、肝酵素上昇及び高血圧は、白人被験者と比較して非白人被験者でより高頻度に認められた。

第 II 相試験の人種ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.3.1（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.3.1（PT 別）に示した。

非白人被験者は CCX168 群では 4 例、プレドニゾン群では 0 例であったため、明確な結論は導き出せなかった。

2.7.4.5.1.4 腎機能ごとの TEAE

第 III 相試験の腎機能ごと（ベースライン時の eGFR <30、≥30～<60、≥60 mL/min/1.73m^2）の TEAE の要約を ISS Table 6.4.2（SOC 及び PT 別）に示した。

全身障害および投与部位の状態の SOC では、両投与群において腎機能の低下に伴い TEAE の発現割合がわずかに増加する傾向がみられた。この傾向は、個々の PT の発現割合から、末梢性浮腫によるものと考えられた。

代謝および栄養障害の SOC では、両投与群において腎機能の低下に伴い TEAE の発現割合が増加する傾向がみられた。この傾向は、個々の PT の発現割合からは説明がつかなかった。しかし、食欲減退及び高カリウム血症は、両投与群で腎機能の低下した被験者でよく認められており、一貫した傾向がみられた。

血液およびリンパ系障害の SOC では、両投与群において腎機能の低下に伴い TEAE の発現割合が増加する傾向がみられた。この傾向は、個々の PT の発現割合から、貧血によるものと考えられた。白血球減少症の発現割合は、両投与群ともに eGFR の低い層（eGFR <30、≥30～<60）で高い傾向がみられた。リンパ球減少症、腎性貧血、好中球減少症及び血小板減少症は、両投与群ともに eGFR の最も低い層（eGFR <30）でより多く認められた。

腎障害および尿障害の SOC では、両投与群において腎機能の低下に伴い TEAE の発現割合が増加する傾向がみられた。いくつかの PT（血尿、慢性腎臓病、腎機能障害、末期腎疾患及び蛋白尿）でも、同様の傾向がみられた。

心臓障害の SOC では、両投与群ともに eGFR の最も低い層（eGFR <30）で最も多く認められた。

最もよく認められた PT のうち、悪心、労作性呼吸困難、血尿、紅斑及び末期腎疾患は、CCX168 群では腎機能の低下に伴い TEAE の発現割合が増加する傾向が認められたが、プレドニゾン群では認められなかった（ISS Table 8.4.2）。

以上より、eGFR ごとの TEAE の発現割合は、両投与群においてほとんどの SOC で同様の傾向がみられた。腎機能の障害に関連する TEAE が、これらの傾向を引き起こしていた。

第 II 相試験の腎機能ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.4.1（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.4.1（PT 別）に示した。

第 II 相試験では、いずれの腎機能の程度においても CCX168 の投与に安全性上の重大な問題は認められなかった。

2.7.4.5.1.5 ANCA の種類ごとの TEAE

第 III 相試験の ANCA の種類（MPO-ANCA 陽性又は PR3-ANCA 陽性）ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.6.2（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.6.2（PT 別）に示した。

CCX168 群では、ほとんどの SOC で ANCA の種類ごとの TEAE の発現割合は同程度であった。差が認められた SOC は、プレドニゾン群でも同様の傾向が認められた。

CCX168 群では、ほとんどの TEAE で ANCA の種類ごとの発現割合は同程度であった。差が認められた TEAE は、プレドニゾン群でも同様の傾向が認められた。CCX168 群で差が認められプレドニゾン群では認められなかった PT は、明確な生物学的根拠は明らかではなかった。

第 II 相試験の ANCA の種類（MPO-ANCA 陽性又は PR3-ANCA 陽性）ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.6.1（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.6.1（PT 別）に示した。

CCX168 群では、ほとんどの SOC で ANCA の種類ごとの TEAE 発現割合が同程度であった。差が認められた SOC は、プレドニゾン群でも同様の傾向が認められた。

第 II 相試験における ANCA の種類ごとの TEAE の分布の群間差を第 III 相試験と比較した際には、第 II 相試験では被験者が少なく、これらの試験の投与群の例数の不均衡が原因となった可能性が考えられたが、CCX168 の投与と ANCA の種類ごとの TEAE の発現割合の差には、明確な関連性はないと考えられる。

2.7.4.5.1.6 ベースライン時の ANCA 関連血管炎の病期ごとの TEAE

第 III 相試験のベースライン時の ANCA 関連血管炎の病期（新規診断又は再燃）ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.7.2（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.7.2（PT 別）に示した。

ベースライン時に新規に診断された被験者は約 70%であった。ANCA 関連血管炎の病期ごとの被験者数には差があるため、ANCA 関連血管炎の病期ごとの比較には限界があった。

第 II 相試験のベースライン時の ANCA 関連血管炎の病期（新規診断又は再燃）の TEAE の要約を ISS Table 6.7.1（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.7.1（PT 別）に示した。

ほとんどの SOC では、両投与群で新規診断及び再燃の被験者での TEAE の分布が類似していた。病期ごとの両投与群での TEAE の発現割合の差には、明らかな生物学的根拠はないと考えられる。

2.7.4.5.1.7 ANCA 関連血管炎の病型ごとの TEAE

第 III 相試験の ANCA 関連血管炎の病型（GPA 又は MPA）ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.8.2（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.8.2（PT 別）に示した。

