2.7.6 個々の試験のまとめ

見出し番号	試験名（治験実施計画書番号）	添付資料番号	頁
2.7.6.1	食事の影響評価試験（CL007_168）	5.3.1.1.1（参）	4
2.7.6.2	肝機能低下者試験（CL013_168）	5.3.2.2.1（参）	12
2.7.6.3	国内第 I 相試験（CCX1101）	5.3.3.1.1	19
2.7.6.4	海外第 I 相試験（CL001_168）	5.3.3.1.2（参）	34
2.7.6.5	薬物相互作用試験（CL008_168）	5.3.3.4.1（参）	44
2.7.6.6	マスバランス試験（CL004_168）	5.3.4.1.1（参）	54
2.7.6.7	第 II 相比較試験（CL002_168）	5.3.5.1.1	57
2.7.6.8	第 II 相用量評価試験（CL003_168）	5.3.5.1.2	80
2.7.6.9	第 III 相試験（CL010_168）	5.3.5.1.3	100
2.7.6.10	QT/QTc 評価試験（CL014_168）	5.3.5.4.1	136
2.7.6.11	参考文献	—	148
2.7.6.12	付録：重篤な有害事象の叙述	—	149

略号一覧

略号	略していない表現	内容
^{14}C	Carbon 14 labeled	炭素 14 標識
A_{10}	The concentration of antagonist required to produce a 10-fold shift in the agonist dose response curve	アゴニスト単独作用時の濃度-反応曲線を 10 倍高濃度側にシフトさせるのに必要なアンタゴニストの濃度
A_2	The concentration of antagonist required to produce a 2-fold shift in the agonist dose response curve	アゴニスト単独作用時の濃度-反応曲線を 2 倍高濃度側にシフトさせるのに必要なアンタゴニストの濃度
AAV	ANCA associated vasculitis	ANCA 関連血管炎
AC	Adjudication Committee	外部審査委員会
AIS	Aggregate Improvement Score	—
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody	抗好中球細胞質抗体
ANOVA	Analysis of variance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-6}	Area under the curve from time of dosing to 6 hours post dose	6 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-12}	Area under the curve from time of dosing to 12 hours post dose	12 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the curve from time of dosing to 24 hours post dose	24 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity	無限大時間時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the curve from time zero to time t	最終濃度観測時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	Area under the curve during a dosing interval	投与間隔における濃度-時間曲線下面積
b.i.d.	Two doses per day	1 日 2 回投与
BMI	Body Mass Index	—
BVAS	Birmingham vasculitis activity score	バーミンガム血管炎活動性スコア
C3G	Complement 3 glomerulopathy	C3 腎症
C5a	Complement 5a	補体成分 5a
C5aR	Complement 5a receptor, also called CD88	補体成分 5a 受容体、CD88 とも呼ばれる
C5b	Complement 5b	補体成分 5b
CD11b	Cluster of differentiation of molecule 11B	好中球の細胞接着分子、MAC-1α、インテグリン α、CR3
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration	経口クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CTCAE	Common toxicity criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation	変動係数
CWS	Cumulative Worsening Score	—
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
EC_{50}	Concentration associated with 50% effect	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過率
EQ 5D 5L	Euro quality of life-5Domains-5Levels	—
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
GGT	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
GPA	Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
HED	Human equivalent dose	ヒト等価用量
hsCRP	High sensitivity C reactive protein	高感度 C-反応性蛋白
ICH	The International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-treat	—

略号	略していない表現	内容
IV	Intravenous	静脈注射
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフタンデム質量分析計
LS	Least squares	最小二乗
LSM	Least squares mean	最小二乗平均
MABEL	Minimum Anticipated Biological Effect Level	推定最小薬理作用量
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性蛋白 1
MDRD	Modification of diet in renal disease	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed effects model for repeated measures	多変量解析
MPA	Microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NOAEL	No observed adverse effect leve	無毒性量
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PKS	Pharmacokinetic Analysis Set	—
PR3	Proteinase 3	プロテイナーゼ 3
PT	Preferred term	MedDRA 基本語
q.d.	Once per day	1 日 1 回投与
QOL	Quality of life	生活の質
RA	Accumulation ratio	累積係数
RBC	Red Blood Cell	赤血球
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SF-36	Short Form 36	—
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SS	Safety Set	—
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event	試験治療下で発現した重篤な有害事象
T_{max}	Time of maximum (maximal) concentration	最大血漿中濃度到達時間
UACR	Urinary albumin:creatinine ratio	尿中アルブミン：クレアチニン比
VAS	Visual analogue scale	視覚アナログスケール
VDI	Vasculitis damage index	—
V_z/F	Apparent volume of distribution	消失相における分布容積
λz	Terminal disposition rate constant/terminal rate constant	終末相における消失速度定数

2.7.6.1 食事の影響評価試験（CL007_168）

添付資料 5.3.1.1.1（参考）

2.7.6.1.1 試験方法

治験の標題：
An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Pharmacokinetic Food Effect and Cardiac Safety of CCX168

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	第 I 相

目的：

主要目的

健康被験者を対象に CCX168 30 mg を単回経口投与したときの、CCX168 の薬物動態に対する食事の影響（高脂肪食）を評価する。

副次的目的

・CCX168 の心臓に対する安全性を評価する。
・CCX168 100 mg 1 日 2 回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は、第 I 相非盲検試験であり、合計 16 例の健康な男性又は女性被験者を登録した。被験者は ABCD 又は BACD の投与順序に 8 例ずつ割り付けられた。被験者は 4 つの投与期（第 1 期～第 4 期）に参加した。

第 1 期

第 1 期及び第 2 期は、単回投与、2 群（食後又は空腹時投与）2 期、2 投与順のクロスオーバーデザインを用いた。第 1 群の 8 例には空腹時に CCX168 30 mg を単回投与し（投与 B）、第 2 群の 8 例には高脂肪食摂取後に CCX168 30 mg を単回投与した（投与 A）。第 1 期では、ベースライン時の評価として 16 例の被験者全例の心電図を投与 24 時間前に実施した。ベースラインの値は全 4 投与期に使用した。

第 2 期

10 日以上の休薬期間後、第 1 群の 8 例には高脂肪食摂取後に CCX168 30 mg を単回投与し（投与 A）、第 2 群の 8 例には空腹時に CCX168 30 mg を単回投与した（投与 B）。

第 3 期

10 日以上の休薬期間後、16 例全例に空腹下で CCX168 3 mg を単回投与した（投与 C）。

第 4 期

被験者は第 3 期から第 4 期の間、実施医療機関に滞在した。第 3 期の翌日（CCX168 3 mg の投与 24 時間後）を Day 1 とし、16 例全例に CCX168 100 mg を単回投与した。その後、Day 2 から Day 6 まで CCX168 100 mg を 1 日 2 回投与した。Day 7 は、CCX168 100 mg を朝のみ投与し、夕方の投与はしなかった（投与 D）。第 1 期及び第 2 期の薬物動態測定の結果から、CCX168 の曝露に対する著しい食事の影響が認められた場合、第 4 期の投与を食後に行う予定とした。

食事は高脂肪（脂肪が総カロリー量の約 50%）かつ高カロリー（約 900～1000 カロリー）とした。蛋白質、炭水化物及び脂肪のカロリーは、それぞれ約 150、250 及び 500～600 カロリーとした。高脂肪食が CCX168 の薬物動態に及ぼす影響について、第 1 期及び第 2 期で評価した。

CCX168 及び代謝物（CCX168-M1）が心臓の安全性に及ぼす潜在的な影響を、全 4 投与期にわたり集中心電図モニタリングにより評価した。

被験者数（計画時及び解析時）：

本試験には計 16 例が登録され、15 例が試験を完了した。全被験者（被験者[redacted]～[redacted]）から入手可能なデータを用いて、血漿中 CCX168 及び CCX168-M1 濃度の薬物動態学的及び統計学的評価を実施した。被験者[redacted]は第 3 期（投与 C）に来院しなかったため、脱落とした。第 1 期及び第 2 期の薬物動態、安全性及び心臓安全性の評価には本被験者のデータを含めた。

C_{max} の 5%を超える投与前値を示した被験者は、その投与期のみ CCX168 及び CCX168-M1 のいずれも主要な薬物動態解析から除外した。被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] は、投与 C（3 mg 投与）の主要な薬物動態解析から除外した。補足データとして、これらの被験者のデータが含まれた濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量の表を提示した。

診断及び組入れ基準：
本試験に登録された全被験者が、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない正常な健康被験者であると、治験責任医師により判断された。

治験薬、用量及び投与方法：
治験薬である CCX168 を経口投与した。CCX168 3 mg は、提供された手順書に従って治験薬管理者が調製した投与液として投与された。CCX168 30 mg 及び 100 mg は、10 mg の硬ゼラチンカプセルとして投与された。
食事の影響に関するパート（第 1 期及び第 2 期）では、CCX168 の推定臨床用量である CCX168 30 mg が選択された。
第 3 期は心臓安全性評価における血漿中 CCX168 濃度の低濃度域をカバーするため、CCX168 3 mg の投与量が選択された。第 4 期は心臓安全性評価における血漿中 CCX168 濃度範囲の臨床用量を超える高濃度域をカバーするため、CCX168 100 mg 1 日 2 回投与が選択された。

投与期間：
治験期間は合計で約 2 ヵ月間であった。被験者は投与前 28 日以内にスクリーニング検査を受けた。被験者は第 4 期の Day 14 の来院完了に伴い試験終了となった。

対照薬、用量及び投与方法：
該当なし。

評価基準：
<u>薬物動態</u>
血漿中 CCX168 及び CCX168-M1 を測定するため、投与 A、B 及び D（Day 7）については 0～168 時間、投与 C 及び D（Day 1）については 24 時間までの連続した血液検体を採取した。以下の薬物動態パラメータを算出するため、血漿中濃度のノンコンパートメント解析を行った。

Day 1：$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、T_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F
Day 7：AUC_τ、$C_{max,\,ss}$、$C_{min,\,ss}$、C_{trough}、C_{avg}、$T_{max,\,ss}$、$T_{min,\,ss}$、$\lambda_{z,\,ss}$、$t_{1/2,\,ss}$、CL/F、Swing、%Fluraction、R_{AUC} 及び R_{Cmax}

<u>心臓安全性</u>
ホルター心電図を用いて、投与前から投与 24 時間後まで連続した 12 誘導心電図データを収集した。心臓安全性の解析に含まれる心電図パラメータは、HR、RR、PR、QRS、QT、QTcF、QTcB 及び QTcI であった。

<u>安全性</u>
臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により安全性を評価した。

統計手法：
<u>薬物動態</u>
被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数、平均値の標準誤差、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、幾何 CV 及び 95%信頼区間を含む要約統計量を提示した。
CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態プロファイルに及ぼす高脂肪食の影響並びに薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）について、CCX168 30 mg 食後投与（投与 A）及び CCX168 30 mg 空腹時投与（投与 B）のレジメン間で比較した。同等性の統計学的手法を採用し、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び T_{max} の 90%信頼区間が［0.80、1.25］の範囲内に含まれていれば、食事の影響がないと結論づけた。解析の前に、個々の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の値は自然対数変換したが、T_{max} は未変換とした。$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び T_{max} について、試験治療と参照治療の集団の幾何平均値の比の 90%CI を示した。薬物動態パラメータの比は空腹時投与（投与 B）を基準とした。

<u>心臓安全性</u>
QT は、3 回の値を平均化する前に、心拍数を用いた Fridericia 法の補正と被験者ごとの補正（QTcI）を行った。HR、RR、PR、QRS、QT、QTcF、QTcB 及び QTcI パラメータの実測値とベースラインからの変化量を要約表に示した。QT、QTcF、QTcB 及び QTcI のベースラインからの変化量を分散分析（ANOVA）により解析した。QTcF 及び QTcI の実測値及びベースラインからの変化量について、カテゴリカル解析した。心電図の波形異常は被験者ごとに一覧表に示した。被験者の QTcF 及び QTcI のベースラインからの変化量は、CCX168、CCX168-M1（代謝物）及び CCX168+CCX168-M1 の時点を一致させた血漿中濃度に対して回帰分析し、治療の C_{max} における QTcF 及び QTcI のベースラインからの平均変化量の予測を行った。すべての心臓安全性のデータは個別に一覧表に示した。

<u>安全性</u>
本試験中に発現したすべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）Version 18.1 を用いてコード化した。試験中に投与された併用薬は、世界保健機構 Drug Dictionary Version 01Sep2015 を用いてコード化した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、器官別大分類及び基本語別に、発現率及び発現件数を集計した。臨床検査値及びバイタルサインは、治療及び時点別に実測値及びベースラインからの変化量を集計した。安全性に関わる心電図の記録は個別に一覧表に示した。すべての安全性のデータは個別に一覧表に示した。

2.7.6.1.2 試験結果

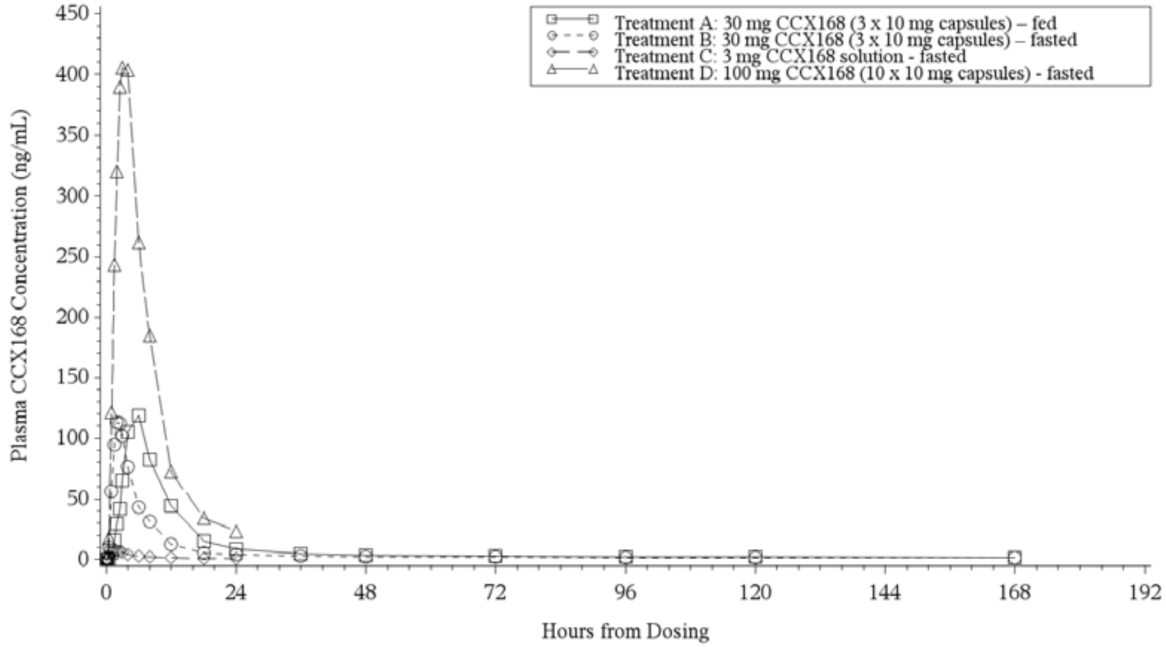
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

本試験には計 16 例が登録され、15 例が試験を完了した。被験者 [redacted] は第 3 期の Day −1 に来院しなかったため、治験中止となった。

2.7.6.1.2.2 薬物動態

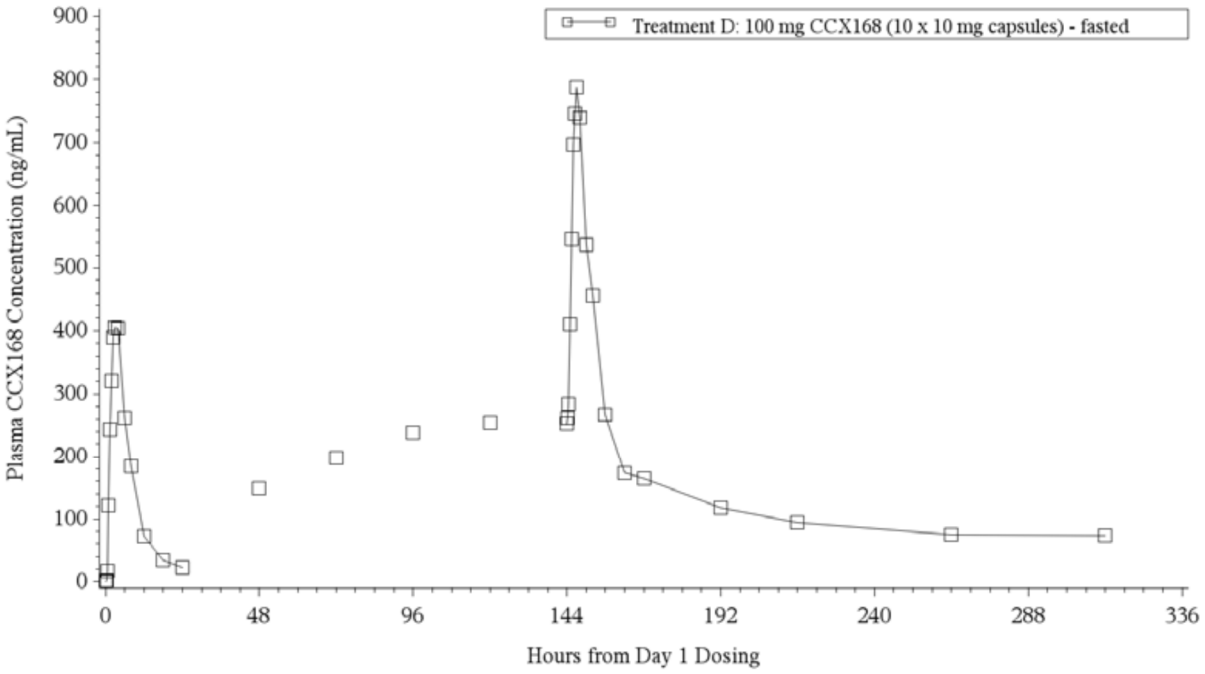
1) CCX168

CCX168 30 mg（3×10 mg カプセル）を食後及び空腹下で単回投与（投与 A 及び投与 B）、CCX168 3 mg 溶液を Day 1 に空腹下で投与（投与 C）、並びに CCX168 100 mg（10×10 mg カプセル）を Day 1 に空腹下で投与（投与 D）したときの、算術平均値に基づく血漿中 CCX168 の濃度−時間プロファイルを図 2.7.6.1.2.2-1 に示した。また、CCX168 100 mg を Day 1～7 に空腹下で投与（投与 D）したときの、算術平均値に基づく血漿中 CCX168 の濃度−時間プロファイルを図 2.7.6.1.2.2-2 に示した。



(Source: 5.3.1.1.1, Figure 11-1)

図 2.7.6.1.2.2-1 算術平均濃度- CCX168 3、30 及び 100 mg 投与後の血漿中 CCX168 の推移- Day 1



(Source: 5.3.1.1.1, Figure 11-2)

図 2.7.6.1.2.2-2　算術平均濃度- CCX168 100 mg 空腹下投与後の血漿中 CCX168 の推移- Day 1～7

CCX168 30 mg を食後及び空腹下で投与したときの、血漿中 CCX168 の薬物動態パラメータの統計学的な比較を表 2.7.6.1.2.2-1 に要約した。

表 2.7.6.1.2.2-1　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（高脂肪食）

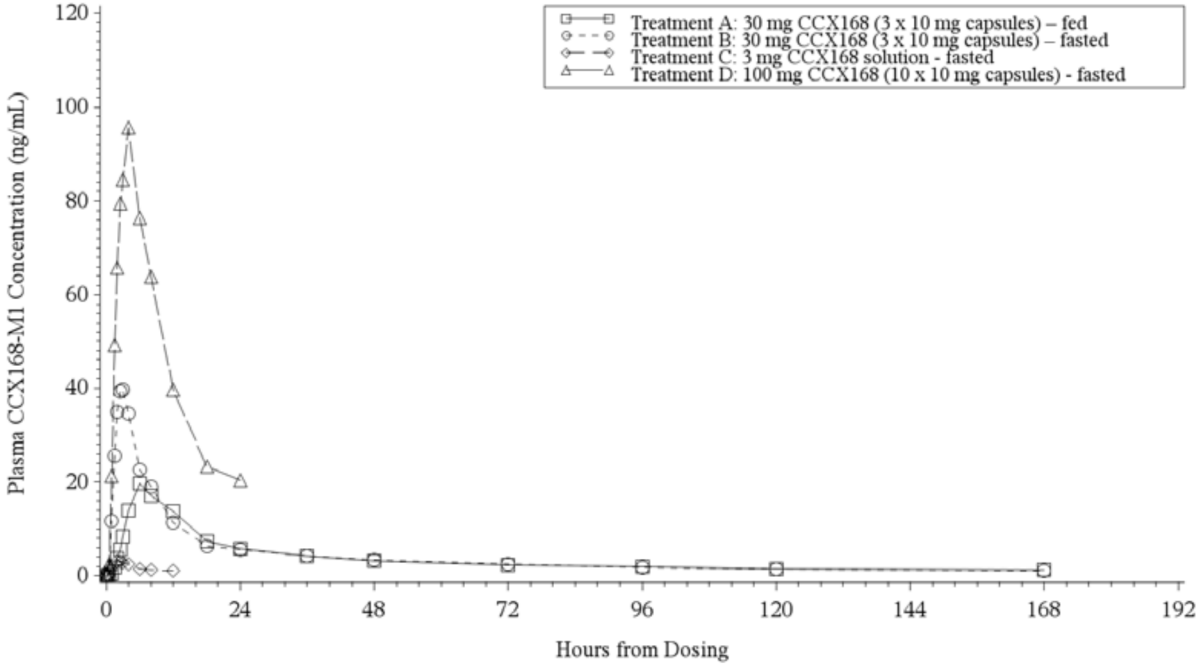
	Treatment A (Test)		Treatment B (Reference)			Confidence Intervals	
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1410.4	16	826.33	16	170.68	151.09 - 192.81	19.77
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	1646.0	16	959.23	14	171.60	147.12 - 200.15	23.23
C_{max} (ng/mL)	128.1	16	118.6	16	107.98	92.05 - 126.67	26.06
T_{max} (hr)	5.379	16	2.286	16	235.29	208.37 - 262.21	25.79

Treatment A = 30 mg CCX168 (3 x 10 mg capsules) − fed (test).
Treatment B = 30 mg CCX168 (3 x 10 mg capsules) − fasted (reference).
AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} parameters were ln-transformed prior to analysis. T_{max} was untransformed.
For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from ANOVA. For the untransformed parameter T_{max}, the LSMs are straight from the ANOVA.
T_{max} is presented as the untransformed LSM.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio = 100*(test/reference).
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]−1)).
For the untransformed parameter T_{max}, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root [MSE])/(Average of the LSM).
MSE = Residual variance from ANOVA.
(Source: 5.3.1.1.1, Table 11-4)

2)　CCX168-M1

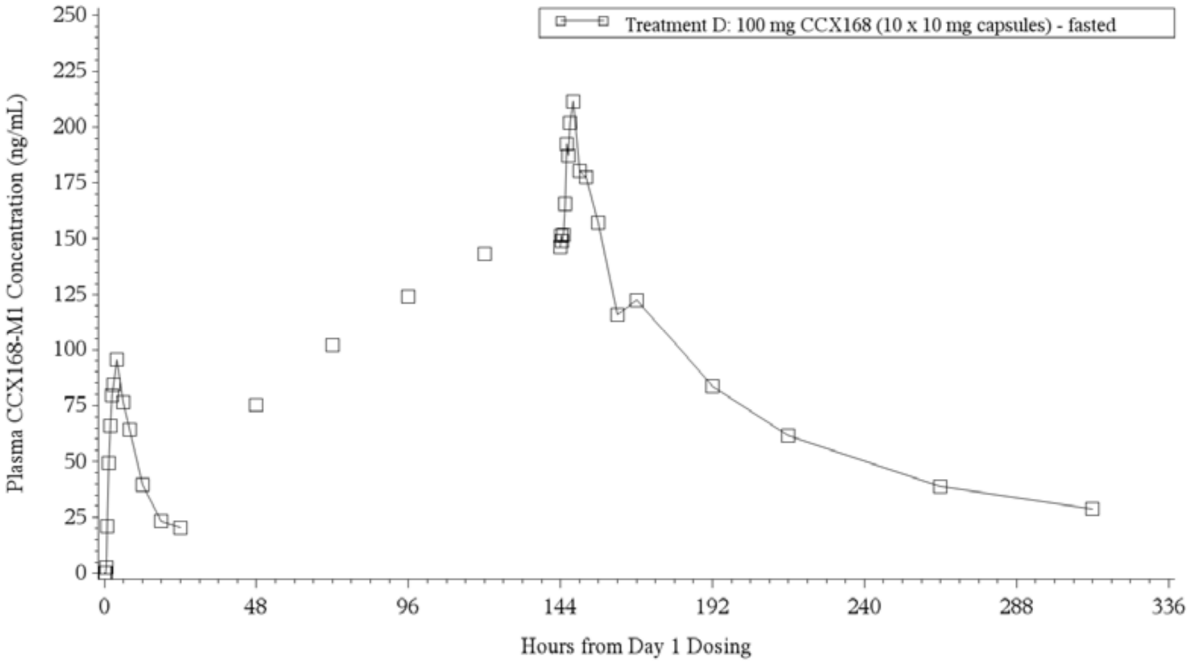
CCX168 30 mg（3×10 mg カプセル）を食後及び空腹下で単回投与（投与 A 及び投与 B）、CCX168 3 mg 溶液を Day 1 に空腹下で投与（投与 C）、並びに CCX168 100 mg（10×10 mg カプセル）を Day 1 に空腹下で投与（投与 D）したときの、算術平均値に基づく血漿中 CCX168-

M1 の濃度−時間プロファイルを図 2.7.6.1.2.2-3 に示した。また、CCX168 100 mg を Day 1～7 に空腹下で投与（投与 D）したときの、算術平均値に基づく血漿中 CCX168-M1 の濃度−時間プロファイルを図 2.7.6.1.2.2-4 に示した。



(Source: 5.3.1.1.1, Figure 11-3)

図 2.7.6.1.2.2-3　算術平均濃度- CCX168 3, 30 及び 100 mg 投与後の血漿中 CCX168-M1 の推移- Day 1



(Source: 5.3.1.1.1, Figure 11-4)

図 2.7.6.1.2.2-4　算術平均濃度- CCX168 100 mg 空腹下投与後の血漿中 CCX168-M1 の推移- Day 1～7

CCX168 30 mg を食後及び空腹下で投与したときの、血漿中 CCX168-M1 の薬物動態パラメータの統計学的な比較を表 2.7.6.1.2.2-2 に要約した。

表 2.7.6.1.2.2-2　CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ（高脂肪食）

	Treatment A (Test)		Treatment B (Reference)			Confidence Intervals	
Parameter	Geometric LSM	n	Geometric LSM	n	GMR (%)	90% Confidence	Intra-subject CV%
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	513.29	16	588.95	16	87.15	83.10 - 91.40	7.65
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	609.74	16	683.11	16	89.26	85.66 - 93.00	6.61
C_{max} (ng/mL)	20.33	16	41.37	16	49.15	44.81 - 53.91	14.94
T_{max} (hr)	6.410	16	2.880	16	222.54	191.70 - 253.37	30.70

Treatment A = 30 mg CCX168 (3 x 10 mg capsules) – fed (test).
Treatment B = 30 mg CCX168 (3 x 10 mg capsules) – fasted (reference).
AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} parameters were ln-transformed prior to analysis. T_{max} was untransformed.
For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from ANOVA. For the untransformed parameter T_{max}, the LSMs are straight from the ANOVA.
T_{max} is presented as the untransformed LSM.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio = 100*(test/reference).
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1)).
For the untransformed parameter T_{max}, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root [MSE])/(Average of the LSM).
MSE = Residual variance from ANOVA.
(Source: 5.3.1.1.1, Table 11-7)

2.7.6.1.2.3 心臓安全性

全体として、CCX168、CCX168-M1 又は CCX168+CCX168-M1 濃度と QTcI 及び他の心電図パラメータとの間に関連は認められなかった。各 CCX168 投与時の C_{max} の幾何平均値における dQTcI の推定値は、CCX168 が−2.20～1.00 msec、CCX168-MI が−3.07～1.42 msec であり、いずれもごくわずかであった。CCX168 濃度、CCX168-M1 濃度及び CCX168+CCX168-M1 に対する QTcI のベースラインからの変化量は、約 800 ng/mL までの CCX168 の濃度範囲にわたって統計学的に有意ではなかった。

カテゴリカル解析では、ベースライン時又は投与後の測定で 450 msec を超える QTcI 値は認められなかった。16 例中 2 例で QTcI のベースラインからの変化量が 30 msec を超えていたが、いずれも 60 msec 以下であった。1 例の被験者では、CCX168 3 mg 溶液の投与後、QTcI のベースラインからの変化量が、4 時間後に 32 msec、12 時間後に 34 msec であった。1 例の被験者では、CCX168 30 mg カプセルの投与後、投与後の 9 時点のうち 7 時点で 32 msec から 35 msec の範囲に QTcI の変動が認められた。ベースラインから 60 msec を超える変化が認められた被験者はいなかった。全体として、カテゴリカル解析では特記すべき所見はなく、心電図異常の報告はごく少数であった。

ベースライン（Day 1、投与直前）からの QTcI の変化量（dQTcI）の最小二乗平均（LSM：Least square mean）は、CCX168 30 mg 単回投与及び CCX168 100 mg 反復投与（Day 1 及び 7）の 6 時間後、CCX168 3 mg 投与の 12 時間後において、統計学的に有意（P≤0.05）であった。LSM は、CCX168 30 mg 及び 100 mg 投与後に−9.0～−7.6 msec の範囲に減少し、CCX168 3 mg 投与後に+8.0 msec の増加が認められた。投与後の他のいずれの時点においても、dQTcI について統計学的に有意な所見は認められなかった。6 時間後には、心拍数のベースラインからの変化量の増加（+4.6～+9.7 bpm）、QTcI 及び QT のベースラインからの変化量の減少（それぞれ

−8.9～−4.2 msec、−26.5～−18.0 msec）が認められ、投与後の他の時点で報告された値と比べて顕著であった。食事の摂取は心拍数を増加させ、QT-RR 関係に影響を及ぼすことが示されており、QTc 及び PR を少なくとも 4 時間短縮させることが示されている。本試験の被験者は、4 時間後に食事を摂取した。この時点での食事摂取が、6 時間後に観察された HR 及び QTcI/QT パラメータへの影響に寄与している可能性が非常に高い。心拍数に対する食事の影響は、本試験の Day −1 にも CCX168 未投与の状態で認められた。

全体として、他の解析した心電図パラメータの平均値は正常範囲内であり、CCX168 投与に関連した傾向は認められなかった。

2.7.6.1.2.4 安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象、有害事象による被験者の投与中止はなかった。試験全体で 6 例の被験者に計 10 件の軽度の TEAE が発現した（表 2.7.6.1.2.4-1）。治験担当医師により、9 件は治験薬と関連があるかもしれないと判定され、1 件は因果関係なしと判定された。臨床検査値、バイタルサイン及び身体検査評価に特記すべき所見は認められなかった。

表 2.7.6.1.2.4-1　有害事象の発現状況

Adverse Event	A	B	C	D	Overall
Number of Subjects Dosed	16(100%)	16(100%)	15(100%)	15(100%)	16(100%)
Number of Subjects With Adverse Events	2 (13%)	3 (19%)	0 (0%)	2 (13%)	6 (38%)
Number of Subjects Without Adverse Events	14 (88%)	13 (81%)	15 (100%)	13 (87%)	10 (63%)
耳および迷路障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (6%)
一過性難聴	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (6%)
眼障害	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
眼そう痒症	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
眼充血	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
感染症および寄生虫症	2 (13%)	1 (6%)	0 (0%)	2 (13%)	5 (31%)
膿瘍	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
麦粒腫	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
中耳炎	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (6%)
咽頭炎	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (6%)
上気道感染	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
月経過多	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
皮膚および皮下組織障害	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)
接触皮膚炎	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)

(Source: 5.3.1.1.1, Table 14.3.1.1)

2.7.6.1.3 結論

1)　薬物動態

高脂肪食摂取後に CCX168 30 mg を投与したとき、血漿中 CCX168 の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、空腹時投与と比較して約 70%増加した。食後投与では空腹時投与に比べて、最大曝露量は同程度であり 8%しか増加しなかったが、T_{max} は約 3 時間遅延した。C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比、並びに T_{max} の未変換平均値の比の 90%信頼区間は 80～125%の範囲内ではなく、CCX168 の曝露量及び曝露速度のいずれにも食事が影響を及ぼすことが示唆された。

高脂肪食摂取後に CCX168 30 mg を投与したとき、血漿中 CCX168-M1 の AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、空腹時投与と比較して約 11~13%減少した。最大曝露は 3.5 時間遅延し、空腹時投与と比べ食後投与では約 51%低かった。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%信頼区間

は 80～125%の範囲内であり、CCX168-M1 の曝露量に食事の影響はないと考えられた。しかしながら、C_{max} の幾何平均値の比と T_{max} の未変換平均値の比の 90%信頼区間は 80～125%の範囲内ではなく、CCX168-M1 の曝露速度に対する食事の影響が示唆された。

2) 心臓安全性

本試験で認められた CCX168、CCX168-M1 及び CCX168+CCX168-M1 と QTcI には、広い濃度範囲にわたって曝露-反応関係は認められなかった。全体として、カテゴリカル解析では特記すべき所見はなく、心電図異常の報告はごくわずかであった。本試験では、ベースライン時又は治療後に 450 msec を超える QTcI 値は認められなかった。CCX168 30 mg 及び 3 mg の単回投与後、2 例の被験者のみで QTcI の軽微な延長（すべて 35 msec 未満）が認められた。CCX168 30 mg 及び 100 mg 投与の 6 時間後並びに CCX168 3 mg 投与の 12 時間後における QT/QTcI の平均値の Day 1、投与直前からの変化量について、統計学的に有意な結果（$P \leq 0.05$）が認められた。しかし、これは心拍数に対する食事の影響及びその後の QT-RR 関係によって説明できると考えられる。

3) 安全性

本試験において、CCX168 カプセル（30 mg）の食後及び空腹時投与、CCX168 溶液（3 mg）の空腹時投与、及び CCX168（100 mg）の空腹時反復投与は、健康被験者に対して安全かつ良好な忍容性を示した。

2.7.6.2 肝機能低下者試験（CL013_168）

添付資料 5.3.2.2.1（参考）

2.7.6.2.1 試験方法

治験の標題：
An Open-Label, Phase 1 Study to Evaluate the Single-Dose Pharmacokinetics of AVACOPAN (CCX168) in Male and Female Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：

主要目的

軽度又は中等度の肝機能低下者に CCX168 30 mg を単回経口投与した際の CCX168 及び主要活性代謝物 CCX168-M1 の薬物動態を健康対照群と比較評価する。

副次目的

肝疾患の存在下で CCX168 を単回経口投与した際の安全性及び忍容性プロファイルを健康対照群と比較評価する。

治験方法：

本試験は、CCX168 30 mg を単回経口投与した際に、軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh Classification of the Severity of Liver Disease 基準を用いて定義）が、薬物動態、安全性及び忍容性に与える影響について、人口統計学的にマッチさせた肝機能正常健康被験者と比較評価した第 I 相非盲検単回投与試験であった。以下のグループに被験者を登録した。

グループ*	N	肝機能	Child-Pugh スコア**
1	8	軽度肝機能低下者	5～6（クラス A）
2	8	中等度肝機能低下者	7～9（クラス B）
3	8～10[a]	健康対照群	健康対照

* 健康対照被験者は、性別、年齢（±10 歳）、BMI（±20%）に基づき、グループ 1 及びグループ 2 の各肝機能低下者と人口統計学的にマッチさせた。

** 肝機能障害のグレードは、肝疾患重症度の Child-Pugh 基準に対する臨床的測定及び生化学的測定値に基づいた。

a 健康対照群とのマッチングは、中等度障害群では 1:1 とし、軽度障害群では最低でも 50%とした。各被験者のペアにおけるマッチングは性別、年齢（±10 歳）、BMI（±20%）とした。軽度障害群のマッチングが 50%未満の場合は、追加の健康被験者を募集した。追加の被験者は 2 例以下になることが予想された。

グループ 1（軽度肝機能障害）及びグループ 2（中等度肝機能障害）の被験者は同時期に登録された。マッチさせた健康被験者の登録は、グループ 1 及びグループ 2 の登録から 4 週以内に開始した。28 日間のスクリーニング期間の後、適格な被験者（マッチさせた健康被験者及び投薬計画が安定している肝機能障害被験者）は、Day −1 に治験実施医療機関への入院を開始し、Day 1 の投薬前にベースライン評価を行った。被験者には、Day 1 に CCX168 30 mg（10 mg カプセル×3）を一晩絶食後に単回経口投与した。Day 3 の投与後 48 時間の薬物動態検体の採取を終えるまで、被験者は治験実施医療機関に滞在した。被験者は Day 4～7、9、12 及び 15 に外来受診し、Day 18±1 に追跡調査のため来院した。可能な限り、治験実施医療機関を退院した時点で継続していた有害事象は、消失するまで、又は被験者が医学的に安定するまで、又は追跡調査が不要と治験担当医師が判断するまで、又は被験者が追跡調査不能と判断されるまで、又は被験者が主治医に紹介されるまで追跡調査を実施した。

CCX168 及び代謝物 CCX168-M1 の血漿中濃度を測定するために、投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、9、12、16、24、36、48、72、96、120、144、192、264 及び 336 時間、並びに約 18 日目又は投与後 408 時間の最終追跡調査による来院時に血液検体を採取した。

被験者数（計画時及び解析時）：

最大 26 例の登録が計画され、治験実施計画書に規定された群に各 8 例、計 24 例が登録された。登録された全被験者が試験を完了し、全被験者を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

【目標症例数の設定根拠】

1 群 8 例の症例数は、多くの薬剤で肝機能障害が薬物動態に与える影響を評価するために用いられた典型的な症例数であり、CCX168 の肝機能障害の潜在的な影響を評価するためにも十分な症例数であることが期待された。

診断及び主な組入れ基準：

・18 歳以上 75 歳以下の成人男性及び女性被験者
・スクリーニング時の BMI が 18.0 kg/m^2 以上 38.0 kg/m^2 以下の被験者

肝機能低下者に特有の選択基準
・肝硬変の特徴を有する肝不全の既往歴に基づく肝疾患及び Child-Pugh 基準を用いて軽度又は中等度の肝疾患に分類できる被験者
・スクリーニング前 30 日以内に肝不全に関連する急性疾患の発現がなく、スクリーニング時から入院時（Day −1）まで疾患状態に問題となる変化がない被験者
・投与計画が安定している被験者（Day 1 の治験薬投与前 30 日以内に、処方薬又は一般用医薬品を新たに投与開始していない、又はこれらの薬剤の用量に問題となる変更がない場合と定義）
・臨床検査値の異常が臨床的に許容できると治験担当医師が判断した被験者

健康被験者に特有の選択基準
・臨床的に問題となる疾病がなく、ベースラインの身体検査に問題となる異常所見が認められない医学的に正常な被験者
・スクリーニング時の臨床検査値が正常（又は臨床的に問題とならない異常値）である被験者。適格性を判断するため、治験担当医師の判断によりスクリーニング期間中に再検査を 1 回実施することを許容した。

治験薬、用量及び投与方法：
アバコパン 10 mg を含有する硬ゼラチンカプセルとして CCX168 を経口投与した。CCX168 30 mg として、10 mg 硬ゼラチンカプセル 3 カプセルを約 100 mL の水とともに空腹時（食事の 4 時間前）に単回投与した。

【用法・用量の設定根拠】
健康被験者 48 例を対象とした海外第 I 相試験（CL001_168）では、CCX168 1～100 mg を単回投与し、反復投与期間では CCX168 1、3 及び 10 mg を 1 日 1 回、並びに 30 及び 50 mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与した。食事の影響評価試験（CL007_168）では、健康被験者 16 例を対象に 3～100 mg を 1 日 2 回、7 日間投与した。薬物相互作用試験（CL008_168）では、30 mg 単回投与及び 30 mg を 1 日 2 回、17 日間投与した。これらの試験では、CCX168 の投与量はいずれも安全であることが確認された。ANCA 関連血管炎患者を対象とした CCX168 の第 II 相試験では、30 mg 1 日 2 回の投与量で評価され、第 III 相試験の投与量として選択された。したがって、本試験では 30 mg 単回投与が選択された。本剤の高曝露から肝機能低下者を保護するため、本肝機能低下者試験では 30 mg を超える用量は選択されなかった。

投与期間：
28 日間のスクリーニング期間の後、適格な被験者（マッチさせた健康被験者及び投与計画が安定している肝機能低下者）は、Day −1 に治験実施医療機関の入院を開始し、Day 3 の投与後 48 時間の薬物動態検体の採取を終えるまで、治験実施医療機関に滞在した。被験者は Day 4～7、9、12 及び 15 に外来受診し、Day 18±1 に追跡調査のため来院した。

評価基準：
CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度を測定するために、投与前から投与後 336 時間及び最終追跡調査による来院時に血液検体を連続して採取した。血漿中濃度についてノンコンパートメント解析を行い、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}6}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、T_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F）を算出した。

安全性
安全性は身体検査、バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、12 誘導心電図及び尿検査）及び有害事象により評価した。

統計手法：
CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析により算出した。CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響は分散分析モデルを用いて評価した。
各被験者について、すべての安全性及び忍容性データを一覧表にした。個々のバイタルサイン及び個々のバイタルサインのベースラインからの変化量を測定時間とともに一覧表にし、記述的に要約した。正常範囲外の臨床検査値は、臨床的意義について関連する繰り返し及びコメントとともに、別々に列挙した。報告されたすべての有害事象は MedDRA を用いてコード化し、一覧表にした。治療中の有害事象は、注目するカテゴリー別に集計し、要約した。

2.7.6.2.2 試験結果

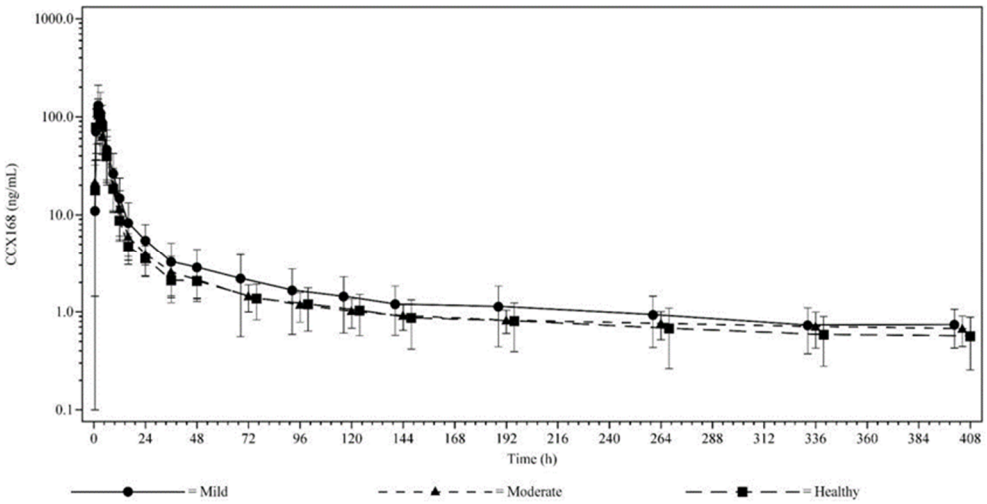
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

各群に 8 例ずつ、合計 24 例が登録され、すべての被験者が試験を完了した。

2.7.6.2.2.2 薬物動態

1) CCX168

CCX168 の平均血漿中濃度はすべての群で投与 2 時間後まで上昇し、その後低下した。各投与群の平均血漿中濃度の低下は、おおむね対数線形であった（図 2.7.6.2.2.2-1）。



NOTE: If Mean-SD is less than 1, then 1 is displayed for Mean-SD. Groups are offset for readability at hours 16 and later. Time points beyond 72 hours are not displayed.
(Source: 5.3.2.2.1, Figure 2)