ほとんどの SOC は、両投与群で病型ごとの TEAE の分布が類似していた。病型ごとの両投与群での TEAE の発現割合の差には、明らかな生物学的根拠はないと考えられる。

第 II 相試験の ANCA 関連血管炎の病型（GPA 又は MPA）ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.8.1（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.8.1（PT 別）に示した。

第 II 相試験の被験者数が少なかったため、第 II 相試験と病型ごとの安全性プロファイルは第 III 相試験と一致していなかったが、病型ごとの両投与群での TEAE の発現割合の差には、明らかな生物学的根拠はないと考えられる。

2.7.4.5.1.8 肝機能検査値ごとの TEAE

第 III 相試験のベースライン時の ALT／AST／ビリルビン値（基準値内又はグレード 1 以上の異常）ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.9.2（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.9.2（PT 別）に示した。

ベースライン時に ALT、AST 及びビリルビン値が基準値内であった両投与群の被験者は 87%以上であった。被験者数に差があるため、ベースライン時の ALT／AST／ビリルビン値ごとの TEAE の発現割合の比較には限界があった。両投与群ともに、肝胆道系障害の SOC の TEAE が認められたすべての被験者では、ベースライン時の肝機能検査値は基準値内であった（ISS Table 6.9.2）。

第 II 相試験のベースライン時の ALT／AST／ビリルビン値（基準値内又はグレード 1 以上の異常）ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.9.1（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.9.1（PT 別）に示した。

ベースライン時に ALT、AST 及びビリルビン値が正常であった両投与群の被験者は約 84%であった。被験者数に差があるため、ベースライン時の ALT／AST／ビリルビン値ごとの TEAE の発現割合の比較は限界があった。

第 II 相試験では、肝胆道系障害の TEAE は認められなかった。ALT 増加及び AST 増加の TEAE は、ベースライン時に肝機能検査値が基準値内であった被験者と比較して、異常値を認めた被験者で発現割合が高かった（ISS Table 6.9.1）。

2.7.4.5.1.9 日本人における CCX168 の安全性

第 III 相試験には日本人被験者 21 例（プレドニゾン群 10 例、CCX168 群 11 例）が登録され、本項では日本人集団での有害事象の発現状況の部分集団解析の結果を示した。

2.7.4.5.1.9.1 曝露状況

第 III 相試験の日本人集団における、プレドニゾン群及び CCX168 群の治験薬（CCX168 又はプラセボ）の曝露状況を表 2.7.4.5.1.9.1-1 に示した。

大多数の日本人被験者は CCX168 又はプラセボを 184～365 日間投与された。曝露期間の平均値±標準偏差は、プレドニゾン群で 294.4±122.28 日、CCX168 群で 259.4±148.11 日であった。曝露期間の中央値は、プレドニゾン群で 364.0 日、CCX168 群で 363.0 日であり、両投与群で同程度であった。

表 2.7.4.5.1.9.1-1 日本人集団における治験薬（CCX168／プラセボ）の曝露状況 – 第 III 相試験

Variable Category/Statistic	Avacopan-Matching Placebo Exposure (Prednisone Group)		Active Avacopan Exposure (Avacopan Group)	
	Overall (N=164)	Japanese (N=10)	Overall (N=166)	Japanese (N=11)
Exposure Categories – n (%)				
1 - 29 days	6 (3.7)	1 (10.0)	8 (4.8)	0 (0.0)
30 - 183 days	17 (10.4)	1 (10.0)	24 (14.5)	4 (36.4)
184 - 365 days	141 (86.0)	8 (80.0)	134 (80.7)	7 (63.6)
Total Days 1 - 183	23 (14.0)	2 (20.0)	32 (19.3)	4 (36.4)
Total Days 1 - 365	164 (100.0)	10 (100.0)	166 (100.0)	11 (100.0)
Duration of Exposure (days)				
Mean	320.8	294.4	305.1	259.4
SD	99.13	122.28	118.36	148.11
Minimum	14	14	4	43
Median	364.0	364.0	364.0	363.0
Maximum	376	365	391	365

SD=standard deviation
(Source: CSR CL010_168 日本人追加解析 Table 4.2.1-1 及び Table 4.2.1-2)

2.7.4.5.1.9.2 人口統計学的特性

第 III 相試験の日本人集団における、人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.5.1.9.2-1 に示した。

日本人被験者の平均年齢は、プレドニゾン群で 69.6 歳、CCX168 群で 75.5 歳であった。両投与群ともに、75 歳超の被験者の割合が最も高く（プレドニゾン群で 5 例 50.0%、CCX168 群で 6 例 54.5%）、男性と比較して女性被験者の割合が高かった。本試験に登録された大多数の日本人被験者は新たに ANCA 関連血管炎と診断されており、罹病期間の中央値は両投与群ともに 0.0 ヵ月であった。日本人被験者は、GPA と比べて MPA の割合が高く、ほとんどが MPO-ANCA 陽性であり、免疫抑制剤としてリツキシマブ静注を使用していた。

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。

表 2.7.4.5.1.9.2-1 日本人集団における第 III 相試験の人口統計学的特性及び主要なベースライン特性 – Safety Population

Demographic Variable Statistic/Category	Overall		Japanese	
	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Prednisone (N=10)	Avacopan (N=11)
Age (Years)				
n	164	166	10	11
Mean (SD)	60.5 (14.50)	61.2 (14.56)	69.6 (10.88)	75.5 (4.76)
Median	62.0	65.0	75.5	77.0
Minimum, Maximum	15, 88	13, 83	49, 81	68, 81
Gender, n (%)				
Male	88 (53.9)	98 (59.0)	2 (20.0)	4 (36.4)
Female	76 (46.3)	68 (41.0)	8 (80.0)	7 (63.6)
Age category, n (%)				
12-17 years	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
18-50 years	28 (17.1)	30 (18.1)	1 (10.0)	0 (0.0)
51-64 years	61 (37.2)	48 (28.9)	2 (20.0)	0 (0.0)
65-75 years	52 (31.7)	62 (37.3)	2 (20.0)	5 (45.5)
>75 years	22 (13.4)	24 (14.5)	5 (50.0)	6 (54.5)
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	163	165	9	11
Mean (SD)	26.78 (5.212)	26.72 (5.997)	21.17 (4.733)	20.74 (3.206)
Median	25.93	25.56	19.25	20.00
Minimum, Maximum	17.0, 41.7	16.5, 46.6	17.9, 33.4	16.8, 26.9
Disease duration (Years)				
n	164	166	10	11
Mean (SD)	1.7 (3.37)	1.9 (4.37)	0.5 (1.07)	0.8 (1.19)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Minimum, Maximum	0, 18	0, 30	0, 3	0, 3
ANCA-associated vasculitis status, n (%)				
Newly diagnosed	114 (69.5)	115 (69.3)	8 (80.0)	8 (72.3)
Relapsed	50 (30.5)	51 (30.7)	2 (20.0)	3 (27.3)
ANCA Type, n (%)				
Proteinase 3	70 (42.7)	72 (43.4)	1 (10.0)	0 (0.0)
Myeloperoxidase	94 (57.3)	94 (56.6)	9 (90.0)	11 (100.0)
Background treatment, n (%)				
IV Rituximab	107 (65.2)	107 (64.5)	7 (70.0)	8 (72.7)
Oral Cyclophosphamide	6 (3.7)	8 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
IV Cyclophosphamide	51 (31.1)	51 (30.7)	3 (30.0)	3 (27.3)
Type of ANCA-associated vasculitis, n (%)				
Granulomatosis with polyangiitis	90 (54.9)	91 (54.8)	1 (10.0)	4 (36.4)
Microscopic polyangiitis	74 (45.1)	75 (45.2)	9 (90.0)	7 (63.6)

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic antibodyautoantibody; IV=intravenous; SD=standard deviation; %=100*n/N
(Source: CSR CL010_168 日本人追加解析 Table 4.1.1-1 及び Table 4.1.1-2)

2.7.4.5.1.9.3 有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた TEAE を表 2.7.4.5.1.9.3-1 に、治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE を表 2.7.4.5.1.9.3-2 にそれぞれ示した。

日本人被験者における TEAE は、プレドニゾン群で 10 例（100.0%）、CCX168 群で 11 例（100.0%）に認められた。CCX168 群で 3 例以上に認められた TEAE は、高血圧、白血球数減

少及び肝酵素上昇であった。治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、プレドニゾン群で 7 例（70.0%）、CCX168 群で 9 例（81.8%）に認められた。CCX168 群で 2 例以上に認められた治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、下痢、食欲減退及び肝機能異常であった。

日本人被験者において、死亡に至った TEAE は両投与群ともに認められなかった。重篤な有害事象はプレドニゾン群で 5 例（50.0%）、CCX168 群で 4 例（36.4%）に認められた。そのうち治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された事象はプレドニゾン群で 3 例（30.0%）、CCX168 群で 2 例（18.2%）に認められた（CSR CL010_168 日本人追加解析 Table 4.3.1-1）。CCX168 群で認められた治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象（被験者 [redacted] ：B 型肝炎、被験者 [redacted] ：肝機能異常）の詳細は 2.7.6.12 に示した。試験治療中止に至った TEAE は、プレドニゾン群で 3 例（30.0%）、CCX168 群で 3 例（27.3%）に認められた。

日本人被験者で高頻度に認められた TEAE 及び治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE は、全体集団でも認められており、日本人集団と全体集団で TEAE の発現状況は同様の傾向であった。また、日本人集団で新たな安全性の懸念は認められなかった（表 2.7.6.9.2.4.1-1 及び表 2.7.6.9.2.4.1-2）。