図 2.7.6.2.2.2-1　CCX168 の平均血漿中濃度-時間プロファイル（片対数スケール）

CCX168 の血漿中濃度は、投与後 408 時間にかけて緩徐に低下した。そのため、軽度肝機能障害群の 3 例、中等度肝機能障害群の 6 例及び健康被験者群の 2 例では、最終採血時点である 408 時間まで薬物が検出されており、半減期の正確な算出はできなかった。これらの被験者では、終末相における消失速度定数（λ_z）に依存するパラメータ（$AUC_{0-\infty}$、CL/F、$t_{1/2}$ 及び V_z/F）は算出されなかった。なお、この第 3 相の平均血漿中濃度は C_{max} よりも約 2 log 低かった。

軽度肝機能障害群の被験者 [redacted] は、いずれかの群の他の被験者の 2 倍近くの C_{max}（315 ng/mL）及び AUC_{0-t}（2740 h•ng/mL）を示した。本被験者から得られた異常値を考慮し、本被験者を含める場合と含まない場合の両方の解析結果を提示した。

すべての投与群の薬物動態プロファイルはおおむね重複した（図 2.7.6.2.2.2-1）。CCX168 の平均 AUC_{0-t} は、中等度肝機能障害群及び健康被験者群で同程度であった。軽度肝機能障害群の平均 AUC_{0-t} は健康被験者群より 28%高かった。一方、被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群の平均 AUC は、中等度肝機能障害群と健康被験者群と同程度であった。平均 C_{max} は、軽度肝機能障害群及び健康被験者群と同程度であり、中等度肝機能障害群の平均 C_{max} は健康被験者群より 15%低かった。一方、被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群の平均 C_{max} は低下し、中等度肝機能障害群と同程度であった。T_{max}（中央値）は全群とも 2.0 時間であった。中等度肝機能障害群では、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F を正確に算出できた被験者は 2 例

のみであった。軽度肝機能障害群では健康被験者群と比較して平均 $t_{1/2}$ は短く、平均 CL/F 及び平均 V_z/F は小さかった。被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群と健康被験者群の差は小さくなった。

健康被験者群と比較したときの肝機能障害群の幾何最小二乗平均比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.2.2.2-1 及び表 2.7.6.2.2.2-2 に示した。軽度及び中等度肝機能障害群の健康被験者群に対する CCX168 の AUC_{0-t} 比は、それぞれ 1.2367 及び 1.0161 であった。被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群の AUC_{0-t} 比は、1.0941 であった。軽度及び中等度肝機能障害群の健康被験者群に対する CCX168 の $AUC_{0-\infty}$比は、それぞれ 1.3290 及び 1.1152 であった。被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群の $AUC_{0-\infty}$比は、1.1198 であった。軽度及び中等度肝機能障害群の健康被験者群に対する CCX168 の C_{max} 比は、それぞれ 1.0001 及び 0.8284 であった。被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群の C_{max} 比は、0.8743 であった。

表 2.7.6.2.2.2-1　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter	n	Mean (SE)	Geometric LS Mean (SE)[a]	% Ratio: 100*Hepatic Impairment/Healthy		CV (%)[a]
				Geometric LS Mean Ratio (SE)[a]	90% CI[a]	
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)						
Mild	5	1770 (395)	1620 (280)	1.3290 (0.3110)	0.8696, 2.0312	40.1
Moderate	2	1360 (3.53)	1360 (372)	1.1152 (0.3519)	0.6294, 1.9759	
Healthy	6	1290 (182)	1220 (193)			
AUC_{0-t} (h*ng/mL)						
Mild	8	1260 (225)	1160 (150)	1.2367 (0.2249)	0.9044, 1.6911	37.6
Moderate	8	1000 (112)	955 (123)	1.0161 (0.1848)	0.7431, 1.3895	
Healthy	8	988 (112)	940 (121)			
C_{max} (ng/mL)						
Mild	8	135.2750 (26.86167)	122.9137 (14.47979)	1.0001 (0.1666)	0.7508, 1.3321	34.3
Moderate	8	106.2875 (11.21011)	101.8130 (11.99402)	0.8284 (0.1380)	0.6219, 1.1034	
Healthy	8	125.2750 (8.75605)	122.9071 (14.47901)			

a: From an ANOVA model on the log-transformed results with effect hepatic impairment group.
(Source: 5.3.2.2.1, Table 7)

表 2.7.6.2.2.2-2　CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（被験者 [redacted] を除く）

Parameter	n	Mean (SE)	Geometric LS Mean (SE)[a]	% Ratio: 100*Hepatic Impairment/Healthy		CV (%)[a]
				Geometric LS Mean Ratio (SE)[a]	90% CI[a]	
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)						
Mild	4	1410 (207)	1370 (217)	1.1198 (0.2295)	0.7691, 1.6303	32.6
Moderate	2	1360 (3.53)	1360 (306)	1.1152 (0.2891)	0.6934, 1.7935	
Healthy	6	1290 (182)	1220 (158)			
AUC_{0-t} (h*ng/mL)						
Mild	7	1050 (90.3)	1030 (121)	1.0941 (0.1762)	0.8287, 1.4445	31.9
Moderate	8	1000 (112)	955 (105)	1.0161 (0.1581)	0.7769, 1.3290	
Healthy	8	988 (112)	940 (103)			
C_{max} (ng/mL)						
Mild	7	109.6000 (9.11730)	107.4517 (10.43094)	0.8743 (0.1162)	0.6951, 1.0995	26.1
Moderate	8	106.2875 (11.21011)	101.8130 (9.24522)	0.8284 (0.1064)	0.6638, 1.0338	
Healthy	8	125.2750 (8.75605)	122.9071 (11.16070)			

a: From an ANOVA model on the log-transformed results with effect hepatic impairment group.
(Source: 5.3.2.2.1, Table 8)

2)　CCX168-M1

CCX168 とは異なり、CCX168-M1 の $t_{1/2}$ の算出に採血時点は適切であった。また、被験者 [redacted] の血漿中 CCX168-M1 濃度は、他の被験者で認められた範囲内であった。

CCX168-M1 の平均 AUC_{0-6h} 及び AUC_{0-12h} は、軽度及び中等度肝機能障害群と健康被験者群で同程度（10%以内）であった。平均 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、軽度肝機能障害群において健康被験者群と比較してそれぞれ 21%及び 16%高かった。中等度肝機能障害群の平均 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、健康被験者群と比較していずれも 18%高かった。一方、被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群の平均 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、健康被験者群と比較して 8%及び 14%高かった。平均 C_{max} は軽度肝機能障害群及び健康被験者群で同程度であり、中等度肝機能障害群は健康被験者群より 15%低かった。一方、被験者 [redacted] を除外した場合でも、軽度肝機能障害群の平均 C_{max} は中等度肝機能障害群と同程度であった。T_{max}（中央値）は、中等度肝機能障害群で 2.0 時間、軽度肝機能障害群及び健康被験者群で 3.0 時間であった。

軽度肝機能障害群の平均 $t_{1/2}$ は健康被験者群と同程度であり、中等度肝機能障害群では健康被験者群に比べ 37%高かった。被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群の平均 $t_{1/2}$ は健康被験者群に比べ 10%低かった。

健康被験者群と比較した肝機能障害群の幾何最小二乗平比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.2.2.2-3 及び表 2.7.6.2.2.2-4 に示した。軽度及び中等度肝機能障害群の健康被験者群に対する CCX168-M1 の AUC_{0-t}比は、それぞれ 1.2218 及び 1.1664 であった。一方、被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群の AUC_{0-t} 比は 1.1518 であった。軽度及び中等度肝機能障害群の健康被験者群に対する CCX168-M1 の $AUC_{0-\infty}$比は、それぞれ 1.1722 及び 1.1806 であった。一方、被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群の $AUC_{0-\infty}$比は 1.1072 であった。軽度及び中等度肝機能障害群の健康被験者群に対する CCX168-M1 の C_{max} 比は、それぞれ 0.9831

及び 0.8382 であった。一方、被験者 [redacted] を除外した場合、軽度肝機能障害群の C_{max} 比は 0.9546 であった。

表 2.7.6.2.2.2-3　CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter	n	Mean (SE)	Geometric LS Mean (SE)[a]	% Ratio: 100*Hepatic Impairment/Healthy		CV (%)[a]
				Geometric LS Mean Ratio (SE)[a]	90% CI[a]	
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)						
Mild	8	972 (101)	936 (110)	1.1722 (0.1949)	0.8806, 1.5605	34.2
Moderate	8	995 (122)	943 (111)	1.1806 (0.1963)	0.8868, 1.5716	
Healthy	8	841 (100)	799 (93.9)			
AUC_{0-t} (h*ng/mL)						
Mild	8	843 (88.5)	813 (90.4)	1.2218 (0.1920)	0.9323, 1.6013	32.2
Moderate	8	818 (108)	776 (86.3)	1.1664 (0.1833)	0.8900, 1.5286	
Healthy	8	694 (74.3)	665 (74.0)			
C_{max} (ng/mL)						
Mild	8	48.550 (3.8624)	47.358 (4.5996)	0.9831 (0.1350)	0.7762, 1.2452	28.0
Moderate	8	42.038 (4.3888)	40.379 (3.9217)	0.8382 (0.1151)	0.6618, 1.0617	
Healthy	8	49.600 (4.2876)	48.172 (4.6786)			

a: From an ANOVA model on the log-transformed results with effect hepatic impairment group.
(Source: 5.3.2.2.1, Table 10)

表 2.7.6.2.2.2-4　CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ（被験者 [redacted] を除く）

Parameter	n	Mean (SE)	Geometric LS Mean (SE)[a]	% Ratio: 100*Hepatic Impairment/Healthy		CV (%)[a]
				Geometric LS Mean Ratio (SE)[a]	90% CI[a]	
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)						
Mild	7	911 (92.7)	885 (109)	1.1072 (0.1874)	0.8269, 1.4826	33.6
Moderate	8	995 (122)	943 (109)	1.1806 (0.1931)	0.8904, 1.5653	
Healthy	8	841 (100)	799 (92.4)			
AUC_{0-t} (h*ng/mL)						
Mild	7	788 (79.9)	766 (88.8)	1.1518 (0.1828)	0.8760, 1.5144	31.4
Moderate	8	818 (108)	776 (84.1)	1.1664 (0.1788)	0.8954, 1.5193	
Healthy	8	694 (74.3)	665 (72.1)			
C_{max} (ng/mL)						
Mild	7	47.171 (4.1662)	45.984 (4.8169)	0.9546 (0.1369)	0.7454, 1.2225	28.3
Moderate	8	42.038 (4.3888)	40.379 (3.9565)	0.8382 (0.1162)	0.6600, 1.0645	
Healthy	8	49.600 (4.2876)	48.172 (4.7201)			

a: From an ANOVA model on the log-transformed results with effect hepatic impairment group.
(Source: 5.3.2.2.1, Table 11)

2.7.6.2.2.3 安全性

有害事象は 3 例（軽度肝機能障害群の 1 例（頭痛）、中等度肝機能障害群の 2 例（下痢））に認められた。健康被験者に有害事象は認められなかった。すべての有害事象の程度は軽度であり、処置なく回復した。また、すべての有害事象の治験薬との因果関係は、関連があるかもしれないと判断された。本試験では死亡、重篤な有害事象及び試験治療中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及び心電図の評価に関して、安全性評価に対する特記すべき所見は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

- 軽度及び中等度の肝機能障害の影響は小さく、健康被験者と比較して、CCX168 の C_{max} 及び AUC_{0-t} に対する薬物動態学的に関連した増加は認められなかった。
- 軽度及び中等度の肝機能障害の影響は小さく、健康被験者と比較して、CCX168-M1 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対する薬物動態学的に関連した影響を示さなかった。
- CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} 及び AUC の変化が 2 倍を十分に下回っていたことから、軽度から中等度の肝機能低下者に対する CCX168 の用量調節は必要ないことが示唆された。
- CCX168 を単回投与した結果、すべての被験者の忍容性は良好であった。

2.7.6.3 国内第 I 相試験（CCX1101）

添付資料 5.3.3.1.1

2.7.6.3.1 試験方法

治験の標題：CCX168 の日本人及び白人健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）
治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）

開発のフェーズ：
第 I 相

目的：日本人健康成人男性を対象として、CCX168 を単回経口投与又は 1 日 2 回反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する。また、日本人及び白人健康成人男性において、CCX168 を単回経口投与又は 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態を比較検討する。

治験方法：
本試験は 4 つのパートで構成された。

1. パート A

日本人健康成人男性を対象として、表 1 に従い、単盲検下で治験薬を投与した。治験薬は朝の空腹時若しくは食後に水 200 mL とともに経口投与した。
治験薬はコホート A1 の 10 mg 空腹時投与から開始した。30 mg 空腹時投与（コホート A2-1）及び 100 mg 空腹時投与（コホート A3）は前コホートにおける被験者の安全性の懸念がないことを確認した上で順次実施した。
コホート A2-2 は、コホート A2-1 と同一被験者を対象とした。治験薬 30 mg を朝食摂取開始 30 分後に水 200 mL とともに単回経口投与した。コホート A2-1 と A2-2 の休薬期間（投与間隔）は 14 日間以上とした。

表 1 投与量及び投与方法（パート A）

コホート	対象	投与量	カプセル数	投与条件	被験者数	
					CCX168	プラセボ
コホート A1	日本人成人男性	10 mg	10 mg カプセル×1	空腹時	8	2
コホート A2-1		30 mg	10 mg カプセル×3	空腹時	8	2
コホート A2-2				食後		
コホート A3		100 mg	10 mg カプセル×10	空腹時	8	2

2. パート B

パート A とは別の日本人健康成人男性を対象として、表 2 に従い、単盲検下で治験薬を投与した。治験薬は朝食及び夕食摂取開始 30 分後に水 200 mL とともに 1 日 2 回（12 時間間隔）経口投与した。
治験薬の投与はコホート B1（30 mg 1 日 2 回、7 日間）から開始した。高用量投与であるコホート B2（50 mg 1 日 2 回投与）は、コホート B1 における被験者の安全性の懸念がないことを確認した上で順次実施した。なお、治験薬投与 1 日目及び 7 日目は朝食後のみの 1 日 1 回経口投与とした。

表 2 投与量及び投与方法（パート B）

コホート	対象	投与量及び投与方法	投与期間								被験者数	
				D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	CCX168	プラセボ
コホート B1	日本人成人男性	30 mg 1 日 2 回、7 日間	朝	X	X	X	X	X	X	X	8	2
			夕	―	X	X	X	X	X	―		
コホート B2		50 mg 1 日 2 回、7 日間	朝	X	X	X	X	X	X	X	8	2
			夕	―	X	X	X	X	X	―		

3. パート C

白人健康成人男性を対象として、表 3 に従い、それぞれの用量の治験薬を単盲検下で朝の空腹時に水 200 mL とともに経口投与した。

表 3 投与量及び投与方法（パート C）

コホート	対象	投与量	カプセル数	投与条件	被験者数	
					CCX168	プラセボ
コホート C1	白人成人男性	10 mg	10 mg カプセル×1	空腹時	8	2
コホート C2		30 mg	10 mg カプセル×3	空腹時	8	2

4. パート D

パート C とは別の白人健康成人男性を対象として、表 4 に従い、治験薬を単盲検下で朝食及び夕食摂取開始 30 分後に水 200 mL とともに 1 日 2 回（12 時間間隔）経口投与した。なお、治験薬投与 1 日目及び 7 日目は朝食後

のみの 1 日 1 回経口投与とした。

表 4 投与量及び投与方法（パート D）

コホート	対象	投与量及び投与方法	投与期間								被験者数	
				D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	CCX168	プラセボ
コホート D1	白人成人男性	30 mg 1 日 2 回、7 日間	朝	X	X	X	X	X	X	X	8	2
			夕	−	X	X	X	X	X	−		

被験者数（計画時及び解析時）：
1. 日本人健康成人男性：50 例（パート A: 30 例、パート B: 20 例）
2. 白人健康成人男性：30 例（パート C: 20 例、パート D: 10 例）

【目標症例数の設定根拠】
本試験の被験者数は、検出力計算に基づいて算出されているものではない。日本人における本薬の安全性及び薬物動態、日本人及び白人間の薬物動態の類似性を評価可能と考えられる被験者数として、日本人成人男性 50 例（プラセボ 10 例含む）、白人成人男性 30 例（プラセボ 6 例含む）を設定した。

診断及び組入れ基準：
本試験の参加に文書で同意の得られた健康成人男性のうち、以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない被験者を対象とした。

1. 選択基準
事前検査時（治験薬投与前 28 日以内）に以下の選択基準を満たす被験者を対象とした。
1) 年齢 20 歳以上 45 歳以下（同意取得時）の健康な日本人及び白人男性
2) BMI#：18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満の日本人男性若しくは 18.5 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 以下の白人男性（事前検査時）
   #: Body Mass Index = 体重〔kg〕/（身長〔m〕）^{2}
3) 体重：50 kg 以上 90 kg 未満（事前検査時）

2. 除外基準
事前検査時（治験薬投与前 28 日以内）及び治験薬投与前に以下の除外基準に抵触しない被験者を対象とした。
1) 診察及び諸検査（バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査）において異常所見（たとえば、臨床検査値が基準値を逸脱していた場合など）があり、治験責任医師又は治験分担医師が臨床上問題ありと判断された者
2) 免疫学的検査（HBs 抗原、HCV 抗体、梅毒血清反応、HIV 抗原・抗体）が陽性であった者
3) 薬物アレルギーの既往がある者
4) 1 日平均純アルコールで 40 g を超えるアルコールを毎日摂取している常習飲酒者
5) 尿中乱用薬物検査（フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚せい剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類及び三環系抗うつ剤）が陽性であった者
6) 治験薬投与開始から最終投与日の 12 週後まで、適切な方法で避妊する意思のない者
7) 事前検査時及び治験薬投与前日の 12 誘導心電図パラメータにおいて 1 回でも 450 msec 以上の QTcF 間隔が観察された者
8) 治験薬投与前 12 週間以内に喫煙又はニコチンパッチ／ガムを摂取した者
9) 治験薬投与前 2 週間以内に他の医療用医薬品又は一般用医薬品（ビタミン剤、栄養ドリンクを含む）を使用した者（ただし、全身作用を期待しない局所製剤は除く）
10) 治験薬投与前 2 週間以内に薬物動態に影響を与えることが知られているサプリメント（セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）など）を摂取した者
11) 治験薬投与前 1 週間以内に CYP3A4 を阻害する成分を含有するグレープフルーツ、オレンジ又はこれらを含む飲食物を摂取した者
12) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者
13) 治験薬投与前 4 週間以内に 200 mL、16 週間以内に 400 mL を超えるような採血（全血、血漿成分又は血小板成分献血など）を行った者
14) 治験薬投与前 1 週間以内に疲労、筋肉痛を伴う過度の運動を行った者
15) その他、治験責任医師又は治験分担医師により治験対象として不適当と判断された者

治験薬、用量及び投与方法：
CCX168 カプセル 10 mg：CCX 168 を 10 mg 含有する硬ゼラチンカプセル剤
CCX168 は、治験方法の項の記載に従い投与した。

【用量・用法の設定根拠】
これまでに実施されている非日本人健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験（CL001_168 試験及び CL007_168 試験）では、用量依存的あるいは遅発性の臨床的に問題となる有害事象は認められず、単回投与では 100 mg ま

で、反復投与では 1 回 100 mg の 1 日 2 回（200 mg/日）までの忍容性が確認されている。本薬の薬物動態は、現在実施中の第 III 相検証試験（国際共同治験、CL010_168 試験）における検討用量（推定臨床用量）である 1 回 30 mg 付近（10～100 mg）において用量依存的な血漿中薬物濃度の増加を示し、1 日 2 回反復投与において臨床的に問題となる血漿中薬物濃度の蓄積は認められていない。

以上の結果を踏まえ、本試験では、日本人を対象として推定臨床用量（30 mg 1 日 2 回）付近の薬物動態、並びに推定臨床用量を超える用量での安全性を評価するため、単回投与（パート A）では 10 mg 空腹時投与（コホート A1）、30 mg 空腹時投与（コホート A2-1）及び 100 mg 空腹時投与（コホート A3）の 3 コホート、反復投与（パート B）では 1 回 30 mg 1 日 2 回投与（コホート B1）及び 1 回 50 mg 1 日 2 回投与（コホート B2）の 2 コホートを設定した。なお、推定臨床用量（30 mg/回）の単回投与において、本薬の日本人の薬物動態に対する食事の影響を検討するため、コホート A2-1 終了後に同一被験者を対象として低脂肪食（普通食）摂取開始 30 分後投与（コホート A2-2）を設定した。コホート A2-1 及び A2-2 の休薬期間（投与間隔）は、海外第 I 相臨床試験（CL001_168 試験）における 30 mg 単回投与時の血漿中 CCX168（未変化体）濃度の $t_{1/2}$（幾何平均値：63.6 時間）の 5 倍以上に相当する 14 日間以上を設定した。

また、日本人及び白人間の安全性及び薬物動態の類似性の検討を目的として、白人健康成人男性を対象として、単回投与（パート C）は 10 mg 空腹時投与（コホート C1）及び 30 mg 空腹時投与（コホート C2）の 2 コホート、反復投与（パート D）は 30 mg 1 日 2 回投与（コホート D1）の 1 コホートを設定した。

投与期間：
パート A 及び C：1 日間単回投与
パート B 及び D：7 日間反復投与

対照薬：
CCX168 カプセル 10 mg プラセボ ：1 カプセル中に CCX168 として 0 mg を含有する硬ゼラチンカプセル剤

【対照薬の設定根拠】
「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」（平成 13 年 2 月 27 日医薬審発第 136 号）を参考に、本薬との関連性が明らかでない症状を的確に判断し、本薬の安全性を正確に評価するために、対照薬としてプラセボを設定した。

評価基準：
<u>安全性</u>
1) 有害事象の発現状況
2) 副作用の発現状況
3) バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重）
4) 12 誘導心電図
5) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固能検査及び尿検査）
<u>薬物動態</u>
1) CCX168（未変化体）及び CCX168-M1（代謝物）の血漿中動態プロファイル

統計手法：
要約統計量として例数、平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値及び最大値を示した。
特に記載がない限り、集計はパートごと、群ごと及び評価時点ごとに行った。

<u>解析対象集団</u>
・Safety Set（SS）：治験薬の投与を受けた被験者のうち、GCP（Good Clinical Practice）違反例を除外した集団。
・Pharmacokinetic Analysis Set（PKS）：SS のうち、血漿中薬物濃度データが全く得られていない被験者を除外した集団。

<u>安全性</u>
安全性解析には SS を用いた。
(1) 有害事象及び副作用
有害事象又は副作用の全体の発現例数及び発現率を示した。また、有害事象及び副作用を発現した例数及び割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。
(2) 臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図
定量値の要約統計量を示した。定性値の例数及び割合を示した。

<u>薬物濃度</u>
薬物動態解析には PKS を用いた。
(1) 血漿中薬物濃度
要約統計量、幾何平均値、幾何 CV 及び平均値の両側 95%信頼区間（CI）を示した。平均値及び被験者ごとの推移図を示した。

(2)　薬物動態パラメータ
薬物動態パラメータの算出方法の詳細は、別途定める手順書に規定した。算出した主な薬物動態パラメータを以下に示した。

1) 血漿中薬物動態パラメータ

- C_{max} ：最高血漿中濃度
- C_{min} ：最低血漿中濃度（パート B 及びパート D のみ）
- C_{max}/mg dose ：C_{max} の投与量補正値
- $C_{max, BW, dose}$ ：C_{max} の体重・投与量補正値
- C_{max}/70 kg BW ：C_{max} の体重 70 kg 換算値
- T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間
- t_{min} ：最低血漿中濃度到達時間（パート B 及びパート D のみ）
- $AUC_{0-\infty}$ ：無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
- $AUC_{0-\infty}$/mg dose ：$AUC_{0-\infty}$の投与量補正値
- $AUC_{0-\infty, BW, Dose}$ ：$AUC_{0-\infty}$の体重・投与量補正値
- $AUC_{0-\infty}$/70 kg BW ：$AUC_{0-\infty}$の体重 70 kg 換算値
- AUC_{0-t} ：最終濃度観測時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
- AUC_{0-t}/mg dose ：AUC_{0-t} の投与量補正値
- $AUC_{0-t, BW, Dose}$ ：AUC_{0-t} の体重・投与量補正値
- AUC_{0-t}/70 kg BW ：AUC_{0-t} の体重 70 kg 換算値
- AUC_{τ} ：投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積（パート B 及びパート D のみ）
- AUC_{τ}/mg dose ：AUC_{τ} の投与量補正値（パート B 及びパート D のみ）
- $AUC_{\tau, BW, Dose}$ ：AUC_{τ} の体重・投与量補正値（パート B 及びパート D のみ）
- AUC_{τ}/70 kg BW ：AUC_{τ} の体重 70 kg 換算値（パート B 及びパート D のみ）
- $t_{1/2}$ ：消失半減期
- CL/F ：経口クリアランス（未変化体のみ）
- CL/F/kg ：CL/F の体重補正値（未変化体のみ）
- V_z/F ：消失相における分布容積（未変化体のみ）
- V_z/F/kg ：V_z/F の体重補正値（未変化体のみ）
- MRT_{po} ：無限大時間までの平均体内滞留時間（未変化体のみ）
- MR ：代謝物比

2) 反復投与時の薬物動態評価指標（パート B 及びパート D のみ）

- $R_A(C_{max})$ ：C_{max} の累積係数（蓄積性の評価）
- $R_A(AUC_{\tau})$ ：AUC_{τ} の累積係数（蓄積性の評価）
- $C_{pre, N}$ ：投与 N 日目の血漿中トラフ濃度

要約統計量、幾何平均値、幾何 CV 及び平均値の両側 95%信頼区間を示した。薬物動態に対する食事の影響を評価するために、パート A の CCX168 30 mg 群の空腹時及び食後の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} を線形混合効果モデル解析により解析した。

2.7.6.3.2 試験結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

80 例の被験者が CCX168 又はプラセボ群に無作為に割り付けられた。内訳は、パート A 30 例、パート B 20 例、パート C 20 例及びパート D 10 例であった。無作為化されたすべての被験者が治験薬の投与を受け、治験を完了した。

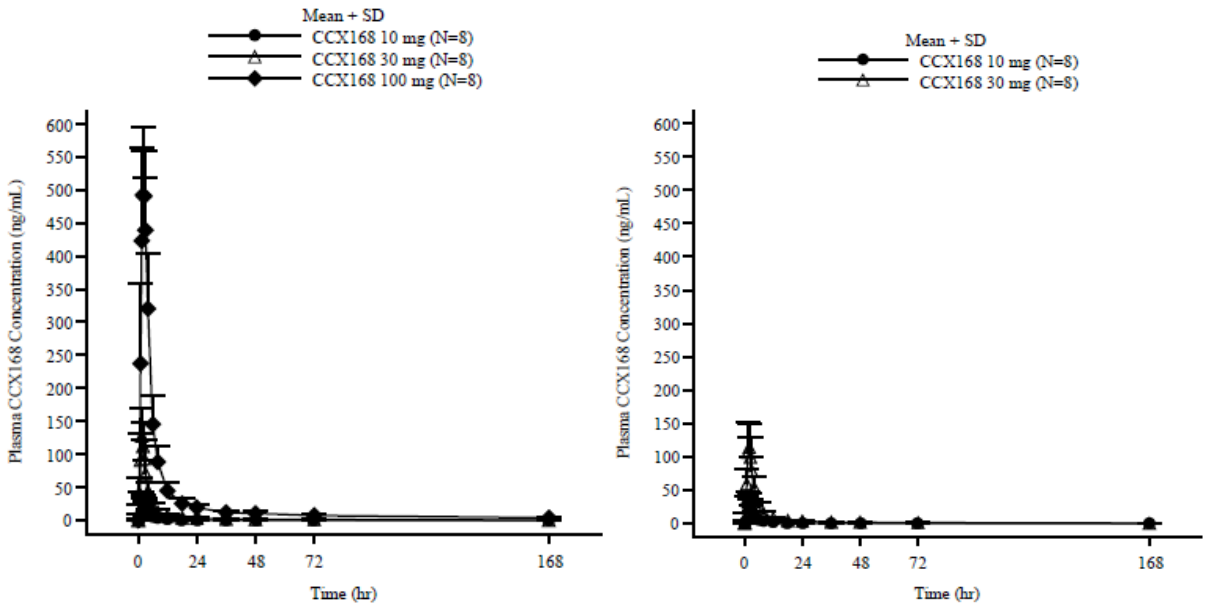
2.7.6.3.2.2 薬物動態

日本人に CCX168 10、30 又は 100 mg を空腹時単回投与したとき、CCX168 の血漿中濃度は投与後 1.50～2.00 時間で最高値に達し、以後低下した。CCX168 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量依存的に増加した。日本人に CCX168 30 又は 50 mg を反復投与したときの血漿中 CCX168 及び CCX168-M1 トラフ濃度の幾何平均値は、投与 1 日目から投与 5 日目（投与 96 時間後）に定常状態に達するまで増加した。CCX168 30 及び 50 mg 反復投与後の定常状態における CCX168 及び CCX168-M1 の C_{max} 及び AUC_{τ} の蓄積比（R_A、7 日目/1 日目）は用量間で同程度であった。

CCX168 10 及び 30 mg 単回投与時の CCX168 及び CCX168-M1 の平均薬物動態パラメータは、

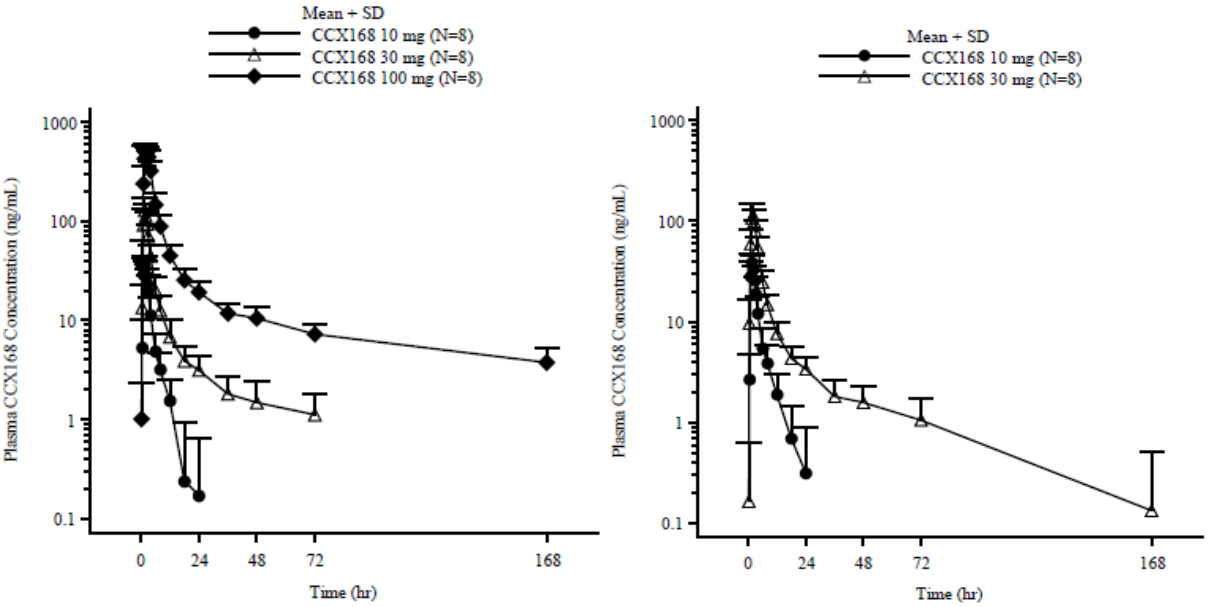
日本人と白人で同等であった。CCX168 30 mg 反復投与後の CCX168 及び CCX168-M1 の平均薬物動態パラメータは、白人より日本人でわずかに高かったが、個々の被験者における薬物動態パラメータの範囲は人種間でおおむね重複していた。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の代謝比（CCX168-M1/CCX168）は日本人と白人で同等であり、人種間に大きな差はないことが示唆された。

食後投与では、空腹時と比較して CCX168 の $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の調整済み平均値並びに CCX168-M1 の $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t}の調整済み平均値は有意に高く、CCX168-M1 の C_{max}の調整済み平均値は有意に低かったことから、食事が CCX168 の血漿中薬物動態に影響を及ぼすことが示唆された。



The points and bars indicate means and SD, respectively.
(Source: 5.3.3.1.1, Figure 11-1)

図 2.7.6.3.2.2-1　CCX168 単回投与時の CCX168 の血漿中濃度-時間プロファイル（左） 日本人、CCX168 10 mg、30 mg 及び 100 mg（右）白人、CCX168 10 mg 及び 30 mg（線形スケール、PKS）



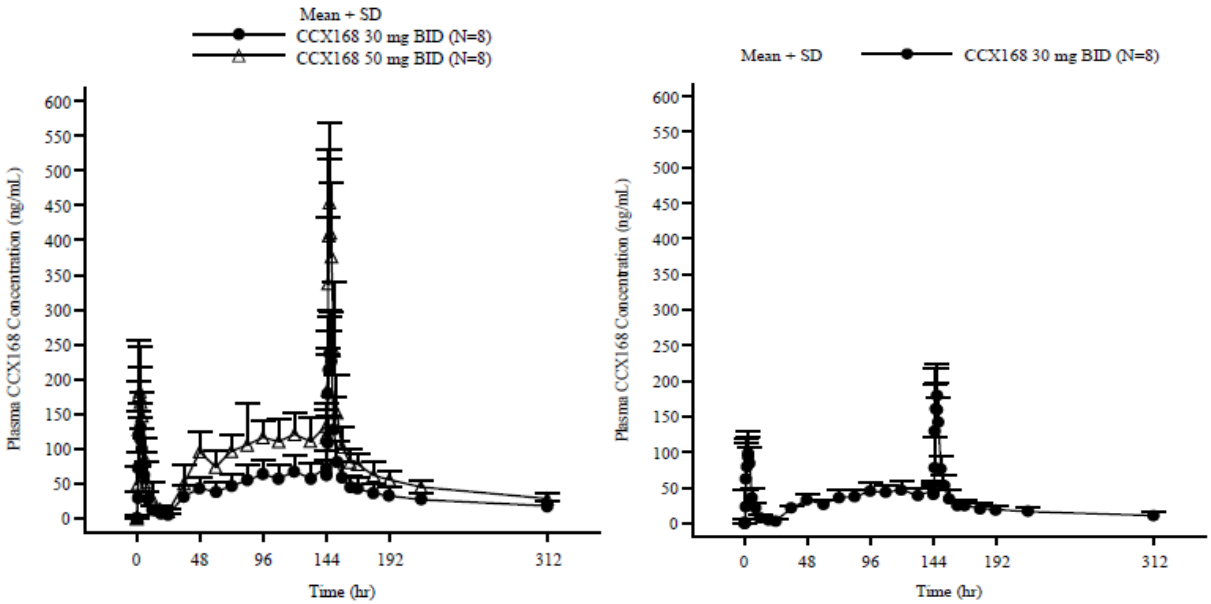
The points and bars indicate means and SD, respectively.
(Source: 5.3.3.1.1, Figure 11-2)

図 2.7.6.3.2.2-2　CCX168 単回投与時の CCX168 の血漿中濃度-時間プロファイル（(左）日本人、CCX168 10 mg、30 mg 及び 100 mg（右）白人、CCX168 10 mg 及び 30 mg）（片対数スケール、PKS）

表 2.7.6.3.2.2-1　CCX168 10 mg、30 mg 及び 100 mg を単回投与したときの CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ

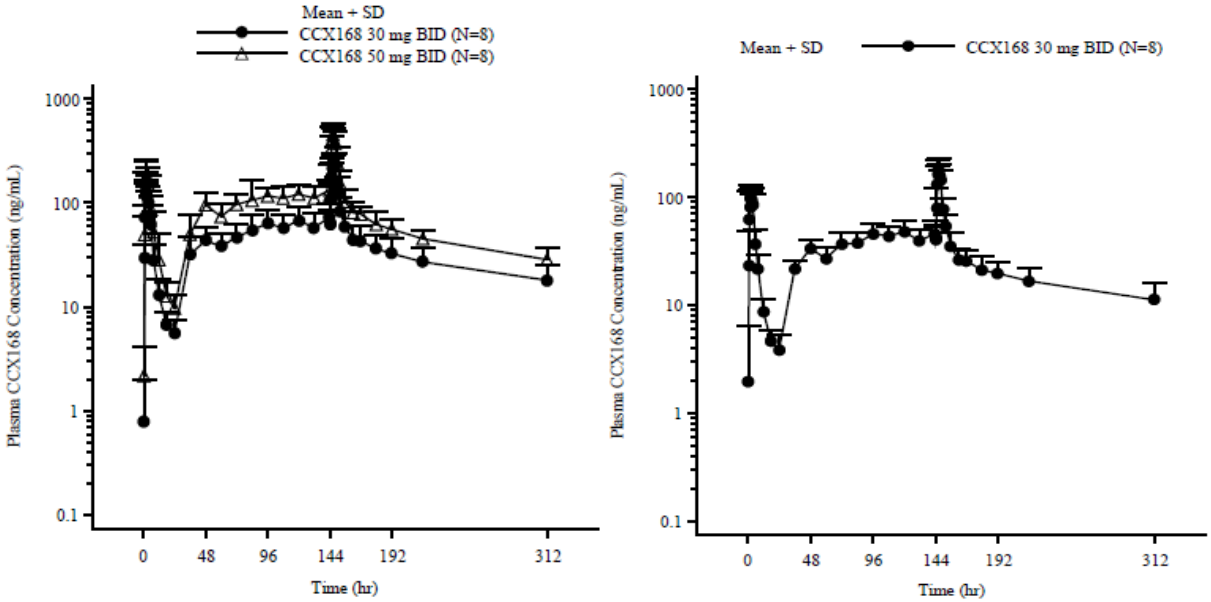
PK Parameter	10 mg (fasted)		30 mg (fasted)		30 mg (fed)	100 mg (fasted)
	Japanese (n=8)	Caucasians (n=8)	Japanese (n=8)	Caucasians (n=8)	Japanese (n=8)	Japanese (n=8)
C_{max} (ng/mL)	37.5 (27.1, 49.6)	39.5 (28.5, 55.9)	122.5 (65.5, 188.0)	113.3 (76.8, 209.0)	132.7 (63.3, 215.0)	515.4 (386.0, 623.0)
T_{max} (hr) [a)]	1.50 (1.00, 3.00)	1.50 (1.00, 2.00)	1.50 (1.00, 2.00)	2.00 (1.50, 2.50)	2.50 (1.50, 3.00)	2.00 (1.50, 3.00)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	117.3 (78.0, 228.3)	130.2 (81.3, 240.3)	607.3 (296.2, 1046.4)	648.3 (329.4, 1068.3)	1279.6 (590.0, 1947.5)	4036.1 (2454.0, 5410.7)
$t_{1/2}$ (hr)	3.89 (2.17, 6.25)	4.47 (1.64, 6.36)	39.36 (11.72, 61.31)	41.58 (10.64, 83.26)	99.08 (39.84, 214.40)	80.52 (66.34, 100.52)
CL/F (L/hr)	85.3 (43.8, 128.2)	76.8 (41.6, 122.9)	49.4 (28.7, 101.3)	46.3 (28.1, 91.1)	23.5 (15.4, 50.9)	24.8 (18.5, 40.8)
V_z/F (L)	478.8 (318, 817)	495.2 (291, 697)	2805.2 (1712, 3890)	2776.3 (1398, 4060)	3351.3 (2417, 5367)	2878.2 (2264, 4353)

Data are expressed as geometric mean (min, max).
[a)] T_{max} is presented as median (min, max).
(Source: 5.3.3.1.1, Table 11-2)



The points and bars indicate means and SD, respectively.
(Source: 5.3.3.1.1, Figure 11-6)

図 2.7.6.3.2.2-3　CCX168 反復投与時の CCX168 の血漿中濃度-時間プロファイル（(左）日本人、CCX168 30 mg 及び 50 mg 1 日 2 回投与（右）白人、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与）（線形スケール、PKS）



The points and bars indicate means and SD, respectively.
(Source: 5.3.3.1.1, Figure 11-7)

図 2.7.6.3.2.2-4　CCX168 反復投与時の CCX168 の血漿中濃度-時間プロファイル（(左）日本人、CCX168 30 mg 及び 50 mg 1 日 2 回投与（右）白人、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与）（片対数スケール、PKS）

表 2.7.6.3.2.2-2　CCX168 反復投与後（Day 1）の CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ

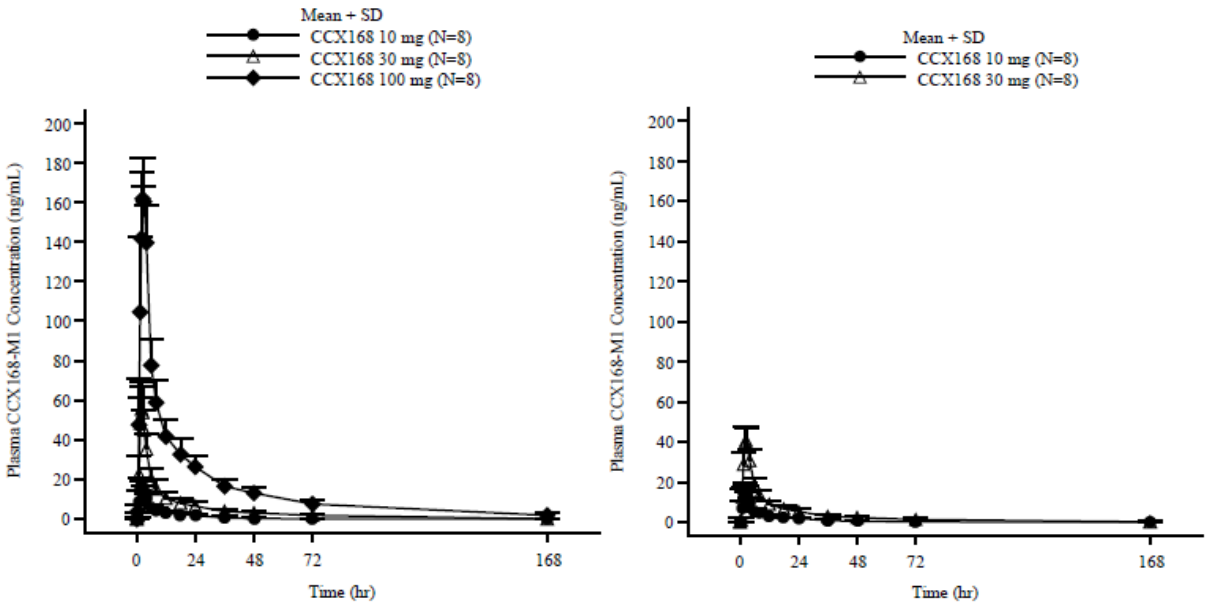
PK parameter	Japanese		Caucasians
	30 mg BID	50 mg BID	30 mg BID
	CCX168 (n=8)	CCX168 (n=8)	CCX168 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	136.3 (109.0, 195.0)	200.6 (133.0, 263.0)	101.8 (65.0, 172.0)
T_{max} (hr) [a)]	2.50 (2.00, 4.00)	2.50 (2.00, 6.00)	2.50 (1.50, 4.00)
AUC_{τ} (ng*hr/mL)	624.4 (354.0, 858.2)	999.4 (835.6, 1066.1)	467.0 (326.9, 842.7)
$t_{1/2}$ (hr)	5.93 (4.19, 10.18)	7.30 (4.03, 11.89)	6.44 (4.28, 12.33)

Data are expressed as geometric mean (min, max).
a) T_{max} is presented as median (min, max).
(Source: 5.3.3.1.1, Table 11-3)

表 2.7.6.3.2.2-3　CCX168 反復投与後（Day 7）の CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ

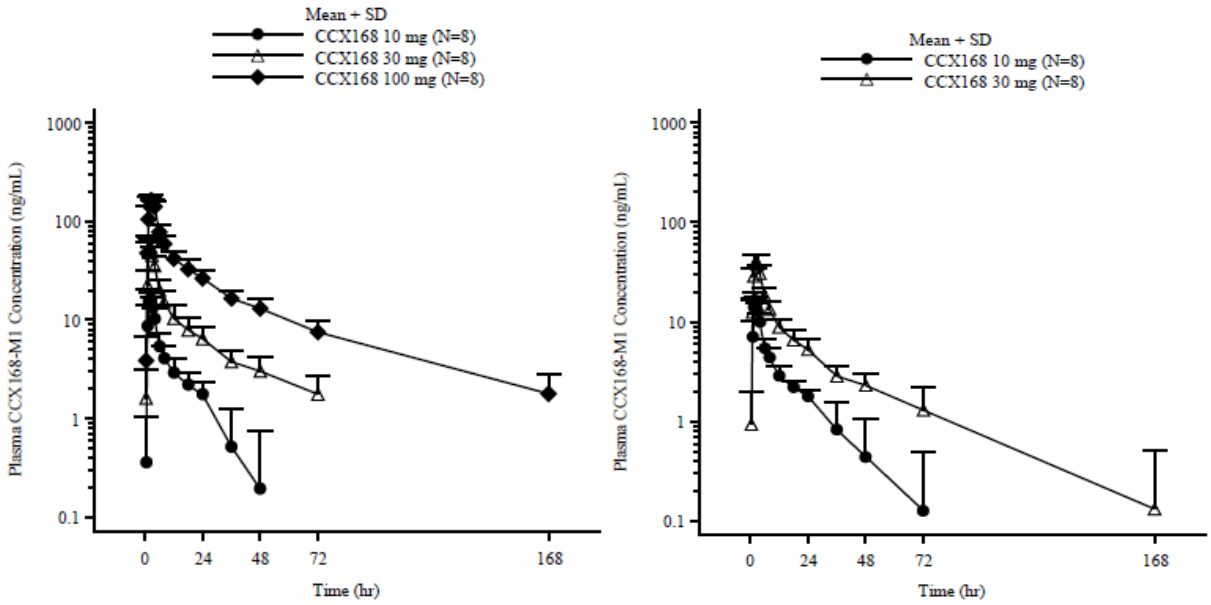
PK parameter	Japanese		Caucasians
	30 mg BID	50 mg BID	30 mg BID
	CCX168 (n=8)	CCX168 (n=8)	CCX168 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	246.6 (169.0, 335.0)	464.3 (331.0, 623.0)	179.3 (144.0, 278.0)
T_{max} (hr) [a)]	2.75 (2.00, 4.00)	2.50 (2.00, 4.00)	2.50 (2.00, 3.00)
AUC_{τ} (ng*hr/mL)	1479.3 (711.5, 2335.2)	2717.5 (2032.9, 4423.9)	995.4 (803.2, 1604.7)
$t_{1/2}$ (hr)	146.89 (107.42, 194.59)	138.70 (95.51, 209.32)	149.14 (113.01, 225.80)
$R_{A,Cmax}$	1.81 (1.35, 2.56)	2.31 (1.28, 4.68)	1.76 (1.21, 2.35)
$R_{A,\ AUC\tau}$	2.37 (1.90, 2.74)	2.72 (1.95, 4.37)	2.13 (1.82, 2.65)

Data are expressed as geometric mean (min, max).
a) T_{max} is presented as median (min, max).
(Source: 5.3.3.1.1, Table 11-4)



The points and bars indicate means and SD, respectively.
(Source: 5.3.3.1.1, Figure 11-10)

図 2.7.6.3.2.2-5　CCX168 単回投与時の CCX168-M1 の血漿中濃度-時間プロファイル（(左) 日本人、CCX168 10 mg、30 mg 及び 100 mg（右）白人、10 mg 及び 30 mg）（線形スケール、PKS）



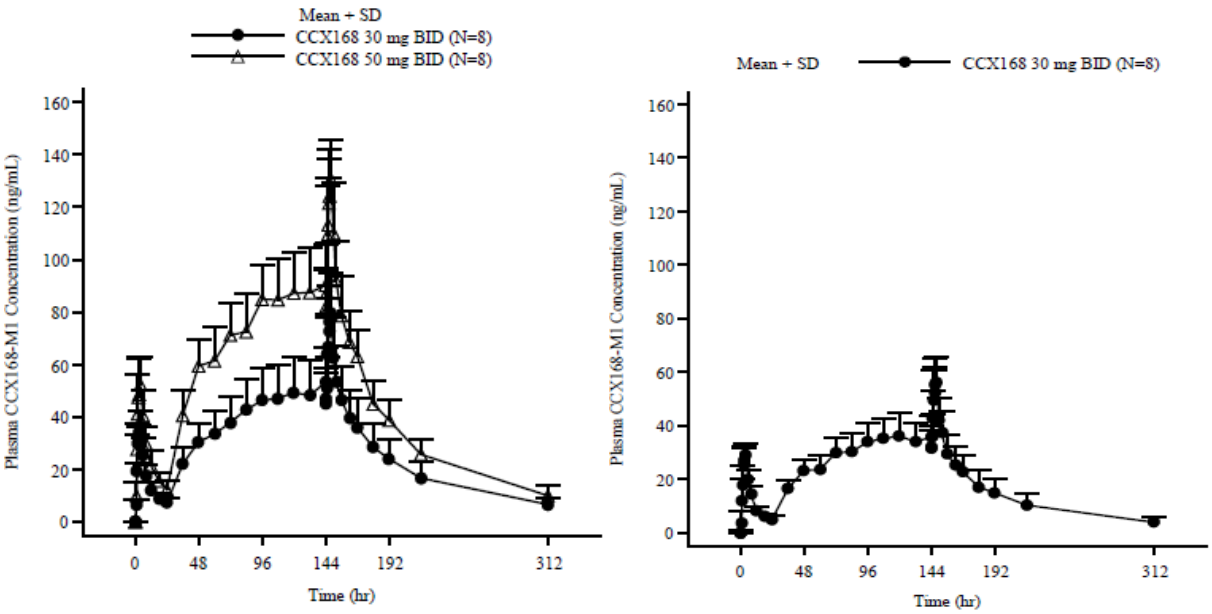
The points and bars indicate means and SD, respectively
(Source: 5.3.3.1.1, Figure 11-11)

図 2.7.6.3.2.2-6　CCX168 単回投与時の CCX168-M1 の血漿中濃度-時間プロファイル（(左) 日本人、CCX168 10 mg、30 mg 及び 100 mg（右）白人、10 mg 及び 30 mg）（片対数スケール、PKS）

表 2.7.6.3.2.2-4　CCX168 単回投与時の CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ

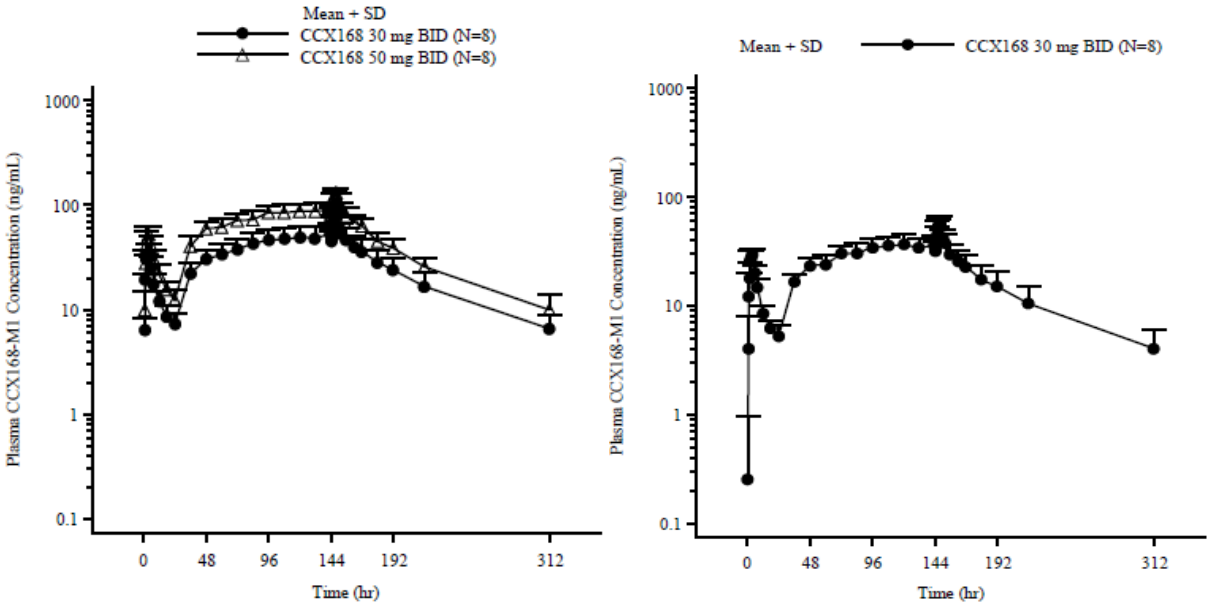
PK parameter	10 mg (fasted)		30 mg (fasted)		30 mg (fed)	100 mg (fasted)
	Japanese (n=8)	Caucasians (n=8)	Japanese (n=8)	Caucasians (n=8)	Japanese (n=8)	Japanese (n=8)
C_{max} (ng/mL)	17.6 (10.6, 21.9)	16.9 (13.3, 22.7)	54.6 (33.2, 69.6)	41.4 (30.7, 53.2)	32.8 (19.8,53.0)	169.0 (151.0, 193.0)
T_{max} (hr) [a)]	1.75 (1.50, 3.00)	2.00 (1.50, 2.50)	2.25 (2.00, 2.50)	2.50 (2.00, 3.00)	3.00 (2.50,4.00)	2.50 (2.00, 4.00)
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	146.1 (107.5, 275.4)	173.2 (136.4, 260.6)	594.8 (291.5, 923.3)	492.5 (331.8, 740.5)	665.3 (399.2,1041.7)	2568.5 (1729.1, 3258.6)
$t_{1/2}$ (hr)	15.40 (11.09, 24.94)	24.57 (16.71, 42.61)	30.07 (18.62, 46.12)	27.71 (13.97, 54.81)	43.08 (29.51,70.93)	40.08 (25.53, 55.46)
MR, C_{max}	0.47 (0.39, 0.59)	0.43 (0.36, 0.51)	0.45 (0.37, 0.51)	0.37 (0.19, 0.51)	0.25 (0.20, 0.31)	0.33 (0.26, 0.43)
MR, $AUC_{0-\infty}$	1.25 (0.96, 1.66)	1.33 (0.92, 2.04)	0.98 (0.86, 1.20)	0.76 (0.47, 1.01)	0.52 (0.39, 0.68)	0.64 (0.54, 0.70)

Data are expressed as geometric mean (min, max).
a) T_{max} is presented as median (min, max).
(Source: 5.3.3.1.1, Table 11-5)



(Source: 5.3.3.1.1, Figure 11-15)

図 2.7.6.3.2.2-7　CCX168 反復投与時の CCX168-M1 の血漿中濃度-時間プロファイル（(左）日本人、CCX168 30 mg 及び 50 mg1 日 2 回（右）白人、CCX168 30 mg 1 日 2 回）（線形スケール、PKS）



(Source: 5.3.3.1.1, Figure 11-16)

図 2.7.6.3.2.2-8　CCX168 反復投与時の CCX168-M1 の血漿中濃度-時間プロファイル（(左）日本人、CCX168 30 mg 及び 50 mg 1 日 2 回（右）白人、CCX168 30 mg 1 日 2 回）（片対数スケール、PKS）

表 2.7.6.3.2.2-5　CCX168 反復投与後（Day 1）の CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ

PK parameter	Japanese		Caucasians
	30 mg BID	50 mg BID	30 mg BID
	CCX168 (n=8)	CCX168 (n=8)	CCX168 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	36.7 (31.2, 47.2)	55.1 (33.9, 61.9)	29.8 (25.2, 35.2)
T_{max} (hr) [a)]	2.50 (2.00, 4.00)	3.50 (2.50, 6.00)	3.50 (2.00, 4.00)
AUC_{τ} (ng*hr/mL)	246.4 (186.0, 301.2)	388.3 (289.1, 476.4)	193.5 (159.3, 242.4)
$t_{1/2}$ (hr)	13.51 (8.69, 18.98)	15.41 (11.33, 24.72)	12.34 (8.55, 20.02)
MR, C_{max}	0.27 (0.21, 0.39)	0.28 (0.23, 0.37)	0.29 (0.20, 0.40)
MR, AUC_{τ}	0.40 (0.29, 0.54)	0.39 (0.29, 0.47)	0.41 (0.29, 0.59)

Data are expressed as geometric mean (min, max).
a) T_{max} is presented as median (min, max).
(Source: 5.3.3.1.1, Table 11-6)

表 2.7.6.3.2.2-6　CCX168 反復投与後（Day 7）の CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ

PK parameter	Japanese		Caucasians
	30 mg BID	50 mg BID	30 mg BID
	CCX168 (n=8)	CCX168 (n=8)	CCX168 (n=8)
C_{max} (ng/mL)	79.9 (61.1, 98.9)	130.8 (108.0, 155.0)	56.1 (44.3, 77.4)
T_{max} (hr) [a)]	4.00 (2.50, 4.00)	4.00 (2.50, 6.00)	4.00 (3.00, 4.00)
AUC_{τ} (ng*hr/mL)	700.1 (448.9, 890.5)	1207.1 (956.7, 1550.4)	489.1 (381.3, 670.2)
$t_{1/2}$ (hr)	63.63 (57.54, 69.62)	64.99 (49.81, 93.67)	63.38 (54.11, 75.13)
$R_{A,Cmax}$	2.18 (1.79, 3.05)	2.37 (1.98, 3.78)	1.88 (1.61, 2.31)
$R_{A,AUC\tau}$	2.84 (2.41, 3.56)	3.11 (2.54, 4.54)	2.53 (2.19, 3.10)
MR, C_{max}	0.32 (0.27, 0.41)	0.28 (0.21, 0.38)	0.31 (0.28, 0.37)
MR, AUC_{τ}	0.47 (0.38, 0.63)	0.44 (0.30, 0.52)	0.49 (0.42, 0.57)

Data are expressed as geometric mean (min, max).
a) T_{max} is presented as median (min, max).
(Source: 5.3.3.1.1, Table 11-7)

表 2.7.6.3.2.2-7　CCX168 30 mg を食後又は空腹時に単回投与したときの CCX168 の血漿中薬物動態パラメータ（線形混合効果モデル解析）

Parameter	Ratio [a)]	Two-Sided 90% Confidence Interval Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	1.08	0.96	1.22
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	2.11	1.92	2.32
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1.93	1.85	2.02

Data are adjusted geometric mean ratio (90% CI).
a) Ratio (fed/fasted) of adjusted means of the parameters between fed and fasted conditions
(Source: 5.3.3.1.1, Table 11-8)

表 2.7.6.3.2.2-8　CCX168 30 mg を食後又は空腹時に単回投与したときの CCX168-M1 の血漿中薬物動態パラメータ（線形混合効果モデル解析）

Parameter	Ratio [a)]	Two-Sided 90% Confidence Interval Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	0.60	0.55	0.66
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	1.12	1.03	1.21
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	1.11	1.01	1.21

Data are adjusted geometric mean ratio (90% CI).
a) Ratio (fed/fasted) of adjusted means of the parameters between fed and fasted conditions
(Source: 5.3.3.1.1, Table 11-9)

2.7.6.3.2.3 安全性

全体で 5 例の被験者に 5 件の有害事象が発現し、内訳として CCX168 10 mg を単回投与された日本人被験者 1 例（12.5%）に 1 件、CCX168 30 mg を反復投与された日本人被験者 1 例（12.5%）に 1 件、CCX168 30 mg を単回投与された白人被験者 1 例（12.5%）に 1 件、CCX168 30 mg を反復投与された白人被験者 2 例（25.0%）に 2 件認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、CCX168 30 mg の反復投与を受けた白人被験者 2 例で発現した下痢のみであった。治験薬との因果関係ありと判定された有害事象は 3 件認められ、内訳は CCX168 30 mg を白人被験者に単回投与したときに発現した頭痛 1 件及び CCX168 30 mg を白人被験者に反復投与したときに発現した下痢 2 件であった。有害事象の発現率は人種間で同程度であった。本試験では、死亡、重度の有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。いずれの投与群でも、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に異常所見及び変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.2.3-1　有害事象 パート A（日本人、単回投与）

Group	CCX168 10 mg		CCX168 30 mg		CCX168 100 mg		Fed CCX168 30 mg		Placebo		Fed Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N	8	---	8	---	8	---	8	---	6	---	2	---
Total	1	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	1	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.3.1.1, Table 12-2)

表 2.7.6.3.2.3-2　有害事象 パートＢ（日本人、反復投与）

Group	CCX168 30 mg BID		CCX168 50 mg BID		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%
N	8	---	8	---	4	---
Total	1	12.5	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	12.5	0	0.0	0	0.0
発疹	1	12.5	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.3.1.1, Table 12-3)

表 2.7.6.3.2.3-3　有害事象 パートＣ（白人、単回投与）

Group	CCX168 10 mg		CCX168 30 mg		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%
N	8	---	8	---	4	---
Total	0	0.0	1	12.5	0	0.0
神経系障害	0	0.0	1	12.5	0	0.0
頭痛	0	0.0	1	12.5	0	0.0

(Source: 5.3.3.1.1, Table 12-4)

表 2.7.6.3.2.3-4　有害事象 パートＤ（白人、反復投与）

Group	CCX168 30 mg BID		Placebo	
Primary SOC, PT	n	%	n	%
N	8	---	2	---
Total	2	25.0	0	0.0
胃腸障害	2	25.0	0	0.0
下痢	2	25.0	0	0.0

(Source: 5.3.3.1.1, Table 12-5)

2.7.6.3.3 結論

日本人被験者に CCX168 10、30 又は 100 mg を空腹時単回投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量依存的に増加した。日本人被験者に CCX168 30 及び 50 mg を反復投与したときの CCX168 及び CCX168-M1 のトラフ血漿中濃度は、5 日目（投与 96 時間後）に定常状態に達した。食後投与では、空腹時と比較して CCX168 の $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の調整済み平均値並びに CCX168-M1 の $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-t} の調整済み平均値は有意に高く、CCX168-M1 の C_{max} の調整済み平均値は有意に低かったことから、食事が CCX168 の血漿中薬物動態に影響を及ぼすことが示唆された。CCX168 は、日本人健康成人男性に対して、単回及び反復投与のいずれも安全性及び忍容性を認めた。日本人集団に特有の新たな安全性上の懸念は確認されなかった。日本人被験者と白人被験者との間で薬物動態及び安全性プロファイルに大きな差は認められなかった。

2.7.6.4 海外第 I 相試験（CL001_168）

添付資料 5.3.3.1.2（参考）

2.7.6.4.1 試験方法

治験の標題：
A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of CCX168 in Healthy Male and Female Subjects

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2009 年 12 月 21 日（最初の被験者のスクリーニング開始日） 治験終了日：2010 年 9 月 29 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：

主要目的

健康な男女被験者を対象に、CCX168 を一定の用量範囲で単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

健康な男女被験者を対象に、CCX168 を一定の用量範囲で単回及び反復経口投与したときの薬物動態を評価する。CCX168 血漿中濃度と末梢血中の好中球における補体成分 5a 受容体（C5aR）を介する CD11b アップレギュレーションの関係を評価する。また、CCX168 血漿中濃度と末梢血中の好中球における C5aR を介する走化性の関係を評価する。

治験方法：

試験デザインを図 2.7.6.4.1-1 に示した。

男女の健康被験者最大 40 例がこの二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験を完了する予定であった。本試験は CCX168 の初めてのヒトへの投与であった。

試験期間は 2 期であった。第 1 期では被験者を 8 例ずつの連続コホートに組み入れた。コホート 1 は、5 例が CCX168、3 例がプラセボの投与を受けた。その他のコホートは、6 例が CCX168 の単回投与、2 例がプラセボの単回投与を受けた。最大 5 コホートの被験者に CCX168 を単回漸増投与した。安全性又は忍容性に問題がありそれ以上の増量ができないと判断された場合を除き、予定どおり増量を継続することとした。第 2 期では、最初の 3 コホートの被験者に対し、第 1 期と同じ用量を 1 日 1 回 7 日間投与した。コホート 4 の被験者には CCX168 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回で 7 日間、コホート 5 の被験者には CCX168 50 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間投与した。

第 1 期の初回投与コホートでは、8 例中 2 例に 1 日目に治験薬を投与し（プラセボ群に 1 例、CCX168 群に 1 例）、3 例目及び 4 例目の被験者に最初の 2 例の投与から 48 時間以上後に治験薬を投与し（プラセボ群に 1 例、CCX168 群に 1 例）、残りの被験者（8 例中 4 例）に 3:1 の比で CCX168:プラセボ群に無作為に割付け、最初の 4 例の投与から 48 時間以上後に治験薬を投与した。残りのコホートの被験者には、全コホートの影響による急激な有害事象を防止するため、各被験者の投与間隔は 10 分とした。

第 1 期の用量漸増は、治験責任医師及び治験依頼者のメディカルモニターが入手したすべての薬物動態データ及び前コホートのすべての被験者の初回投与後 3 日以上の安全性データを検討した後に実施した。用量制限毒性の評価には米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTC）v 3.0 を用いた。いずれかのコホートで 2 例以上の被験者に同じグレード 1 以上の CTC スケールの毒性が発現した場合、用量制限毒性の可能性があると判断した。有害事象と治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された場合、投与を中止するか、先行コホートよりも低い用量を投与するか、又は前の用量を再投与するかを検討することとした。いずれかのコホートで 1 例にグレード 2 以上の毒性が発現した場合、用量制限毒性の可能性を示す証拠とみなした。有害事象と治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された場合、投与中止、先行コホートよりも低い用量の投与、又は前の用量の反復について検討した。なお、用量制限を伴う有害事象が発現しなかった場合には、最高用量である 100 mg（単回投与）まで増量することとした。臨床的に重大な毒性と判断された場合には、上記の措置がとられた。

第 2 期の用量漸増は、次の 2 つの高用量の単回投与試験が行われ、安全であることが判明した後に実施することとした。たとえば、CCX168 1 mg の反復投与は、CCX168 1、3 及び 10 mg の単回投与試験が行われ、安全であることが判明した後に実施することとした。さらに、第 2 期の用量漸増は、先行する低用量の 7 日間反復投与の安全性が確認された場合実施した。第 2 期の投与でも第 1 期と同じ CTC 基準及び中止基準を適用した。

第 1 期を完了した被験者も第 2 期に参加し、CCX168 を 7 日間反復投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的プロファイルを検討することとした。最初の 3 コホートでは、第 2 期の評価に参加した被験者の投与

群への割付け（すなわち、実薬投与群又はプラセボ投与群への割付け）及び用量は第 1 期の割付けと同一であった。たとえば、第 1 期に CCX168 3 mg 単回投与群に割り付けられた被験者は、第 2 期に CCX168 3 mg/日を 7 日間投与した。コホート 4 では第 1 期に CCX168 30 mg 又はプラセボを単回投与し、第 2 期に CCX168 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回で 7 日間投与した。コホート 5 では、第 1 期に CCX168 100 mg 又はプラセボを単回投与し、第 2 期に CCX168 50 mg 又はプラセボを 1 日 2 回で 7 日間投与した。補充された被験者は、補充した被験者と同じコホートに割り付けられた。

第 1 期には、被験者は治験薬投与後 24 時間以上、治験実施医療機関に滞在し、その間は安全性を確認するとともに、薬物動態及び薬力学解析用に採血した。被験者は Day 3、4 及び 8 に採血及び安全性のモニタリングのため、実施医療機関に来院した。すべての被験者は第 1 期の投与から 14 日間以上の休薬期間後に第 2 期の投与のために治験実施医療機関に来院するものとしたが、10 例が第 1 期完了後に治験の遅延のために自発的に中止した。これらの被験者には、第 2 期のみを実施する被験者が補充された。被験者 [redacted] 及び [redacted] は第 1 期を完了し、治験を中止した。その後被験者は第 2 期にそれぞれ被験者 [redacted] 及び [redacted] として登録された。

第 2 期では、被験者は 7 日間の投与期間中、治験実施医療機関に滞在した。この間、被験者の安全性を注意深く観察し、薬物動態及び薬力学解析用に採血した。被験者は Day 8 に退院し、Day 9、10 及び Day 15 に採血及び安全性のモニタリングのために実施医療機関に来院した。被験者は第 2 期の Day 29（±2 日）の電話連絡が完了した時点で試験を終了した。

退院時にも継続していた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、可能な限り回復まで又は未回復の事象が安定したと判断されるまで追跡調査した。

被験者数（計画時及び解析時）：
健康な男性又は女性被験者を、それぞれ 8 例から成る最大 5 つのコホートに順次組み入れた。同一の性別の被験者は 1 コホートで 5 例以下とした。最大 40 例が本試験を完了する予定であった。第 1 期の Day 3 までの検体採取を完了する前に早期中止した被験者は、各用量群の少なくとも 6 名の評価可能な被験者が第 1 期を完了したことを保証するため、必要に応じて交代するものとした。

早期に中止した被験者の交代は、両投与期を完了するためであった。第 1 期以降、第 2 期までに中止した場合は、被験者の補充を行い、第 2 期に中止した場合被験者の補充は行わないこととした。

計画被験者数は 40 例であった。本試験には 48 例を組み入れた。試験の遅延により、第 1 期終了後に 10 例が自発的に試験を中止した。各期の完了例数は 40 例となった。第 1 期の被験者 [redacted] は第 2 期に被験者 [redacted] として登録され、第 1 期の被験者 [redacted] は第 2 期に被験者 [redacted] として登録された。

解析時の被験者数
- 第 1 期 Intent to treat（ITT）集団：40
- 第 1 期 安全性解析対象集団：40
- 第 1 期 薬物動態解析対象集団：40
- 第 2 期 ITT 集団：40
- 第 2 期 安全性解析対象集団：40
- 第 2 期 薬物動態解析対象集団：40

診断及び主な組入れ基準：
1 主な選択基準
1) 健康状態が概して良好で、BMI が 19 kg/m^2 以上 29 kg/m^2 以下の 19 歳以上 45 歳以下の男女。
2) 文書による同意を行い、治験実施計画書の要件を遵守する意思があり、かつ遵守できる被験者。
3) ヒト免疫不全症ウイルススクリーニング、B 型肝炎スクリーニング、及び C 型肝炎スクリーニングの結果が陰性である被験者。
4) 病歴、身体所見（心電図を含む）及び臨床検査の評価に基づき、治験責任医師が健康であると判断し被験者。臨床検査値が基準値から逸脱している被験者及び/又は治験責任医師が臨床的に重要でないと判断したその他の異常な臨床所見が認められる被験者は、本試験に組み入れてもよいこととした。
5) 妊娠が可能な女性被験者及び妊娠が可能なパートナーがいる男性被験者は、治験薬の投与中及び投与後少なくとも 4 週間は適切な避妊法を実施していれば参加可能であった。適切な避妊とは、男性若しくは女性パートナーによるバリア法の使用に加え、女性パートナーがスクリーニングの 3 ヵ月以上前から安定したホルモン避妊法又は子宮内器具による避妊法を実施している場合と定義した。禁欲のみは適切ではないと考えられた。男性パートナーがスクリーニングの 6 ヵ月以上前に精管切除術を受けている場合に限り、バリア法のみを使用することも適切とした。ダブルバリア法の使用は許容した。不妊手術を受けている、又は閉経後 2 年以上経過している妊娠の可能性がない女性は参加可能とした。

2 主な除外基準
1) 妊婦、授乳婦、又はスクリーニング時及び/又は Day −1 時点で血清妊娠検査が陽性の女性。
2) 治験期間中に薬剤の使用が予想される被験者（スクリーニング前の少なくとも 3 ヵ月間は安定していた用法に従い、ホルモン避妊薬を使用している女性被験者が使用を継続する場合を除く）。

3) 試験登録前 3 ヵ月以内にタバコ及び/又はニコチン含有製品の使用歴がある被験者。
4) 試験登録前 1 年以内に違法薬物の使用歴がある被験者。
5) 過去のいずれかの時点でアルコール乱用の既往がある被験者。
6) あらゆる形態の癌の既往がある被験者。
7) スクリーニング前 24 時間以内にアルコール含有飲料を摂取した者、又はグレープフルーツ若しくはグレープフルーツジュースを含む食物及び飲料を摂取した被験者。
8) 治験責任（分担）医師が本試験への参加を容認できないリスクを与える可能性があると判断した病状又は疾患の既往歴又は存在する被験者。
9) スクリーニング前 56 日以内に 350 mL を超える血液又は血液成分を献血又は失った者、若しくは無作為化前 7 日以内に血漿を献血した被験者。
10) ヘモグロビンが 12 g/dL（又は 7.45 mmol/L）未満の被験者。
11) 無作為化前 30 日以内に治験薬の臨床試験に参加した被験者。
12) 肝疾患の所見がある被験者（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、アルカリホスファターゼ又はビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える被験者）。
13) 腎機能障害の所見がある被験者（血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える被験者）。
14) スクリーニング時及び/又は Day −1 の尿検査で、以下のいずれかに対して陽性の被験者；オピオイド、アンフェタミン、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸、コカイン、コチニン又はアルコール（アルコールに対する呼気検査は可）。

治験薬、用量及び投与方法：
第 1 期のすべてのコホート及び第 2 期の最初の 3 コホートは、CCX168 を液剤として投与した。コホート 4 及び 5 は第 2 期にゼラチンカプセルとして治験薬を投与した。被験者は調製後に水 30 mL を摂取するか、又はゼラチンカプセルを水 50 mL とともに服用した。

CCX168 の投与は以下の計画で実施した。
・コホート 1：第 1 期に CCX168 1 mg、第 2 期に CCX168 1 mg 1 日 1 回 7 日間投与
・コホート 2：第 1 期に CCX168 3 mg、第 2 期に CCX168 3 mg 1 日 1 回 7 日間投与
・コホート 3：第 1 期に CCX168 10 mg、第 2 期に CCX168 10 mg 1 日 1 回 7 日間投与
・コホート 4：第 1 期に CCX168 30 mg、第 2 期に CCX168 30 mg 1 日 2 回 7 日間投与
・コホート 5：第 1 期に CCX168 100 mg、第 2 期に CCX168 50 mg 1 日 2 回 7 日間投与

各コホート 8 例のうち、コホート 1（CCX168 投与群 5 例、プラセボ投与群 3 例）を除き 6 例に CCX168 を投与した。CCX168 は二重盲検下ですべての用量を経口投与した。治験薬投与 10 時間以上前から被験者を絶食させ（水は除く）、第 1 期及び第 2 期の最初の 3 コホートまでは治験薬投与 4 時間以上後まで絶食させた。

コホート 4 及び 5 では、Day1 の朝夕空腹下投与を除き、朝空腹下投与及び夕食後投与とした。空腹時の投与では、治験薬投与前後 1 時間を除き、必要に応じて飲水を許可した。食後投与では、通常の食事の 1 時間以内に CCX168 カプセルを服用した。

【用量の設定根拠】
以下に示すように、毒性学的（28 日間の NOAEL）及び生物学的（MABEL アプローチ）検討に基づき、第 I 相臨床試験の開始用量（CCX168 1 mg）は安全であると考えられる。

安全な開始臨床用量を保守的に設定するため、28 日間毒性試験で得られた NOAEL（ラットでは 100 mg/kg、カニクイザルでは 50 mg/kg）に対して標準的な動物種間のアロメトリックスケーリング係数を適用した。ラット及びカニクイザルの NOAEL は、ヒト等価用量（human equivalent dose:HED）でそれぞれ約 15.6 及び 18.5 mg/kg/日と考えられる。毒性には種差が生じる可能性を考慮して通常の 10 倍の安全域を追加すると、最も保守的なヒト初回投与量 1.5 mg/kg（60 kg の被験者で約 90 mg）となる。このように、第 I 相試験における開始用量を 0.016 mg/kg（1 mg）とすることは、HED に基づく非臨床毒性試験で得られたヒトでの安全な開始用量よりも約 90 倍低いと考えられる。

臨床開始用量である 1 mg では、マウス、ラット及びイヌにおける CCX168 の薬物動態プロファイルを使用したアロメトリックスケーリングに基づくと、約 30 ng.hr/mL の血漿 $AUC_{0\text{-}24}$ が得られると予測される。さらに 10 倍の安全域を設定した場合でも、予定しているヒト初回投与量は、28 日間毒性試験における CCX168 の曝露量に基づいて妥当と考えられる最も保守的な初回投与量より少なくとも 30 倍低い。

MABEL の計算は、カニクイザルモデルにおける C5a 誘発白血球減少に対する CCX168 の抑制作用に基づいた。この評価における最小薬理作用量は 3 mg/kg であった。HED に基づくと、この用量はヒトにおいて 1 mg/kg に換算される。提案されているヒトでの開始用量 1 mg（60 kg の被験者では 0.016 mg/kg）は、この MABEL に対して約 60 倍低い。

要約すると、第 I 相試験の CCX168 ヒト初回投与量（1 mg）は、ヒトに対する最も保守的な推定安全初回投与量（この場合はサルにおける 28 日間 NOAEL に関連した血漿中曝露量の解析結果）より少なくとも 30 倍低いと予測される。

計画した用量漸増スケジュールは安全性を考慮して設定した。その後のコホートで開始用量を 2 段階で 1 log 増加する half-log increment で 1 mg に増量することは安全であり、用量漸増に関する業界の規範と一致していると考えられる。用量漸増スケジュールにより、約 30 mg 1 日 2 回と推定される治療域内の血中濃度が得られる可能性のある用量を探索することができる。第 1 相試験で予定している開始用量及び慎重な用量漸増計画を考慮すると、予定している臨床試験で重篤又は予期せぬ好ましくない事象が発現するリスクは低いと考えられる。

CCX168 の有効血漿中半減期が比較的短いことから、コホート 4 及び 5 の被験者には治験薬を 1 日 1 回ではなく 1 日 2 回投与する。これにより、1 日 2 回投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討が可能となる。

投与期間：
第 1 期では、治験薬投与開始前 21 日以内にスクリーニング検査を実施し、第 1 期 Day −1 に治験実施医療機関に入院した。第 1 期の Day 1 に被験者に治験薬を単回投与した。被験者は治験薬投与後 24 時間以上、治験実施医療機関に留まっており、その間は安全性について綿密に観察し、薬物動態及び薬力学解析用に採血した。被験者は Day 3、4 及び 8 に採血及び安全性のモニタリングのため、治験実施医療機関に来院した。すべての被験者は、初回投与から 14 日間以上の休薬期間後に 2 回目の投与期間のために治験実施医療機関に来院するものとしたが、治験の遅延により 10 例が第 1 期完了後に治験を中止した。これらの被験者は補充された。

第 2 期では、被験者は 7 日間の投与期間中、治験実施医療機関に滞在した。この間、被験者の安全性を注意深く観察し、薬物動態及び薬力学解析用に採血した。被験者は Day 8 に退院し、Day 9、10 及び 15 には治験実施医療機関に来院し、採血及び安全性のモニタリングを受けた。被験者は第 2 期の Day 29 の電話連絡が完了した時点で試験を終了した。

参照治療、用法及び用量：
プラセボは、すべてのコホートで同じ投与媒体から CCX168 を抜いたものとした。各コホート 8 例のうち、コホート 1（CCX 168 5 例、プラセボ 3 例）を除き、2 例がプラセボ投与に割り付けられた。試験の盲検性を維持するために、これらの被験者には同量の投与液又は同数のカプセルを投与した。

評価基準：
1 有効性
本試験では有効性評価は行われなかった。

2 薬物動態
CCX168 の血漿中濃度推移、C_{max}、T_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-24}、AUC_{0-12}、AUC_{12-24}、AUCτ などのノンコンパートメント薬物動態パラメータを算出した。

3 薬力学
各時点における各被験者の CCX168 による C5aR の阻害の程度は、血液検体中の好中球における CD11b アップレギュレーション及び走化性の結果に基づいて決定するものとした。具体的には、C5a 誘発 CD11b アップレギュレーション及び C5a 誘発走化性の濃度-反応曲線の CCX168 による右方シフトの程度（濃度比）を指標に評価した。この濃度比は A_x として表され、A_2 は C5a の濃度-反応曲線を 2 倍高濃度側にシフトさせるのに必要な CCX168 の濃度を示す。

4 安全性
身体検査、バイタルサイン、心電図検査、血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査、有害事象

統計手法：
<u>解析対象集団</u>
1 ITT 集団
本試験に無作為に割り付けられた全被験者を対象とした。

2 安全性解析対象集団
無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された全被験者を対象とした。解析は期間別に行う必要があったため、安全性解析対象集団は期間別に定義した。各期間の安全性解析対象集団は、当該期間に対応する治験薬が 1 回以上投与された全被験者とした。

3 評価可能集団
無作為化され、治験薬が 1 回以上投与され、解析に含めるのに十分なデータが得られた全被験者を対象とした。ここでも、この集団は期間によって別々に定義された。

<u>共変量</u>
PK 評価項目に対する年齢、性別、体重及び BMI の影響を評価する場合がある。この規定は用いられなかった。

薬物動態

Microsoft Excel 及び GraphPad Prism version 4.03（La Jolla, CA）を用いて、各治療について CCX168 の個々の血漿中濃度を一覧表にし、プロットし、記述的及びグラフで要約した。すべての濃度-時間プロットは名目上の検体採取時間を用いて示す。ノンコンパートメント薬物動態パラメータは、測定された CCX168 血漿中濃度と名目上の採血時間を用いて推定したが、名目上の採血時間のずれは実際の採血時間の 20%以下であった。薬物動態パラメータは WinNonlin™ version Phoenix 6.1（Pharsight, Mountain View, CA）を用いて算出した。薬物動態パラメータの算術平均、標準偏差、変動係数、最小、最大、中央値及び信頼区間を含む記述的要約を WinNonlin において可能な限り作成した。用量比例性の探索的評価を以下の 2 つの異なる方法を用いて実施した。

1) 「パワーモデル」アプローチ。このモデルは以下の方程式に基づいている

log（パラメータ）=切片+β × log（用量）

GraphPad Prism バージョン 4.03 で、対数変換した C_{max} 及び AUCτ と対数変換した用量のプロットを作成し、傾き（β）の 90%信頼区間を算出して、上記の式を評価した。傾きの 90%信頼区間が 1 を含む場合、C_{max} 又は AUCτ の用量比例性があると暫定的に結論付けた。

2) 1 日 2 回投与に用いられた用量レベルは 2 つのみであったため、30 及び 50 mg 1 日 2 回投与コホートの平均 C_{max} と用量の比及び平均 AUCτ と用量の比を比較する。

Student の t 検定（両側、製剤比較では対応のない検定、日間及び食事の影響比較では対応のある検定）によって製剤差、日間効果及び食後効果を評価し、$p<0.05$ の場合は有意と考える。

薬力学

血液検体中の好中球における C5a 誘発走化性試験及び CD11b アップレギュレーション試験の結果について、コホートごとに幾何平均値とその 95%信頼区間、最小値、中央値及び最大値を算出した。

血液検体中の好中球における CD11b アップレギュレーション試験における CCX168 の A_2 値は、以下の式から算出した。

$pA_2=p［CCX168(M)］-p［(A'/A)-1］$
$pA_{10}=pA_2+0.954$

A は拮抗薬非存在下における C5a の EC_{50}、A'は血漿検体中の CCX168 存在下における C5a の EC_{50}（CCX168（M））であり、CCX168 の濃度（nmol/L）は CCX168 の濃度（ng/mL）の 1.72 倍である。C5a の EC_{50} 値は、GraphPad Prism ソフトウェア（カリフォルニア州サンディエゴ）による 1 サイト競合モデルを用いた非線形回帰により算出した。平均値は幾何平均値を用いた。

安全性

すべての安全性評価項目について、要約統計量を算出した。安全性パラメータの推測統計解析は実施しなかった。用量漸増前に各コホートから得られたすべての安全性データを検討した。すべての先行するコホートから得られた有害事象及び安全性に関する臨床検査データを検討して、有害な傾向があるかどうかを判定した。

有害事象：報告されたすべての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し、一覧にした。試験治療下で発現した有害事象は、投与群別に、また発現と消失の時間、用量に対する発現時間、発現時の重症度、最大重症度、治験薬との因果関係及び処置などのその他の注目すべきカテゴリー情報別に表にまとめた。スクリーニング時から治験薬の初回投与時までに発現した有害事象を「投与前」とした。その他の有害事象はすべて「治験薬投与後に発現した」と判断された。有害事象は、被験者ごと及び治療ごとに一覧表を作成し、治療ごとにも要約して、最も高い重症度及び治験薬との因果関係で示した。

臨床検査データ：基準範囲外の臨床検査値はすべて個別に一覧表に示し、臨床的に重要な項目はコメントも記載した。

バイタルサイン及び心電図パラメータ（PR、QRS、QT 及び QTc）：データを投与及び測定時間別に一覧にし、要約統計量を用いて要約した。バイタルサイン及び心電図パラメータのベースラインからの個々の変化を算出し、記述的及び統計的パラメータにより適宜要約した。

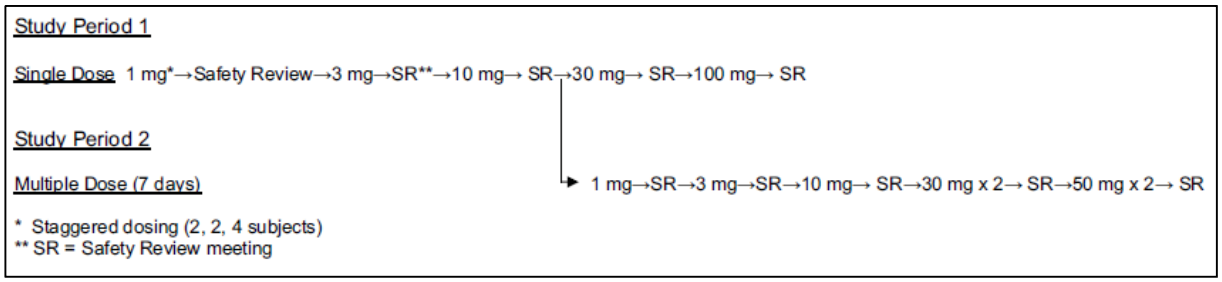


図 2.7.6.4.1-1　　試験デザイン

2.7.6.4.2 試験結果

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

40 例の登録を計画し、48 例が本試験に登録された。試験の遅延により、10 例（被験者 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が第 1 期終了後に自発的に中止した。被験者を第 2 期開始以前に補充したため、40 例が第 1 期を完了し、40 例が第 2 期を完了した。被験者 [redacted] は試験の遅延の結果、コホート 4 の第 1 期を中止し、その後、被験者 [redacted] としてコホート 5 の第 2 期に組み入れられた。被験者 [redacted] は、コホート 5 の第 1 期を中止し、コホート 3 の第 2 期に被験者 [redacted] として登録した。有害事象による中止例は認められなかった。

2.7.6.4.2.2 薬物動態

CCX168 は経口投与後速やかに吸収され、投与後 1～2 時間（中央値）で最高血漿中濃度に達した。最高血漿中濃度到達後、CCX168 の血漿レベルは急速な初期相と明らかに遅い終末相を伴い（対数線形濃度 - 時間プロファイルから観察される）、二相性指数関数的に低下した。

算出された平均消失半減期は用量によって異なっていた。低用量群で測定された値は、終末相を捉えることが困難であったことの影響を受けた可能性が高い。したがって、高用量で算出した平均値（30 及び 100 mg 単回投与後 64.0～71.8 時間、10 mg 1 日 1 回及び 30 又は 50 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与の初回投与後 120～162 時間）は、実際の平均消失半減期をより反映していると考えられる。

算出した見かけのクリアランスの平均値は 51.7～195 L/hr（単回投与）及び 4.05～86.3 L/hr（反復投与）であった。算出した見かけの分布容積の平均値は、324～5260 L（単回投与）及び 695～3520 L（反復投与）であった。終末相速度定数（λz）のより良好な近似値が得られたことから、高用量コホートで算出された低値は、真の値をよりよく表していると考えられる。