表 2.7.4.5.1.9.3-1　日本人集団におけるいずれかの治療群で 2 例以上に認められた TEAE

Subjects	**Japanese**			
Group	**Prednisone**		**Avacopan**	
Primary SOC, PT	**n**	**%**	**n**	**%**
N	10	---	11	---
Total	10	100.0	11	100.0
感染症および寄生虫症	6	60.0	9	81.8
尿路感染	2	20.0	1	9.1
中耳炎	0	0.0	2	18.2
サイトメガロウイルス感染	0	0.0	2	18.2
胃腸障害	7	70.0	7	63.6
下痢	2	20.0	2	18.2
嘔吐	2	20.0	2	18.2
便秘	1	10.0	2	18.2
口内炎	1	10.0	2	18.2
齲歯	2	20.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	5	50.0	3	27.3
関節痛	2	20.0	0	0.0
筋痙縮	2	20.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	20.0	3	27.3
末梢性浮腫	0	0.0	2	18.2
皮膚および皮下組織障害	5	50.0	6	54.5
全身性そう痒症	1	10.0	2	18.2
全身性皮疹	1	10.0	2	18.2
皮下出血	2	20.0	0	0.0
神経系障害	6	60.0	1	9.1
頭痛	2	20.0	0	0.0
臨床検査	7	70.0	11	100.0
血中クレアチニン増加	0	0.0	2	18.2
白血球数減少	0	0.0	3	27.3
肝酵素上昇	3	30.0	3	27.3
リンパ球数減少	1	10.0	2	18.2
血中コレステロール増加	2	20.0	0	0.0
代謝および栄養障害	3	30.0	7	63.6
食欲減退	0	0.0	2	18.2
低カリウム血症	2	20.0	1	9.1
血管障害	6	60.0	4	36.4
高血圧	6	60.0	4	36.4
血液およびリンパ系障害	1	10.0	6	54.5
貧血	1	10.0	2	18.2
腎性貧血	0	0.0	2	18.2
精神障害	2	20.0	1	9.1
不眠症	2	20.0	0	0.0
免疫系障害	1	10.0	2	18.2
低γグロブリン血症	0	0.0	2	18.2
肝胆道系障害	1	10.0	2	18.2
肝機能異常	0	0.0	2	18.2

SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term; %=100*n/N.
(Source: 表 2.7.6.9.2.4.1-1)

表 2.7.4.5.1.9.3-2 日本人集団における治験担当医師により因果関係が否定できないと判断された TEAE

Subjects	Japanese			
Group	Prednisone		Avacopan	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	10	---	11	---
Total	7	70.0	9	81.8
感染症および寄生虫症	5	50.0	5	45.5
鼻咽頭炎	1	10.0	0	0.0
尿路感染	2	20.0	0	0.0
膀胱炎	1	10.0	0	0.0
肺炎	1	10.0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0.0	1	9.1
気管支炎	1	10.0	0	0.0
サイトメガロウイルス感染	0	0.0	1	9.1
感染性腸炎	0	0.0	1	9.1
Ｂ型肝炎	0	0.0	1	9.1
細菌性肺炎	1	10.0	1	9.1
足部白癬	0	0.0	1	9.1
菌血症	1	10.0	0	0.0
髄膜炎	1	10.0	0	0.0
尿道炎	1	10.0	0	0.0
ウイルス感染	1	10.0	0	0.0
胃腸障害	1	10.0	2	18.2
下痢	0	0.0	2	18.2
腸炎	1	10.0	0	0.0
臨床検査	1	10.0	5	45.5
血中クレアチニン増加	0	0.0	1	9.1
白血球数減少	0	0.0	1	9.1
好中球数減少	0	0.0	1	9.1
血中尿酸増加	0	0.0	1	9.1
糸球体濾過率減少	0	0.0	1	9.1
肝酵素上昇	1	10.0	0	0.0
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	0	0.0	1	9.1
リンパ球数減少	0	0.0	1	9.1
皮膚および皮下組織障害	1	10.0	2	18.2
そう痒症	0	0.0	1	9.1
全身性そう痒症	0	0.0	1	9.1
全身性皮疹	1	10.0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	10.0	2	18.2
食欲減退	0	0.0	2	18.2
高脂血症	1	10.0	0	0.0
高尿酸血症	1	10.0	0	0.0
血管障害	1	10.0	1	9.1
高血圧	1	10.0	1	9.1
肝胆道系障害	0	0.0	2	18.2
肝機能異常	0	0.0	2	18.2

SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term; %=100*n/N.
(Source: 表 2.7.6.9.2.4.1-2)

2.7.4.5.1.10 間質性肺疾患

間質性肺疾患合併例の例数及び割合は、全体集団のプレドニゾン群が 164 例中 12 例（7.3%）、CCX168 群が 166 例中 11 例（6.6%）であった（1.13.3-2 Table Q18-1）。

TEAE を認めた被験者の割合は、プレドニゾン群では間質性肺疾患を合併する被験者で 100.0%（12/12 例）、間質性肺疾患を合併しない被験者で 98.0%（149/152 例）、CCX168 群では

間質性肺疾患を合併する被験者で 100.0%（11/11 例）、間質性肺疾患を合併しない被験者で 98.7%（153/155 例）であり、いずれの区分でも同程度であった（1.13.3-2 Table Q18-4）。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 基礎免疫抑制療法ごとの TEAE

第 III 相試験の基礎治療（シクロホスファミド又はリツキシマブ）ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.5.2（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.5.2（PT 別）に示した。

ほとんどの SOC の TEAE の発現割合は、いずれの投与群においてもリツキシマブ層と比較してシクロホスファミド層で高かった。CCX168 群では、大多数の SOC で基礎治療ごとの TEAE の発現割合には同様の傾向が認められた。差が認められた SOC はプレドニゾン群でも同様の傾向が認められた。CCX168 群では差が認められたが、プレドニゾン群では差が認められなかった PT には、明らかな生物学的根拠はないと考えられる。

第 II 相試験の基礎治療（シクロホスファミド又はリツキシマブ）ごとの TEAE の要約を ISS Table 6.5.1（SOC 及び PT 別）及び ISS Table 8.5.1（PT 別）に示した。

ほとんどの SOC の TEAE の発現割合は、いずれの投与群においてもリツキシマブ層と比較してシクロホスファミド層で高かった。CCX168 群では、大多数の SOC で基礎治療ごとの TEAE の発現割合には同様の傾向が認められた。差が認められた SOC はプレドニゾン群でも同様の傾向が認められた。CCX168 群では差が認められたが、プレドニゾン群では差が認められなかった PT には、明らかな生物学的根拠はないと考えられるが、第 II 相試験の被験者が少なかったこと、並びに無作為化の不均衡によるものと考えられた。

2.7.4.5.2.2 髄膜炎菌

ヒトへの使用が承認されている他の C5aR 阻害薬は存在しない。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Pubmed を用い、C5aR 阻害に関連する有害な作用の文献報告について調査した。検索条件には、「C5a receptor inhibitor」、「C5a receptor antagonist」を含め、これらの用語と「side effects」又は「adverse events」を組み合わせた。これらの検索条件により抽出した文献報告をレビューした。その結果、過去の CCX168 に関する文献報告以外には C5aR 拮抗薬の有害な作用を示唆する報告はなかった。

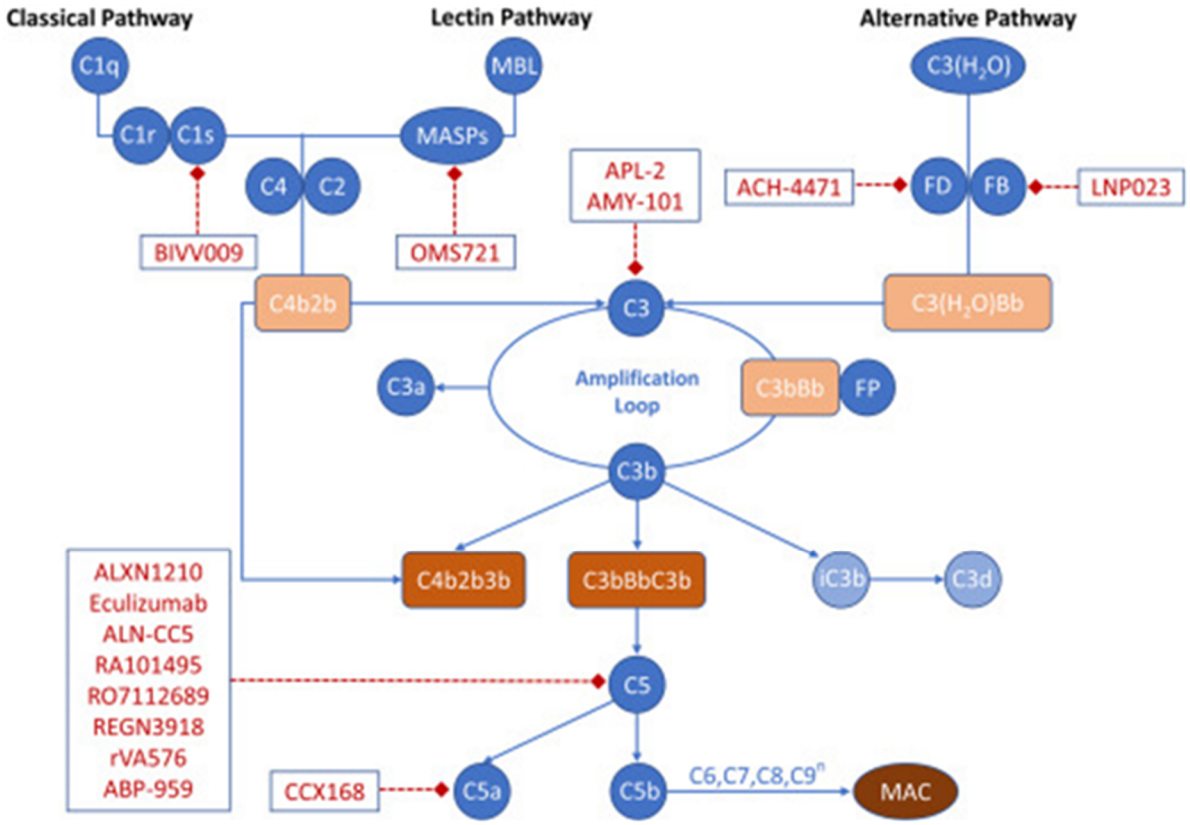
エクリズマブなどの C5 阻害薬は、髄膜炎菌などの莢膜形成菌の感染リスクを有することが知られている [10]。

終末補体活性化経路において、C5 は C5a 及び C5b に開裂し、この C5b は C5b-9（膜侵襲複合体（MAC））を形成する（図 2.7.4.5.2.2-1）。C5b-9 は細菌の細胞壁を破壊し、溶菌を引き起こすため、髄膜炎菌などの感染防御に重要であるが、エクリズマブは C5 の開裂を阻害することで C5b-9 の形成を抑制する。

一方、選択的 C5aR 阻害薬である CCX168 は、髄膜炎菌の感染防御に必要な C5b 及び C5b-9 の形成を阻害しない。第 II 相比較試験では、ANCA 関連血管炎患者の血漿中 C5b-9 濃度は、CCX168 投与の影響を受けない（CL002_168_Complement Report）。

C5b-9 の関連遺伝子の欠損患者は髄膜炎菌に易感染性を示すことが報告されているが [11]、一方で C5aR に関して同様の報告はない。C5aR の遺伝子欠損マウスにおいては、肺炎球菌性髄膜炎モデルの脊髄液中白血球増加を抑制して症状を改善し [12]、また髄膜炎菌性敗血症モデルの

侵襲性髄膜炎菌感染に抵抗性を示したことから [13]、野生型マウスと比較して感染に対して防御性を示すものと考えられる。



C4bC2b=classical C3 convertase; C5a=complement 5a; C5b=complement 5b; C3bBb=alternative C3 convertase; MAC=membrane attack complex; MASPs=mannose-binding lectin-associated serine proteases; MBL=mannose-binding lectin
From: Patriquin and Kuo, 2019. [14]
Note: Avacopan is referred to as CCX168 in this schematic.