個々の薬物動態の推定値を評価した結果、CCX168 の薬物動態学的挙動は、同じ用量及び製剤群内の各被験者で中程度に変動することが示唆される。定常状態における曝露の個体間変動は、おおむね 30～40%の範囲であった。

AUC_τ から、CCX168 1 又は 3 mg を 1 日 1 回投与により CCX168 の中等度の蓄積（それぞれ 28 及び 52%）が認められ、CCX168 を 10 mg 1 日 1 回投与及び CCX168 を 30 又は 50 mg 1 日 2 回投与により CCX168 の 71、132 及び 185%の蓄積が認められた。C_{max} に基づく蓄積比は、AUCτ に基づく蓄積比よりも低かったが、同様の傾向を示し、CCX168 1 又は 3 mg の 1 日 1 回投与で低～中等度の蓄積（それぞれ 10 及び 36%）が認められ、10 mg 1 日 1 回及び 30 又は 50 mg 1 日 2 回投与で高度の蓄積（それぞれ 64、66 及び 110%）が認められた。トラフ濃度の測

定値から、通常 CCX168 は投与 3～4 日後にほぼ定常状態に達することが示唆された。

用量比例性は、1～10 mg の用量範囲の投与後のパワーモデルを用いた探索的評価では棄却されなかった。しかしながら、30～50 mg の用量範囲で用量補正した薬物動態パラメータを比較した結果、用量比例性は棄却された。C_{max} 及び AUCτ は用量比を上回って増加し、C_{max} は統計学的に有意であり、AUCτ については P=0.0523 であった。

2.7.6.4.2.3 薬理作用

CCX168 を投与した被験者の血液検体を用いた *ex vivo* 試験において、C5a によって誘発される好中球の反応が阻害されたことから、CCX168 の投与により C5aR が阻害されることが示唆された。阻害の程度は、単回投与（CCX168 10、30 及び 100 mg）及び反復投与（CCX168 30 mg 1 日 2 回）の各コホートにおける CCX168 の血漿中濃度と強く相関した。

CCX168 の 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、C5aR の阻害作用は持続した（>12 時間）。C5aR 阻害に必要な CCX168 血漿中濃度は、*in vitro* 薬理試験において C5aR を阻害するのに必要な CCX168 濃度と一致した。

2.7.6.4.2.4 安全性

CCX168 を健康被験者に 1～100 mg 単回経口投与、又は 1、3 及び 10 mg を 1 日 1 回並びに 30 及び 50 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であった。報告された有害事象のほとんどは軽度から中等度であった。各投与群で認められたその他の有害事象の発現率からは、治験薬との関連は示唆されなかった。死亡、その他重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

臨床検査値で認められた変化は、おおむね本薬に関連する傾向を示唆するものではなかった。その程度によりいくつかの臨床的に懸念される変化が認められた。具体的には、クレアチンキナーゼ（基準値上限の約 65 倍）及び AST（基準値上限の約 10 倍）に影響を及ぼすことが、第 2 期（コホート 3 CCX168 10 mg 1 日 2 回投与）の 15 日目に被験者 [redacted] で確認された。しかしながら、これらのパラメータは第 2 期の Day −1 から投与期間を通して、異常値及び正常値を繰り返す推移が認められた。また、13 日目及び 15 日目に激しい身体活動も報告された。これらの観察結果は、完全には否定できないが、CCX168 投与との関係を否定するものである。その他の被験者は、いずれの臨床検査値もその程度や数時間後の再検査で異常が認められなかったことから、臨床的に問題となるものはなかった。

反復投与期間では、平均白血球数及び好中球数の軽微な減少が、CCX168 を投与した被験者でプラセボと比較して高頻度に観察された。これらの白血球数及び好中球数はほとんどが基準値範囲内であり、投与開始後 1～2 日以内に認められた。ベースラインの白血球数及び好中球数が基準値範囲の上限であった被験者で最も顕著であると考えられ、7 日間の投与期間中に次第に悪化することはなかった。試験期間中、白血球数又は好中球数が基準値下限未満であった被験者はわずかであり、これらの被験者は CCX168 及びプラセボ群のいずれでも観察された。

身体検査、バイタルサイン、及び心電図パラメータに一貫した又は臨床的に懸念される変化は認められなかった。血圧、起立性血圧差、理学的検査、体温、呼吸数、脈拍数、体重及び心電図パラメータに認められた変化は、本薬に関連する傾向を示すものではなく、いずれの被験者も臨床上懸念される変化ではなかった。

表 2.7.6.4.2.4-1　有害事象の発現状況 ― 第 1 期

		CCX168					
	Placebo (N=11)	1 mg (N=5)	3 mg (N=6)	10 mg (N=6)	30 mg (N=6)	100 mg (N=6)	All CCX168 (N=29)
Subjects with Any AEs, n (%)	1 (9.1%)	3 (60.0%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	12 (41.4%)
System Organ Class, AE (Preferred Term)							
胃腸障害	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	3 (10.3%)
腹痛	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	2 (6.9%)
下痢	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	2 (6.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	3 (10.3%)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)
疲労	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.4%)
注射部位静脈炎	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (3.4%)
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)
臨床検査	0	1 (20.0%)	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	4 (13.8%)
リンパ球百分率減少	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)
白血球数減少	0	1 (20.0%)	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (10.3%)
生殖系および乳房障害	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.4%)
月経困難症	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.4%)
神経系障害	0	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (13.8%)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (3.4%)
頭痛	0	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	3 (10.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%)	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (6.9%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)
鼻炎	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)
咽喉刺激感	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0

N = number of subjects
(Source: 5.3.3.1.2 Table 12.2.2-1)

表 2.7.6.4.2.4-2　有害事象の発現状況 ― 第 2 期

		CCX168					
	Placebo (N=11)	1 mg (N=5)	3 mg (N=6)	10 mg (N=6)	30 mg BID (N=6)	50 mg BID (N=6)	All CCX168 (N=29)
Subjects with Any AEs, n (%)	4 (36.4%)	3 (60%)	2 (33.3%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	17 (58.6%)
System Organ Class, AE (Preferred Term)							
耳および迷路障害	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (18.2%)	0	0	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	4 (13.8%)
下腹部痛	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (6.9%)
上腹部痛	2 (18.2%)	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (3.4%)
便秘	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (3.4%)
下痢	1 (9.1%)	0	0	2 (33.3%)	0	0	2 (6.9%)
悪心	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (6.9%)
嘔吐	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0	0	0	2 (6.9%)
疲労	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0
体温変動感	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.4%)
注射部位腫脹	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (3.4%)
感染症および寄生虫症	1 (9.1%)	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
膀胱炎	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
歯牙損傷	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
臨床検査	0	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	0	2 (6.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
白血球数減少	0	1 (20.0%)	0	0	0	0	1 (3.4%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	3 (10.3%)
背部痛	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
筋力低下	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)
頚部痛	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)
神経系障害	2 (18.2%)	2 (40.0%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	7 (24.1%)
浮動性めまい	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)	2 (6.9%)
頭痛	2 (18.2%)	2 (40.0%)	0	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	6 (20.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1%)	0	0	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (13.8%)
胸痛	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (3.4%)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)
口腔咽頭痛	1 (9.1%)	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (6.9%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	3 (10.3%)
脱毛症	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)
皮膚不快感	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (3.4%)
血管障害	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)
血腫	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (3.4%)

N= number of subjects, BID = twice daily
(Source: 5.3.3.1.2, Table 12.2.2-2)

2.7.6.4.3 結論

健康被験者に CCX168 を 1～100 mg 単回経口投与又は 1、3 及び 10 mg 1 日 1 回並びに 30 及び 50 mg 1 日 2 回を 7 日間反復経口投与したところ、安全性及び忍容性は良好であった。身体検査、バイタルサイン及び心電図パラメータの変化に関する一貫した又は臨床的に懸念される

変化は報告されなかった。報告された有害事象のほとんどは軽度から中等度であった。血圧、起立性血圧差、理学的検査、体温、呼吸数、脈拍数、体重及び心電図パラメータに認められた変化は、本薬に関連する傾向を示すものではなく、いずれの被験者でも臨床上懸念される変化ではなかった。臨床検査パラメータについて、臨床的に懸念される AST 及びクレアチンキナーゼの個々の増加が、被験者[redacted]の第 2 期（コホート 3 CCX168 10 mg 1 日 2 回投与）の 15 日目に認められ、重度の有害事象として報告された。しかしながら、身体的労作、増加のパターン及び数日以内に正常化した他の関連する異常との関連の可能性、並びに以前認められた同じパラメータの軽微な上昇が治療継続中に正常範囲に戻ったことから、CCX168 との関連を否定し、臨床的な懸念は最小限であると考えられた。反復投与期に、CCX168 の投与により白血球数及び好中球数のわずかな平均値の低下が基準範囲内で認められた。しかし、平均値への単純回帰は除外できなかった。

CCX168 は経口投与後速やかに吸収され、投与後 1～2 時間（中央値）で最高血漿中濃度に達した。CCX168 の血漿中濃度は、最高値に達した後、急速な初期相と緩徐な終末相を伴って、二相性指数関数的に低下した。$t_{1/2}$ は用量によって異なっていた。低用量群で測定した値は、終末相の捕捉が困難であったことの影響を受けた可能性が高い。高用量で算出した平均値（30 及び 100 mg 単回投与後 64.0～71.8 時間、10 mg 1 日 1 回及び 30 又は 50 mg 1 日 2 回 1 週間投与後 120～162 時間）は、実際の平均消失半減期をより反映していると考えられる。算出した見かけのクリアランスの平均値は 51.7～195 L/hr（単回投与）及び 4.05～86.3 L/hr（反復投与）であった。算出した見かけの分布容積の平均値は、324～5260 L（単回投与）及び 695～3520 L（反復投与）であった。高用量コホートで算出された低値は、真の値をよりよく表していると考えられる。CCX168 の薬物動態は、同じ用量及び製剤群内の各被験者で中程度に変動することが示唆される。CCX168 を 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与すると、蓄積が生じる。AUC_{τ} に基づくと、1 週間の投与における蓄積性は、1～10 mg 1 日 1 回の用量範囲で 28～71%、30～50 mg 1 日 2 回の用量範囲で 132～185%であった。C_{max} に基づく蓄積の程度はわずかに低かった。トラフ濃度の測定値から、通常 CCX168 は投与 3～4 日後にほぼ定常状態に達することが示唆された。本試験の結果は、1～10 mg の範囲で CCX168 を経口投与したときの用量比例性と矛盾しなかった。逆に、30～50 mg 1 日 2 回の用量範囲では、C_{max} 及び AUC_{τ} は、用量比を上回って増加した。

CCX168 を投与した被験者の血液検体を用いた *ex vivo* 試験において、C5a によって誘発される好中球の反応が阻害されたことから、CCX168 の投与により C5aR が阻害されることが示唆された。阻害の程度は、単回投与（CCX168 10、30 及び 100 mg）及び反復投与（CCX168 30 mg 1 日 2 回）の各コホートにおける CCX168 の血漿中濃度と強く相関した。CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、C5aR の阻害作用は持続した（>12 時間）。C5aR 阻害に必要な CCX168 血漿中濃度は、*in vitro* 薬理試験において C5aR を阻害するのに必要な CCX168 濃度と一致した。

2.7.6.5 薬物相互作用試験（CL008_168）

添付資料 5.3.3.4.1（参考）

2.7.6.5.1 試験方法

治験の標題：
An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Drug-Drug Interaction Potential of CCX168 with Concomitant Medications

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：
主要目的
健康被験者に CCX168 を経口投与後に併用薬を投与した際の阻害薬又は基質としての CCX168 の薬物相互作用の可能性を評価する。

副次目的
CCX168 の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：
本試験は第 I 相、非盲検試験であり、32 例の健康な男性又は女性被験者を並行して実施する 2 つのコホートに登録した。

コホート A には 16 例が登録され、CCX168 が阻害薬としてシトクロム P450（CYP）3A4 基質及び CYP2C9 基質の薬物動態（PK）に及ぼす影響、並びに CYP3A4 阻害薬が CCX168 の PK に及ぼす影響を検討した。Day 1 及び 13 にミダゾラム（CYP3A4 プローブ基質）2 mg の単回経口投与及びセレコキシブ（CYP2C9 プローブ基質）200 mg の単回経口投与が同時に実施された。Day 3 から Day 18 まで CCX168 30 mg を 1 日 2 回経口投与し、Day 19 の朝に CCX168 30 mg を単回投与した。Day 16 から Day 19 までイトラコナゾール（CYP3A4 阻害薬）200 mg を 1 日 1 回経口投与した。プローブ基質（ミダゾラム又はセレコキシブ）の PK を CCX168 30 mg 1 日 2 回投与の前後で比較し、プローブ基質の PK に対する CCX168 の影響を評価した。同様に、CCX168 の PK をイトラコナゾール投与の前後で比較し、CCX168 の PK に対する CYP3A4 阻害薬の影響を評価した。

コホート B には 16 例が登録され、CYP3A4 誘導薬が CCX168 の PK に及ぼす影響を検討した。Day 1 及び 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（CYP3A4 誘導薬）600 mg を 1 日 1 回投与した。CCX168 の PK に及ぼす CYP3A4 誘導薬の影響を評価するために、リファンピシン投与前と投与中の CCX168 の PK を比較した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計 32 例が本試験に登録され、29 例が試験を完了した。血漿中ミダゾラム、セレコキシブ、CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態及び統計学的評価は、被験者 [redacted]～[redacted]（コホート A）及び被験者 [redacted]～[redacted]（コホート B）から得られたデータを用いて実施した。被験者 [redacted]、[redacted] 及び [redacted] はリファンピシンによる薬物スクリーニング偽陽性により Day 13（コホート B）に脱落したが、これらは Day 1 の PK 解析に含めた。すべての被験者を安全性解析の対象とした。

診断及び組入れ基準：
本試験に登録された全被験者は、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない正常で健康な被験者であると治験責任医師により判断された。

治験薬、用量及び投与方法：
CCX168 30 mg は 10 mg 硬ゼラチンカプセルとして経口投与した。ミダゾラムはシロップ剤として 2 mg、セレコキシブは 200 mg カプセル剤として 1 カプセル、イトラコナゾールは 100 mg カプセル剤として 2 カプセル、リファンピシンは 300 mg カプセル剤として 2 カプセルを経口投与した。

各コホートの用法・用量は以下のとおりであった。
コホート A：
Day 1 及び 13 にミダゾラム 2 mg 及びセレコキシブ 200 mg を単回投与
Day 3～18 に CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与
Day 16～19 にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与
Day 19 の朝に CCX 168 30 mg を単回投与

コホート B：
Day 1 及び 14 に CCX168 30 mg を単回投与
Day 4～17 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与

投与期間：
個々の被験者の総試験期間は約 2 ヵ月であった。
被験者は Day −1 に治験実施医療機関に入院し、Day 29（コホート A）及び Day 27（コホート B）の追跡調査の来院で試験終了となった。
CCX168 の投与期間は、17 日間（コホート A）及び 2 日間（コホート B）であった。

評価基準：
薬物動態
コホート A では、血漿中ミダゾラム及びセレコキシブを測定するため、Day 1 の 0～48 時間及び Day 13 の 72 時間まで連続して血液検体を採取した。CCX168 及び CCX168-M1 については、Day 15 及び 19 の 0～12 時間後に検体を採取した。コホート B では、血漿 CCX168 及び CCX168-M1 を測定するため、Day 1 及び 14 の 0～72 時間に連続して血液検体を採取した。単回投与時の薬物動態パラメータとして AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、T_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F を算出するため、コホート A の Day 1 及び 13 のミダゾラム及びセレコキシブ、コホート B の Day 1 及び 14 の CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度からノンコンパートメント解析を実施した。反復投与時の薬物動態パラメータとして AUCτ、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、C_{avg}、$T_{max,ss}$、$t_{min,ss}$、CL/F、振幅（Swing）及び変動率（%Fluctuation）は、コホート A の Day 15 及び 19 の CCX168 及び CCX168-M1 から実施した。

安全性
安全性は臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：
薬物動態
被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数、平均値の標準誤差、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、幾何変動係数及び 95%信頼区間を含む要約統計量を示した。

ミダゾラム及びセレコキシブの単回投与時の PK プロファイルに対する CCX168 の CYP 阻害の影響を評価するため、コホート A におけるミダゾラム及びセレコキシブの Day 1 及び 13 の単回投与時の PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$）を比較した。CCX168 の反復投与時の PK プロファイルに対するイトラコナゾールの CYP3A4 阻害の影響を評価するため、コホート A における CCX168 の Day 15 及び 19 の朝投与時の CCX168 及び CCX168-M1 の PK パラメータ（C_{max}、T_{max} 及び AUCτ）を比較した。CCX168 の単回投与時の PK プロファイルに対するリファンピシンの CYP3A4 誘導の影響を評価するため、コホート B における CCX168 の Day 1 及び 14 の単回投与時の CCX168 及び CCX168-M1 の PK パラメータ（C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$）を比較した。

安全性
本試験中に発現したすべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）Version 18.1 を用いてコード化した。試験中に投与された前治療薬及び併用薬は、世界保健機関（WHO）用語集 Version 01 Sep 2015 を用いてコード化した。有害事象の要約表に有害事象が発現した被験者の例数及び割合、並びに発現した有害事象数を含めた。また、有害事象の程度及び治験薬との関連を要約表に示した。個々のバイタルサイン及びバイタルサインのベースラインからの変化量を時点ごとに一覧表にし、治療別で記述的に要約した。安全性に関する臨床検査パラメータの実測値及びベースラインからの変化量は、投与群別及び時点ごとに要約した。個々の身体検査の記録及び心電図の結果を被験者ごとに一覧表にした。

2.7.6.5.2 試験結果

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

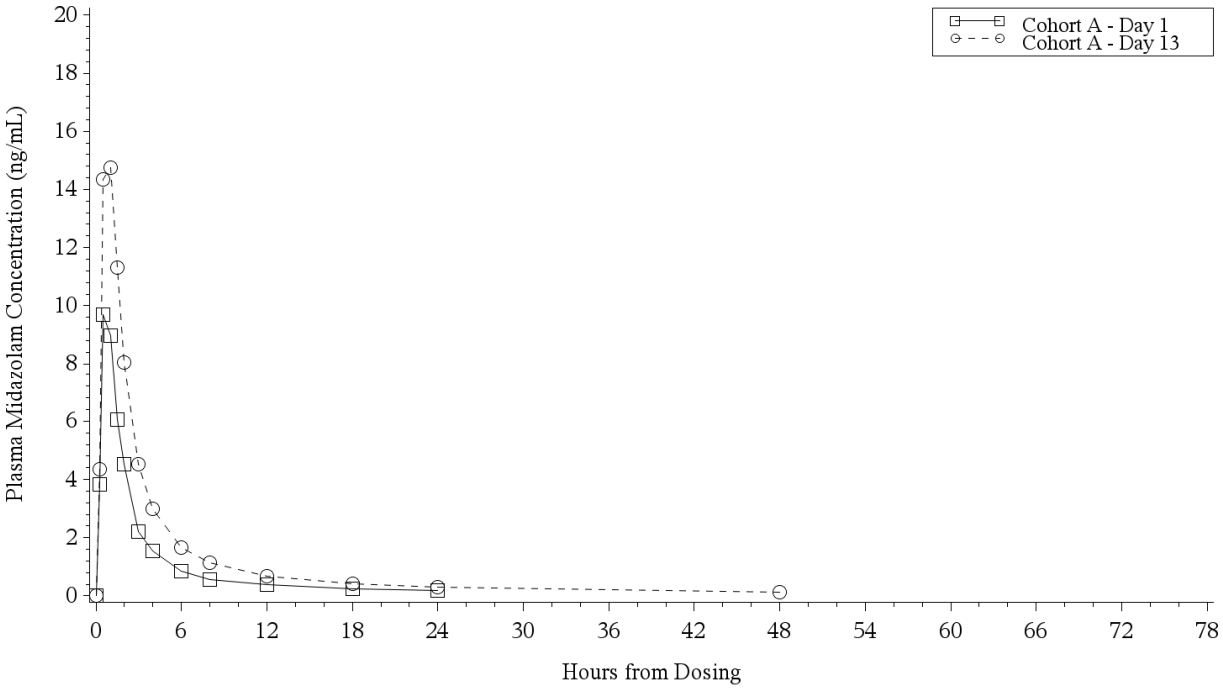
32 例が本試験に登録され、コホート A 及びコホート B にそれぞれ 16 例が割り付けられた。16 例がコホート A を完了し、13 例がコホート B を完了した。3 例は、コホート B の Day 13 に実施した臨床検査で基準を満たさなかったため（リファンピシンによる薬物スクリーニングの偽陽性と後日判定された）、治験担当医師により中止された。

2.7.6.5.2.2 薬物動態

2.7.6.5.2.2.1 コホート A

1) ミダゾラム

Day 1（ミダゾラム及びセレコキシブ）及び Day 13（ミダゾラム及びセレコキシブ+ CCX168）の血漿中ミダゾラム濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5.2.2.1-1 に示した。



Cohort A: 2 mg midazolam + 200 mg celecoxib single dose on Days 1 and 13; 30 mg CCX168 b.i.d. on Days 3-18 and a single dose on the morning of Day 19; 200 mg itraconazole q.d. on Days 16-19

(Source: 5.3.3.4.1, Figure 11-1)

図 2.7.6.5.2.2.1-1 Day 1 及び 13 の血漿中ミダゾラムの算術平均血漿中濃度-時間プロファイル（コホート A）

血漿中ミダゾラムの PK パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.5.2.2.1-1 に要約した。

表 2.7.6.5.2.2.1-1 血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計学的比較：Day 13 対 Day 1（コホート A）

	Day 13 (Test)		Day 1 (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**Confidence Intervals 90% Confidence**	**Intra-subject CV%**
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	48.3	16	26.7	16	180.89	165.03 - 198.28	14.89
C_{max} (ng/mL)	15.7	16	10.2	16	154.56	141.10 - 169.31	14.78
T_{max} (hr)	0.810	16	0.722	16	112.20	86.81 - 137.59	38.61
$t_{1/2}$ (hr)	6.62	16	5.60	16	118.13	104.90 - 131.37	19.57

Cohort A: 2 mg midazolam + 200 mg celecoxib single dose on Days 1 and 13; 30 mg CCX168 b.i.d. on Days 3 - 18 and a single dose on the morning of Day 19; 200 mg itraconazole q.d. on Days 16 - 19

For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA. For the untransformed PK parameters, the LSMs are straight from the ANOVA.

Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.

Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)

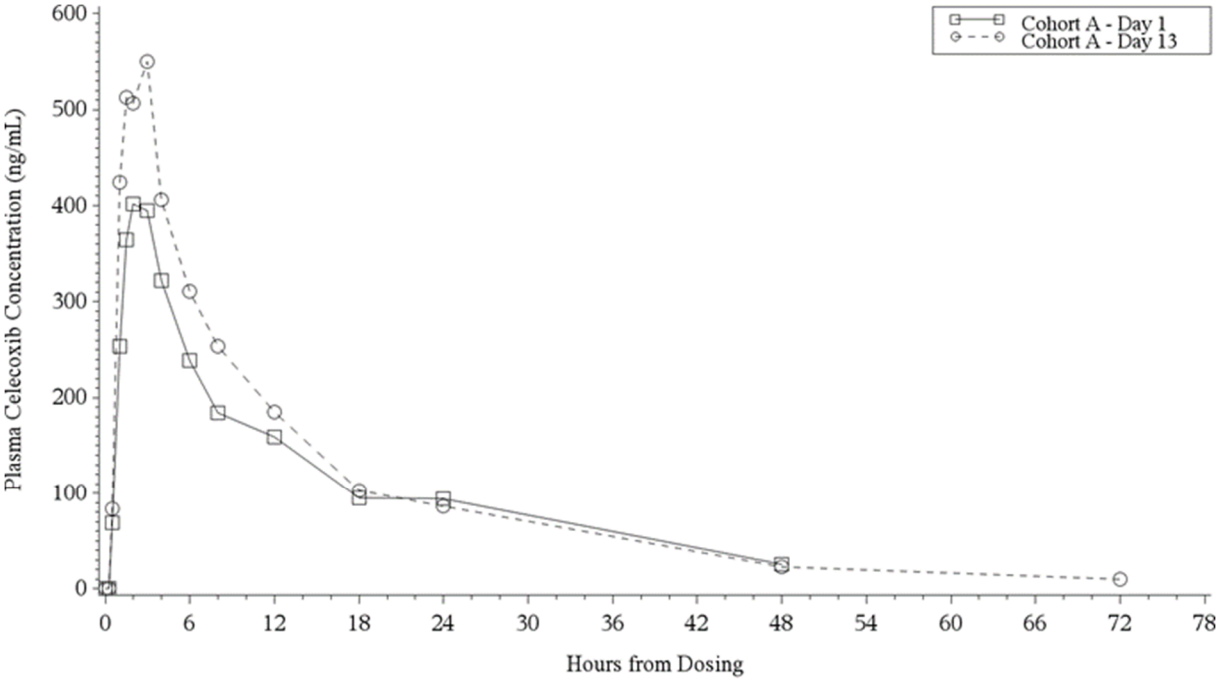
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))

For the untransformed parameters tmax and t1/2, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root [MSE])/(Average of the LSM)

(Source: 5.3.3.4.1, Table 11-3)

2) セレコキシブ

Day 1（ミダゾラム及びセレコキシブ）及び Day 13（ミダゾラム及びセレコキシブ+ CCX168）の血漿中セレコキシブ濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5.2.2.1-2 に示した。



(Source: 5.3.3.4.1, Figure 11-2)

図 2.7.6.5.2.2.1-2 Day 1 及び 13 の血漿中セレコキシブの算術平均血漿中濃度-時間プロファイル（コホート A）

血漿中セレコキシブの PK パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.5.2.2.1-2 に要約した。

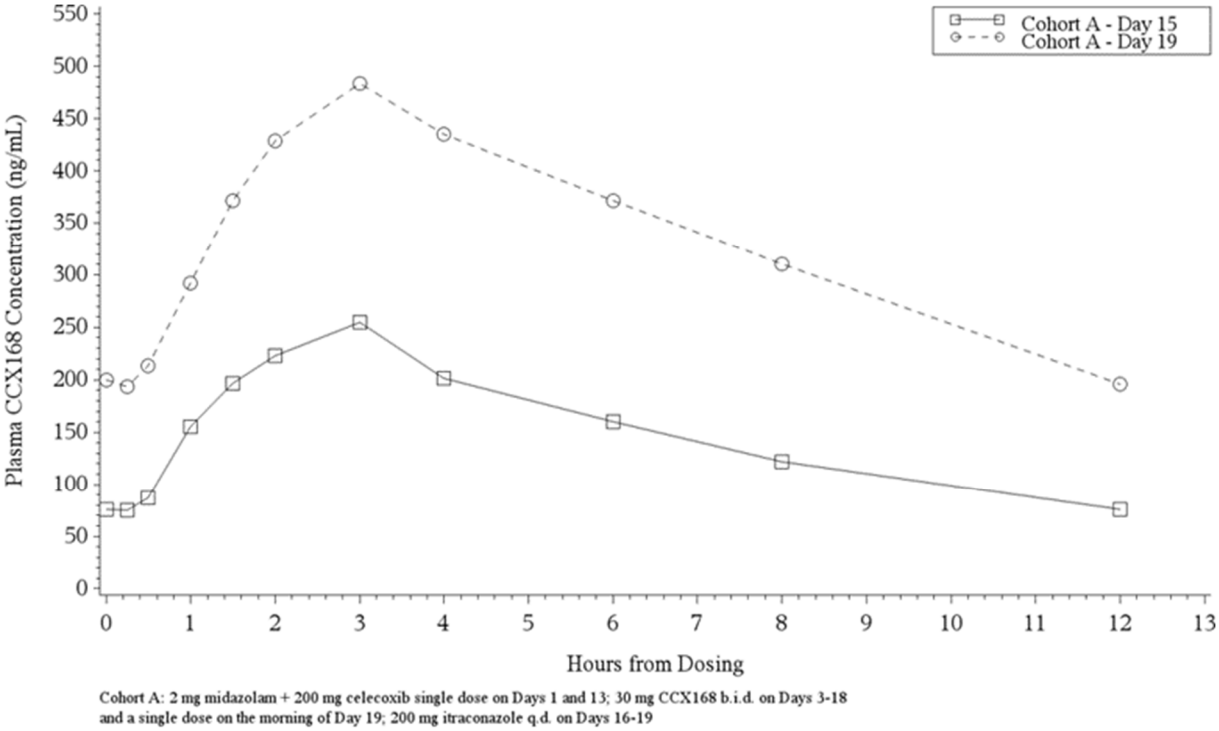
表 2.7.6.5.2.2.1-2 血漿中セレコキシブの薬物動態パラメータの統計学的比較：Day 13 対 Day 1（コホート A）

	Day 13 (Test)		Day 1 (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**Confidence Intervals 90% Confidence**	**Intra-subject CV%**
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	6610	16	5750	15	114.96	103.46 - 127.74	16.57
C_{max} (ng/mL)	727	16	443	16	164.10	134.41 - 200.34	33.05
T_{max} (hr)	2.34	16	2.15	16	108.80	82.84 - 134.75	40.11
$t_{1/2}$ (hr)	12.3	16	12.8	15	96.28	75.78 - 116.78	32.95

Cohort A: 2 mg midazolam + 200 mg celecoxib single dose on Days 1 and 13; 30 mg CCX168 b.i.d. on Days 3 - 18 and a single dose on the morning of Day 19; 200 mg itraconazole q.d. on Days 16 - 19
For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA. For the untransformed PK parameters, the LSMs are straight from the ANOVA.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
For the untransformed parameters tmax and t1/2, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root [MSE])/(Average of the LSM)
(Source: 5.3.3.4.1, Table 11-5)

3) CCX168

Day 15（CCX168）及び Day 19（CCX168+イトラコナゾール）の血漿中 CCX168 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5.2.2.1-3 に示した。



(Source: 5.3.3.4.1, Figure 11-3)

図 2.7.6.5.2.2.1-3 Day 15 及び 19 の血漿中 CCX168 の算術平均血漿中濃度-時間プロファイル（コホート A）

血漿中 CCX168 の PK パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.5.2.2.1-3 に要約した。

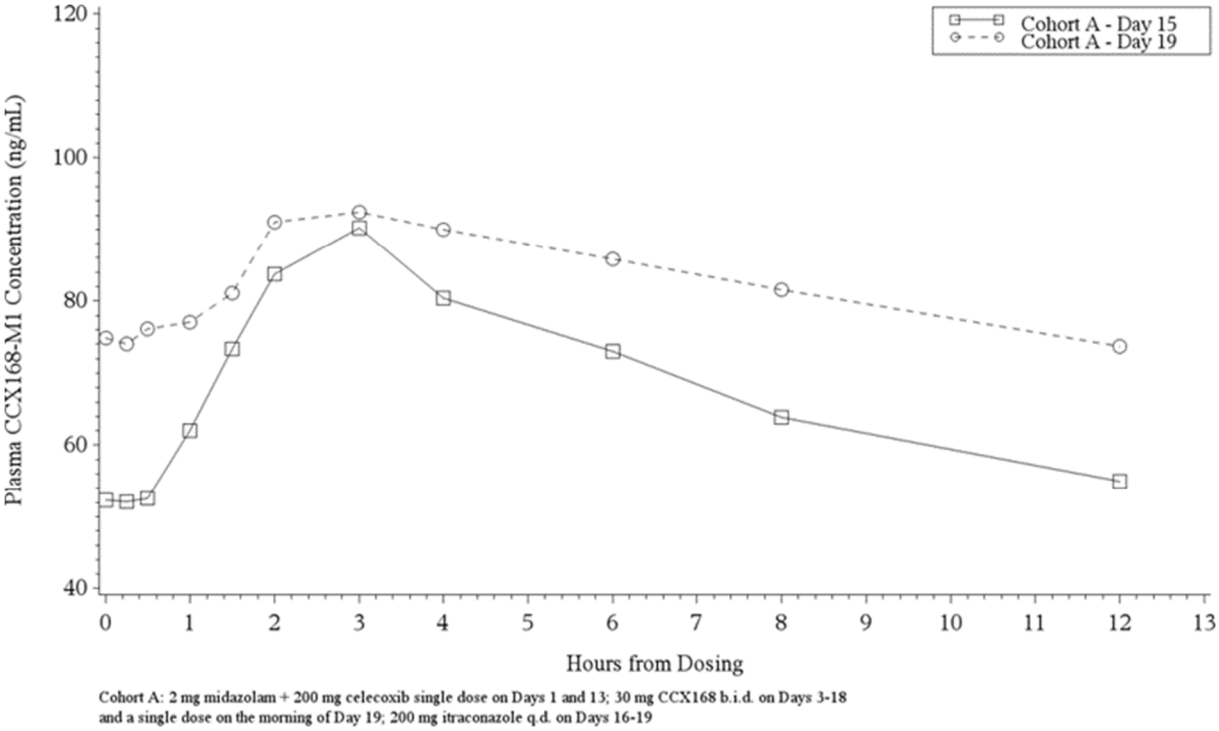
表 2.7.6.5.2.2.1-3 血漿中 CCX168 の薬物動態パラメータの統計学的比較：Day 19 対 Day 15（コホート A）

	Day 19 (Test)		Day 15 (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**Confidence Intervals 90% Confidence**	**Intra-subject CV%**
AUC_{τ} (ng*hr/mL)	3880	16	1770	16	219.20	199.66 - 240.64	15.15
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	480	16	257	16	187.08	170.22 - 205.60	15.32
T_{max} (hr)	2.88	16	2.67	16	107.82	99.81 - 115.83	12.44

Cohort A: 2 mg midazolam + 200 mg celecoxib single dose on Days 1 and 13; 30 mg CCX168 b.i.d. on Days 3 - 18 and a single dose on the morning of Day 19; 200 mg itraconazole q.d. on Days 16 - 19
For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA. For the untransformed PK parameters, the LSMs are straight from the ANOVA.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
For the untransformed parameters tmax and t1/2, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root [MSE])/(Average of the LSM)
(Source: 5.3.3.4.1, Table 11-7)

4) CCX168-M1

Day 15（CCX168）及び Day 19（CCX168+イトラコナゾール）の血漿中 CCX168-M1 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5.2.2.1-4 に示した。



(Source: 5.3.3.4.1, Figure 11-4)

図 2.7.6.5.2.2.1-4 Day 15 及び 19 の血漿中 CCX168-M1 の算術平均血漿中濃度-時間プロファイル（コホート A）

血漿中 CCX168-M1 の PK パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.5.2.2.1-4 に要約した。

表 2.7.6.5.2.2.1-4 血漿中 CCX168-M1 の薬物動態パラメータの統計学的比較：Day 19 対 Day 15（コホート A）

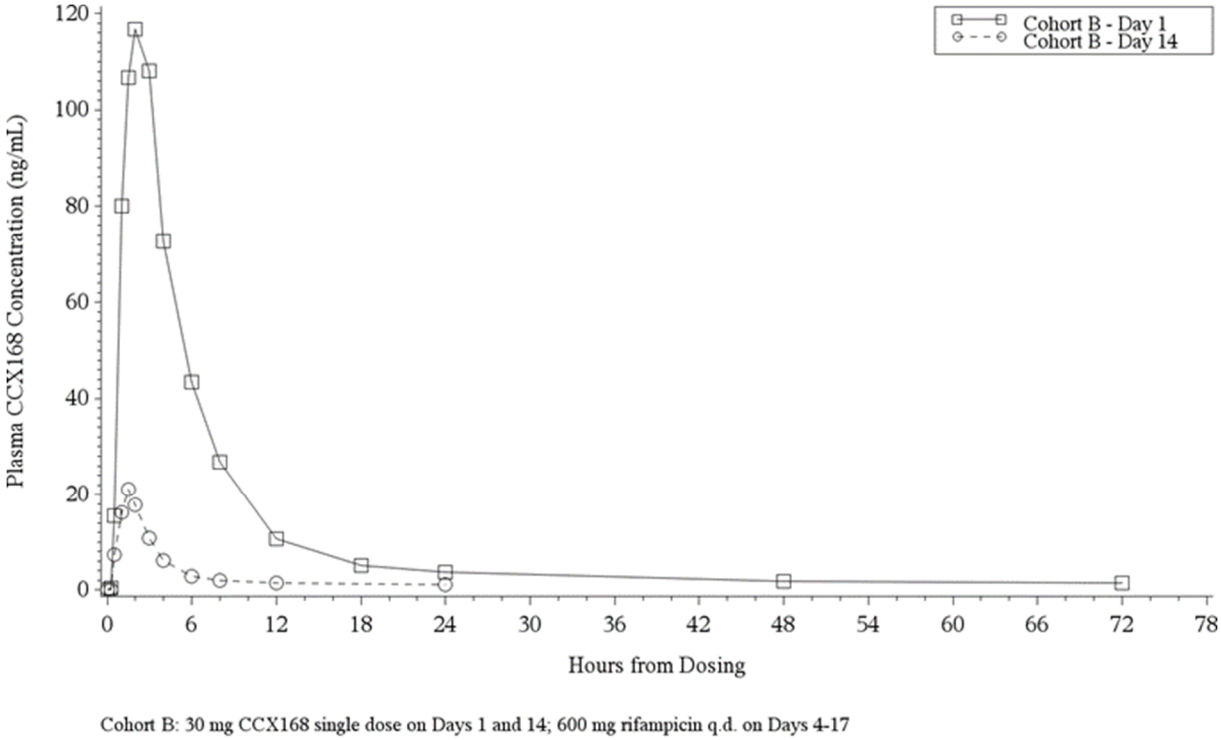
	Day 19 (Test)		Day 15 (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**Confidence Intervals 90% Confidence**	**Intra-subject CV%**
AUC_{τ} (ng*hr/mL)	976	16	819	16	119.09	110.98 - 127.79	11.41
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	92.6	16	90.1	16	102.74	95.07 - 111.03	12.57
T_{max} (hr)	2.72	16	2.89	16	94.29	81.92 - 106.65	20.53

Cohort A: 2 mg midazolam + 200 mg celecoxib single dose on Days 1 and 13; 30 mg CCX168 b.i.d. on Days 3 - 18 and a single dose on the morning of Day 19; 200 mg itraconazole q.d. on Days 16 - 19
For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA. For the untransformed PK parameters, the LSMs are straight from the ANOVA.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
For the untransformed parameters tmax and t1/2, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root [MSE])/(Average of the LSM)
(Source: 5.3.3.4.1, Table 11-9)

2.7.6.5.2.2.2 コホート B

1) CCX168

Day 1（CCX168）及び Day 14（CCX168+リファンピシン）の血漿中 CCX168 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5.2.2.2-1 に示した。



Cohort B: 30 mg CCX168 single dose on Days 1 and 14; 600 mg rifampicin q.d. on Days 4-17
(Source: 5.3.3.4.1, Figure 11-5)

図 2.7.6.5.2.2.2-1 Day 1 及び 14 の血漿中 CCX168 の算術平均血漿中濃度-時間プロファイル（コホート B）

血漿中 CCX168 の PK パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.5.2.2.2-1 に要約した。

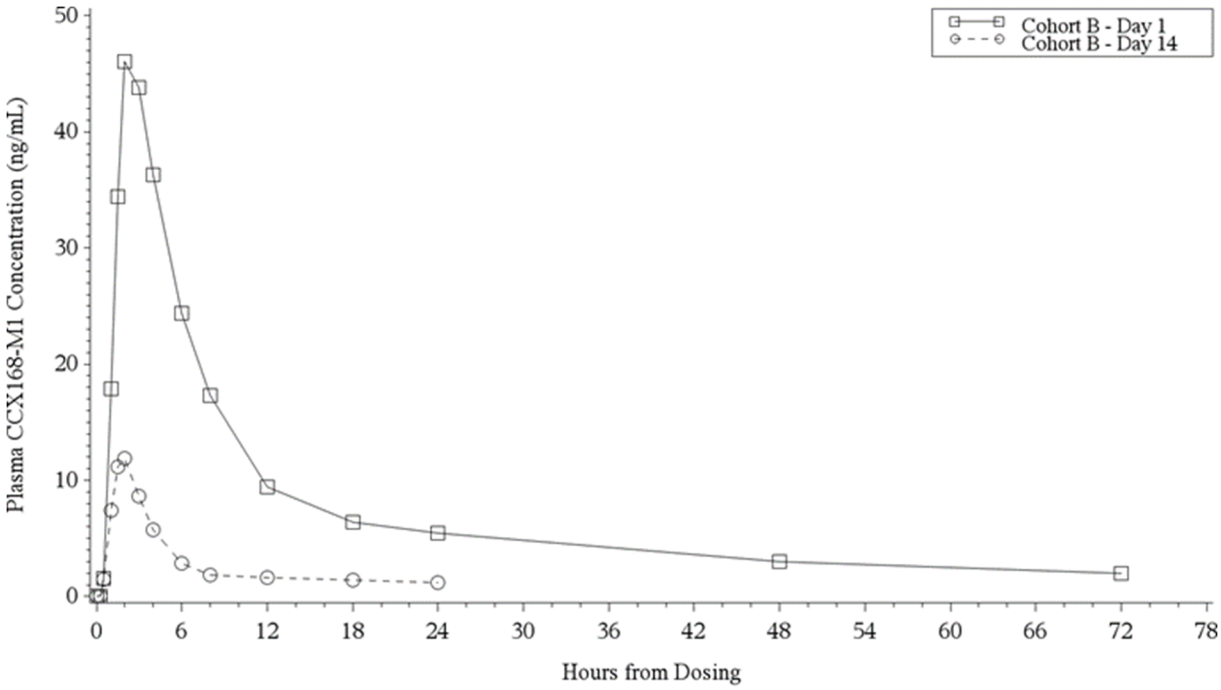
表 2.7.6.5.2.2.2-1 血漿中 CCX168 の薬物動態パラメータの統計学的比較：Day 14 対 Day 1（コホート B）

	Day 14 (Test)		Day 1 (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**Confidence Intervals 90% Confidence**	**Intra-subject CV%**
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	57.0	12	769	16	7.42	5.77 - 9.54	36.99
C_{max} (ng/mL)	25.4	13	122	16	20.89	17.77 - 24.57	23.99
T_{max} (hr)	1.41	13	2.16	16	65.21	50.41 - 80.01	26.43
$t_{1/2}$ (hr)	1.88	12	28.7	16	6.55	-6.83 - 19.93	36.51

Cohort B: 30 mg CCX168 single dose on Days 1 and 14; 600 mg rifampicin q.d. on Days 4 - 17
For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA. For the untransformed PK parameters, the LSMs are straight from the ANOVA.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
For the untransformed parameters tmax and t1/2, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root [MSE])/(Average of the LSM)
(Source: 5.3.3.4.1, Table 11-11)

2) CCX168-M1

Day 1（CCX168）及び Day 14（CCX168+リファンピシン）の血漿中 CCX168-M1 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.5.2.2.2-2 に示した。



Cohort B: 30 mg CCX168 single dose on Days 1 and 14; 600 mg rifampicin q.d. on Days 4-17
(Source: 5.3.3.4.1, Figure 11-6)

図 2.7.6.5.2.2.2-2 Day 1 及び 14 の血漿中 CCX168-M1 の算術平均血漿中濃度-時間プロファイル（コホート B）

血漿中 CCX168-M1 の PK パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.5.2.2.2-2 に要約した。

表 2.7.6.5.2.2.2-2 血漿中 CCX168-M1 の薬物動態パラメータの統計学的比較：Day 14 対 Day 1（コホート B）

	Day 14 (Test)		Day 1 (Reference)				
Parameter	**Geometric LSM**	**n**	**Geometric LSM**	**n**	**GMR (%)**	**Confidence Intervals 90% Confidence**	**Intra-subject CV%**
$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)	45.6	12	613	16	7.44	6.20 - 8.93	26.42
C_{max} (ng/mL)	12.7	13	47.5	16	26.70	23.16 - 30.78	21.02
T_{max} (hr)	1.67	13	2.39	16	70.01	57.02 - 83.01	22.65
$t_{1/2}$ (hr)	3.74	12	33.7	16	11.11	-3.04 - 25.27	37.16