図 2.7.4.5.2.2-1　補体経路と各種補体阻害薬の作用箇所

CCX168 を用いた臨床試験では、髄膜炎菌による感染は認められていない。これは以下の点とも一致している。

(1) CCX168 の作用機序から MAC/TCC 生成を阻害しないこと
(2) C5aR の遺伝子欠損ではなく、MAC の遺伝子欠損に伴うナイセリア感染の公表文献があること
(3) C5aR の遺伝子欠損が髄膜炎菌性敗血症に対する防御作用を示す公表文献があること
(4) CCX168 の投与により、C5b-9 の循環血中濃度は影響を受けないとする所見

したがって、CCX168 の投与開始以前に髄膜炎菌に対する予防接種は特別に実施する必要はなく、通常の慣行に従い予防接種を実施すべきである。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験では、CYP を介した代謝に対する相互作用薬又は被相互作用薬としての CCX168 の薬物相互作用の可能性について検討した。CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、

プローブ薬物の曝露がわずかに上昇したことから（CYP3A4：ミダゾラムの AUC 比=1.81、C_{max} 比=1.55、CYP2C9：セレコキシブの AUC 比=1.15、C_{max} 比=1.64、表 2.7.4.5.3-1）、CCX168 及び CCX168-M1 は、CYP3A4 及び CYP2C9 の弱い阻害薬であることが明らかとなった。したがって、CCX168 は相互作用薬として、CYP を介した強力な薬物相互作用を有するとは考えられない。

CCX168 は主に肝臓の CYP3A4 代謝によって消失する。CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールの併用により中等度の AUC の増加（2.19 倍）が認められ、CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンの併用により大幅な AUC の減少（93%）が認められたことから（表 2.7.4.5.3-2）、CCX168 は CYP3A4 阻害又は誘導に起因する被相互作用薬となり得る。

表 2.7.4.5.3-1　薬物相互作用試験における CCX168 投与前後のミダゾラム及びセレコキシブの平均薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL) Geometric Mean	**AUC_{inf} (ng•hr/mL) Geometric Mean**	**C_{max} Ratio (Day 13/Day 1)**	**AUC_{inf} Ratio (Day 13/Day 1)**
Midazolam Before and After Avacopan Dosing				
Day 1 (N = 16)	10.2	26.7	1.55	1.81
Day 13 (N = 16) [a]	15.7	48.3		
Celecoxib Before and After Avacopan Dosing				
Day 1 (N = 16)	443	5750	1.64	1.15
Day 13 (N = 16) [a]	727	6610		

a Following 30 mg avacopan twice daily dosing on Day 3 through Day 13
AUC_{inf}=area under the curve from 0 to infinity; C_{max}=maximum concentration
(Source: CSR CL008_168, Table 11-3 and Table 11-5)

表 2.7.4.5.3-2　薬物相互作用試験におけるイトラコナゾール又はリファンピシン投与前後の CCX168 の平均薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL) Geometric Mean	**AUC (ng•hr/mL) Geometric Mean**	**C_{max} Ratio [a]**	**AUC Ratio [a]**
Before and After Itraconazole Dosing [b]				
Day 15 (N = 16)	257	1770	1.87	2.19
Day 19 (N = 16)	480	3880		
Before and After Rifampin Dosing [c]				
Day 1 (N = 16)	122	769	0.21	0.074
Day 14 (N = 16)	25.4	57.0		

a Day 19/Day 15 ratio for itraconazole and Day 14/Day 1 ratio for rifampin
b Avacopan twice daily dosing on Day 3 through Day 19; Itraconazole 200 mg once daily on Day 16 through Day 19; avacopan AUC is for AUC0-12hr
c Avacopan single dose on Day 1 and Day 14; Rifampin 600 mg once daily on Day 4 through Day 17; AUC is for AUCinf
AUCinf=area under the curve from 0 to infinity; C_{max}=maximum concentration
(Source: CSR CL008_168, Table 11-7 and Table 11-11)

以上より、CCX168 と強力な CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、サキナビル、テリスロマイシン、ネルフィナビル、ボリコナゾール、リトナビル、ロピナビル・リトナビル、グレープフルーツジュース等）を併用する際は注意すべきである。強力な

CYP3A4 誘導薬（エンザルタミド、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、ミトタン、リファンピシン、セントジョンズワート等）との併用は、血漿中 CCX168 濃度を大幅に低下させ、結果として CCX168 の有効性を低下させる可能性があるため、併用を避けるべきである。また、中等度の CYP3A4 誘導薬（エトラビリン、エファビレンツ、ボセンタン、モダフィニル等）は確立していないものの、併用により本薬の曝露の低下が想定されるため、強い CYP3A4 誘導薬と同様に注意喚起を行う必要がある。