Cohort B: 30 mg CCX168 single dose on Days 1 and 14; 600 mg rifampicin q.d. on Days 4 - 17
For ln-transformed PK parameters, geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA. For the untransformed PK parameters, the LSMs are straight from the ANOVA.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs from the ANOVA.
Geometric Mean Ratio (GMR) = 100*(test/reference)
For ln-transformed PK parameters, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root (exp[MSE]-1))
For the untransformed parameters tmax and t1/2, intra-subject CV (%CV) = 100*(square root [MSE])/(Average of the LSM)
(Source: 5.3.3.4.1, Table 11-13)

2.7.6.5.2.3 安全性

本試験では死亡、重篤な有害事象又は有害事象により試験中止となった被験者は認められなかった。両コホートにおいて、本試験の 75%の被験者で合計 41 件の有害事象が発現した（表 2.7.6.5.2.3-1）。最も高頻度に報告された有害事象は、リファンピシンの既知の副作用である着色尿であり、次いで頭痛であった。有害事象の大多数は、各 1 例（3%）で報告された。コホート A で報告された 15 件の有害事象のうち 8 件は治験担当医師により CCX168 のみと関連があるかもしれないと判断され、3 件は CCX168 及びイトラコナゾールと関連があるかもしれないと判断され、2 件は CCX168 及びセレコキシブと関連があるかもしれないと判断された。コホート B で報告された 26 件の有害事象のうち 22 件は治験担当医師によりリファンピシンとおそらく関連ありと判断され、3 件は CCX168 のみと関連があるかもしれないと判断された。全体的に、有害事象の大半は軽度であった。試験中に高度の中耳炎が 1 件認められ、CCX168 との因果関係は関連があるかもしれないと判断された。試験中に 2 型糖尿病が 1 件認められたが、いずれの治験薬とも因果関係はないと判断された。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図の評価に関して、安全性評価に対する特記すべき所見は認められなかった。

表 2.7.6.5.2.3-1　有害事象の発現状況

Adverse Event*	Treatment							Overall
	A1	A2	A3	A4	B1	B2	B3	
症例数	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	13 (100%)	32 (100%)
有害事象あり	0 (0%)	4 (25%)	2 (13%)	4 (25%)	1 (6%)	15 (94%)	2 (15%)	24 (75%)
有害事象なし	16 (100%)	12 (75%)	14 (88%)	12 (75%)	15 (94%)	1 (6%)	11 (85%)	8 (25%)
胃腸障害	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (19%)	0 (0%)	4 (13%)
便秘	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (3%)
口内乾燥	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
変色便	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (3%)
悪心	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
悪寒	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
感染症および寄生虫症	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	2 (15%)	4 (13%)
細菌性膣炎	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
中耳炎	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
上気道感染	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15%)	2 (6%)
代謝および栄養障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
2 型糖尿病	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
背部痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
神経系障害	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	3 (19%)	0 (0%)	6 (19%)
注意力障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (3%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	2 (6%)
頭痛	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	4 (13%)
腎および尿路障害	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (94%)	0 (0%)	15 (47%)
着色尿	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (94%)	0 (0%)	15 (47%)
生殖系および乳房障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	2 (6%)
月経過多	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
不正子宮出血	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (16%)
鼻出血	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
鼻閉	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)
口腔咽頭痛	0 (0%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
鼻漏	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)

Note: * Adverse events are classified according to MedDRA Version 18.1
Treatments:
A1: Postdose Day 1 - Predose Day 3 (treatment emergent to midazolam and celecoxib) in Cohort A
A2: Postdose Day 3 - Predose Day 13 (treatment emergent to CCX168) in Cohort A
A3: Postdose Day 13 - Predose Day 16 (treatment emergent to midazolam, celecoxib, and CCX168) in Cohort A
A4: Postdose Day 16 (treatment emergent to itraconazole and CCX168) in Cohort A
B1: Postdose Day 1 - Predose Day 4 (treatment emergent to CCX168) in Cohort B
B2: Postdose Day 4 - Predose Day 14 (treatment emergent to rifampicin) in Cohort B
B3: Postdose Day 14 (treatment emergent to rifampicin and CCX168) in Cohort B
Cohort A: 2 mg midazolam + 200 mg celecoxib single dose on Days 1 and 13; 30 mg CCX168 b.i.d on Days 3-18 and a single dose on the morning of Day 19; 200 mg itraconazole q.d. on Days 16-19.
Cohort B: 30 mg CCX168 single dose on Days 1 and 14; 600 mg rifampicin q.d. on Days 4-17.
(Source: 5.3.3.4.1, Table 14.3.1.1)

2.7.6.5.3 結論

本試験の結果、CCX168 は CYP3A4 及び CYP2C9 の弱い阻害薬であった。また、強力な CYP3A4 阻害薬と CCX168 の併用投与は CCX168 の曝露量を中等度に増加させ、強力な CYP3A4 誘導薬と CCX168 の併用投与は CCX168 の曝露量を大幅に減少させることが示された。本試験において、CCX168 はおおむね安全であり、忍容性も良好であった。

2.7.6.6 マスバランス試験（CL004_168）

添付資料 5.3.4.1.1（参考）

2.7.6.6.1 試験方法

治験の標題：
An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Mass Balance Recovery and Metabolic Disposition of a Single Oral Dose of [^{14}C]CCX168

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（初回同意取得日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（試験終了後の最終観察日）	第 I 相

目的：
主要目的
健康被験者に CCX168 を経口投与しマスバランスを評価する。
副次目的
・CCX168 の代謝経路を決定し、経口投与後の CCX168 及び主要代謝物について、血中及び血漿中薬物動態プロファイル、並びに尿中及び糞中排泄プロファイルを示す。
・CCX168 の安全性及び忍容性プロファイルを確認する。

治験方法：
本試験は、健康男性被験者を対象に 100 mg/400 µCi [^{14}C]CCX168 の溶液を単回経口投与する、単施設、非盲検、吸収、代謝及び排泄試験であった。最長 20 日間（Day −21～−2）のスクリーニング期間後、適格となった被験者はベースライン評価のため Day −1 に治験実施医療機関に入院した。Day 1 に、
溶媒B* [redacted] g 中に 100 mg/400 µCi の[^{14}C]CCX168 を含む溶液が単回経口投与された。全血、血漿、尿、糞便検体を投与後の所定の時点で採取した。被験者は最短で 9 日間、最長で投与 14 日後（Day 15）まで治験実施医療機関に滞在することとした。入院期間は、2 日間連続して採取した尿及び糞の総放射能が、24 時間ごとの評価で投与された総放射能量の 1%未満となる、又は総放射能の 90%以上が排泄されるまでとした。2 例が投与 9 日後まで、1 例が投与 10 日後まで、2 例が投与 13 日後まで及び 1 例が投与 14 日後まで入院した。
Day 29（±3 日）に被験者に電話連絡をとり、関連する安全性情報（有害事象、重篤な有害事象、併用薬など）を収集した。

被験者数（計画時及び解析時）：
本試験には 6 例の登録を計画し、6 例が登録され、6 例が試験を完了した。6 例の薬物動態及び安全性データを解析対象とした。

主な診断及び組入れ基準：
18～55 歳、BMI 19.0～30.0 kg/m^2 の健康男性被験者。

治験薬、用量及び投与方法：
全被験者に約 100 mg/400 µCi の[^{14}C]CCX168 溶液を単回経口投与した。この溶液は、治験実施医療機関の Nuclear Pharmacist が、適切な量の非放射性標識 CCX168 と[^{14}C]CCX168 を組み合わせて調製した。CCX168 は一晩（10 時間）の絶食後に服用し、続けて 30 mL の水を服用した。

投与期間：
各被験者に単回経口投与した。

対照治療、用量及び投与方法：
該当なし。

評価基準：
主要評価項目
・[^{14}C]CCX168 単回経口投与後の全血及び血漿中の総放射能の薬物動態プロファイル。
・CCX168 及び主要代謝物の血漿中薬物動態。
・尿、糞及び嘔吐物（該当する場合）中の総放射能の回収。
・血漿、尿及び糞中の CCX168 の代謝物のプロファイル及び同定。

薬物動態
血漿中、全血中及び CCX168 中の総放射能の単回投与時の薬物動態を示すため、以下の薬物動態パラメータを測定した。
0 時間から最終の定量可能な血漿中濃度の時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 時間から無限大までの AUC（$AUC_{0-\infty}$）、0 時間から 24 時間までの AUC（AUC_{0-24}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} の到達時間（T_{max}）、消失速度定数（λ_z）、終末半減期（$t_{1/2}$）、見かけの総クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_z/F）

安全性
安全性評価項目は、有害事象及び重篤な有害事象の発現率、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査及び 12 誘導心電図とした。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

統計手法：
薬物動態パラメータは、要約統計量（被験者数、算術平均値、算術標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値、幾何平均値及び幾何変動係数）を算出した。正式な統計解析は計画されなかった。本試験の安全性評価項目について要約統計を実施した。統計的推論は計画されなかった。

2.7.6.6.2 試験結果

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

6 例が登録され、6 例が試験を完了した。

2.7.6.6.2.2 薬物動態

血漿中総放射能の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、血漿中 CCX168 の約 2.4 倍及び 5.4 倍であった。このことから血中代謝物の存在が示唆された。CCX168 及び総放射能はいずれも速やかに吸収され、T_{max} の中央値は、CCX168 では 2.50 時間、全血及び血漿中の総放射能では 3.00 時間であった。C_{max} に達した後、CCX168 の血漿中濃度と全血及び血漿中の総放射能は多相性に低下するようであった。投与後 216 時間（Day 10）にかけての平均血液/血漿中放射能濃度比は 0.581～0.811 であり、放射能と赤血球との関連性はごくわずかであることが示された。

放射能評価に基づくと、糞中排泄が優位を占めていた。336 時間にわたる本試験での尿及び糞中の放射能の総回収率（平均値±SD）は、投与量の 86.7±4.04%であり、個々の被験者における回収率は 82.2～92.0%であった。[^{14}C]CCX168 の総放射能の大部分は糞中に排泄され（77.2±3.71%）、尿中には 9.5±0.88%が排泄された。

2.7.6.6.2.3 代謝物のプロファイル及び同定

マスバランス試験試料を用いた代謝物検索の結果、糞又は尿中の放射能の大部分が第一相反応による代謝物であり、CCX168（未変化体）の糞及び尿中排泄率はそれぞれ約 7%及び 0.1%未満であった。したがって、CCX168 の主要な消失経路は第一相反応による代謝とそれに続く代謝物の胆汁排泄であり、未変化体の胆汁中及び尿中排泄は無視できる程度であることが示唆された。CCX168-M1 は唯一の主要な血中代謝物であり（ヒト血漿中総曝露量の 10%超）、CCX168-M1 及びその他のほとんどの代謝物は CCX168 の酸化的代謝物であった。

2.7.6.6.2.4 安全性

約 100 mg/400 µCi［^{14}C］CCX168 の単回経口投与は、健康男性被験者に良好な忍容性を示した。全体では、6 例中 2 例（33.3%）に 4 件の有害事象が報告された（表 2.7.6.6.2.4-1）。報告された有害事象の重症度はすべて軽度（グレード 1）であった。治験薬と因果関係ありと判定された有害事象は 4 件中 1 件（下痢）のみであった。下痢は Day 2 に認めたが、自然に回復した。本試験において、血液生化学的検査、血液学的検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

表 2.7.6.6.2.4-1　有害事象の発現状況

System Organ Class **Preferred Term**	**100 mg [^{14}C]CCX168** **Overall** **(N=6)**
Overall Total	2 (33.3%) [4]
胃腸障害	2 (33.3%) [2]
下痢	2 (33.3%) [2]
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3%) [2]
節足動物咬傷	1 (16.7%) [1]
引っかき傷	1 (16.7%) [1]

N = Number of subjects studied ( ) = Percentage of subjects with adverse events [ ] = Number of adverse events
(Source: 5.3.4.1.1, Table 12-3)

2.7.6.6.3 結論

- CCX168 は速やかに吸収された（T_{max} の中央値、2.50 時間）。全血及び血漿中の総放射能も速やかに吸収された（T_{max} の中央値、いずれも 3.00 時間）。C_{max} 到達後、血漿中の CCX168、全血及び血漿中の総放射能は多相性に低下し、急速に低下する初期相及び緩徐な終末相を示した。見かけの平均消失半減期は、血漿中 CCX168 で 207 時間、全血中及び血漿中の総放射能でそれぞれ 99.5 及び 124 時間であった。
- 血漿中総放射能の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は、血漿中 CCX168 の約 2.4 倍及び 5.4 倍であった。これらの所見から、血中代謝物の存在が示唆された。
- 投与後 216 時間の平均血液/血漿中放射能濃度比は 0.581～0.811 であり、放射能と血球との関連性が低いことが示された。
- 尿及び糞中の放射能の総回収率（平均値±SD）は 86.7±4.04%であった。投与放射能の大部分は糞中に排泄され、投与量の 77.2±3.71%が 336 時間にわたり糞中から回収され、9.5±0.88%が尿中に排泄された。
- CCX168-M1 は、ヒト血漿中で唯一の主要な代謝物であった。
- 本試験で健康男性被験者に約 100 mg/400 μCi の[^{14}C]CCX168 を単回経口投与した結果、安全であり忍容性も良好であった。

2.7.6.7 第 II 相比較試験（CL002_168）

添付資料 5.3.5.1.1

2.7.6.7.1 試験方法

治験の標題：
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis on Background Cyclophosphamide or Rituximab Treatment

治験実施医療機関：計 60 施設（オーストリア、ベルギー、チェコ共和国、ハンガリー、フランス、ドイツ、アイルランド、オランダ、ポーランド、スウェーデン及び英国）

治験期間：60 ヵ月 治験開始日：2011 年 9 月 27 日 治験終了日：2016 年 1 月 18 日	開発のフェーズ： 第 II 相

目的：

主要目的

安全性の主要目的は、シクロホスファミド又はリツキシマブ投与中の抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎患者を対象に、CCX168 の安全性及び忍容性を評価することであった。
有効性の主要目的は、バーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）第 3 版に基づいて CCX168 の有効性を評価することであった。

副次目的

1. 腎疾患活動性パラメータの変化に基づく、標準治療と比較した CCX168 の有効性の評価
   a. 推定糸球体ろ過率（eGFR）（Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）血清クレアチニン式）
   b. 血尿（尿中赤血球（RBC）の中央検査室顕微鏡数）
   c. アルブミン尿（早朝尿中アルブミン：クレアチニン比（UACR））
2. 尿中単球走化性蛋白-1（MCP-1）：クレアチニン比及び血清 CRP に基づく、標準治療と比較した CCX168 の腎炎症活性の変化の評価
3. グルココルチコイドの救済処置を必要としない ANCA 関連血管炎患者の治療における、標準治療と比較した CCX168 のグルココルチコイド使用を減少又は不要とさせる可能性の評価
4. Short Form-36（SF-36） version 2 及び Euro QOL-5D-5L（EQ-5D-5L）に基づく、標準治療と比較した CCX168 の健康関連 QOL の変化の評価
5. 標準治療と比較した CCX168 の Vasculitis Damage Index（VDI）の変化の評価
6. 標準治療と比較した CCX168 の ANCA（プロテイナーゼ 3（PR3）及びミエロペルオキシダーゼ（MPO））の変化の評価
7. 血漿及び尿中の薬力学マーカーの変化に基づく、標準治療と比較した CCX168 の評価
8. ANCA 関連血管炎患者における CCX168 の薬物動態プロファイルの評価

治験方法：
試験デザインを図 2.7.6.7.1-1 及び図 2.7.6.7.1-2 に示した。

本試験は、シクロホスファミド又はリツキシマブ投与中の ANCA 関連血管炎患者を対象に、CCX168 の安全性、忍容性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 II 相臨床試験であった。盲検性を維持するために、ダブルダミー法を用いた。外部のデータモニタリング委員会（DMC）は、試験期間中の救済薬（グルココルチコイド）の使用などの安全性データを検討し、各ステップから次のステップへの移行について治験依頼者に助言した。

本試験のステップ 1（12 例）及びステップ 2（14 例）では、新たに診断された ANCA 関連血管炎又は腎病変を伴う再燃 ANCA 関連血管炎の 2 つの層のいずれかに層別化された後、CCX168 又はプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付けられた。試験のステップ 1 では、CCX168 に無作為に割り付けられた被験者には、開始用量を 3 分の 2 に減量した経口グルココルチコイド（プレドニゾン 20 mg/日（体重が 55 kg 未満の場合はプレドニゾン 15 mg/日））が投与され、プラセボに無作為に割り付けられた被験者には経口グルココルチコイドの高用量（プレドニゾン 60 mg/日（体重が 55 kg 未満の場合はプレドニゾン 45 mg/日））から投与を開始した。ステップ 2 では、CCX168 に無作為化された被験者に経口グルココルチコイドは投与されなかったが、プラセボに無作為化された被験者には経口グルココルチコイドの高用量（プレドニゾン 60 mg/日（体重が 55 kg 未満の場合はプレドニゾン 45 mg/日））から投与を開始した。

以下の両基準を満たした場合、ステップ 2 の登録を開始した。

1. ステップ 1 で CCX168 を投与した被験者で、DMC により CCX168 との関連性が高いと評価された予測できない重篤な副作用の発現が 1 件以下であった。
2. ステップ 1 で CCX168 を投与した被験者の過半数（>50%）で、救済薬（グルココルチコイド）を使用せず

に腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の疾患活動性がコントロールされたと、DMC により判断された。

ステップ 1 及び 2 の被験者全員に、ANCA 関連血管炎に対する標準治療の一部であるシクロホスファミド（15 mg/kg を 2 週間ごと（Day 1～29）、Day 57、及び 4 週間ごと（Day 85～169、治験責任医師の判断による））の静脈内投与（IV）が行われた。必要に応じ、疾患が悪化した被験者に救済薬（グルココルチコイド）を投与した。

以下の両基準を満たした場合、ステップ 3 の登録を開始した。

1. ステップ 2 で CCX168 を投与した被験者で、DMC により CCX168 との関連性が高いと評価された予測できない重篤な副作用の発現が 1 件以下であった。
2. ステップ 2 で CCX168 を投与した被験者の過半数（>50%）で、救済薬（グルココルチコイド）を使用せずに腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の疾患活動性がコントロールされたと、DMC により判断された。

ステップ 3 では、41 例の被験者を無作為化前に以下の 3 つの層別因子に基づいて層別化した。

・新規診断又は再燃の ANCA 関連血管炎
・MPO 又は PR3-ANCA 陽性
・シクロホスファミド又はリツキシマブの使用

層別化後、被験者を A 群（CCX168+シクロホスファミド/リツキシマブ+経口グルココルチコイドなし）、B 群（プラセボ+シクロホスファミド/リツキシマブ+経口グルココルチコイドの高用量）、C 群（CCX168+シクロホスファミド/リツキシマブ+経口グルココルチコイドの低用量）のいずれかに 1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。

ステップ 3 では、シクロホスファミド層の被験者に標準治療の一部としてシクロホスファミド（Day 1、15、29、57 及び 85 に 15 mg/kg）が静注され、アザチオプリンが経口投与された（目標用量である 2 mg/kg/日まで、99 日目から開始）。リツキシマブ層の被験者には、375 mg/m^2 のリツキシマブを週 1 回、4 週間静注した。必要に応じ、疾患が悪化した被験者に救済薬としてグルココルチコイドを投与した。

すべてのステップの CCX168/プラセボの治療期は 84 日間（12 週間）であり、その後 84 日間（12 週間）の追跡調査期が設けられた。すべての被験者は、スクリーニング期間中並びに Day 1、2、8、15、22、29、43、57、71、85、99、113、141 及び 169 に治験実施医療機関を受診することとした。

スクリーニング期間は、Day 1（投与初日）より前の 14 日間とした。スクリーニング来院では、スクリーニングの迅速化のために血液及び尿検査を院内測定で実施した。スクリーニングから 72 時間以内に得られた院内測定の結果は、不必要な採血を避けるために採用した。

適格となった被験者は、一晩絶食後（8 時間以上）の Day 1 に治験実施医療機関を受診した。身体的診察及びバイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（血尿、早朝尿の UACR 測定に基づく蛋白尿及び MCP-1:クレアチニン比評価を含む）、eGFR、ANCA（PR3 及び MPO）測定、BVAS 及び VDI 評価、SF-36 及び EQ-5D-5L 評価（ステップ 3 のみ）、高感度 CRP（hsCRP）、ベースラインの薬物動態（ステップ 1、2 及び 3）及び薬力学（ステップ 3 のみ）のための採血、並びに無作為化を実施した。被験者は無作為化され、基礎治療薬を投与された（IV 又は経口）。被験者は、安全性の観察及び薬物動態検体の採取のため、CCX168 又はプラセボ、並びにプレドニゾン又はプラセボの初回投与を治験実施医療機関で受け、少なくとも初回投与後 6 時間以上は治験実施医療機関に滞在した。必要に応じて、被験者は Day 1 に一晩入院した。他の重篤な有害事象の基準を満たさない限り、この入院は SAE とはみなされなかった。

CCX168 又はプラセボは 1 日 2 回 84 日間投与された。Day 1 以降の来院時は、治験実施計画書のスケジュールに従って治験薬を投与し、安全性、有効性、薬物動態測定（ステップ 1、2 及び 3）及び薬力学測定（ステップ 3 のみ）のために血液及び尿検体を採取した。BVAS は、Day 1、29、85、113 及び 169 に評価した。VDI は、Day 1、85 及び 169 に評価した。ステップ 3 の Day 1、29、85 及び 169 に、SF-36 及び EQ-5D-5L が実施された。試験期間を通して、身体検査、身体機能のレビュー、バイタルサインの評価を実施した。併用薬及び有害事象は、各来院時に評価した。

Day 169 の来院手順がすべて完了した時点で試験終了となった。治験終了時（Day 169）に治験責任医師が被験者の状態を評価し、全被験者に必要に応じて適切な標準治療を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：60 例
スクリーニング：87 例
無作為化：67 例
完了：55 例
中止例：12 例が早期に試験を中止した（治療期 4 例、追跡調査期 8 例）。

【目標症例数の設定根拠】
ステップ 1 及び 2
ステップ 1 及び 2 は、寛解導入中のグルココルチコイドの使用を減量又は代替させる治療法として CCX168 を使用した場合の、安全性及び実現可能性について初期評価するようデザインされた。CCX168 群の被験者の過半数（>50%）で救済薬（グルココルチコイド）を必要とせずに ANCA 関連血管炎の疾患活動性が維持された場合、試験はステップ 3 に進行した。本試験の最初の 2 ステップについては、実施可能性に基づきステップあたり 12 例（実薬投与 8 例及びプラセボ投与 4 例）の被験者数とした。救済治療を必要とする被験者数の割合の範囲に対する次ステップに移行する確率を表 1 に示した。

表 1 次ステップへの継続確率

救済療法を要する被験者数の割合	次のステップへの継続の確率 [1]
10%	100%
20%	94%
30%	81%
40%	60%
50%	36%
60%	17%
70%	6%
80%	1%
90%	0%

1. CCX168 群の 8 例のうち、少なくとも 5 例が救済療法を必要としなかった確率。

ステップ 3
ステップ 3 の被験者数は 36 例（CCX168 群各 12 例、プラセボ群 12 例）とした。3 ステップ全体を通しては、合計で約 60 例、各投与群で約 20 例とした。Day 85 の BVAS の奏効率を対照群 44%及び CCX168 群 86%と仮定し、各群の被験者数を 20 例としたところ、主要有効性解析の検出力は約 90%であった。

診断及び組入れ基準：
チャペルヒル・コンセンサス会議の定義に従い、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）又は腎限局型血管炎の臨床診断を受けた患者を対象とした。主な組入れ基準は、男性及び閉経後（他に説明がつかない 2 年以上月経欠如）又は外科的に不妊となった女性被験者、18 歳以上、シクロホスファミド又はリツキシマブによる治療が必要とされる新規（スクリーニング前 4 週間以内）又は再燃 ANCA 関連血管炎患者とした。50 歳未満の女性は、関連するホルモン検査により閉経後の状態を確認することとした。主な除外基準には、急速進行性糸球体腎炎に伴う重症疾患又は他の多系統型自己免疫疾患を含めた。

治験薬、用量及び投与方法：
CCX168 を 10 mg 含有するハードゼラチンカプセルを経口投与した。CCX168 に割り付けられた被験者は、CCX168 10 mg カプセルを毎朝 3 カプセル服用し、朝の投与から約 12 時間後に毎晩 3 カプセル服用した。治験薬は朝食後 1 時間以内、夕食後 1 時間以内に 84 日間続けて服用した。被験者は、治験実施医療機関を受診した日の朝は治験薬を服用しないこととし、当日のすべての治験手順の終了後、治験実施医療機関で治験薬を服用した。CCX168 カプセルは水とともに服用した。50 mL の水が望ましいが、100 mL を超えないこととした。

【用法・用量の設定根拠】
健康被験者 48 例を対象とした海外第 I 相試験では、CCX168 1～100 mg を単回投与し、反復投与期間では CCX168 1、3、10 mg を 1 日 1 回又は 30、50 mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与した。CCX168 100 mg の単回投与、50 mg 1 日 2 回 7 日間投与までのすべての用量は忍容性が良好であり、安全性に重大な懸念は認められなかった。ANCA 関連血管炎患者を対象とした本試験では、海外第 I 相試験で検討された最大用量 50 mg 1 日 2 回投与よりも低用量である CCX168 30 mg 1 日 2 回投与が選択された。CCX168 30 mg 以上の 1 日 2 回の用法用量は、血中好中球上の C5aR を 1 日を通して持続的に 95%以上阻害すると想定した。海外第 I 相試験から得られた血液検体で実施された *ex vivo* 試験（C5a 誘発 CD11b アップレギュレーション試験及び C5a 誘発好中球走化性試験）の結果を踏まえると、C5aR を 1 日を通して持続的に 95%以上阻害することで、十分な薬理作用を発現すると考えた。
毒性試験で認められた良好な安全性プロファイル、並びに海外第 I 相試験から得られた安全性及び忍容性の結果から、CCX168 に関連して重篤又は予期しない好ましくない事象が本臨床試験で発現するリスクは低いと考えられた。

投与期間：84 日間（12 週間）

対照薬、用量及び投与方法：
プラセボに無作為に割り付けられた被験者は、CCX168 プラセボカプセルを毎朝 3 カプセル服用し、朝の投与から約 12 時間後に毎晩 3 カプセル服用した。治験薬は朝食後 1 時間以内、夕食後 1 時間以内に 84 日間続けて服用した。被験者は、治験実施医療機関を受診した日の朝は治験薬を服用しないこととし、当日のすべての治験手順の終了後、治験実施医療機関で治験薬を服用した。CCX168 プラセボカプセルは水とともに服用された。50 mL の水が望ましいが、100 mL を超えないこととした。

各ステップの各群の被験者は、プレドニゾン（ハードゼラチンカプセルでオーバーカプセル化したカプセル）又はプレドニゾンプラセボ（ハードゼラチンカプセルと不活性充てん剤との組合せ）のいずれかを Day 1 から漸減して経口投与した。投与量は体重に基づき設定した。プレドニゾンの投与量の力価は 20 mg と 5 mg の 2 種類であった。

評価基準：

有効性

主要有効性評価項目は、Day 85 に原疾患に対する奏効を達成した被験者の割合とした。レスポンダーは、ベースラインからの BVAS の低下率が 50%以上であり、かついずれの項目にも悪化が認められない場合と定義した。

その他の有効性評価項目は以下のとおりである。

1. ベースライン時に血尿及びアルブミン尿が認められた被験者において、Day 85 に腎臓への奏効を達成した被験者の割合（腎臓への奏効は腎血管炎パラメータの改善と定義した。）
   a. ベースラインから Day 85 までの eGFR（MDRD 血清クレアチニン式）の増加
   b. ベースラインから Day 85 までの血尿（中央検査による尿中赤血球数の顕微鏡測定）の減少
   c. ベースラインから Day 85 までのアルブミン尿（早朝尿の UACR）の減少
2. Day 85 に原疾患の寛解を達成した被験者の割合（原疾患の寛解は、BVAS が 0 又は 1、かつ eGFR の悪化がなく、尿中赤血球数が 10 /hpf 未満と定義した。）
3. BVAS のベースラインから Day 85 までの変化率
4. eGFR のベースラインから Day 85 までの変化量及び変化率
5. ベースライン時に 5 RBCs/hpf 超の血尿を認める被験者における、84 日間の投与期間中のいずれかの時点で尿中赤血球数が 5 /hpf 以下に初めて到達した被験者の割合及び時間
6. ベースライン時に 30 RBCs/hpf 以上の血尿を認める被験者における、84 日間の投与期間中のいずれかの時点で尿中赤血球数が 30 /hpf 未満に初めて到達した被験者の割合及び時間
7. ベースライン時に血尿が認められた被験者における、ベースラインから Day 85 までの尿中赤血球数の変化率
8. ベースライン時にアルブミン尿が認められた被験者における、UACR のベースラインから Day 85 までの変化率
9. 尿中 MCP-1：クレアチニン比のベースラインから Day 85 までの変化率
10. 静注又は経口グルココルチコイド治療によるレスキューを必要とした被験者の割合
11. VDI のベースラインから Day 85 までの変化量
12. SF-36 及び EQ-5D-5L で測定した健康関連 QOL のベースラインから Day 85 までの変化量

その他の評価項目は以下のとおりである。

1. 治験薬のプレドニゾンの、84 日間の治療期間中の総累積投与量及び投与期間
2. すべてのグルココルチコイドの、84 日間の治療期間中の総累積投与量及び投与期間
3. シクロホスファミド又はリツキシマブの、84 日間の治療期間中の総累積投与量及び投与期間
4. hsCRP のベースラインからの変化率
5. Day 85 における ANCA（PR3 及び MPO）のベースラインからの変化率
6. Day 85 に ANCA が陰性化した被験者の割合
7. 血漿中及び尿中バイオマーカーのベースラインからの変化量及び変化率

薬物動態

Day 1、8、15、22、29、43、57、71 及び 85 に血漿サンプルを採取し、CCX168 及び代謝物候補の薬物動態プロファイルを測定した。C_{max}、t_{max}、AUC_{0-6} 及び C_{min}（投与 1 日目来院後の血漿中トラフレベル濃度）は、Day 1 に測定した。CCX168 及び代謝物候補の総血漿中濃度は、バリデートされた分析法を用いて測定した。併用薬及び関連する活性代謝物（たとえば、シクロホスファミド、4-ヒドロキシシクロホスファミド又は他の代謝物、リツキシマブ、プレドニゾン及びプレドニゾロン）の血漿中濃度は、これらの血漿サンプルを用いて測定した。サイトカイン、補体フラグメント又は ANCA 血管炎に関連する他のマーカーを測定するためにも使用した。

薬力学

Day 1、29、85 及び 169 に血漿サンプルを採取し、バイオマーカー（シスタチン C、補体断片、炎症性ケモカイン及びサイトカイン濃度など）の潜在的な変化量及びベースラインからの変化率を測定した。ベースラインからの eGFR 変化量の算出にシスタチン C の値を用いることも可能とした。Day 1、8、15、29、57、85、113 及び 169 に尿サンプルを採取し、腎損傷及び炎症マーカー（Kidney Injury Molecule-1 及び好中球ゼラチナーゼ関連リポカリンなど）、補体断片、炎症性ケモカイン及びサイトカイン濃度などのバイオマーカーの潜在的な変化量及びベースラインからの変化率を測定した。遺伝子マーカーが CCX168 治療に対する治療反応に及ぼす影響を評価するために、Day 1 に唾液サンプルを採取した。可能性のあるマーカーは、HLA DPB1*0401、SERPINA1、PRTN3 及び HLA-DQ であった。C5a 受容体多型も調べることができた。

安全性

安全性評価項目は、有害事象、身体検査の異常、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、心電図とした。その他の安全性評価項目として、グルココルチコイド使用に関連する可能性がある

事象（重篤な感染、糖尿病/高血糖の新規発症、骨折、消化性潰瘍疾患、白内障、高血圧の新規発症/悪化、10 kg を超える体重増加、精神障害）、感染、重篤な感染、重度の感染（グレード 3）及び治験中止に至った感染の発現率、すべての安全性の臨床検査パラメータのベースラインからの変化、バイタルサインのベースラインからの変化、並びに臨床的意義のある心電図のベースラインからの変化の発現率を設定した。

統計手法：
データの解析のため、Intent-to-Treat（ITT） Population には、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン以降に 1 回以上 BVAS で評価された全被験者を含めた。Safety Population には、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された全被験者を組み入れた。

データは、投与群、試験のステップ及び全体ごとに記述的に要約した。連続変数について、要約統計量には、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、平均値の標準誤差、最小値及び最大値を含めた。UACR、尿中赤血球数、尿中 MCP-1:クレアチニン比及び hsCRP を含む、歪んだ分布を有する連続変数は解析のために対数変換した。カテゴリー変数は頻度及び割合を示した。全データはデータ一覧表に示した。

集計表及び一覧表では、3 投与群を「Placebo + Full Dose Prednisone」、「CCX168 + Low-Dose Prednisone」、「CCX168 + No Prednisone」と表記した。CCX168 群に無作為化された全被験者を統合した要約及び解析については、投与群を「All CCX168」と表記した。CCX168 + Low-Dose Prednisone 群には、ステップ 1 の CCX168 に無作為化された被験者全員、ステップ 3 の C 群に無作為化された被験者全員を含めた。CCX168 + No Prednisone 群には、ステップ 2 の CCX168 に無作為化された被験者全員、ステップ 3 の A 群に無作為化された被験者全員を含めた。

要約及び解析のため、プラセボを投与したステップ 1、2 及び 3 の被験者のデータを統合した。データは、シクロホスファミドとリツキシマブの層別に提示した。

<u>安全性</u>
安全性の解析は Safety Population を対象に実施した。各ステップ及び全体（全 3 ステップの被験者を含む）に対してデータを要約した。各ステップ内の要約については、無作為化された投与群ごとにデータを示した。全体的な概要には、Placebo + Full Dose Prednisone 群、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群、CCX168 + No Prednisone 群並びに全 CCX168 投与例の併合群のデータを示した。原則、84 日間の治療期及び 168 日間の全試験期間中に発現した安全性の事象については、別々に要約を作成した。安全性データについては、推測的解析は実施しなかった。

治療期間中に認められた有害事象（TEAE）の概要には、すべての TEAE、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った TEAE、最大重症度別の TEAE、並びに治験薬、グルココルチコイド、シクロホスファミド、アザチオプリン又はリツキシマブに関連する事象を示した。有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 14.0 を用いてコード化し、TEAE は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。治験薬との因果関係及びグルココルチコイドの使用状況別に有害事象を一覧表に示した。

重篤な感染、糖尿病/高血糖の新規発症、骨折、消化性潰瘍疾患、白内障、高血圧の新規発症/悪化、10 kg を超える体重増加、精神障害等のグルココルチコイドの使用に関連する可能性がある作用の被験者での発現率を、84 日間の投与期間及び 168 日間の試験期間ごとに、投与群別に集計した。治験中止に至った感染、重篤な感染、重度の感染（グレード 3）及び治験中止に至った感染の被験者での発現率を、84 日間の治療期及び 168 日間の全試験期間ごとに、投与群別に要約した。

<u>有効性</u>
有効性の解析は 3 グループ（ステップ 1～3 の併合、ステップ 3 のみ、ステップ 1 と 2 の併合）及びステップごとに示した。すべての被験者の BVAS、VDI、SF-36、EQ-5D-5L、hsCRP、eGFR、血尿、尿中赤血球円柱、蛋白尿（UACR）、糸球体病理組織学的検査（生検を採取した場合）及び尿中 MCP-1：クレアチニン比を投与群、治験実施施設及び被験者番号ごとに一覧表とし、投与群、試験のステップ及び全体ごとに要約した。被験者数が少なかったため、ステップ 1 及び 2 の投与群を比較する正式な検定は実施しなかった。すべての有効性評価項目について、ベースラインは治験薬投与開始前の最終値（基本的には Day 1 の投与前値）と定義された。

1. 主要な有効性の解析
主要解析は全 3 ステップを合わせて実施した。84 日間の治療期に疾患への奏効を達成した被験者の割合を算出し、各 CCX168 群をプラセボ（標準治療）群と比較した。Day 85 の結果が欠測の場合、被験者に ANCA 関連血管炎の悪化が認められ救済治療を必要とした場合を除き、無作為化後の最後の BVAS の結果が用いられた。被験者に ANCA 関連血管炎の悪化が認められ救済治療を必要とした場合、被験者はノンレスポンダーとした。

群間差（CCX168 群−対照群）の片側 95%信頼区間（CI）の下限値が−0.20 を上回った場合、それぞれの CCX168 群はプラセボ群に非劣性を示したと判断した。下限値が 0.0 を上回った場合、疾患への奏効について、それぞれの CCX168 群はプラセボ群よりも優越性を示したと判断した。片側 95% CI の下限値が両側 90% CI の下限値と同一であったため、データを示す目的で両側 90% CI を表示した。非劣性（H1: p1−p2>−0.2）及び優越性（H1: p1−p2>0）の仮説検定に基づく p 値も表示した。主要解析は、全 3 ステップの全被験者を対象とした。

すべての CCX168 群とプラセボ群を比較するため同様の解析を行った。さらに、ステップ 3 の全被験者、ステップ 1 及び 2 を併合した被験者、ステップ 1 の被験者並びにステップ 2 の被験者に対しても解析を繰り返した。ステップ 1 及び 2 の解析では症例数が少なかったため、CI 及び p 値は表示しなかった。

疾患への奏効の解析は、168 日間の試験期間に対しても同様に行った。この解析では、Day 169 の結果が欠測の場合、被験者に ANCA 関連血管炎の悪化が認められ救済治療を必要とした場合を除き、Day 85 以降の最終の値を使用した。被験者に ANCA 関連血管炎の悪化が認められ救済治療を必要とした場合、その被験者はノンレスポンダーとした。

以下の部分集団に対して部分集団解析を実施した。すべての部分集団解析について、群間差の CI 及び P 値は記述統計量とみなした。
・ベースライン時に腎疾患を有していた被験者、ベースライン時に腎疾患を有していなかった被験者、シクロホスファミドの基礎治療を受けた被験者、リツキシマブの基礎治療を受けた被験者、新たに診断された被験者、再燃した被験者、MPO-ANCA 陽性の被験者、PR3-ANCA 陽性の被験者、GPA の被験者及び MPA の被験者

2. その他の有効性解析
カテゴリカルな有効性評価項目は、主要評価項目と同じ手法を用いて解析した。これには、試験開始時に血尿及びアルブミン尿が認められた被験者における、Day 85 及び Day 169 の腎臓に対する効果、Day 85 及び Day 169 の BVAS による疾患の寛解が該当した。Day 85 及び Day 169 に ANCA 陰性（PR3 及び MPO）となった被験者の結果は、非推測的統計解析のみで要約した。

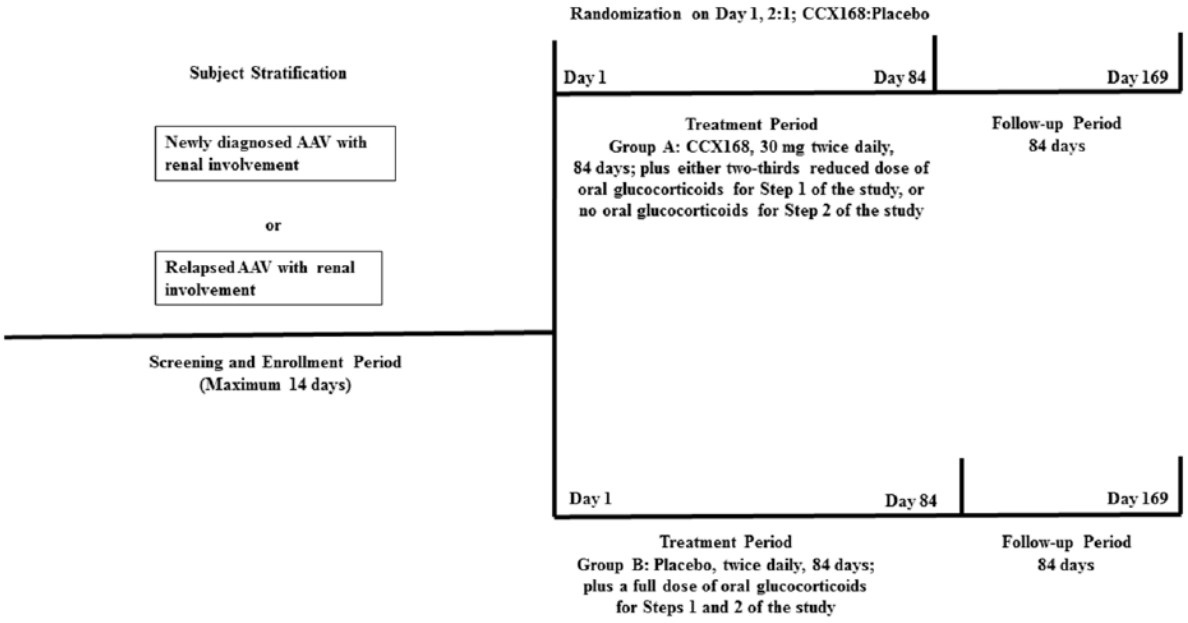
有効性の定量的変数は、ベースラインからの変化及び/又は変化率として来院ごとに要約した。84 日間の投与期間及び 168 日間の試験期間中の投与群を比較するため、Mixed Model for Repeated Measure（MMRM）を用いた。また、共分散分析を用いて、各来院時、84 日間の投与期間終了時及び 168 日間の試験期間終了時におけるベースラインからの変化及び/又は変化率の投与群間の比較を行った。この方法で解析する変数は、BVAS のベースラインからの変化率、eGFR（MDRD 式）のベースラインからの変化量及び変化率、ベースラインで血尿が認められた被験者の尿中赤血球数比及びベースラインからの変化率、ベースラインでアルブミン尿が認められた被験者の UACR 及びベースラインからの変化率、尿中 MCP-1：クレアチニン比及びベースラインからの変化率、VDI のベースラインからの変化量及び変化率、ステップ 3 の被験者における SF-36 のベースラインからの変化量及び変化率（すべてのドメイン、身体的サマリースコア、精神的サマリースコアを含む）、ステップ 3 の被験者における EQ-5D-5L スコア及び Visual Analog Scale（VAS）のベースラインからの変化量及び変化率、血清 hsCRP 比及びベースラインからの変化率、ANCA（PR3 及び MPO）比及びベースラインからの変化率、並びに血清及び尿中のバイオマーカーのベースラインからの変化量及び変化率であった。

BVAS の腎臓のサブスコア及び腎臓以外のサブスコアについて、ITT Population のみ MMRM 解析を再度実施した。84 日間の治療期間中に尿中赤血球が ≤5 /hpf に達した被験者の割合を要約した。168 日間の治療期及び特定の部分集団についても解析を繰り返した。同様の解析を RBC <30/hpf のエンドポイント及びグルココルチコイドの救済治療のエンドポイントについても実施した。救済薬の解析については、Day 92 日目（Day 85+7 日）より前に救済治療を受けた全被験者を治療不成功とした。84 日間の治療期及び 168 日間の全試験期間に治験薬として供給したプレドニゾンの投与量及び投与期間の要約を、全試験集団及び特定の部分集団ごとに示した。グルココルチコイドの全身投与、シクロホスファミドの累積投与、リツキシマブの累積投与についても同様の要約を作成した（ステップ 3 のみ）。

主な有効性解析は ITT Population を対象とした。重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を除外して、感度解析を実施することも可能とした。

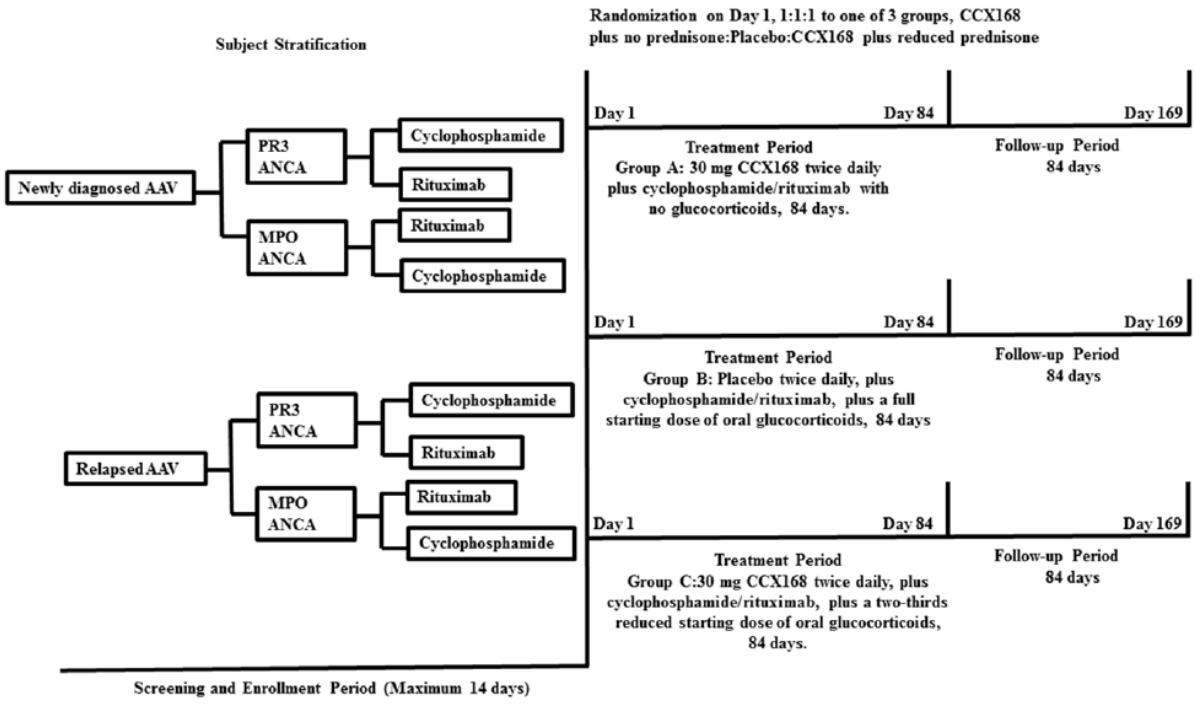
<u>薬物動態及び薬力学</u>
薬物動態及び薬力学解析の成績は別途試験報告書に記載する。

<u>中間解析</u>
本試験の有効性及び安全性データを要約し、試験期間中の所定の時点で DMC が検討した。ステップ 2 の最後の被験者が試験を完了した時点で、利用可能なすべてのデータを要約及び評価し、本試験のステップ 3 及び将来の臨床試験に関する決定を伝えた。



AAV = ANCA-associated vasculitis; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody.
（Source: 5.3.5.1.1, Figure 1）

図 2.7.6.7.1-1　　試験デザイン（ステップ 1 及び 2） – 第 II 相比較試験



AAV = ANCA-associated vasculitis; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3.
（Source: 5.3.5.1.1, Figure 2）

図 2.7.6.7.1-2　　試験デザイン（ステップ 3） – 第 II 相比較試験

2.7.6.7.2 試験結果

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7.2.1-1 に示した。

67 例の被験者が 3 群（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 22 例、CCX168 + No Prednisone 群 22 例及び Placebo + Full Dose Prednisone 群 23 例）に無作為化された。55 例（82.1%）の被験者が試験を完了し、群別の完了例は、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 19 例（86.4%）、CCX168 + No Prednisone 群 18 例（81.8%）及び Placebo + Full Dose Prednisone 群 18 例（78.3%）であった。12 例（17.9%）の被験者が試験を中止し、群別の中止例は CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 3 例（13.6%）、CCX168 + No Prednisone 群 4 例（18.2%）及び Placebo + Full Dose Prednisone 群 5 例（21.7%）であった。

表 2.7.6.7.2.1-1　被験者の内訳 – 第 II 相比較試験

Total Category	Placebo + Full Dose Prednisone n (%)	CCX168 + Low-Dose Prednisone n (%)	CCX168 + No Prednisone n (%)	All CCX168 n (%)	Total n (%)
Randomized	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)	67 (100.0)
Safety Population	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)	67 (100.0)
ITT Population	20 (87.0)	22 (100.0)	21 (95.5)	43 (97.7)	63 (94.0)
Completed	18 (78.3)	19 (86.4)	18 (81.8)	37 (84.1)	55 (82.1)
Early withdrawal (total)	5 (21.7)	3 (13.6)	4 (18.2)	7 (15.9)	12 (17.9)
Early withdrawal on/before Day85	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (4.5)	4 (6.0)
Subject withdrew consent	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
Physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.5)
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.5)
Early withdrawal after Day85	3 (13.0)	3 (13.6)	2 (9.1)	5 (11.4)	8 (11.9)
Subject withdrew consent	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.3)	2 (3.0)
Adverse event	2 (8.7)	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)	5 (7.5)
Other [1]	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.5)

Percentages of Safety Population, ITT Population, subjects completed, and early withdrawals were based on the number of subjects randomized.
The ITT Population included all subjects who were randomized and had at least 1 post-baseline on treatment BVAS measurement.
The Safety Population included all subjects who were randomized and received at least 1 dose of study medication.
1. Rescue medication.
BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; ITT = Intent-to-Treat.
（Source: 5.3.5.1.1, Table 9）

2.7.6.7.2.2 被験者背景

無作為化された被験者の背景を表 2.7.6.7.2.2-1 に示した。

スクリーニング時の平均年齢は 57.9 歳であった。女性被験者（20 例、29.9%）に比べ、男性被験者（47 例、70.1%）が多く、この傾向はすべての群で一貫していた。すべての被験者は白人であり、ヒスパニック系又はラテン系の被験者はいなかった。ほとんどの被験者は非喫煙者であり（喫煙経験なし 33 例（49.3%）、過去の喫煙者 25 例（37.3%））、喫煙者は 9 例（13.4%）であった。平均 BMI は 26.3 kg/m^2 であった。新規に ANCA 関連血管炎と診断された被験者（49 例、73.1%）は、再燃した被験者（18 例、26.9%）に比べ多かった。スクリーニング時の ANCA 関連血管炎の罹病期間の中央値は 0.0 ヵ月であり、新規患者が多数を占めたことと一致

していた。大多数の被験者はシクロホスファミドの基礎治療（54 例、80.6%）を受けており、リツキシマブの基礎治療を受けていた被験者（13 例、19.4%）より多かった。GPA が 33 例（49.3%）、MPA が 28 例（41.8%）であった。MPO-ANCA 陽性が 35 例（52.2%）、PR3-ANCA 陽性が 29 例（43.3%）であった。なお、ベースラインの MPO-ANCA 又は PR3-ANCA は、過去のデータ、スクリーニング時の院内検査及び Day 1 の集中測定結果に基づき決定された。

平均 BVAS 合計スコアは 13.7、平均 VDI スコアは 0.9、平均糸球体ろ過率は 51.6 mL/min/1.73 m^2 であった。幾何平均 UACR は 303.8 mg/g であり、All CCX168 群では 280.9 mg/g、Placebo + Full Dose Prednisone 群では 353.9 mg/g であった。幾何平均尿中 MCP-1：クレアチニン比は 957.9 pg/mg creatinine であり、All CCX168 群では 1035.2 pg/mg creatinine、Placebo + Full Dose Prednisone 群では 825.9 pg/mg creatinine であった。尿中赤血球数はカテゴリー間で同等であった（>75 /hpf が 11 例（16.4%）、50～75 /hpf が 12 例（17.9%）、及び 30～49 /hpf が 12 例（17.9%））。

表 2.7.6.7.2.2-1　被験者背景 – 第 II 相比較試験

Demographic Characteristic Statistic/Category	**Placebo + Full Dose Prednisone (N = 23)**	**CCX168 + Low-Dose Prednisone (N = 22)**	**CCX168 + No Prednisone (N = 22)**	**All CCX168 (N = 44)**	**Total (N = 67)**
Age at Screening (years)					
n	23	22	22	44	67
Mean (SD)	59.1 (13.98)	57.0 (14.22)	57.4 (14.00)	57.2 (13.95)	57.9 (13.88)
Gender, n (%)					
Male	17 (73.9)	14 (63.6)	16 (72.7)	30 (68.2)	47 (70.1)
Female	6 (26.1)	8 (36.4)	6 (27.3)	14 (31.8)	20 (29.9)
Race, n (%)					
White	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)	67 (100.0)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	23 (100.0)	22 (100.0)	22 (100.0)	44 (100.0)	67 (100.0)
Smoking status, n (%)					
Current smoker	3 (13.0)	2 (9.1)	4 (18.2)	6 (13.6)	9 (13.4)
Past smoker	11 (47.8)	6 (27.3)	8 (36.4)	14 (31.8)	25 (37.3)
Never smoked	9 (39.1)	14 (63.6)	10 (45.5)	24 (54.5)	33 (49.3)
BMI (kg/m^2)					
n	23	21	21	42	65
Mean (SD)	27.3 (7.09)	24.9 (4.05)	26.5 (4.66)	25.7 (4.38)	26.3 (5.49)
ANCA disease status, n (%)					
Newly diagnosed	18 (78.3)	15 (68.2)	16 (72.7)	31 (70.5)	49 (73.1)
Relapsed	5 (21.7)	7 (31.8)	6 (27.3)	13 (29.5)	18 (26.9)
ANCA-associated vasculitis disease duration at Screening (months) [1]					
n	23	22	21	43	66
Median (range)	0.0 (0-162)	0.0 (0-61)	1.0 (0-108)	0.0 (0-108)	0.0 (0-162)
Background treatment, n (%)					
Rituximab	3 (13.0)	5 (22.7)	5 (22.7)	10 (22.7)	13 (19.4)
Cyclophosphamide	20 (87.0)	17 (77.3)	17 (77.3)	34 (77.3)	54 (80.6)
Type of AAV, n (%)					
GPA	10 (43.5)	11 (50.0)	12 (54.5)	23 (52.3)	33 (49.3)
Microscopic polyangiitis	10 (43.5)	9 (40.9)	9 (40.9)	18 (40.9)	28 (41.8)
Renal-limited vasculitis	2 (8.7)	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.8)	5 (7.5)
Unknown	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

Demographic Characteristic Statistic/Category	Placebo + Full Dose Prednisone (N = 23)	CCX168 + Low-Dose Prednisone (N = 22)	CCX168 + No Prednisone (N = 22)	All CCX168 (N = 44)	Total (N = 67)
ANCA status categorical, n (%)					
Anti-MPO positive	10 (43.5)	12 (54.5)	13 (59.1)	25 (56.8)	35 (52.2)
Anti-PR3 positive	11 (47.8)	10 (45.5)	8 (36.4)	18 (40.9)	29 (43.3)
Both anti-MPO positive and anti-PR3 positive	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
ANCA equivocal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.5)
ANCA negative	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
BVAS total score					
n	23	22	22	44	67
Mean (SD)	13.2 (5.80)	14.3 (5.98)	13.8 (6.38)	14.0 (6.11)	13.7 (5.98)
VDI score					
n	23	22	22	44	67
Mean (SD)	1.2 (1.35)	0.9 (1.46)	0.5 (1.19)	0.7 (1.33)	0.9 (1.35)
Glomerular filtration rate (MDRD) (mL/min/1.73 m^2)					
n	22	22	22	44	66
Mean (SD)	47.6 (15.08)	52.5 (26.70)	54.7 (19.64)	53.6 (23.19)	51.6 (20.92)
Albumin:creatinine ratio (mg/g)					
n	22	22	21	43	65
Geometric mean (range)	353.9 (28-5962)	278.6 (24-2459)	283.4 (25-3051)	280.9 (24-3051)	303.8 (24-5962)
Urinary MCP-1:creatinine ratio (pg/mg creatinine)					
n	23	22	22	44	67
Geometric mean (range)	825.9 (171.2-2549.2)	1266.1 (360.8-7290.5)	846.4 (107.2-6075.7)	1035.2 (107.2-7290.5)	957.9 (107.2-7290.5)
Urinary red blood cells (per hpf), n (%)					
30 - 49	6 (26.1)	4 (18.2)	2 (9.1)	6 (13.6)	12 (17.9)
50 - 75	5 (21.7)	4 (18.2)	3 (13.6)	7 (15.9)	12 (17.9)
>75	3 (13.0)	5 (22.7)	3 (13.6)	8 (18.2)	11 (16.4)

An equivocal status of anti-MPO+ was considered positive if the anti-PR3+ status was negative. If the anti-PR3+ status was positive, the anti-MPO+ status of equivocal was considered negative.
An equivocal status of anti-PR3+ was considered positive if the anti-MPO+ status was negative. If the anti-MPO+ status was positive, the anti-PR3+ status of equivocal was considered negative.
For summaries of anti-MPO+ (IU/mL) and anti-PR3+ (IU/mL), only subjects with a positive baseline categorical status were included. Results reported as '>156.0' were treated as equal to 156.0 for computing summary statistics.
1. If subject was relapsed, the most recent diagnosis date was used for this summary.
AAV = ANCA-associated vasculitis; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; BMI = body mass index; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; GPA = granulomatosis with polyangiitis (Wegener's); hpf = high power field; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein 1; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; VDI = Vasculitis Damage Index.
（Source: 5.3.5.1.1, Table 10）

2.7.6.7.2.3 有効性

Day 85 の BVAS スコアに基づく原疾患に対する奏効を達成した被験者の割合は、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群、CCX168 + No Prednisone 群及び All CCX168 群では、Placebo + Full Dose Prednisone 群と比較して高かった（それぞれ 86.4%、81.0%及び 83.7% vs 70.0%、表 2.7.6.7.2.3-1）。Day 85 の BVAS スコアに基づく臨床的奏効について、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群、CCX168 + No Prednisone 群及び All CCX168 群ではいずれも、Placebo + Full Dose Prednisone 群に対して統計学的に非劣性を示した（非劣性マージン 20%、それぞれ P=0.0019、P=0.0102 及び P=0.0020）。事前に規定された部分集団のほとんどで、CCX168 の治療効果が認められた。

表 2.7.6.7.2.3-1　Day 85 の BVAS に基づく原疾患に対する奏効 – ITT Population – 第 II 相比較試験

Treatment	N'	n (%)	Difference in Percentages vs Placebo	Two-Sided 90% CI for Difference	Non-Inferior P-Value
Placebo + Full Dose Prednisone (N = 20)	20	14 (70.0)			
CCX168 + Low-Dose Prednisone (N = 22)	22	19 (86.4)	16.4	(-4.3, 37.1)	0.0019
CCX168 + No Prednisone (N = 21)	21	17 (81.0)	11.0	(-11.0, 32.9)	0.0102
All CCX168 (N = 43)	43	36 (83.7)	13.7	(-5.5, 33.0)	0.0020

BVAS response was defined as achieving a 50% reduction from baseline in the BVAS plus no worsening in any body system component.
n = number of subjects who responded. N' = number of subjects with evaluation.
BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-Treat; vs = versus.
（Source: 5.3.5.1.1, Table 13）

全体的な腎臓への奏効（血尿、UACR 及び eGFR の改善と定義）は、3 投与群でほぼ同じ被験者数であった。

Day 85 の血清クレアチニンを用いた MDRD 式に基づく平均 eGFR は、3 投与群で同程度であり、3 投与群ともベースラインからの平均値の増加（改善）を示した。

Day 85 の平均尿中赤血球数は 3 投与群で同程度に減少した。尿中赤血球数が≤5 RBCs/hpf 又は<30 RBCs/hpf に改善した被験者数も、3 投与群で同程度であった。

Day 85 の早朝尿 UACR の平均値は、Placebo + Full Dose Prednisone 群と比較して、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群及び CCX168 + No Prednisone 群では低下が大きかった。UACR は、Placebo + Full Dose Prednisone 群と比較していずれの CCX168 群でも Day 29（4 週時）と早期に統計学的に有意な改善を示した。

寛解（BVAS が 0 又は 1、かつ eGFR の悪化がなく、尿中赤血球数が 10 /hpf 未満と定義）、又は BVAS=0 は、Day 85 に 3 投与群でほぼ同数の被験者で達成した。Day 29 から Day 85 を通じての寛解の維持は、Placebo + Full Dose Prednisone 群（5.0%）と比較して、All CCX168 群（20.9%）でより多く達成した。

BVAS の平均値は、Placebo + Full Dose Prednisone 群と比較して All CCX168 群でより早期に減少する傾向を示し、この CCX168 の治療効果は、BVAS の腎臓及び腎臓以外のサブスコアのいずれにおいても明らかな減少傾向を示した。

Day 85 の早朝尿中 MCP-1：クレアチニン比の平均値は、Placebo + Full Dose Prednisone 群と比較して、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群及び CCX168 + No Prednisone 群で低下が大きかった。

ITT Population において、治療期又はその直後に救済薬（IV 又は経口グルココルチコイド）が投与された被験者は、Placebo + Full Dose Prednisone 群では 1 例、CCX168 + No Prednisone 群では 2 例、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群では 0 例であり、計 3 例であった。

追跡調査期では、ITT Population の 4 例が救済薬（IV 又は経口グルココルチコイド）の投与を開始した。CCX168 + Low-Dose Prednisone 群では 3 例、CCX168 + No Prednisone 群では 1 例であった。

Day 85 の VDI の平均値は、Placebo + Full Dose Prednisone 群と比較して数値的に低いものの、両 CCX168 群で増加した。

健康関連 QOL 尺度のうち SF-36 のドメイン及び EQ-5D-5L の VAS の結果から、CCX168 を投与した被験者は、健康状態に関する被験者自身の認識の様々な側面（体の痛み、活力、心の健康、身体機能及び日常役割機能（精神））において、CCX168 投与開始 4 週後の早期から Placebo + Full Dose Prednisone 群と比較して明らかな改善が認められた。Reported Health Transition の結果から、Placebo + Full Dose Prednisone 群と比較して All CCX168 群では、1 年前と比較した健康の改善を感じているようであった。

想定されたとおり、治療期における治験薬のプレドニゾン又はプラセボの投与量の中央値は、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群では Placebo + Full Dose Prednisone 群の投与量の約 3 分の 1 であった。

治療期において、シクロホスファミド及びリツキシマブで層別化された 3 投与群の被験者が受けた、シクロホスファミド又はリツキシマブの総累積投与量の中央値は同程度であった。

Day 85 の血清 hsCRP の低下に 3 投与群で統計学的な差は認められなかった。

治療期終了時に ANCA 陰性となった被験者は、3 投与群でほぼ同数であった。

Placebo + Full Dose Prednisone 群及び CCX168 + Low-Dose Prednisone 群は、追跡調査期のそれぞれ最初の 8 週間及び 2 週間、プレドニゾンの投与を継続した。一方、CCX168 + No Prednisone 群はプレドニゾンの投与を受けなかった。Day 169 に BVAS がベースラインから 50%以上減少し、いずれの項目にも悪化が認められなかった被験者は、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群、CCX168 + No Prednisone 群及び Placebo + Full Dose Prednisone 群でそれぞれ、22 例中 17 例（77.3%）、21 例中 15 例（71.4%）及び 20 例中 16 例（80.0%）であった。Day 169 におけるベースラインからの BVAS の平均変化率は、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群、CCX168 + No Prednisone 群及び Placebo + Full Dose Prednisone 群でそれぞれ、−86.5%、−84.6%及び−83.5%であった。Day 169 の UACR の平均変化率は、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群、CCX168 + No Prednisone 群及び Placebo + Full Dose Prednisone 群でそれぞれ、−62.0%、−30.0%及び−48.0%であった。追跡調査期終了時には、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群、CCX168 + No Prednisone 群及び Placebo + Full Dose Prednisone 群のそれぞれ 5 例、6 例及び 2 例が ANCA 陰性となった。

2.7.6.7.2.4 安全性

2.7.6.7.2.4.1 治療期（84 日間）の安全性の結果

TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE の発現状況を、表 2.7.6.7.2.4.1-1 及び表 2.7.6.7.2.4.1-2 に示した。

本試験において、CCX168 はおおむね良好な忍容性を示した。死亡又は生命を脅かす有害事象は認められなかった。

治療期に 1 件以上の TEAE が 61 例で報告された。その内訳は、All CCX168 群 40 例（90.9%）（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 19 例（86.4%）、CCX168 + No Prednisone 群 21 例（95.5%））、Placebo + Full Dose Prednisone 群 21 例（91.3%）であった。PT 別に発現頻度の高かった TEAE は、All CCX168 群では悪心（10 例（22.7%））、嘔吐（8 例（18.2%））、鼻咽頭炎及び高血圧（各 7 例（15.9%））であり、Placebo + Full Dose Prednisone 群では悪心（6 例（26.1%））、筋痙縮（5 例（21.7%））、便秘及び末梢性浮腫（各 4 例（17.4%））であった。

治療期に治験薬と関連する可能性があると治験責任医師に判断された TEAE が 1 件以上報告されたのは、All CCX168 群では 18 例（40.9%）（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 7 例（31.8%）及び CCX168 + No Prednisone 群 11 例（50.0%））であったのに対し、Placebo + Full Dose Prednisone 群では 8 例（34.8%）であった。治験薬と関連する可能性がある TEAE として治療期に最も高頻度に報告された PT 別の事象は、All CCX168 群では錯感覚（3 例（6.8%））であり、Placebo + Full Dose Prednisone 群では悪心（3 例（13.0%））であった。

治療期にグルココルチコイドの使用に関連する可能性がある TEAE が 1 件以上報告されたのは、All CCX168 群では 19 例（43.2%）（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 11 例（50.0%）及び CCX168 + No Prednisone 群 8 例（36.4%））であったのに対し、Placebo + Full Dose Prednisone 群では 13 例（56.5%）であった。

治療期にシクロホスファミドの使用に関連する可能性がある TEAE が 1 件以上報告されたのは、All CCX168 群では 20 例（45.5%）（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 10 例（45.5%）及び CCX168 + No Prednisone 群 10 例（45.5%））であったのに対し、Placebo + Full Dose Prednisone 群では 9 例（39.1%）であった。

治療期にリツキシマブの使用に関連する可能性がある TEAE が 1 件以上報告されたのは、All CCX168 群では 4 例（9.1%）（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 1 例（4.5%）及び CCX168 + No Prednisone 群 3 例（13.6%））であったのに対し、Placebo + Full Dose Prednisone 群では 1 例（4.3%）であった。

治療期における TEAE の最大重症度は、全投与群を通じてほとんどの被験者で軽度又は中等度であった（82.1%）。治療期には 2 例の高度の感染が報告された。CCX168 + Low-Dose Prednisone 群の被験者番号 [redacted] は、治験薬、グルココルチコイド又はシクロホスファミドとはおそらく関連なしと考えられる高度の熱性感染症を発現した（感染源は特定されなかった）。Placebo + Full Dose Prednisone 群の被験者番号 [redacted] は、治験薬、グルココルチコイド及びシクロホスファミドと関連する可能性があると判断された高度の肺炎が認められた。

治療期に 1 件以上の重篤な TEAE が 15 例に報告された。Placebo + Full Dose Prednisone 群では 4 例（17.4%）であったのに対し、All CCX168 群では 11 例（25.0%）（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 3 例（13.6%）及び CCX168 + No Prednisone 群 8 例（36.4%））であった。CCX168 + No Prednisone 群において、被験者番号 [redacted] は、急速に進行する腎機能の悪化の治験薬投与前の既往があり、治験薬及びグルココルチコイドに関連する可能性があると判断された腎機能障害（シクロホスファミドとはおそらく関連なし）が認められた。被験者 [redacted] は、アルコール乱用の既往があり、コトリモキサゾール、シクロホスファミド及びパントプラゾールを併用しており、治験薬及びシクロホスファミドに関連する可能性があると判断された肝及び膵酵素増加（グルココルチコイドとはおそらく関連なし）が認められた。被験者 [redacted] では、シクロホスファミドに関連する可能性があると判断された気道感染（治験薬及びグルココルチコイドとはおそらく関連なし）が認められた。Placebo + Full Dose Prednisone 群において、被験者 [redacted] では、治験薬、グルココルチコイド及びシクロホスファミドとの関連する可能性があると判断された肺炎が認められた。治療期に報告された他の重篤な TEAE は、いずれの投与群においても、治験薬、グルココルチコイド又はシクロホスファミド（投与群に応じて）のいずれかと関連する可能性があると判断されなかった。治療期に報告された重篤な TEAE は、い

ずれの投与群においても、アザチオプリン又はリツキシマブのいずれかに関連する可能性があると判断されたものはなかった。

治療期にグルココルチコイドの使用に関連する可能性がある TEAE が 1 件以上報告されたのは、All CCX168 群では 15 例（34.1%）（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 4 例（18.2%）及び CCX168 + No Prednisone 群 11 例（50.0%））であったのに対し、Placebo + Full Dose Prednisone 群では 15 例（65.2%）であった。Placebo + Full Dose Prednisone 群で発現割合が高かったのは、ほとんどが精神障害及び糖尿病又は高血糖の新規発現又は悪化によるものであった。

治療期に試験治療下で発現した感染が 1 件以上報告された被験者は 31 例であり、All CCX168 群 22 例（50.0%）（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 10 例（45.5%）及び CCX168 + No Prednisone 群 12 例（54.5%））、Placebo + Full Dose Prednisone 群 9 例（39.1%）であった。治療期に最も多く認められた試験治療下で発現した感染は鼻咽頭炎であり、All CCX168 群の 7 例（15.9%）（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 3 例（13.6%）及び CCX168 + No Prednisone 群 4 例（18.2%））、Placebo + Full Dose Prednisone 群 3 例（13.0%）で報告された。

計 6 例の被験者が TEAE により治験薬の投与を中止した。その内訳は、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 1 例（血管炎）、CCX168 + No Prednisone 群 3 例（腎機能障害 1 例、肝酵素上昇及び膵酵素増加 1 例、顕微鏡的多発血管炎 1 例）、Placebo + Full Dose Prednisone 群 2 例（血管炎 1 例、腎血管炎 1 例）であった。

全投与群とも、ベースラインから Day 85 にかけ、平均白血球数、好中球数及びリンパ球数が減少した。バイタルサインについて、Placebo + Full Dose Prednisone と比較して CCX168 投与に伴う臨床的に意義のある変化は認められなかった。

心電図異常が 5 例の被験者で認められ、治験担当医師により臨床的に重要であると判断された。これらの心電図異常は、CCX168 との因果関係はないと治験担当医師により判断された。

表 2.7.6.7.2.4.1-1 TEAE の発現状況（治療期） – 第 II 相比較試験

	Placebo + Full Dose Prednisone		CCX168 + Low Dose Prednisone		CCX168 + No Prednisone		All CCX168	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	23	---	22	---	22	---	44	---
Total	21	91.3	19	86.4	21	95.5	40	90.9
胃腸障害	10	43.5	11	50.0	11	50.0	22	50.0
悪心	6	26.1	6	27.3	4	18.2	10	22.7
嘔吐	0	0.0	4	18.2	4	18.2	8	18.2
便秘	4	17.4	3	13.6	2	9.1	5	11.4
下痢	1	4.3	3	13.6	1	4.5	4	9.1
上腹部痛	2	8.7	1	4.5	2	9.1	3	6.8
腹部不快感	1	4.3	2	9.1	0	0.0	2	4.5
消化不良	1	4.3	1	4.5	1	4.5	2	4.5
腹部膨満	1	4.3	0	0.0	1	4.5	1	2.3
腹部圧痛	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
齲歯	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
排便回数増加	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
口内炎	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
舌変色	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
歯痛	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
腹痛	2	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
小腸炎	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼓腸	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	9	39.1	10	45.5	12	54.5	22	50.0
鼻咽頭炎	3	13.0	3	13.6	4	18.2	7	15.9
鼻炎	1	4.3	1	4.5	2	9.1	3	6.8
ウイルス性上気道感染	0	0.0	2	9.1	1	4.5	3	6.8
気管支炎	0	0.0	0	0.0	2	9.1	2	4.5
口腔ヘルペス	1	4.3	0	0.0	2	9.1	2	4.5
気道感染	0	0.0	1	4.5	1	4.5	2	4.5
カンジダ症	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
ウイルス性結膜炎	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
熱性感染症	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
毛包炎	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
胃腸炎	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
口腔カンジダ症	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
外陰膣真菌感染	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
眼感染	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
B 型肝炎	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺感染	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿路感染	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス感染	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	9	39.1	4	18.2	9	40.9	13	29.5
関節痛	1	4.3	1	4.5	3	13.6	4	9.1
筋痙縮	5	21.7	1	4.5	1	4.5	2	4.5
筋骨格系胸痛	0	0.0	1	4.5	1	4.5	2	4.5
頚部痛	0	0.0	0	0.0	2	9.1	2	4.5
背部痛	3	13.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
側腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
関節腫脹	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3

Primary SOC, PT	Placebo + Full Dose Prednisone		CCX168 + Low Dose Prednisone		CCX168 + No Prednisone		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
骨減少症	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
骨粗鬆症	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
四肢痛	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
筋力低下	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	30.4	7	31.8	6	27.3	13	29.5
咳嗽	2	8.7	2	9.1	2	9.1	4	9.1
鼻出血	2	8.7	2	9.1	2	9.1	4	9.1
労作性呼吸困難	2	8.7	2	9.1	0	0.0	2	4.5
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
鼻閉	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
口腔咽頭痛	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
口腔咽頭プラーク	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
ラ音	1	4.3	1	4.5	0	0.0	1	2.3
変色痰	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
喘鳴	1	4.3	0	0.0	1	4.5	1	2.3
喀血	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過換気	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	10	43.5	4	18.2	8	36.4	12	27.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	4.3	1	4.5	2	9.1	3	6.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	1	4.5	1	4.5	2	4.5
C－反応性蛋白増加	0	0.0	1	4.5	1	4.5	2	4.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
血中クレアチニン増加	2	8.7	0	0.0	1	4.5	1	2.3
好酸球数増加	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
胃内 pH 上昇	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
肝酵素上昇	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
リンパ球数減少	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
膵酵素増加	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
プロトロンビン時間延長	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
ピルビン酸キナーゼ増加	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
血中ブドウ糖変動	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸音異常	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糸球体濾過率減少	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数不整	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼圧上昇	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中赤血球陽性	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	10	43.5	5	22.7	7	31.8	12	27.3
紫斑	1	4.3	0	0.0	3	13.6	3	6.8
薬疹	0	0.0	1	4.5	1	4.5	2	4.5
発疹	1	4.3	0	0.0	2	9.1	2	4.5
ざ瘡	1	4.3	1	4.5	0	0.0	1	2.3
多汗症	2	8.7	0	0.0	1	4.5	1	2.3
網状皮斑	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3

Primary SOC, PT	Placebo + Full Dose Prednisone		CCX168 + Low Dose Prednisone		CCX168 + No Prednisone		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
寝汗	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
そう痒性皮疹	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
皮膚病変	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
脱毛症	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
接触性皮膚炎	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	2	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内出血発生の増加傾向	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
点状出血	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
くも状母斑	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	4	17.4	5	22.7	7	31.8	12	27.3
高血圧	2	8.7	2	9.1	5	22.7	7	15.9
血管炎	1	4.3	1	4.5	1	4.5	2	4.5
深部静脈血栓症	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
ほてり	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
顕微鏡的多発血管炎	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
末梢冷感	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
低血圧	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
レイノー現象	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
表在性血栓性静脈炎	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	34.8	4	18.2	7	31.8	11	25.0
悪寒	0	0.0	1	4.5	2	9.1	3	6.8
疲労	3	13.0	0	0.0	3	13.6	3	6.8
末梢性浮腫	4	17.4	1	4.5	2	9.1	3	6.8
医薬品副作用	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
適用部位熱傷	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
無力症	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
胸痛	1	4.3	1	4.5	0	0.0	1	2.3
体温変動感	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
注射部位血管外漏出	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
発熱	2	8.7	0	0.0	1	4.5	1	2.3
インフルエンザ様疾患	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位血腫	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	6	26.1	6	27.3	4	18.2	10	22.7
頭痛	2	8.7	2	9.1	4	18.2	6	13.6
錯感覚	2	8.7	3	13.6	1	4.5	4	9.1
下肢静止不能症候群	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
手根管症候群	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	2	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
味覚異常	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
振戦	2	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	4	17.4	5	22.7	4	18.2	9	20.5
夜間頻尿	1	4.3	3	13.6	0	0.0	3	6.8
排尿困難	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
血尿	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
緊張性膀胱	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
腎機能障害	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
腎臓痛	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
腎血管炎	2	8.7	0	0.0	1	4.5	1	2.3
多尿	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	2	8.7	4	18.2	3	13.6	7	15.9
食欲減退	0	0.0	2	9.1	0	0.0	2	4.5

Primary SOC, PT	Placebo + Full Dose Prednisone		CCX168 + Low Dose Prednisone		CCX168 + No Prednisone		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
高コレステロール血症	0	0.0	0	0.0	2	9.1	2	4.5
脂質異常症	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
葉酸欠乏	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
高脂血症	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
高尿酸血症	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
低マグネシウム血症	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
脱水	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ビタミン B12 欠乏	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	1	4.3	3	13.6	1	4.5	4	9.1
結膜炎	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
眼瞼浮腫	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
近視	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
霧視	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
白内障	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	1	4.3	1	4.5	2	9.1	3	6.8
第一度房室ブロック	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
動悸	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
頻脈	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
狭心症	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心房粗動	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
徐脈	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	6	26.1	2	9.1	1	4.5	3	6.8
不眠症	1	4.3	0	0.0	1	4.5	1	2.3
神経過敏	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
睡眠障害	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
激越	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不安	2	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気分変化	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気分動揺	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	1	4.5	1	4.5	2	4.5
耳鳴	0	0.0	1	4.5	1	4.5	2	4.5
難聴	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
生殖系および乳房障害	2	8.7	1	4.5	1	4.5	2	4.5
無月経	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
精巣痛	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
勃起不全	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
陰茎浮腫	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	3	13.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
貧血	2	8.7	1	4.5	0	0.0	1	2.3
血小板増加症	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	8.7	0	0.0	1	4.5	1	2.3
肉離れ	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
転倒	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腰椎骨折	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外傷性血腫	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	2	8.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クッシング様	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0

（Source: 5.3.5.1.1, Table 14.3.1.3）

表 2.7.6.7.2.4.1-2 因果関係が否定できない TEAE の発現状況（治療期） – 第 II 相比較試験

	Placebo + Full Dose Prednisone		CCX168 + Low Dose Prednisone		CCX168 + No Prednisone		All CCX168	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	23	---	22	---	22	---	44	---
Total	8	34.8	7	31.8	11	50.0	18	40.9
胃腸障害	3	13.0	4	18.2	2	9.1	6	13.6
悪心	3	13.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便秘	0	0.0	1	4.5	1	4.5	2	4.5
下痢	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
上腹部痛	0	0.0	1	4.5	1	4.5	2	4.5
腹部不快感	1	4.3	1	4.5	0	0.0	1	2.3
消化不良	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部圧痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
齲歯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
排便回数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
舌変色	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
小腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼓腸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	3	13.0	3	13.6	2	9.1	5	11.4
鼻咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻炎	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
ウイルス性上気道感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	4.3	0	0.0	1	4.5	1	2.3
気道感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カンジダ症	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
熱性感染症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
外陰膣真菌感染	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
眼感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
B 型肝炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺炎	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿路感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	4.3	0	0.0	2	9.1	2	4.5
関節痛	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頚部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3

Primary SOC, PT	Placebo + Full Dose Prednisone		CCX168 + Low Dose Prednisone		CCX168 + No Prednisone		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
骨減少症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨粗鬆症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢痛	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
筋力低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咳嗽	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭プラーク	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ラ音	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
変色痰	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
喘鳴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
喀血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過換気	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	1	4.3	0	0.0	3	13.6	3	6.8
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
C－反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好酸球数増加	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃内 pH 上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
リンパ球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膵酵素増加	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ピルビン酸キナーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖変動	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸音異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糸球体濾過率減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心拍数不整	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼圧上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中赤血球陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	4.3	0	0.0	3	13.6	3	6.8
紫斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
薬疹	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
発疹	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
ざ瘡	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
多汗症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
網状皮斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Primary SOC, PT	Placebo + Full Dose Prednisone		CCX168 + Low Dose Prednisone		CCX168 + No Prednisone		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
寝汗	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
皮膚病変	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脱毛症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
接触性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内出血発生の増加傾向	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
点状出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
くも状母斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	0	0.0	3	13.6	1	4.5	4	9.1
高血圧	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
血管炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
深部静脈血栓症	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
ほてり	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
顕微鏡的多発血管炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢冷感	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
レイノー現象	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
表在性血栓性静脈炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	8.7	1	4.5	3	13.6	4	9.1
悪寒	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
疲労	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	1	4.3	1	4.5	0	0.0	1	2.3
医薬品副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
適用部位熱傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
無力症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体温変動感	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
注射部位血管外漏出	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
発熱	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
インフルエンザ様疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	0	0.0	3	13.6	2	9.1	5	11.4
頭痛	0	0.0	0	0.0	2	9.1	2	4.5
錯感覚	0	0.0	2	9.1	1	4.5	3	6.8
下肢静止不能症候群	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
手根管症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
味覚異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
振戦	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	1	4.3	0	0.0	1	4.5	1	2.3
夜間頻尿	1	4.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
排尿困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
緊張性膀胱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	0	0.0	0	0.0	1	4.5	1	2.3
腎臓痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎血管炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
多尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	2	9.1	0	0.0	2	4.5
食欲減退	0	0.0	2	9.1	0	0.0	2	4.5

Primary SOC, PT	Placebo + Full Dose Prednisone		CCX168 + Low Dose Prednisone		CCX168 + No Prednisone		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
高コレステロール血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脂質異常症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
葉酸欠乏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高脂血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低マグネシウム血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脱水	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ビタミン B12 欠乏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
近視	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
霧視	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白内障	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
第一度房室ブロック	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動悸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頻脈	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
狭心症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心房粗動	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
徐脈	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
不眠症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経過敏	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
睡眠障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
激越	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不安	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気分変化	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気分動揺	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
耳鳴	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	2.3
難聴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
無月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精巣痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
勃起不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
陰茎浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板増加症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肉離れ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
転倒	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腰椎骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外傷性血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クッシング様	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

（Source: 5.3.5.1.1, Table 14.3.1.5.1）

2.7.6.7.2.4.2 全試験期間（168 日間）の安全性の結果

追跡調査期において、CCX168 の使用に関連した安全性上の懸念は認められなかった。

全試験期間中、1 件以上の TEAE が報告された被験者は 63 例であった。その内訳は、All CCX168 群 42 例（95.5%）（CCX168 + Low-Dose Prednisone 群 21 例（95.5%）、CCX168 + No Prednisone 群 21 例（95.5%））、Placebo + Full Dose Prednisone 群 21 例（91.3%）であった。

追跡調査期において、CCX168 + Low-Dose Prednisone 群の被験者 [redacted] は、グルココルチコイド及びアザチオプリンに関連する可能性があると判断された重篤な気道感染（治験薬又はシクロホスファミドとはおそらく関連なし）が認められた。追跡調査期に発現したその他の重篤な TEAE は、治験薬、グルココルチコイド又はシクロホスファミド（投与群に応じて）のいずれかに関連する可能性があると判断されたものはなかった。CCX168 + Low-Dose Prednisone 群の被験者 [redacted] は、アザチオプリンに関連する可能性があると判断された過敏症を認めた。Placebo + Full Dose Prednisone 群の被験者 [redacted] は、アザチオプリンに関連する可能性があると判断されたウイルス感染及び発熱を認めた。CCX168 + No Prednisone 群の被験者 [redacted] は、リツキシマブと関連する可能性があると判断された血管炎を認めた。

2.7.6.7.3 結論

本試験結果に基づき、CCX168 は、ANCA 関連血管炎患者の治療において高用量グルココルチコイドの慢性使用の代替治療となる可能性が示された。また、CCX168 は、患者の QOL 及び長期の腎転帰を改善し、より安全で速効性のある治療選択肢として、アンメットメディカルニーズを満たす可能性が示された。CCX168 による治療はおおむね安全で良好な忍容性を示し、ANCA 関連血管炎患者に対する CCX168 治療の意義が示唆された。

2.7.6.8 第 II 相用量評価試験（CL003_168）

添付資料 5.3.5.1.2

2.7.6.8.1 試験方法

治験の標題：
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Assessment Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 in Subjects With Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis

治験実施医療機関：計 47 施設（米国、カナダ）

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2015 年 2 月 4 日（最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：2016 年 7 月 19 日（最後の被験者の観察終了日）	第 II 相

目的：

主要目的

本試験の安全性の主要目的は、シクロホスファミド又はリツキシマブ+グルココルチコイドによる標準治療を受けている抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎患者を対象に、CCX168 の安全性及び忍容性を評価することであった。

有効性の主要目的は、シクロホスファミド又はリツキシマブ+グルココルチコイドによる標準治療を受けている ANCA 関連血管炎患者を対象に、バーミンガム血管炎活動性スコア（BVAS）に基づいて CCX168 の有効性を評価することであった。

副次目的

1. 以下の腎疾患活動性パラメータの変化に基づく、標準治療と比較した CCX168 の有効性の評価
   a. 推定糸球体ろ過率（eGFR）（Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）血清クレアチニン式）
   b. 血尿（尿中赤血球（RBC）の中央検査室顕微鏡数）
   c. アルブミン尿（早朝尿中アルブミン：クレアチニン比（UACR））
2. 尿中単球走化性蛋白-1（MCP-1）：クレアチニン比及び血清 C-反応性蛋白（CRP）濃度に基づく、標準治療と比較した CCX168 の腎炎症活性の変化の評価
3. Short Form-36（SF-36） version 2 及び Euro QOL-5D-5L（EQ-5D-5L）に基づく、標準治療と比較した CCX168 の健康関連 QOL の変化の評価
4. 標準治療と比較した CCX168 の Vasculitis Damage Index（VDI）の変化の評価
5. 標準治療と比較した CCX168 の ANCA（抗プロテイナーゼ 3（PR3）及び抗ミエロペルオキシダーゼ（MPO））の変化の評価
6. 標準治療と比較した CCX168 の血漿及び尿中の薬力学マーカーの変化の評価
7. ANCA 関連血管炎患者における CCX168 の薬物動態プロファイルの評価

治験方法：

試験デザインを図 2.7.6.8.1-1 に示した。

本試験は、シクロホスファミド又はリツキシマブ+グルココルチコイドによる標準治療を受けている新規又は再燃 ANCA 関連血管炎患者を対象に、CCX168 の安全性、忍容性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 II 相臨床試験であった。外部データモニタリング委員会（DMC）は、試験期間中のグルココルチコイドの救済使用を含む安全性データを検討し、治験依頼者に本試験に関する助言を行った。

ANCA 関連血管炎の新規診断患者又は再燃患者、MPO 又は PR3 の ANCA 陽性、シクロホスファミド又はリツキシマブによる標準治療を層別因子として、最大約 45 例の被験者を層別化することが計画された。

層別化の後、被験者を 3 群に 1:1:1 の比率で無作為に割り付けた。

A 群：CCX168 10 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド/リツキシマブ+グルココルチコイド
B 群：CCX168 30 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド/リツキシマブ+グルココルチコイド
C 群：プラセボ 1 日 2 回+シクロホスファミド/リツキシマブ+グルココルチコイド

必要に応じて、疾患が悪化した被験者にグルココルチコイドの救済薬を投与することとした。

治験実施計画書に規定されたスケジュールに従い、全被験者は Day 1 からプレドニゾン 60 mg を漸減して経口投与された。シクロホスファミド層の被験者は、標準治療の一部としてシクロホスファミド（Day 1、15、29、57 及び 85 に 15 mg/kg）を静注された後、アザチオプリンが経口投与された（目標用量である 2 mg/kg/日まで、Day 99 から開始）。リツキシマブ層の被験者は、Day 1 から 375 mg/m^2 のリツキシマブを週 1 回、4 週間静注した。リツキシマブを投与された被験者には、アザチオプリンの経口投与は行わなかった。

スクリーニング期間は 14 日間以内とした。スクリーニング来院では、スクリーニングの迅速化のために血液及び尿検査を院内測定で実施した。スクリーニングから 72 時間以内に得られた院内測定の検査結果は、不必要な採血を避けるために採用した。