第 II 相試験の結果から、プレドニゾン、シクロホスファミド又はリツキシマブと CCX168 との併用投与は、これらの併用薬又はプレドニゾン及びシクロホスファミドの代謝物の濃度に影響を及ぼさなかった。また、これらの薬剤は CCX168 及び CCX168-M1 の濃度にも影響を与えなかった（CL002_168_PK Report; CL003_168_PK Report）。したがって、CCX168 とプレドニゾン、シクロホスファミド又はリツキシマブとの間に有意な薬物相互作用は予想されない。

第 III 相試験では、中等度又は弱い CYP3A4 阻害薬及び弱い CYP3A4 誘導薬の併用は可能とした。第 III 相試験データを使用した母集団薬物動態解析の結果より、CYP3A4 の中等度又は弱い阻害薬及び CYP3A4 の弱い誘導薬は、CCX168 の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。（CMR_168_Pop_PK2 及び 2.7.2）。したがって、これらの薬剤と CCX168 の併用は可能と考えられた。前述のとおり、薬物相互作用試験の結果より、CCX168 と強力な CYP3A4 阻害薬との併用投与には注意が必要であり、CCX168 と強力な CYP3A4 誘導薬との併用投与は避けるべきである。

一般的に使用されているアンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体遮断薬の消失について、CYP を介した CCX168 との相互作用の可能性は低いと考えられる。これらの薬物のほとんどは、主に尿中及び胆汁中に排泄され、CYP450 はこれらの薬物の消失に大きく寄与していない[15),16)]。消失又は活性化に CYP450 を必要とする薬物（たとえばロサルタンは CYP2C9 により活性代謝物に代謝される[17)]）との併用は、前述のように CCX168 の CYP450 阻害又は誘導能は弱いため、薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中における CCX168 の安全性は、ヒトでは評価されていない。

授乳中の女性における CCX168 の使用に関するデータはない。CCX168 がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。

CCX168 は授乳中の動物の乳汁中では測定していないが、ハムスターでの出生前及び出生後発育試験では、出生児の血漿中に検出されている。F1 出生児の生存率、発育及び生殖に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日（500 mg/kg 1 日 2 回）であった。

母乳による発育及び健康上の利益は、母親の CCX168 に対する臨床的ニーズ、並びに CCX168 又は母体の基礎疾患によって起こり得る乳児への潜在的な有害な作用とともに考慮されるべきである。

2.7.4.5.5 過量投与

QT/QTc 評価試験では、健康被験者を対象に 1 日の最高用量として CCX168 200 mg（100 mg 1 日 2 回投与）を 7 日間投与し、用量制限毒性は認められなかった。過量投与時には、有害な作用の徴候や症状を観察し、適切な対症療法及び支持療法を行うことが望ましい。

2.7.4.5.6 薬物乱用

CCX168 は中枢神経系への分布が限られており、安全性薬理試験及び毒性試験において中枢神経系に関連した副作用の所見は認められなかったことから、薬物依存試験は実施していない。また、C5aR の拮抗作用と薬物乱用との関連性は報告されていない。さらに、ラットを用いた中枢神経系の安全性薬理試験（PC0375_168）又はラット、ハムスター及びサルを用いた反復投与毒性試験では、神経行動への影響は認められなかった。

23 種類のケモカイン受容体に対する CCX168 の作用を検討した結果、CCX168 は CCR5 及び CCR10 に対してのみ阻害作用を示し、その IC_{50} 値はそれぞれ 6.7 及び 8 μmol/L であった（PC0348_168_b）。また、55 種類の各種受容体、チャネル及びトランスポーターに対する CCX168 の作用を検討した結果、CCX168 は Na^+チャネル（site 2）に対してのみ 10 μmol/L で 59%の阻害作用を示した（PC0349_168）。

CCX168-M1 においても、17 種類のケモカイン受容体、55 種類の各種受容体、チャネル及びトランスポーターに対する作用を検討した結果、CCX168-M1 はケモカイン受容体に対して 10 μmol/L まで阻害作用を示さず、カンナビノイド受容体 1 型（CB1）、Na^+チャネル（site 2）及び Cl^-チャネル（GABA-gated）のみ、10 μmol/L でそれぞれ 53、64 及び 51%阻害作用を示した（PC0486_168）。

日本人健康成人男性に CCX168 30 mg 1 日 2 回（臨床推奨用量）7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目の CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} は、それぞれ 246.6 及び 79.9 ng/mL であった（5.3.3.1.1）。CCX168 及び CCX168-M1 の血漿蛋白結合率がともに 99.9%超であることを考慮すると（PC0632_168）、このときの CCX168 及び CCX168-M1 の非結合形濃度はそれぞれ 0.247 ng/mL（0.424 nmol/L）及び 0.08 ng/mL（0.137 nmol/L）未満と算出される。いくつかの受容体及びチャネルに対し阻害作用を示した CCX168 及び CCX168-M1 の濃度（10 μmol/L）と臨床推奨用量における CCX168 及び CCX168-M1 の非結合形濃度との間にはそれぞれ約 23600 倍及び約 73000 倍超の乖離が認められた。したがって臨床推奨用量における CCX168 が C5aR 以外のケモカイン受容体、各種受容体、チャネル及びトランスポーターを介した作用を発現する可能性は低いものと考えられた。