適格となった被験者は、8 時間以上の一晩絶食後の Day 1 に治験実施施設を受診し、身体検査、バイタルサイン、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査（血尿、蛋白尿［UACR］及び MCP-1：クレアチニン比評価を含む）、eGFR、ANCA（PR3 及び MPO）測定、BVAS 及び VDI 評価、SF-36 及び EQ-5D-5L 評価、高感度 CRP（hsCRP）、ベースラインの薬物動態及び薬力学のための採血、並びに無作為化を実施した。標準治療薬を投与（静注）及び調剤（経口薬）した。被験者は、安全性の観察及び薬物動態検体の採取のため、CCX168 又はプラセボ、並びにプレドニゾンの初回投与を治験実施医療機関にいる間に受け、Day 1 の初回投与後 6 時間以上は治験実施医療機関に滞在した。必要に応じて、被験者は Day 1 に一晩入院した。他の重篤な有害事象の基準を満たさない限り、この入院は SAE とはみなされなかった。
CCX168 又はプラセボは 1 日 2 回 84 日間（12 週間）投与された。Day 1 以降の来院時に、治験実施計画書のスケジュールに従って治験薬を投与し、安全性、有効性、薬物動態測定及び薬力学測定のために血液及び尿検体を採取した。BVAS 評価は、Day 1、29、85、113 及び 169 に行った。VDI 評価は、Day 1、85 及び 169 に行った。Short Form-36 version 2 及び EQ-5D-5L の評価は、Day 1、29、85 及び 169 に行った。試験期間を通して、身体検査、身体機能のレビュー及びバイタルサインの評価を実施した。併用薬及び有害事象の評価は各来院時に行った。84 日間の治療期間後、84 日間（12 週間）の追跡期間があった。全被験者がスクリーニング期間中、並びに Day 1、2、8、15、22、29、43、57、71、85、99、113、141 及び 169 に治験実施医療機関を受診することとした。
被験者は、Day 169 の来院手順がすべて完了した時点で試験終了となった。試験終了時（Day 169）に治験責任医師が被験者の状態を評価し、全被験者に必要に応じて適切な標準治療を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：45 例
スクリーニング時：62 例
無作為化：42 例
完了：40 例
中止例：2 例

【被験者数の設定根拠】
被験者数は実施上の配慮に基づいており、統計学的に検討されていない。

診断及び組入れ基準：
チャペルヒル・コンセンサス会議（CHCC）の定義に従い、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、顕微鏡的多発血管炎（MPA）又は腎限局型血管炎の臨床診断を受けた患者を対象とした。主な組入れ基準は、18 歳以上の男性及び女性、シクロホスファミド又はリツキシマブによる治療が必要とされる新規（一般的にはスクリーニング前 4 週間以内）又は再燃 ANCA 関連血管炎患者とされた。妊娠可能な女性被験者は、試験期間中、シクロホスファミドの最終投与後から少なくとも 6 ヵ月間（シクロホスファミドを投与されている場合）及びリツキシマブの最終投与後から少なくとも 12 ヵ月間（リツキシマブを投与されている場合）に適切な避妊が行われるのであれば、参加可能とした。妊娠可能なパートナーを有する男性被験者は、無作為化の 6 ヵ月以上前に精管切除を行った場合、又は試験中、シクロホスファミドの最終投与から少なくとも 6 ヵ月間（シクロホスファミドを投与されている場合）及びリツキシマブの最終投与から少なくとも 12 ヵ月間（リツキシマブを投与されている場合）に適切な避妊が行われるのであれば、本試験に参加可能とした。
主な除外基準には、腎代替療法の開始が 7 日以内に予想される急速進行性糸球体腎炎又はグレード 3 以上の低酸素症に至る肺胞出血を伴う重症疾患、又は他の多系統型自己免疫疾患を含めた。

治験薬、用量及び投与方法：
A 群（CCX168 10 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド/リツキシマブ+グルココルチコイド）に無作為に割り付けられた被験者は、CCX168 10 mg カプセルを朝に 1 カプセル、朝の投与から約 12 時間後に CCX168 10 mg カプセルを晩に 1 カプセル服用し、84 日間続けて服用した。
B 群（CCX168 30 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド/リツキシマブ+グルココルチコイド）に無作為に割り付けられた被験者は、CCX168 10 mg カプセルを朝に 3 カプセル、CCX168 10 mg カプセルを晩（朝の投与から約 12 時間後）に 3 カプセル服用し、84 日間続けて服用した。
被験者は、治験実施医療機関を受診した日の朝は治験薬を服用しないこととし、治験実施医療機関で服用するよう指示された。CCX168 カプセルは水とともに服用された。水は 50 mL が望ましいが、100 mL を超えないこととした。

【用法・用量の設定根拠】
健康被験者 48 例を対象とした海外第 I 相試験では、CCX 168 1～100 mg を単回投与し、反復投与期間では、CCX168 1、3、10 mg を 1 日 1 回、30 及び 50 mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与した。100 mg の単回投与及び 50 mg 1 日 2 回 7 日間投与までのすべての用量は忍容性が良好であり、安全性に重大な懸念は認められなかった。ANCA 関連血管炎患者を対象とした CL002_168 試験では、CCX168 30 mg を 1 日 2 回投与しており、安全性及び有効性が認められた。これまでに用量設定のための第 II 相試験は実施されていない。ANCA 関連血管炎患者を対象とした本試験では、CCX168 10 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与が選択された。CCX168 の両用法用量は、ANCA 関連血管炎患者に対する忍容性が良好であると予想した。定常状態では、CCX168 10 mg 1 日 2 回の用法用量は、CCX168 30 mg 1 日 2 回の用法用量と比較して、好中球上の C5aR に対する阻害が弱いと予想され

たが、有効性が得られる可能性がると考えられた。
毒性試験で認められた良好な安全性プロファイル、並びに海外第 I 相試験及び第 II 相比較試験から得られた安全性及び忍容性の結果から、CCX168 に関連して重篤又は予期しない好ましくない事象が本臨床試験で発現するリスクは低いと考えられた。

投与期間：
84 日間（12 週間）

対照薬、用量及び投与方法：
A 群（CCX168 10 mg 1 日 2 回+シクロホスファミド/リツキシマブ+グルココルチコイド）に無作為に割り付けられた被験者は、CCX168 プラセボカプセルを朝に 2 カプセル、朝の投与から約 12 時間後に CCX168 プラセボカプセルを晩に 2 カプセル服用し、84 日間続けて服用した。
C 群（プラセボ 1 日 2 回+シクロホスファミド/リツキシマブ+グルココルチコイド）に無作為に割り付けられた被験者は、CCX168 プラセボカプセルを朝に 3 カプセル、朝の投与から約 12 時間後に CCX168 プラセボカプセルを晩に 3 カプセル服用し、84 日間続けて服用した。
被験者は、治験実施医療機関を受診した日の朝は治験薬を服用しないこととし、治験実施医療機関で服用するよう指示された。CCX168 プラセボカプセルは水とともに服用された。水は 50 mL が望ましいが、100 mL を超えないこととした。
全 3 投与群の被験者は、プレドニゾン 60 mg/日を 1 日目から開始し、治験実施計画書に規定されたスケジュールに従い漸減しながら経口投与することとされた。

評価基準：
<u>有効性</u>
本試験の主要有効性評価項目は、Day 85 に原疾患に対する奏効を達成した被験者の割合とした。レスポンダーは、ベースラインからの BVAS の低下率が 50%以上であり、かついずれの項目にも悪化が認められない場合と定義した。

その他の有効性評価項目は以下のとおりであった。
1. ベースライン時に血尿及びアルブミン尿が認められた被験者において、Day 85 に腎臓への奏効を達成した被験者の割合；腎臓への奏効は、以下の腎血管炎パラメータの改善と定義した。
   a. ベースラインから Day 85 までの eGFR（MDRD 血清クレアチニン式）の増加
   b. ベースラインから Day 85 までの血尿（中央検査による尿中赤血球数の顕微鏡測定）の減少
   c. ベースラインから Day 85 までのアルブミン尿（早朝尿の UACR）の減少
2. Day 85 に BVAS が 0 と定義された原疾患の寛解を達成した被験者の割合
3. Day 29 及び 85 に原疾患の早期寛解（BVAS=0）を達成した被験者の割合
4. BVAS のベースラインから Day 85 までの変化率
5. eGFR のベースラインから Day 85 までの変化量及び変化率
6. ベースライン時に血尿が認められた被験者における、ベースラインから Day 85 までの尿中赤血球数の変化率
7. ベースライン時にアルブミン尿が認められた被験者における、ベースラインから Day 85 までの UACR の変化率
8. 尿中 MCP-1：クレアチニン比のベースラインから Day 85 までの変化率
9. グルココルチコイド治療によるレスキューを必要とした被験者の割合
10. VDI のベースラインから Day 85 までの変化量
11. SF-36 及び EQ-5D-5L で評価した健康関連 QOL のベースラインから Day 85 までの変化量

その他の評価項目は以下のとおりであった。
1. 治験薬のプレドニゾンの 84 日間の治療期間中の総累積投与量及び投与期間
2. すべてのグルココルチコイドの 84 日間の治療期間中の総累積投与量及び投与期間
3. シクロホスファミド又はリツキシマブの 84 日間の治療期間中の総累積投与量及び投与期間
4. hsCRP のベースラインからの変化率
5. Day 85 における ANCA（PR3 及び MPO）のベースラインからの変化率
6. Day 85 に ANCA が陰性化した被験者の割合
7. 血漿中及び尿中バイオマーカーのベースラインからの変化量及び変化率

有効性評価項目はすべて、Day 169 の追跡調査期の終了時まで評価した。

<u>薬物動態</u>
CCX168 及び代謝物候補の薬物動態プロファイルを評価するため、Day 1、8、15、22、29、43、57、71 及び 85 に血漿検体を採取した。Day 1 の血液検体は、当日の朝の投与直前、朝の投与から 0.5、1、2、3、4 及び 6 時間後に採取した。C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}6}$ 及び C_{min}（Day 1 来院後のトラフレベルの血漿中濃度）は、Day 1 に算出した。CCX168（及び代謝物候補）の総血漿中濃度は、バリデートされた分析法を用いて測定した。シクロホスファミド、4-ヒドロキシシクロホスファミド又は他の代謝物、リツキシマブ、プレドニゾン及びプレドニゾロンの血漿中濃度は、これらの検体を用いて測定した。これらの血漿検体は、サイトカイン、補体フラグメント又は ANCA 血管炎に関連する他のマーカーを測定するために使用することができた。

薬力学
Day 1、29、85 及び 169 に血漿検体を採取し、シスタチン C、補体断片、炎症性ケモカイン及びサイトカイン濃度などのバイオマーカーの潜在的変化量及びベースラインからの変化率を測定した。
ベースラインからの eGFR 変化量の算出にシスタチン C の値を用いることも可能とした。
Day 1、8、15、29、57、85、113 及び 169 に尿検体を採取し、腎損傷及び炎症マーカー（Kidney injury molecule-1 及び好中球ゼラチナーゼ関連リポカリンなど）、補体断片、炎症性ケモカイン及びサイトカイン濃度などのバイオマーカーの潜在的な変化量及びベースラインからの変化率を測定した。
遺伝子マーカーが CCX168 治療に対する治療反応に与える影響を評価するために、Day 1 に唾液検体を採取した。可能性のあるマーカーは、*HLA DPB1*0401*、*SERPINA1*、*PRTN3* 及び *HLA-DQ* であった。C5a 受容体多型も調べることができた。

安全性
安全性評価項目は、有害事象、身体検査、バイタルサイン、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）及び心電図とした。
主要安全性評価項目は、有害事象の発現率とした。

その他の安全性評価項目は以下のとおりであった。
1. グルココルチコイドの使用に関連する可能性のある下記事象の発現率
   重篤な感染、糖尿病/高血糖の新規発症、骨折、消化性潰瘍疾患、白内障、高血圧の新規発症/悪化、10 kg を超える体重増加及び精神障害
2. 感染、重篤な感染、重度の感染（グレード 3）及び治験中止に至った感染の発現率
3. すべての安全性の臨床検査パラメータのベースラインからの変化量
4. バイタルサインのベースラインからの変化量
5. 臨床的意義のある心電図のベースラインからの変化の発現率

統計手法：
Safety Population には、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された全被験者を含めた。
Intent-to-Treat（ITT） Population は、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン以降に治療中の BVAS 評価が 1 回以上実施された全被験者から構成された。主要な有効性解析は ITT Population を対象に実施した。適切と判断された場合には、治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除外し、無作為化された全被験者及び治験実施計画書適合集団を対象に感度分析を実施することができた。
データは、投与群及び全体ごとに記述的に要約した。連続変数について、要約統計量には、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、平均値の標準誤差、最小値及び最大値を含めた。UACR、尿中赤血球数、尿中 MCP-1：クレアチニン比及び hsCRP を含む、歪んだ分布を有する連続変数は解析のために対数変換した。カテゴリー変数は頻度及びパーセンテージを示した。全データはデータ一覧表に示した。

安全性
安全性の解析は Safety Population を対象に実施した。原則、84 日間の期間及び 168 日間の試験期間中に発現した安全性の事象については、別々に要約を作成した。安全性データについては、推測的解析は実施しなかった。
CCX168 投与群の 2 群について、有害事象の発現率の観点から記述的に要約した。すべての安全性データを投与群別に記述的に要約した。
試験治療下で認められた有害事象（TEAE）の概要には、すべての TEAE、重篤な有害事象、投与中止に至った TEAE、最大重症度別の TEAE、治験薬、並びにグルココルチコイド、シクロホスファミド又はリツキシマブに関連する事象を示した。
有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 17.1 を用いてコード化し、TEAE は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。有害事象は、発現日、消失日、初回投与から発現するまでの日数、重症度、重篤度、治験薬及びグルココルチコイドとの因果関係、実施した処置、転帰など、関心のあるすべての入手可能な情報を含めて、投与群ごとに一覧表にした。
重篤な感染、糖尿病/高血糖の新規発症、骨折、消化性潰瘍疾患、白内障、高血圧の新規発症/悪化、10 kg を超える体重増加、精神障害等のグルココルチコイドの使用に関連する可能性がある作用の発現率を、84 日間の治療期間及び 168 日間の試験期間ごとに、投与群別に要約した。
感染、重篤な感染、高度の感染（グレード 3）及び治験中止に至った感染の発現率を、84 日間の治療期間及び 168 日間の試験期間ごとに、投与群別に要約した。

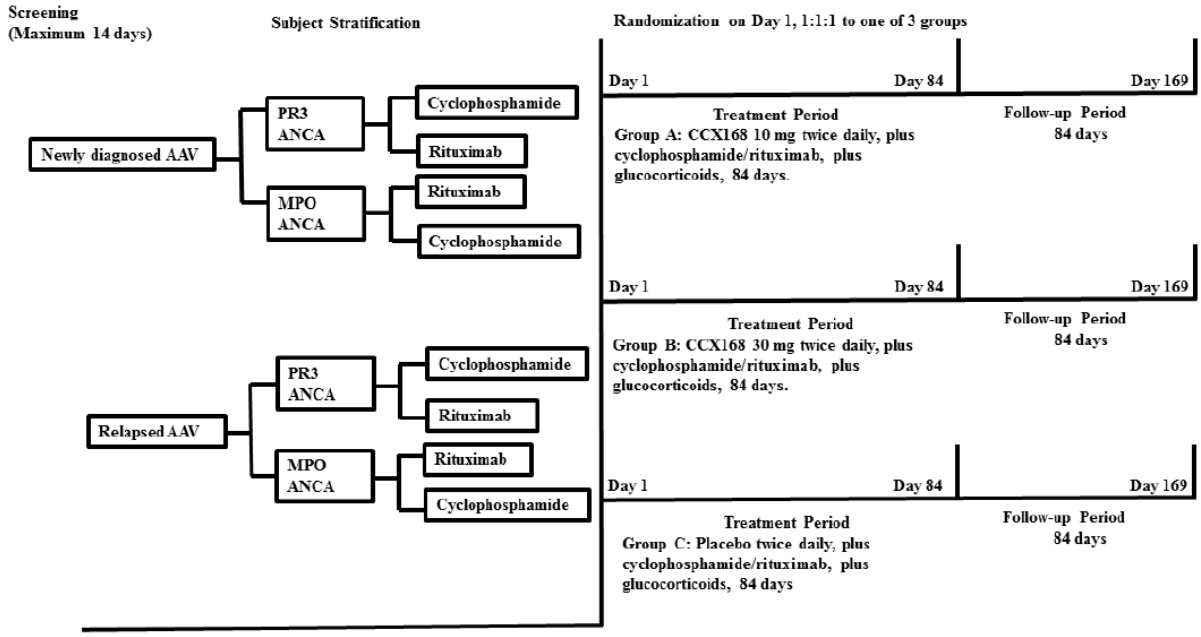
有効性
1. 主要な有効性解析
主要有効性評価項目は、Day 85 に原疾患に対する奏効を達成した被験者の割合とした。レスポンダーは、ベースラインからの BVAS の低下が 50%以上であり、かつ身体系のどの部分にも悪化が認められない場合と定義した。
本試験の被験者数が比較的少ないため、主要評価項目に対する推測的な統計解析は実施しなかった。
84 日間の治療期間中に疾患への奏効を達成した被験者の割合を算出し、各 CCX168 群とプラセボ（標準治療）群との比較に用いた。CCX168 群に無作為化された全被験者の併合群とプラセボ群との間でも同様の比較を行っ

た。Day 85 の結果が欠測の場合、被験者に ANCA 関連血管炎の悪化が認められ救済治療を必要とした場合を除き、無作為化後の最終の結果を使用した。被験者に ANCA 関連血管炎の悪化が認められ救済治療を必要とした場合、被験者はノンレスポンダーとした。無作為化された 42 例のうち、2 例（被験者 [redacted] 及び被験者 [redacted]）は無作為化後の評価が行われなかったため、ITT Population は 40 例で構成された。
片側 95%信頼区間（CI）の下限値が両側 90% CI の下限値と同一であったため、データを示す目的で両側 90% CI を表示した。
疾患への奏効の解析は、168 日間の試験期間に対しても同様に行った。この解析では、Day 169 の結果が欠測の場合、被験者に ANCA 関連血管炎の悪化が認められ救済治療を必要とした場合を除き、Day 85 以降の最終の結果を使用した。被験者に ANCA 関連血管炎の悪化が認められ救済治療を必要とした場合、被験者はノンレスポンダーとした。Day 85 の結果が得られた 40 例のうち、3 例（被験者[redacted]、被験者[redacted]、被験者[redacted]）は Day 169 の評価が実施されなかったため、Day 113 の評価を解析に使用した。
以下の部分集団に対して部分集団解析を実施した。
ベースライン時に腎疾患を有していた被験者（腎臓器系の BVAS 項目にスコアがある被験者と定義）、ベースライン時に腎疾患を有していなかった被験者（腎臓器系の BVAS 項目にスコアがない被験者と定義）、シクロホスファミドの基礎治療を受けた被験者、リツキシマブの基礎治療を受けた被験者、新たに診断された被験者、再燃した被験者、MPO-ANCA 陽性の被験者、PR3-ANCA 陽性の被験者、GPA の被験者及び MPA の被験者
すべての部分集団解析において、群間差の CI は記述統計量とみなした。

2. その他の有効性解析
カテゴリカルな応答は、主要有効性評価項目と同じ手法を用いて解析した。これには、Day 85 及び 169 の疾患の寛解、疾患の早期寛解、並びに血尿及びアルブミン尿が認められた被験者の腎臓に対する効果が該当した。
Day 85 及び 169 に ANCA 陰性（PR3 及び MPO）となった被験者の結果を要約した。
有効性の定量的変数は、ベースラインからの変化量及び/又は変化率として来院ごとに要約した。84 日間の治療期間及び 168 日間の試験期間中の投与群を比較するため、Mixed Model for Repeatd Measure（MMRM）を用いた。モデルには、投与群、来院、投与群×来院の交互作用、ANCA 関連血管炎の状態（新規又は再燃）、ANCA 陽性（MPO 又は PR3）及び標準治療（リツキシマブ又はシクロホスファミド）を因子とし、ベースライン値を共変量とした。MMRM 解析のアウトプットには、来院ごとの結果及び全体的な結果を含めた。投与群間を比較する対比の P 値を示し、群間差の 95%信頼区間も示した。
84 日間の治療期間終了時及び 168 日間の試験期間終了時における各来院時のベースラインからの変化量及び/又は変化率の投与群間を比較するため、共分散分析を用いた。モデルには、ANCA 関連血管炎の病期（新規又は再燃）、ANCA 陽性（MPO 又は PR3）及び標準治療（リツキシマブ又はシクロホスファミド）を因子とし、ベースライン値を共変量とした。UACR などの正規分布していないデータは、解析前に対数変換した。
以下の変数をこの方法で解析する変数とした。
BVAS のベースラインからの変化率、eGFR（MDRD 式）のベースラインからの変化量及び変化率、ベースラインで血尿が認められた被験者の尿中赤血球数比及びベースラインからの変化率、ベースラインでアルブミン尿が認められた被験者の UACR 比及びベースラインからの変化率、尿中 MCP-1：クレアチニン比及びベースラインからの変化率、VDI のベースラインからの変化量及び変化率、SF-36 のベースラインからの変化量及び変化率（すべてのドメイン、身体的サマリースコア及び精神的サマリースコアを含む）、EQ-5D-5L の視覚的アナログスケール（VAS）及び Index スコアのベースラインからの変化量、血清 hsCRP 比及びベースラインからの変化率、ANCA（PR3 及び MPO）比及びベースラインからの変化率、並びに血清及び尿中バイオマーカーのベースラインからの変化量及び変化率
BVAS の腎臓のサブスコア及び腎臓以外のサブスコアについて、ITT Population のみ MMRM 解析を再度実施した。
救済治療を受けた被験者の一覧表を作成した。Day 92（Day 85+7 日）より前に救済治療を受けた被験者を治療不成功とした。
84 日間の治療期間及び 168 日間の試験期間中に試験で供給されたプレドニゾンの投与量及び投与期間の要約を、全試験集団及び上記に挙げたサブグループごとに示した。全身性グルココルチコイドの総投与量、シクロホスファミドの累積投与量及びリツキシマブの累積投与量についても同様の要約を作成した。無作為化された治療（CCX168 又はプラセボ）の曝露日数、CCX168 の累積投与量及び服薬遵守率の要約を示した。
主要な有効性解析は ITT Population を対象に実施した。適切と判断された場合には、治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除外し、無作為化された全被験者及び治験実施計画書適合集団を対象に感度解析も行った。

<u>薬物動態及び薬力学</u>
薬物動態及び薬力学解析の成績は別途試験報告書に記載した。

<u>中間解析</u>
正式な中間解析は実施されなかった。本試験の有効性及び安全性データは、試験期間中の所定の時点で DMC が検討するために要約した。
全被験者が 84 日間の治療期間を完了した時点で、今後の臨床開発に関する意思決定を行うためデータを解析した。本試験は第 II 相試験であったため、最終解析の α 水準の多重性調整は行わなかった。



ANCA 関連血管炎 = anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3.
(Source: 5.3.5.1.2, Figure 1)

図 2.7.6.8.1-1　　試験デザイン – 第 II 相用量評価試験

2.7.6.8.2 試験結果

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8.2.1-1 に示した。

42 例の被験者が 3 群（CCX168 10 mg 群 13 例、CCX168 30 mg 群 16 例及びプラセボ群 13 例）に無作為化された。40 例（95.2%）の被験者が試験を完了し、群別の完了例は、CCX168 10 mg 群 12 例（92.3%）、CCX168 30 mg 群 15 例（93.8%）及びプラセボ群 13 例（100.0%）であった。2 例（4.8%）の被験者が Day 85 以前に試験を中止し、群別の中止例は CCX168 10 mg 群 1 例（7.7%）、CCX168 30 mg 群 1 例（6.3%）及びプラセボ群 0 例（0.0%）であった。Day 85 以降の中止は、いずれの群でも認められなかった。

表 2.7.6.8.2.1-1　被験者の内訳 – 第 II 相用量評価試験

Category	Placebo + Standard of Care n (%)	CCX168 10 mg + Standard of Care n (%)	CCX168 30 mg + Standard of Care n (%)	All CCX168 n (%)	Total n (%)
Randomized	13	13	16	29	42
Safety Population [1]	13 (100.0%)	13 (100.0%)	16 (100.0%)	29 (100.0%)	42 (100.0%)
ITT Population [2]	13 (100.0%)	12 (92.3%)	15 (93.8%)	27 (93.1%)	40 (95.2%)
Completed	13 (100.0%)	12 (92.3%)	15 (93.8%)	27 (93.1%)	40 (95.2%)
Early withdrawal on/before Day 85	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	2 (6.9%)	2 (4.8%)
Subject withdrew consent	0	0	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0	0	0
Subject lost to follow-up	0	0	0	0	0
Adverse event	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)	2 (6.9%)	2 (4.8%)
Investigator decision	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0
Early withdrawal after Day 85	0	0	0	0	0
Subject withdrew consent	0	0	0	0	0
Sponsor decision	0	0	0	0	0
Subject lost to follow-up	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0
Investigator decision	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

Percentage of screen failures was based on the total number of subjects screened. Percentages of Safety Population, ITT Population, subjects completed, and early withdrawals were based on the number of subjects randomized.
1. The Safety Population included all subjects who were randomized and received at least 1 dose of study medication.
2. The ITT Population included all subjects who were randomized, received at least 1 dose of study medication, and had at least 1 post-baseline, on-treatment BVAS measurement.
BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; ITT = Intent-to-Treat.
(Source: 5.3.5.1.2, Table 5)

2.7.6.8.2.2 被験者背景

無作為化された被験者の背景を表 2.7.6.8.2.2-1 に示した。

被験者の平均年齢は 57.7 歳であった。男性被験者（19 例、45.2%）に比べ、女性被験者（23 例、54.8%）が多かった。38 例（90.5%）の被験者は白人であり、39 例（92.9%）の被験者はヒスパニック系又はラテン系ではなかった。ほとんどの被験者は非喫煙者であり（喫煙経験な

し 24 例（57.1%）、過去の喫煙者 16 例（38.1%））、喫煙者は 2 例（4.8%）であった。平均 BMI は 30.2 kg/m^2 であった。ANCA 関連血管炎と新規に診断された被験者（27 例、64.3%）は、再燃した被験者（15 例、35.7%）に比べ多かった。スクリーニング時の ANCA 関連血管炎の罹病期間の中央値は 1.0 ヵ月であり、新規患者が多数を占めたことと一致していた。大多数の被験者はリツキシマブの基礎治療（39 例、92.9%）を受けており、シクロホスファミドの基礎治療を受けていた被験者（3 例、7.1%）より多かった。GPA が 29 例（69.0%）で、MPA が 11 例（26.2%）及び腎限局性血管炎が 2 例（4.8%）であった。MPO 陽性が 21 例（15.0%）、PR3 陽性が 21 例（50.0%）であった。

平均 BVAS 合計スコアは 15.3、平均 VDI スコアは 0.8、eGFR は 59.4 mL/min/1.73 m^2 であった。幾何平均 UACR は 104.7 mg/g であり、All CCX168 群では 94.1 mg/g、プラセボ群では 135.4 mg/g であった。幾何平均尿中 MCP-1：クレアチニン比は 522.6 pg/mg creatinine であり、All CCX168 群では 477.6 pg/mg creatinine、プラセボ群では 651.7 pg/mg creatinine であった。尿中赤血球数はカテゴリー間で同等であった（>75 /hpf が 0 例（0.0%）、50～75 /hpf が 2 例（4.8%）、及び 30～49 /hpf が 3 例（7.1%））。

表 2.7.6.8.2.2-1　被験者背景 – 第 II 相用量評価試験

Baseline Characteristic Statistic/Category	**Placebo + Standard of Care (N = 13)**	**CCX168 10 mg + Standard of Care (N = 13)**	**CCX168 30 mg + Standard of Care (N = 16)**	**All CCX168 (N = 29)**	**Total (N = 42)**
Age (years)					
n	13	13	16	29	42
Mean (SD)	58.5 (15.42)	60.0 (10.17)	55.3 (13.81)	57.4 (12.33)	57.7 (13.18)
Gender, n (%)					
Male	4 (30.8%)	8 (61.5%)	7 (43.8%)	15 (51.7%)	19 (45.2%)
Female	9 (69.2%)	5 (38.5%)	9 (56.3%)	14 (48.3%)	23 (54.8%)
Race, n (%)					
Black or African American	0	2 (15.4%)	1 (6.3%)	3 (10.3%)	3 (7.1%)
White	13 (100.0%)	11 (84.6%)	14 (87.5%)	25 (86.2%)	38 (90.5%)
Other	0	0	1 (6.3%)	1 (3.4%)	1 (2.4%)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	0	1 (7.7%)	2 (12.5%)	3 (10.3%)	3 (7.1%)
Not Hispanic or Latino	13 (100.0%)	12 (92.3%)	14 (87.5%)	26 (89.7%)	39 (92.9%)
Smoking status, n (%)					
Current smoker	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (3.4%)	2 (4.8%)
Past smoker	5 (38.5%)	5 (38.5%)	6 (37.5%)	11 (37.9%)	16 (38.1%)
Never smoked	7 (53.8%)	7 (53.8%)	10 (62.5%)	17 (58.6%)	24 (57.1%)
BMI (kg/m^2)					
N	13	13	16	29	42
Mean (SD)	31.0 (12.51)	27.6 (8.91)	31.5 (7.59)	29.8 (8.29)	30.2 (9.65)
ANCA disease status, n (%)					
Newly diagnosed	8 (61.5%)	10 (76.9%)	9 (56.3%)	19 (65.5%)	27 (64.3%)
Relapsed	5 (38.5%)	3 (23.1%)	7 (43.8%)	10 (34.5%)	15 (35.7%)
ANCA-associated vasculitis disease duration at screening (months) [1]					
n	13	13	16	29	42
Median (range)	1.0 (0 - 95)	1.0 (0 - 347)	2.5 (0 - 170)	1.0 (0 - 347)	1.0 (0 - 347)
Background treatment, n (%)					
Rituximab	12 (92.3%)	13 (100.0%)	14 (87.5%)	27 (93.1%)	39 (92.9%)
Cyclophosphamide	1 (7.7%)	0	2 (12.5%)	2 (6.9%)	3 (7.1%)

Baseline Characteristic Statistic/Category	Placebo + Standard of Care (N = 13)	CCX168 10 mg + Standard of Care (N = 13)	CCX168 30 mg + Standard of Care (N = 16)	All CCX168 (N = 29)	Total (N = 42)
Type of AAV, n (%)					
GPA	9 (69.2%)	8 (61.5%)	12 (75.0%)	20 (69.0%)	29 (69.0%)
Microscopic polyangiitis	3 (23.1%)	4 (30.8%)	4 (25.0%)	8 (27.6%)	11 (26.2%)
Renal-limited vasculitis	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (3.4%)	2 (4.8%)
ANCA positivity stratification status					
Anti-MPO positive	7 (53.8%)	6 (46.2%)	8 (50.0%)	14 (48.3%)	21 (50.0%)
Anti-PR3 positive	6 (46.2%)	7 (53.8%)	8 (50.0%)	15 (51.7%)	21 (50.0%)
BVAS					
n	13	13	16	29	42
Mean (SD)	15.0 (4.45)	15.8 (8.84)	15.1 (6.43)	15.4 (7.47)	15.3 (6.63)
VDI score					
n	13	13	16	29	42
Mean (SD)	1.2 (1.77)	0.8 (2.49)	0.6 (1.15)	0.7 (1.83)	0.8 (1.81)
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2)					
n	13	13	16	29	42
Mean (SD)	60.1 (24.25)	56.4 (26.75)	61.4 (31.09)	59.1 (28.83)	59.4 (27.20)
Albumin:creatinine ratio (mg/g)					
n	12	13	16	29	41
Geometric mean (range)	135.4 (7 - 3262)	76.1 (3 - 1771)	111.9 (4 - 5540)	94.1 (3 - 5540)	104.7 (3 - 5540)
Urinary MCP-1:creatinine ratio (pg/mg creatinine)					
n	11	11	16	27	38
Geometric mean (range)	651.7 (162.6 - 7291.3)	499.0 (103.3 - 3465.6)	463.5 (97.5 - 2693.2)	477.6 (97.5 - 3465.6)	522.6 (97.5 - 7291.3)
Urinary RBCs (per hpf)					
30 - 49	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (6.3%)	2 (6.9%)	3 (7.1%)
50 - 75	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (3.4%)	2 (4.8%)
>75	0	0	0	0	0

ANCA status was derived from screening results that were used for subject stratification.
1. If subject was relapsed, the recorded diagnosis date was used for this summary.
AAV = ANCA-associated vasculitis; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; BMI = body mass index; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; GPA = granulomatosis with polyangiitis (Wegener's); hpf = high power field; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3; RBC = red blood cell; SD = standard deviation; VDI = Vasculitis Damage Index.
(Source: 5.3.5.1.2, Table 6)

2.7.6.8.2.3 有効性

本試験の全被験者は、標準治療であるシクロホスファミド又はリツキシマブ+グルココルチコイド治療を受けていたことから、想定されたとおり、Day 85 の BVAS に基づくレスポンダーは、3 投与群ともに多く（プラセボ群 11/13 例、CCX168 10 mg 群 11/12 例、CCX168 30 mg 群 12/15 例）、投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。BVAS のベースラインからの改善率も高く、投与群間で同程度であった（表 2.7.6.8.2.3-1）。

表 2.7.6.8.2.3-1　Day 85 の BVAS に基づくレスポンダーの要約 – ITT Population –第 II 相用量評価試験

Treatment	N'	n (%)	Difference in Percentages vs Placebo	2-Sided 90% CI for Difference
Placebo + Standard of Care (N = 13)	13	11 (84.6%)		
CCX168 10 mg + Standard of Care (N = 12)	12	11 (91.7%)	7.1	(-14.00, 28.10)
CCX168 30 mg + Standard of Care (N = 15)	15	12 (80.0%)	-4.6	(-28.27, 19.04)
All CCX168 (N = 27)	27	23 (85.2%)	0.6	(-19.36, 20.50)

Birmingham Vasculitis Activity Score response was defined as achieving a 50% reduction from baseline in the BVAS plus no worsening in any body system component.
N = number of subjects in the analysis population for the specified treatment group; N' = number of subjects with post-baseline, on-treatment BVAS data; n = number of responders; % = 100*n/N'.
BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; CI = confidence interval; ITT = Intent-to-Treat; vs = versus.
(Source: 5.3.5.1.2, Table 8)

BVAS に基づく早期寛解は、プラセボ群及び CCX168 10 mg 群（それぞれ 2/13 例及び 1/12 例）と比較して CCX168 30 mg 群（3/15 例）で数値的に最も多かった。

ベースラインで血尿及びアルブミン尿が認められ、Day 85 に腎臓への奏効（eGFR、アルブミン尿及び血尿の改善と定義）を示した被験者の割合は、CCX168 10 mg 群及びプラセボ群（それぞれ 2/5 例及び 1/6 例）と比較して、CCX168 30 mg 群（5/8 例）が最も高かった。事後解析の結果、腎臓への奏効はプラセボ群と比較して CCX168 30 mg 群で統計学的に高かった。

ANCA 関連血管炎の腎所見を有する被験者において、Day 85 の eGFR はプラセボ群（2.0 mL/min/1.73m^2）及び CCX168 10 mg 群（1.3 mL/min/1.73m^2）と比較して、CCX168 30 mg 群（6.2 mL/min/1.73m^2）で最も改善した。

本試験の被験者では、アルブミン尿のベースライン値は比較的低かった（幾何平均値：104.7 mg/g creatinine）。アルブミン尿は 3 投与群とも改善した。血尿、尿中 MCP-1：クレアチニン比及び hsCRP の改善は、プラセボ群と比較して All CCX168 群でより早期に認められ、特に CCX168 30 mg 群で顕著であった。

健康関連 QOL 尺度のうち、SF-36 の各ドメイン及び EQ-5D-5L の結果から、CCX168 を投与した被験者は、健康状態に関する被験者自身の認識の様々な側面（体の痛み、活力、心の健康、身体機能及び日常役割機能（精神））において、CCX168 投与開始 4 週間後の早期にプラセボ群に対して改善が認められた。Reported Health Transition の結果から、プラセボと比較して CCX168 を投与した被験者では、1 年前に比べ健康の改善を感じているようであった。

Day 85 の VDI の平均値の増加は、プラセボ群と比較して CCX168 群で数値的に低かった。

84 日間の治療期における治験薬のプレドニゾンの投与量の中央値及びすべてのグルココルチコイドの総投与量の中央値は、3 投与群すべてにおいて同程度であった。シクロホスファミドを投与された被験者は少なかった。リツキシマブ層の被験者に投与されたリツキシマブの総投与量の中央値は、両 CCX168 群とプラセボ群で同程度であった。

本試験では、グルココルチコイドの救済治療を受けた被験者はいなかった。リツキシマブ投与のためのグルココルチコイドの前投薬以外では、CCX168 10 mg 群の 1 例及び CCX168 30 mg 群の 2 例が、84 日間の治療期に併用薬として治験薬以外のグルココルチコイドを使用した。

ITT Population において、ベースライン時に PR3-ANCA 陽性であった CCX168 10 mg 群の 3/7 例、CCX168 30 mg 群の 6/9 例及びプラセボ群の 3/7 例が、Day 85 に PR3-ANCA 陰性となった。ベースライン時に MPO-ANCA 陽性であった CCX168 10 mg 群の 2/7 例、CCX168 30 mg 群の

2/9 例及びプラセボ群の 1/6 例が、Day 85 に MPO-ANCA 陰性となった。

84 日間（12 週間）の追跡調査期では、CCX168 の投与中止後の速やかな再燃のエビデンスは認められず、3 投与群で同様の転帰を示した。

2.7.6.8.2.4 安全性

2.7.6.8.2.4.1 治療期（84 日間）の安全性の結果

TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE の発現状況を、表 2.7.6.8.2.4.1-1 及び表 2.7.6.8.2.4.1-2 に示した。

ANCA 関連血管炎患者は一般に、血管床の臓器虚血による血管合併症、グルココルチコイド、シクロホスファミド、リツキシマブなどの強力な免疫抑制薬の合併症（特に感染性合併症）のため、非常に重篤である。全般的に、有害事象の発現頻度又は重症度に投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかったが、いずれの投与群も ANCA 関連血管炎患者に典型的な様々な有害事象が認められた。

本試験では、CCX168 はおおむね良好な忍容性及び安全性を示した。試験期間中に死亡は認められなかった。生命を脅かす TEAE は All CCX168 群の 2 例に発現した。CCX168 10 mg 群の 1 例には、治療期に生命を脅かす好中球減少症（治験薬とおそらく関連なし、リツキシマブと関連があるかもしれない）が発現した。CCX168 30 mg 群の 1 例には、治療期に生命を脅かす敗血症（治験薬と関連があるかもしれない）が発現した。本被験者は、2 回目の敗血症の発現時（追跡調査期）に胆管の狭窄が認められ、これが 2 件の敗血症を引き起こしたと考えられた。胆管へのステント留置により、速やかに回復した。

治療期に 1 件以上の TEAE が報告された被験者は 39 例であり、All CCX168 群の 26 例（89.7%）（CCX168 10 mg 群 11 例（84.6%）、CCX168 30 mg 群 15 例（93.8%））及びプラセボ群 13 例（100.0%）であった。治療期に All CCX168 群で高頻度に報告された PT 別の TEAE は、高血圧（6 例（20.7%））、末梢性浮腫（4 例（13.8%））、斑状出血、悪心、注入に伴う反応及び不眠症（各 3 例（10.3%））であった。治療期にプラセボ群で高頻度に報告された PT 別の TEAE は、高血圧（4 例（30.8%））、疲労（3 例（23.1%））、痂皮、体重増加、頭痛、転倒、鼻出血及び副鼻腔不快感（各 2 例（15.4%））であった。

治療期に治験薬と関連する可能性があると判断された TEAE が 1 件以上報告された被験者は、All CCX168 群の 9 例（31.0%）（CCX168 10 mg 群 5 例（38.5%）、CCX168 30 mg 群 4 例（25.0%））及びプラセボ群 5 例（38.5%）であった。治療期に All CCX168 群で最も高頻度に報告された治験薬と関連する可能性があると報告された PT 別の TEAE は、疲労（2 例（6.9%））であった。治療期にプラセボ群で 2 例以上に発現した治験薬と関連する可能性があると報告された PT 別の TEAE はなかった。

治療期における TEAE の最大重症度は、全投与群を通じてほとんどの被験者で軽度又は中等度であった（73.8%）。治療期に高度の TEAE が 1 件以上報告された被験者は、All CCX168 群で 4 例（13.8%）（CCX168 10 mg 群 2 例（15.4%）、CCX168 30 mg 群 2 例（12.5%））及びプラセボ群 2 例（15.4%）であった。CCX168 10 mg 群では、被験者 [redacted] に高度の不眠症が Day 1 に発現し、治験薬及びリツキシマブとはおそらく関連なし、プレドニゾンとは関連があるかもしれないと判断された（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。蜂巣炎の既

往歴がある被験者 [redacted] では、高度のブドウ球菌性蜂巣炎が Day 14 に発現し、治験薬、プレドニゾン及びリツキシマブとはおそらく関連なしと判断された（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。高度の四肢膿瘍及び直腸周囲膿瘍が Day 43 に発現し、いずれも治験薬、プレドニゾン及び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（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。高度の疼痛が Day 43 に発現し、治験薬、プレドニゾン及びリツキシマブとはおそらく関連なしと判断された（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。うつ病及び末梢性感覚ニューロパチーが Day 29 に発現し、いずれも治験薬、プレドニゾン及びリツキシマブとはおそらく関連なしと判断された（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。CCX168 30 mg 群では、被験者 [redacted] に 2 件の高度の心房細動が Day 2 及び Day 15 に発現し、いずれも治験薬、プレドニゾン及びリツキシマブとは関連があるかもしれないと評価された（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。被験者 [redacted] では、高度のアラニントランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が Day 64 に発現し、いずれも治験薬及びプレドニゾンとはおそらく関連なしと判断された（リツキシマブ、シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。本被験者の Day 64 の ALT は 294 U/L（基準値：7～52 U/L）、AST は 210 U/L（基準値：12～39 U/L）であったが、Day 70 の ALT は 67 U/L、AST は 23 U/L、Day 85 の ALT は 24 U/L、AST は 18 U/L であり、基準値内に低下した。プラセボ群では、被験者 [redacted] に高度のメトヘモグロビン血症が Day 23 に発現し、治験薬、プレドニゾン及びリツキシマブとはおそらく関連なしと判断された（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず。本事象は治験担当医師により *Pneumoxystis jirovecii* 予防のため使用したダプソンと関連あるかもしれないと判断された）。被験者 [redacted] には高度の壊疽が Day 63 に発現し、治験薬及びプレドニゾンとはおそらく関連なし、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（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。

治療期に 1 件以上の重篤な TEAE が報告された被験者は 7 例であり、All CCX168 群で 5 例（17.2%）（CCX168 10 mg 群 2 例（15.4%）、CCX168 30 mg 群 3 例（18.8%））及びプラセボ群 2 例（15.4%）であった。CCX168 10 mg 群では、被験者 [redacted] に重篤な好中球減少症が発現し、治験薬及びプレドニゾンとはおそらく関連なし、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（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。被験者 [redacted] には、重篤なブドウ球菌性蜂巣炎が発現し、治験薬、プレドニゾン及びリツキシマブとはおそらく関連なしと判断された（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。また、重篤な四肢膿瘍及び直腸周囲膿瘍が発現し、いずれも治験薬、プレドニゾン及び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（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。CCX168 30 mg 群では、被験者 [redacted] に 2 件の心房細動が発現し、治験薬、プレドニゾン及び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（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。胆道狭窄の既往歴がある被験者 [redacted] には、重篤な敗血症が発現し、治験薬、プレドニゾン及びシクロスポリンとは関連があるかもしれないと判断された（リツキシマブ及びアザチオプリンは該当せず）。本被験者は、2 回目の敗血症の発現時（追跡調査期）に胆管の狭窄が認められ、これが 2 件の敗血症を引き起こしたと考えられた。被験者 [redacted] には、重篤な尿路感染が発現し、治験薬、プレドニゾン及びシクロスポリンとは関連があるか