したがって、申請した CCX168 の添付文書には薬物依存の項目は記載していない。

2.7.4.5.7 離脱とリバウンド

第 III 相試験では 8 週間の追跡調査期（52～60 週時）を設定し、第 II 相試験はいずれも 12 週間の追跡調査期を設定した

第 III 相試験の安全性データを検討した結果、CCX168 投与中止後のリバウンド効果の所見は認められなかった。追跡調査期に再燃を認めた被験者は、CCX168 群で 6 例（3.8%）、プレドニゾン群 7 例（4.5%）であり、再燃例数と再燃率は同程度であったが、BVAS の悪化は CCX168 群（9 例 5.7%）と比較してプレドニゾン群（12 例 7.6%）で多く認められた（CSR CL010_168 Table 14.2.8.3）。

第 III 相試験の追跡調査期では、プレドニゾン群の 57 例（34.8%）及び CCX168 群の 49 例（29.5%）がグルココルチコイドを使用し、プレドニゾン群の 26 例（15.9%）及び CCX168 群の 20 例（12.0%）が免疫抑制剤を使用した（CSR CL010_168 Table 14.1.9）。追跡調査期では、プレドニゾン群と比較して CCX168 群の被験者は良好な状態であった。52 週時以降も CCX168

を継続して使用することが有益である可能性が考えられる。

第 II 相試験の 12 週間の追跡調査期でも、CCX168 中止後のリバウンド効果の所見は認められなかった。第 II 相比較試験では、追跡調査期のグルココルチコイドによるレスキュー治療は CCX168+No Prednisone 群の 1 件のみであった。被験者[redacted]は、Day 135 に経口プレドニゾロン 70 mg の投与を開始した（CSR CL002_168 Table 14.2.11.1）。第 II 相用量評価試験では、追跡調査期のグルココルチコイドによるレスキュー治療は認められなかった（CSR CL003_168 Table 14.2.10.1）。

以上より、CCX168 投与を中止した場合のリバウンド効果はないと考えられる。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

CCX168 の投与による自動車運転及び機械操作への影響又は精神機能の障害を示す徴候は認められてない。CCX168 及び CCX168-M1 と中枢神経系関連受容体との有意な相互作用は認められていないことから、CCX168 は中枢神経系に活性を有する新たな化合物ではないことが示されている。CCX168 及び CCX168-M1 を用いた非臨床試験より、標的受容体に対する選択性が明らかになっている。ラットを用いた中枢神経系の安全性薬理試験又はラット、ハムスター及びサルを用いた反復投与毒性試験では、神経行動への影響は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

該当なし。本承認申請時点で CCX168 はいずれの地域、いかなる適応症に対しても承認されていない。

2.7.4.7 参考文献

1) 全薬工業株式会社. リツキサン®点滴静注 100 mg／リツキサン点滴静注®500 mg 添付文書. 2020 年 6 月改訂（第 2 版）.
2) Salmon JH, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the AutoImmunity and Rituximab registry. RMD Open 2015;1:e000034. doi:10.1136/rmdopen-2014-000034.
3) 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;72:1905-13.
4) Baird MF, Graham SM, Baker JS, et al. Creatine kinase and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. J Nutr Met 2012: doi:10.1155/2012/960363.
5) Fredsted A, et al. Effects of step exercise on muscle damage and muscle Ca2+ content in men and women, J Strength Condition Res 2008;22:1136–46.
6) Klein GL. The Effect of Glucocorticoids on Bone and Muscle. Osteoporos Sarcopenia 2015:1: 39-45.
7) Schakman O, et al. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. J Endocrinol 2008: 197:1-10.
8) Mitra R. Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. PM R 2011: 3: 466-71.
9) Girod JP and Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? Cardiovasc Res 2004;64:217-26.
10) アレクシオンファーマ合同会社. ソリリス点滴静注®300 mg 添付文書. 2019 年 11 月改訂（第 1 版、効能変更）.
11) Kugelberg E, et al. Mechanisms in Neisseria meningitidis for resistance against complement-mediated killing. Vaccine. 2008;26 Suppl 8:I34-9.
12) Woehrl B, et al, Complement component 5 contributes to poor disease outcome in humans and mice with pneumococcal meningitis. J Clin Invest 2011;121:3943-53.
13) Herrmann JB, et al. Complement C5a receptor 1 exacerbates the pathophysiology of N. meningitidis sepsis and is a potential target for disease treatment. mBio 2018; 9:e01755-17. https://doi.org/10.1128/mBio.01755-17.
14) Patriquin CJ and Kuo KHM. Eculizumab and beyond: the past, present, and future of complement therapeutics. Transfus Med Res 2019;22:256-65.
15) Hoyer J, et al. Clinical pharmacokinetics of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in renal failure. Clin Pharmacokinet 1993;24:230-254.
16) Sabbah ZA, et al. Angiotensin receptor blockers - advantages of the new sartans. J Assoc Physicians of India 2013;61:464-70.
17) Kaukonen, KM, et al. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. Eur J Clin Pharmacol 1998;53:445–9.

2.7.5 参考文献

2.7.1.5、2.7.2.6、2.7.3.6 及び 2.7.4.7 参照。