もしれないと判断された（リツキシマブ及びアザチオプリンは該当せず)。プラセボ群では、被験者 [redacted] に重篤なメトヘモグロビン血症が発現し、治験薬、プレドニゾン及びリツキシマブとはおそらく関連なしと判断された（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず。本事象は治験担当医師により *Pneumoxystis jirovecii* 予防のため使用したダプソンと関連があるかもしれないと判断された)。被験者 [redacted] には、重篤な壊疽が発現し、治験薬及びプレドニゾンとはおそらく関連なし、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（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず)。

治療期にグルココルチコイドの使用に関連する可能性がある TEAE が 1 件以上報告された被験者は、All CCX168 群で 18 例（62.1%）（CCX168 10 mg 群 7 例（53.8%)、CCX168 30 mg 群 11 例（68.8%)）及びプラセボ群 5 例（38.5%）であった。

治療期に感染症の SOC の TEAE が 1 件以上報告された被験者は 9 例であり、All CCX168 群 7 例（24.1%）（CCX168 10 mg 群 2 例（15.4%)、CCX168 30 mg 群 5 例（31.3%)）及びプラセボ群 2 例（15.4%）であった。治療期に、All CCX168 群又はプラセボ群のいずれかで 2 例以上に発現した PT 別の感染症は認められなかった。

計 6 例の被験者が TEAE により治験薬の投与を中止した。その内訳は、CCX168 10 mg 群 1 例（重篤な四肢膿瘍及び直腸周囲膿瘍 1 例)、CCX168 30 mg 群 3 例（重篤な心房細動 1 例、重篤な敗血症 1 例、非重篤な疼痛（両下肢及び腕の疼痛、腹痛及び左顎痛）1 例）及びプラセボ群 2 例（非重篤な斑状丘疹状皮疹 1 例、重篤な壊疽 1 例）であった。

すべての投与群で平均白血球数、好中球数及びリンパ球数がベースラインから Day 85 にかけて減少した。バイタルサインについて、プラセボ群と比較して CCX168 投与に伴う臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.8.2.4.1-1 TEAE の発現状況（治療期） – 第 II 相用量評価試験

Primary SOC, PT	Placebo + Standard of Care		CCX168 10 mg + Standard of Care		CCX168 30 mg + Standard of Care		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
N	13	---	13	---	16	---	29	---
Total	13	100.0	11	84.6	15	93.8	26	89.7
一般・全身障害および投与部位の状態	3	23.1	4	30.8	7	43.8	11	37.9
末梢性浮腫	0	0.0	1	7.7	3	18.8	4	13.8
疲労	3	23.1	1	7.7	1	6.3	2	6.9
疼痛	0	0.0	1	7.7	1	6.3	2	6.9
胸痛	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
インフルエンザ様疾患	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
末梢腫脹	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
口渇	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
血管穿刺部位内出血	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位血腫	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	4	30.8	3	23.1	6	37.5	9	31.0
斑状出血	1	7.7	1	7.7	2	12.5	3	10.3
水疱	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
皮膚炎	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
寝汗	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
点状出血	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
全身性そう痒症	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
紅斑性皮疹	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
そう痒性皮疹	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
ざ瘡	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乾性壊疽	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乾癬	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
痂皮	2	15.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
線状出血	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	1	7.7	4	30.8	4	25.0	8	27.6
悪心	1	7.7	2	15.4	1	6.3	3	10.3
上腹部痛	0	0.0	1	7.7	1	6.3	2	6.9
下痢	0	0.0	0	0.0	2	12.5	2	6.9
放屁	0	0.0	0	0.0	2	12.5	2	6.9
嘔吐	0	0.0	1	7.7	1	6.3	2	6.9
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
腹痛	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
腹部圧痛	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
口内乾燥	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
消化不良	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
口の感覚鈍麻	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
血管障害	5	38.5	3	23.1	5	31.3	8	27.6
高血圧	4	30.8	2	15.4	4	25.0	6	20.7
ほてり	0	0.0	1	7.7	1	6.3	2	6.9
起立性低血圧	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
四肢壊死	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	15.4	2	15.4	5	31.3	7	24.1
四肢膿瘍	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
気管支炎	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
カンジダ感染	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
皮膚真菌感染	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4

Primary SOC, PT	Placebo + Standard of Care		CCX168 10 mg + Standard of Care		CCX168 30 mg + Standard of Care		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
せつ	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
鼻咽頭炎	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
直腸周囲膿瘍	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
敗血症	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
上気道感染	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
尿路感染	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
ウイルス性上気道感染	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
蜂巣炎	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
壊疽	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	4	30.8	3	23.1	4	25.0	7	24.1
血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	2	12.5	2	6.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
アミラーゼ増加	1	7.7	1	7.7	0	0.0	1	3.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
血中コレステロール増加	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
フィブリン D ダイマー増加	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
リンパ球数減少	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
ビタミン D 減少	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
体重減少	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
リパーゼ増加	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体重増加	2	15.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	5	38.5	1	7.7	6	37.5	7	24.1
関節痛	0	0.0	0	0.0	2	12.5	2	6.9
背部痛	1	7.7	0	0.0	2	12.5	2	6.9
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	2	12.5	2	6.9
筋骨格痛	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
ミオパチー	1	7.7	0	0.0	1	6.3	1	3.4
変形性関節症	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
四肢痛	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
関節炎	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
滑液包炎	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	5	38.5	3	23.1	3	18.8	6	20.7
浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	2	12.5	2	6.9
頭痛	2	15.4	0	0.0	2	12.5	2	6.9
運動失調	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
ジストニア	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
嗜眠	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
錯感覚	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
末梢性感覚ニューロパチー	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
失神	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
腰髄神経根障害	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
振戦	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	3	23.1	3	23.1	2	12.5	5	17.2
注入に伴う反応	0	0.0	2	15.4	1	6.3	3	10.3
挫傷	0	0.0	1	7.7	1	6.3	2	6.9
転倒	2	15.4	1	7.7	1	6.3	2	6.9

	Placebo + Standard of Care		CCX168 10 mg + Standard of Care		CCX168 30 mg + Standard of Care		All CCX168	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
恥骨骨折	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚損傷	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	1	7.7	3	23.1	2	12.5	5	17.2
不眠症	0	0.0	1	7.7	2	12.5	3	10.3
精神緩慢	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
うつ病	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
軽躁	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
錯乱状態	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	38.5	1	7.7	4	25.0	5	17.2
口腔咽頭痛	1	7.7	0	0.0	2	12.5	2	6.9
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
しゃっくり	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
鼻粘膜障害	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
ラ音	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
鼻漏	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
咽喉絞扼感	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
喘鳴	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
咳嗽	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻出血	2	15.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻潰瘍	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔不快感	2	15.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	0	0.0	0	0.0	4	25.0	4	13.8
頻脈	0	0.0	0	0.0	2	12.5	2	6.9
心房細動	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
拘束性心筋症	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
眼障害	1	7.7	1	7.7	3	18.8	4	13.8
強膜炎	0	0.0	1	7.7	1	6.3	2	6.9
眼充血	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
眼窩周囲浮腫	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
結膜出血	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	2	15.4	1	7.7	1	6.3	2	6.9
好中球減少症	0	0.0	1	7.7	1	6.3	2	6.9
内出血発生の増加傾向	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
メトヘモグロビン血症	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	1	7.7	1	6.3	2	6.9
耳垢栓塞	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
腎および尿路障害	1	7.7	1	7.7	1	6.3	2	6.9
血尿	1	7.7	1	7.7	0	0.0	1	3.4
尿閉	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
内分泌障害	1	7.7	0	0.0	1	6.3	1	3.4
クッシング様症状	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
甲状腺機能低下症	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	1	7.7	1	7.7	0	0.0	1	3.4
脱水	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
低血糖症	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0

（Source: 5.3.5.1.2, Table 14.3.1.3）

表 2.7.6.8.2.4.1-2 因果関係が否定できない TEAE の発現状況（治療期） – 第 II 相用量評価試験

Primary SOC, PT	Placebo + Standard of Care		CCX168 10 mg + Standard of Care		CCX168 30 mg + Standard of Care		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
N	13	---	13	---	16	---	29	---
Total	5	38.5	5	38.5	4	25.0	9	31.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	2	15.4	1	6.3	3	10.3
末梢性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
疲労	0	0.0	1	7.7	1	6.3	2	6.9
疼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢腫脹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口渇	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
血管穿刺部位内出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	15.4	1	7.7	0	0.0	1	3.4
斑状出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
水疱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
寝汗	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
点状出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
全身性そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
ざ瘡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乾性壊疽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乾癬	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
痂皮	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
線状出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	0	0.0	1	7.7	2	12.5	3	10.3
悪心	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
下痢	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
放屁	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部圧痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
消化不良	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口の感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
高血圧	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
ほてり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢壊死	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	1	7.7	1	7.7	3	18.8	4	13.8
四肢膿瘍	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Primary SOC, PT	Placebo + Standard of Care		CCX168 10 mg + Standard of Care		CCX168 30 mg + Standard of Care		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
皮膚真菌感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
せつ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
直腸周囲膿瘍	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
敗血症	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
上気道感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿路感染	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
ウイルス性上気道感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
壊疽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	2	15.4	1	7.7	0	0.0	1	3.4
血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アミラーゼ増加	1	7.7	1	7.7	0	0.0	1	3.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
フィブリン D ダイマー増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ビタミン D 減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体重減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
リパーゼ増加	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体重増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
関節痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ミオパチー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
四肢痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
滑液包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋力低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	0	0.0	1	7.7	1	6.3	2	6.9
浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
運動失調	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
ジストニア	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嗜眠	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
錯感覚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
失神	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
腰髄神経根障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
振戦	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
注入に伴う反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
挫傷	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4

Primary SOC, PT	Placebo + Standard of Care		CCX168 10 mg + Standard of Care		CCX168 30 mg + Standard of Care		All CCX168	
	n	%	n	%	n	%	n	%
転倒	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
恥骨骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚損傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
不眠症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神緩慢	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.4
うつ病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
軽躁	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
錯乱状態	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
しゃっくり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻粘膜障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ラ音	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻漏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽喉絞扼感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
喘鳴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻潰瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副鼻腔不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
頻脈	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心房細動	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
拘束性心筋症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
強膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼充血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼窩周囲浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内出血発生の増加傾向	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
メトヘモグロビン血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
耳垢栓塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	0	0.0	1	6.3	1	3.4
腎および尿路障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿閉	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クッシング様症状	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脱水	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低血糖症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

（Source: 5.3.5.1.2, Table 14.3.1.5.1）

2.7.6.8.2.4.2 全試験期間（168 日間）の安全性の結果

治療期終了後の追跡調査期において、CCX168 の投与に関連した安全性上の懸念に関するエビデンスは認められなかった。

全試験期間中に 1 件以上の TEAE が報告された被験者は 40 例であり、All CCX168 群 27 例（93.1%）（CCX168 10 mg 群 12 例（92.3%）、CCX168 30 mg 群 15 例（93.8%））及びプラセボ群

13 例（100.0%）であった。治験薬と関連があるかもしれないと判断された TEAE が 1 件以上報告された被験者は、All CCX168 群 9 例（31.0%）（CCX168 10 mg 群 5 例（38.5%）、CCX168 30 mg 群 4 例（25.0%））及びプラセボ群 5 例（38.5%）であった。

追跡調査期に、2 例の被験者に 1 件以上の高度の TEAE が発現した。CCX168 30 mg 群の胆管狭窄の既往歴がある被験者 [redacted] には、高度の重篤な敗血症が Day 115 に発現し、治験薬及びシクロホスファミドとはおそらく関連なしと判断されたが、プレドニゾンとは関連あるかもしれないと判断された（リツキシマブ及びアザチオプリンは該当せず）。本被験者は、2 回目の敗血症の発現時（追跡調査期）に胆管の狭窄が認められ、これが 2 件の敗血症を引き起こしたと考えられた。胆管へのステント留置により、速やかに回復した。CCX168 30 mg 群の被験者 [redacted] には、高度の重篤な急性腎不全が Day 128 に発現し、治験薬、プレドニゾン及びリツキシマブとはおそらく関連なしと判断された（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。

追跡調査期において、被験者 [redacted] 及び被験者 [redacted] 以外の CCX168 30 mg 群では、被験者 [redacted] に重篤な尿路感染が発現し、治験薬、プレドニゾン、リツキシマブ及びアザチオプリンとの因果関係はおそらく関連なしと判断された（シクロホスファミドは該当せず）。プラセボ群では、被験者 [redacted] に重篤な細気管支炎が発現し、治験薬及びプレドニゾンとの因果関係はおそらく関連なしと判断されたが、リツキシマブとの因果関係は関連あるかもしれないと判断された（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）。被験者 [redacted] には、重篤な腎結石症が発現し、治験薬、プレドニゾン又はリツキシマブ（シクロホスファミド及びアザチオプリンは該当せず）との因果関係はおそらく関連なしと判断された。追跡調査期にその他の重篤な TEAE は報告されなかった。

2.7.6.8.3 結論

CCX168 による治療はおおむね安全で忍容性が良好であり、本試験及び第 II 相比較試験の結果から、ANCA 関連血管炎患者に対する CCX168 治療の意義が示唆された。

2.7.6.9 第 III 相試験（CL010_168）

添付資料 5.3.5.1.3

2.7.6.9.1 試験方法

治験の標題：
A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCX168 (Avacopan) in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Treated Concomitantly with Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine

治験実施医療機関：計 239 施設。そのうち 143 施設（北米、欧州、オーストラリア、ニュージーランド及び日本）で被験者が 1 例以上無作為に割り付けられた。

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：2017 年 3 月 15 日（最初の被験者の同意取得日） 治験終了日：2019 年 11 月 1 日（最後の被験者の観察終了日）	第 III 相

目的：
主要目的
活動性の抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎患者を対象に、シクロホスファミド及びアザチオプリンの順次投与と併用した場合、又はリツキシマブと併用した場合における、CCX168 の寛解導入及び寛解維持に対する有効性を評価する。
副次目的
- Glucocorticoid Toxicity Index（GTI）に基づき、CCX168 群（CCX168+リツキシマブ又はシクロホスファミド/アザチオプリン）におけるグルココルチコイド誘発毒性について、プレドニゾン群（プレドニゾン+リツキシマブ又はシクロホスファミド/アザチオプリン）と比較評価する。
- 4 週時の寛解（Birmingham Vasculitis Activity Score（BVAS）=0）に基づき、CCX168 群における奏効の迅速性について、プレドニゾン群と比較評価する（グルココルチコイドの投与に関わらず評価する）。
- 有害事象の発現率、並びにバイタルサイン、身体的診察、臨床検査及び心電図の変化に基づき、CCX168 群における安全性について、プレドニゾン群と比較評価する。
- Short Form-36（SF-36） Version 2 及び EuroQOL-5D-5L（EQ-5D-5L）に基づき、CCX168 群における健康関連 QOL の変化について、プレドニゾン群と比較評価する。
- ベースライン時に活動性腎疾患を有する被験者の腎疾患パラメータ（推算糸球体ろ過率（eGFR）、アルブミン尿及び単球走化性蛋白-1（MCP-1）の尿中排泄など）の変化について、CCX168 群とプレドニゾン群を比較評価する。
- Vasculitis Damage Index（VDI）に基づき、CCX168 群における累積的な臓器損傷の変化について、プレドニゾン群と比較評価する。
- CCX168 群における血漿中及び尿中の薬力学マーカーの変化について、プレドニゾン群と比較評価する（実施した場合）。
- ANCA 関連血管炎患者を対象に CCX168 の薬物動態プロファイルを評価する（別途報告）。

治験方法：
試験デザインを図 2.7.6.9.1-1 に示した。
すべての適格基準を満たした ANCA 関連血管炎患者を登録した。
無作為化の前に、被験者を標準的な基礎治療（シクロホスファミド静注、シクロホスファミド経口投与又はリツキシマブ静注）、ANCA の種類（ミエロペルオキシダーゼ（MPO）又はプロテイナーゼ 3（PR3）陽性 ANCA 関連血管炎）、ANCA 関連血管炎の病期（新規診断又は再燃）に基づいて層別化した。層別化後、双方向応答技術システム及び最小化アルゴリズムを用いて被験者を無作為化し、以下の投与群のいずれかに 1:1 の比率で割り付けた。
- A 群（プレドニゾン群）：CCX168 プラセボ+シクロホスファミド/アザチオプリン又はリツキシマブ+高用量プレドニゾン
- B 群（CCX168 群）：CCX168+シクロホスファミド/アザチオプリン又はリツキシマブ+プレドニゾンプラセボ

本試験は、スクリーニング期、治療期及び追跡調査期で構成された。スクリーニング期は最長 2 週間、治療期は 52 週間（364 日間）、追跡調査期は 8 週間（56 日間）であった。すべての被験者は、スクリーニング期間中、Day 1、並びに 1、2、3、4、7、10、13、16、20、23、26、29、32、35、39、42、45、48、52（治療期の最終来院）及び 60 週時（追跡調査期）に治験実施医療機関を受診することとした。

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：計 300 例（各群 150 例）
解析時：計 330 例（プレドニゾン群 164 例、CCX168 群 166 例）

【被験者数の設定根拠】
プレドニゾン群における 26 週時に寛解を達成した被験者の割合は、ANCA 関連血管炎患者を対象としたプロスペクティブ試験におけるリツキシマブ群（64%）及びシクロホスファミド/アザチオプリン群（53%）の割合か

ら[1]、約 60%と推定された。CCX168 群とプレドニゾン群の差について、非劣性マージンは−20%、片側 α 水準は 0.025 と設定した。この非劣性マージンは、先行研究[1]と同様に、ANCA 関連血管炎を対象に実施された過去のすべての臨床試験及びメタアナリシスに基づき設定した。非劣性試験の検出力は、1 群 150 例（計 300 例）で 90%を超えると推定された。この被験者数は、プレドニゾン群の 26 週時の寛解率が 60%であれば、CCX168 群が約 18%上回る場合、優越性について 90%の検出力が得られると推定された。
プレドニゾン群における 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は、ANCA 関連血管炎患者を対象にリツキシマブとシクロホスファミド/アザチオプリンを比較した先行研究[2]で認められた割合から、約 45%と推定された。1 群あたりの症例数が 150 例（計 300 例）であることから、プレドニゾン群の 52 週時の寛解維持率が 45%であれば、CCX168 群が約 18%上回る場合、優越性について 85%の検出力が得られると推定された。

診断及び組入れ基準：
チャペルヒル・コンセンサス会議（CHCC）の定義に従い、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）又は顕微鏡的多発血管炎（MPA）の臨床診断を受けた患者。ANCA 関連血管炎と新たに診断を受けた又は ANCA 関連血管炎が再燃し、シクロホスファミド又はリツキシマブによる治療が必要とされる 18 歳以上の患者。許可された場合には青年期患者（12～17 歳）の登録を可能とした。BVAS の主要項目 1 個以上、主要項目以外の項目 3 個以上、又は蛋白尿及び血尿に関する腎臓項目 2 個以上のいずれかに該当する患者。eGFR が 15 mL/min/1.73m^2 以上（成人患者では MDRD 式、青年期患者では修正した Schwartz 式を使用した）の患者。

治験薬、用量及び投与方法：
CCX168 10 mg カプセル 3 個を 1 日 2 回経口投与する。

【用法・用量の設定根拠】
本試験の用法・用量は、健康被験者を対象とした 2 つの第 I 相試験、ANCA 関連血管炎を対象とした 2 つの第 II 相試験に基づいて設定された。これらの試験の用法・用量は以下のとおりである。
・海外第 I 相試験は、健康被験者 48 例を対象に 1 日用量として CCX168 1～100 mg の用量を検討した。反復投与期には、CCX168 1、3 及び 10 mg 1 日 1 回、並びに 30 及び 50 mg 1 日 2 回を 7 日間投与した。
・食事の影響評価試験では、健康被験者 16 例を対象に、CCX168 3～100 mg 1 日 2 回、7 日間投与した。
・第 II 相比較試験では、ANCA 関連血管炎患者 67 例を対象に、CCX168 30 mg 1 日 2 回、12 週間投与した。
・第 II 相用量評価試験では、ANCA 関連血管炎患者 42 例を対象に、CCX168 10 及び 30 mg 1 日 2 回、12 週間投与した。

これらの試験ではいずれの用法・用量も忍容性が確認され、食事の影響評価試験の CCX168 100 mg 1 日 2 回を下回る用量である CCX168 30 mg 1 日 2 回を本試験の用法・用量として選択した。
CCX168 30 mg 1 日 2 回投与により、血中好中球上の C5aR を 95%以上阻害するのに必要な血漿中 CCX168 濃度（トラフ値）が 1 日を通して維持される。海外第 I 相試験から得られた血液検体で実施された *ex vivo* 試験（C5a 誘発 CD11b アップレギュレーション試験及び C5a 誘発好中球走化性試験）の結果を踏まえると、C5aR を 1 日を通して持続的に 95%以上阻害することで、十分な薬理作用を発現すると考えた。
CCX168 30 mg 1 日 2 回投与は、第 II 相比較試験及び第 II 相用量評価試験において、有効性のエビデンスが示された。
経口プレドニゾン、静注シクロホスファミド、経口シクロホスファミド、静注リツキシマブ、経口アザチオプリン及び経口ミコフェノール酸の投与方法は、現行の標準治療に従った。

投与期間：
52 週間

対照薬、用量及び投与方法：
被験者の体重が 55 kg 以上の場合はプレドニゾン 60 mg/日、被験者の体重が 55 kg 未満の場合はプレドニゾン 45 mg/日を Day 1 から投与開始し、治験実施計画書に定めた投与計画に従って漸減する。体重が 37 kg 以下の青年期患者には、プレドニゾン 30 mg/日から開始した。
シクロホスファミド（経口又は静注）、アザチオプリン、ミコフェノール酸（必要な場合）、及びリツキシマブが治験実施医療機関から処方され、提供された。

評価基準：
<u>有効性の主要評価項目</u>
1. 26 週時に疾患の寛解を達成した被験者の割合
　26 週時の疾患の寛解は以下のように定義した。
　・外部審査委員会（AC）により判定された BVAS が 0 を達成すること
　・26 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していないこと
　・26 週時の前 4 週間に BVAS が 0 を超えていないこと（規定外で評価された場合）
2. 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合
　52 週時の寛解維持は以下のように定義した。
　・26 週時に疾患の寛解（定義は上述のとおり）を達成すること
　・52 週時に疾患の寛解（AC により判定された BVAS が 0、かつ 52 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していないことと定義）を達成すること
　・AC の判定により 26 週時から 52 週時の間に疾患の再燃が認められないこと

有効性の副次評価項目
1. ベースライン時から最初の 26 週間における Glucocorticoid Toxicity Index の変化量によって測定したグルココルチコイド誘発毒性
2. 4 週時の BVAS=0（被験者が本期間中にグルココルチコイドを投与されたかどうかにかかわらない。盲検化された AC による評価に基づく）
3. SF-36 の各ドメイン及びコンポーネントスコア並びに EQ-5D-5L の視覚的アナログ尺度（VAS）及び Index スコアによって測定した、ベースライン時から 52 週間の健康関連 QOL の変化量
4. 26 週時の寛解達成後に再燃した被験者の割合及び再燃までの期間。再燃は、26 週時の寛解（BVAS=0 かつ 26 週時の前 4 週間以内に ANCA 関連血管炎治療のためにグルココルチコイドを使用していない）を達成した後に、BVAS の主要項目 1 個以上、BVAS の主要項目以外の項目 3 個以上、又は連続 2 回の来院時に主要項目以外の項目 1 個若しくは 2 個に該当した場合と定義した。
5. ベースライン時に腎疾患を有する被験者（BVAS の腎臓項目に基づく）のベースライン時から 52 週間における eGFR の変化量
6. ベースライン時に腎疾患を有する被験者（BVAS の腎臓項目に基づく）のベースライン時から 52 週間における尿中アルブミン:クレアチニン比（UACR）の変化率
7. ベースライン時に腎疾患を有する被験者（BVAS の腎臓項目に基づく）のベースライン時から 52 週間における尿中 MCP-1 対クレアチニン比の変化率
8. ベースライン時から 52 週間（26 週時及び 52 週時）における VDI の変化量

安全性評価項目
有効性評価項目としたグルココルチコイド誘発毒性以外の安全性評価項目は、以下のとおりであった。
1. 試験治療下で発現した重篤な有害事象、有害事象、有害事象による中止の発現割合
2. 安全性検査項目のベースラインからの変化量及びベースラインからのシフト
3. バイタルサインのベースラインからの変化量
4. ベースラインからの臨床的に問題となる心電図の変化の発生割合
5. 治験担当医師の判定による有害事象と CCX168／プラセボ、グルココルチコイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、並びにアザチオプリン又はミコフェノール酸との関連
6. 特に注目すべき有害事象（感染、肝機能検査値異常、白血球数減少及び過敏症）

身体検査時に新たに認められた所見又は悪化した所見はすべて有害事象として記録し、必要に応じて BVAS、VDI 及び Glucocorticoid Toxicity Index にも記録した。

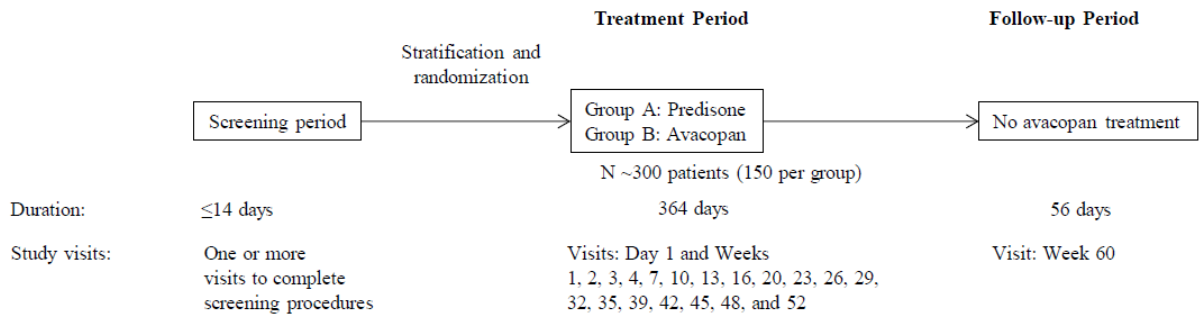
統計手法：
全般事項
投与群別に記述的に要約した。連続変数については、被験者数、平均値、中央値、範囲、標準偏差（SD）、平均値の標準誤差を算出した。UACR、尿中 MCP-1：クレアチニン比、並びにその他の正規分布していないデータについては、幾何平均値を算出した。カテゴリー変数は頻度及びパーセンテージを示した。
主要解析は、無作為化されたすべての被験者が少なくとも 52 週時の来院を完了した時点で実施した。主要解析のためのデータベースロックは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した。その後、60 週時の追加解析の結果を要約した。追加解析のためのデータベースロックは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した。追跡調査期のデータについては、正式な統計的検定を実施しなかった。

有効性の主要評価項目の解析
有効性の主要評価項目は、26 週時に寛解を達成した被験者の割合及び 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合とした。有効性の主たる解析対象集団は Intent-to-Treat（ITT）Population とした。有効性の主要評価項目について、CCX168 群のプレドニゾン群に対する非劣性を、片側検定（又は片側信頼区間）及び非劣性マージン−0.20 により検証した。また、全体の第一種の過誤を制御するための手順を用いることで、有効性の主要評価項目について、プレドニゾン群と比較した CCX168 群の優越性を検証することも可能であった。2 つの主要評価項目と非劣性及び優越性の 2 つの検定の多重比較を調整するため、有効性の主要評価項目については、プレドニゾン群と比較した CCX168 群の非劣性及び優越性の多重仮説検定を考慮した階層的手法を用いた。全体の第一種の過誤を管理するために用いた α 水準及び検定手順については、統計解析計画書に詳細に記載されている。有効性の主要評価項目の非劣性検定とそれに続く優越性検定の両検定を考慮した、全体的な第一種の過誤の目標レベルは 5%以内であった。
有効性の主要評価項目の層別解析の非劣性及び優越性の検定には、要約スコア推定 [3)]を用いた。層別因子は、無作為化の層別化で用いた因子と同じで、標準的な基礎治療（リツキシマブ又はシクロホスファミド）、ANCA の種類（MPO 又は PR3 陽性）、ANCA 関連血管炎の病期（新規診断又は再燃）とした。CCX168 群とプレドニゾン群の寛解率の差の要約スコア推定値を、inverse-variance stratum weight と Miettinen-Nurminen（スコア）信頼限界を用いて、寛解率の差の信頼限界を、26 週時の寛解率と 52 週時の寛解維持率について算出した。感度分析及び部分集団解析も実施した。

有効性の副次評価項目の解析
・13 週時と 26 週時の GTI Cumulative Worsening Score（GTI-CWS）と GTI Aggregate Improvement Score

（GTI-AIS）の主要解析を、反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて ITT Population を対象に行った。GTI-CWS 及び GTI-AIS のモデルには、投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び層別因子を共変量として組み込んだ。モデルからの線形対比を用いて、13 週時と 26 週時の群間差をそれぞれ検定した。
・4 週時に BVAS=0 を達成した被験者の割合は、主要評価項目と同様に解析した。
・SF-36 の身体的コンポーネントスコア、精神的コンポーネントスコア、8 つのドメイン、並びに EQ-5D-5L の VAS 及び Index スコアのベースラインから 52 週間の変化について、ITT Population を対象に、投与群、時点、投与群と時点の交互作用及び無作為化の層を因子、ベースラインを共変量とした MMRM を用いて解析した。
・26 週時に寛解を達成した後に再燃を認めた被験者の割合を要約した。BVAS=0 を達成した後の試験中のいずれかの時点で再燃を認めた被験者の割合も評価した。
・eGFR（BVAS に基づきベースライン時に腎病変を有する被験者）のベースラインから 52 週間の変化量について、SF-36 及び EQ-5D-5L の解析同様に、ITT Population を対象として MMRM を用いて実施した。ベースラインの eGFR（<30、30～59、>59 mL/min/1.73m^2）に基づく eGFR のベースラインから 52 週間の変化量についても評価した。
・UACR（ベースライン時に腎病変及びアルブミン尿を有する被験者）のベースラインから 52 週間の変化率について、eGFR の解析同様に、ITT Population を対象として MMRM を用いて解析した。データの歪度を緩和するため、MMRM 解析を実施する前に UACR を自然対数変換した。ベースラインから 52 週時までの変化量の対数について、CCX168 群とプレドニゾン群の差の最小二乗平均値を逆変換し、対照群の UACR からのベースラインで調整した減少率の推定値を求めた。尿中 MCP-1：クレアチニン比も同様に解析した。
・VDI のベースラインから 52 週間の変化について、GTI の解析同様に、ITT Population を対象として解析したが、ベースラインの VDI スコアもモデルに組み込んだ。

<u>安全性解析</u>
治験薬の曝露（投与期間、総投与量、1 日平均投与量）及び服薬遵守状況について、投与群別に要約し、一覧表に示した。グルココルチコイドの曝露（治験薬のプレドニゾン、治験薬以外のグルココルチコイド）についても同様に要約した。
ANCA 関連血管炎に対する免疫抑制剤治療（治験実施計画書に規定した使用を除く）を投与群別に要約し、一覧に示した。
有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA version 19.1）を用いてコード化した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、並びに PT 別に要約し、頻度の高い順に示した。治験治験担当医師が、治験薬、グルココルチコイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、アザチオプリン又はミコフェノール酸と関連があるかもしれないと判断した TEAE、最大重症度別の TEAE、試験治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE）、治験薬との因果関係が否定できない TESAE、試験治療中止に至った TESAE について、SOC 及び PT 別に同様に要約した。有害事象は投与群別に一覧に示した。一覧には、発現日及び消失日（日付及び初回投与からの日数）、期間、重症度、重篤度、治験担当医師による治験薬、グルココルチコイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、アザチオプリン又はミコフェノール酸との因果関係、実施した処置、転帰など入手可能なすべての関心情報を含めた。試験治療下で発現した死亡、TESAE、試験治療中止に至った TESAE 及び TEAE、試験中止に至った TESAE 及び TEAE、並びに注目すべき TEAE（感染、肝機能検査値異常、白血球数減少及び過敏症）については、別の一覧表に示した。
感染、重篤な感染、重度の感染（グレード 3）、生命を脅かす感染（グレード 4）、致死的な感染、並びに試験中止に至った感染を発現した被験者の割合を投与群別に要約した。感染は、感染症および寄生虫症の SOC に含まれる事象とした。
肝機能検査値異常に関連すると考えられる有害事象を発現した被験者割合を投与群別に要約した。該当する PT は、データベースロック前に特定した。
白血球数減少、顆粒球の絶対数、好中球数、リンパ球数減少に関連する有害事象を発現した被験者の割合を投与群別に要約した。該当する PT は、データベースロック前に特定した。
過敏症に関連する有害事象を発現した被験者の割合を投与群別に要約した。該当する PT は、過敏症の MedDRA 標準検索式（SMQ）に基づいた。
臨床検査値の測定値及びベースラインからの変化量について、集中測定の結果を時点ごとに要約した。ベースラインからその後の時点へのシフト表を作成した。臨床検査値、投与群、時点ごとに、臨床検査値が異常値を示した例数と割合を要約した。
集中測定により ALT、AST、総ビリルビンが上昇した被験者の割合を、有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5 版に規定された重症度別、投与群別に要約した。これらの検査項目についても、集中測定結果に基づき、試験期間中のベースラインから最大 CTCAE グレードへのシフトを示した。CPK 上昇、好中球数減少、リンパ球数減少、白血球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少を認めた被験者の割合については、投与群別、CTCAE グレード別に同様に要約した。これらの検査項目についても、試験期間中のベースラインから最大 CTCAE グレードへのシフトを示した。被験者ごとのデータを一覧に示した。
バイタルサイン、体重及び BMI の測定値及びベースラインからの変化量を一覧に示し、時点及び投与群ごとに要約した。
身体検査で新たに認められた所見又は悪化した所見は有害事象として記録し、必要に応じて BVAS、VDI 及び GTI にも記録した。



(Source: 5.3.5.1.3, Figure 1)

図 2.7.6.9.1-1　　試験デザイン – 第 III 相試験

2.7.6.9.2 試験結果

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.9.2.1-1 に示した。

スクリーニングを受けた 386 例のうち、331 例が本試験に登録され、いずれかの治療に無作為化された。スクリーニング脱落理由は、選択／除外基準を満たさないこと、被験者による中止、有害事象及びその他の理由であった。プレドニゾン群には 165 例が、CCX168 群には 166 例が無作為に割り付けられた。プレドニゾン群では 164 例が治験薬を 1 回以上投与され、CCX168 群では全例が治験薬を投与された。治験薬を投与されなかった 1 例（被験者 [redacted]）は、腎生検の結果から血管炎と明確に診断されなかったため、治験担当医師の再考により治験を中止した。30 例（9.1%）が試験を中止し、72 例（21.8%）が試験治療を中止した。試験中止及び試験治療中止は、両投与群で同程度に認められた。

表 2.7.6.9.2.1-1　被験者の内訳 – 第 III 相試験

Category	Prednisone n (%)	Avacopan n (%)	Total n (%)
Screened			386
Failed screening			55
Does not meet inclusion or exclusion criteria			41 (10.6)
Withdrawal by Subject			7 (1.8)
Adverse event			2 (0.5)
Other			5 (1.3)
Randomized	165 (100)	166 (100)	331 (100)
Safety Population[a]	164 (99.4)	166 (100)	330 (99.7)
Intent-to-Treat Population[b]	164 (99.4)	166 (100)	330 (99.7)
Per Protocol Population[c]	161 (97.6)	162 (97.6)	323 (97.6)
Completed Week 26	154 (93.3)	155 (93.4)	309 (93.4)
Completed Week 52	152 (92.1)	151 (91.0)	303 (91.5)
Completed Week 60	150 (90.9)	151 (91.0)	301 (90.9)
Early discontinuation of study treatment (avacopan/placebo)	35 (21.2)	37 (22.3)	72 (21.8)
Sponsor decision	0	2 (1.2)	2 (0.6)
Withdrawal by parent/guardian	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Adverse event	29 (17.6)	26 (15.7)	55 (16.6)
Investigator decision	4 (2.4)	4 (2.4)	8 (2.4)
Other	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Early withdrawal from study[d]	15 (9.1)	15 (9.0)	30 (9.1)
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by parent/guardian	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Withdrawal by subject	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
Lost to follow-up	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
Adverse event	6 (3.6)	3 (1.8)	9 (2.7)
Investigator decision	4 (2.4)	3 (1.8)	7 (2.1)
Other	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Early withdrawal from study (prior to Week 52)	13 (7.9)	15 (9.0)	28 (8.5)
Sponsor decision	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Withdrawal by Subject	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
Lost to follow-up	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Adverse event	6 (3.6)	3 (1.8)	9 (2.7)
Investigator decision	4 (2.4)	3 (1.8)	7 (2.1)
Other	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Death	4 (2.4)	2 (1.2)	6 (1.8)

Note: Percentage of screen failures was based on the total number of subjects screened. Percentages of Safety Population, Per Protocol Population and subjects completed and early withdrawals were based on the number of subjects randomized.
a The Safety Population includes all subjects who were randomized and received at least one dose of study drug.
b The ITT Population includes all subjects who were randomized and received at least one dose of study drug.
c The Per Protocol Population includes all subjects who did not have major protocol deviations in inclusion/exclusion criteria, or missing Week 26 or Week 52 BVAS assessments.
d “Early withdrawal from study” includes the 8-week follow-up period.
（Source: 5.3.5.1.3, Table 5）

2.7.6.9.2.2 被験者背景

無作為された被験者の背景を表 2.7.6.9.2.2-1 に示した。

被験者背景は両投与群で全体的によくバランスがとれていた。平均年齢は 60.9 歳であった。12～17 歳の被験者が 3 例（0.9%）登録され、51～75 歳の被験者が 224 例（67.7%）と大多数を占めた。女性と比較して男性が多かった。ほとんどの被験者は白人であった。登録地域別では欧州が 70.1%と多く、北米が 18.1%、日本が 6.3%であった。国別では、ドイツ 16.3%、米国 14.2%、フランス 12.1%、英国 12.1%で被験者が多く登録された。

表 2.7.6.9.2.2-1　被験者背景 – 第 III 相試験

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
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)
Age at diagnosis of ANCA-associated Vasculitis			
n	165	166	331
Mean (SD)	59.4 (15.15)	59.8 (15.60)	59.6 (15.36)
Median	61.1	63.2	62.3
Minimum, Maximum	13, 88	8, 84	8, 88
Gender, n (%)			
Male	89 (53.9)	98 (59.0)	187 (56.5)
Female	76 (46.1)	68 (41.0)	144 (43.5)
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)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	5 (3.0)	7 (4.2)	12 (3.6)
Not Hispanic or Latino	158 (95.8)	151 (91.0)	309 (93.4)
Unknown	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
Not Reported	1 (0.6)	7 (4.2)	8 (2.4)
Country, n (%)			
Australia	4 (2.4)	10 (6.0)	14 (4.2)
Austria	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (1.8)
Belgium	4 (2.4)	6 (3.6)	10 (3.0)
Canada	5 (3.0)	8 (4.8)	13 (3.9)
Czech Republic	7 (4.2)	2 (1.2)	9 (2.7)
Denmark	10 (6.1)	6 (3.6)	16 (4.8)
France	18 (10.9)	22 (13.3)	40 (12.1)
Germany	32 (19.4)	22 (13.3)	54 (16.3)
Italy	2 (1.2)	9 (5.4)	11 (3.3)
Japan	10 (6.1)	11 (6.6)	21 (6.3)
Netherlands	5 (3.0)	1 (0.6)	6 (1.8)
New Zealand	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (1.2)
Republic of Ireland	4 (2.4)	4 (2.4)	8 (2.4)
Spain	7 (4.2)	8 (4.8)	15 (4.5)
Sweden	2 (1.2)	5 (3.0)	7 (2.1)
Switzerland	6 (3.6)	4 (2.4)	10 (3.0)
United Kingdom	23 (13.9)	17 (10.2)	40 (12.1)
United States of America	21 (12.7)	26 (15.7)	47 (14.2)
Geographic Region, n (%)			
North America	26 (15.8)	34 (20.5)	60 (18.1)
Europe and Rest of World excluding Japan	129 (78.2)	121 (72.9)	250 (75.5)
Europe	123 (74.5)	109 (65.7)	232 (70.1)
Japan	10 (6.1)	11 (6.6)	21 (6.3)

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; N=number of subjects randomized to treatment group in the All Randomized Population; n=number of subjects in specified category; %=100*n/N
（Source: 5.3.5.1.3, Table 7）

ITT Population のベースライン特性を表 2.7.6.9.2.2-2 に示した。

ITT Population における主なベースライン特性は両投与群でよくバランスがとれていた。本試験に登録された被験者の大多数は、ANCA 関連血管炎と新規診断されており、罹病期間の中央値は 0.2 ヵ月であった。MPA と比較して GPA の割合が高かった。大多数の被験者は MPO-ANCA 陽性であり、リツキシマブ静注による標準治療を受けていた。ANCA 関連血管炎により最も影響を受けている臓器系は、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。

表 2.7.6.9.2.2-2　ベースライン特性 – 第 III 相試験

Baseline Characteristic Statistic	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Total (N=330)
ANCA-associated vasculitis Status, n (7%)			
Newly diagnosed	114 (69.5)	115 (69.3)	229 (69.4)
Relapsed	50 (30.5)	51 (30.7)	101 (30.6)
ANCA Positivity, n (%)			
PR3	70 (42.7)	72 (43.4)	142 (43.0)
MPO	94 (57.3)	94 (56.6)	188 (57.0)
Standard of Care Treatment, n (%)			
Rituximab	107 (65.2)	107 (64.5)	214 (64.8)
IV Cyclophosphamide	51 (31.1)	51 (30.7)	102 (30.9)
Oral Cyclophosphamide	6 (3.7)	8 (4.8)	14 (4.2)
IV or Oral Cyclophosphamide	57 (34.8)	59 (35.5)	116 (35.2)
Type of ANCA-associated vasculitis, n (%)			
Granulomatosis with polyangiitis (GPA)	90 (54.9)	91 (54.8)	181 (54.8)
Microscopic polyangiitis (MPA)	74 (45.1)	75 (45.2)	149 (45.2)
Duration of ANCA-Associated Vasculitis (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
BVAS Entry Criteria[a], n (%)			
One or more major item	102 (62.2)	104 (62.7)	206 (62.4)
Three or more minor items	142 (86.6)	146 (88.0)	288 (87.3)
Two renal items of proteinuria and hematuria	57 (34.8)	60 (36.1)	117 (35.5)
BVAS Components[a], n (%)			
General	114 (69.5)	111 (66.9)	225 (68.2)
Cutaneous	23 (14.0)	24 (14.5)	47 (14.2)
Mucous Membranes/Eyes	40 (24.4)	26 (15.7)	66 (20.0)
Ear Nose and Throat	69 (42.1)	75 (45.2)	144 (43.6)
Chest	71 (43.3)	71 (42.8)	142 (43.0)
Cardiovascular	3 (1.8)	6 (3.6)	9 (2.7)
Abdominal	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (1.5)
Renal + Other (RBC Casts and/or Glomerulonephritis)	134 (81.7)	134 (80.7)	268 (81.2)
Nervous System	31 (18.9)	38 (22.9)	69 (20.9)
Body Weight (kg)			
N	164	166	130
Mean (SD)	77.71 (19.335)	76.43 (20.254)	77.07 (19.783)
Median	76.10	74.10	75.10
Minimum, Maximum	41.9, 133.6	40.3, 138.0	40.3, 138.0
BMI (kg/m2)			
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
BVAS Score			
N	164	166	330
Mean (SD)	16.2 (5.69)	16.3 (5.87)	16.2 (5.77)
Median	15.5	15.0	15.0
Minimum, Maximum	5, 33	5, 37	5, 37
VDI Score			
N	163	165	328
Mean (SD)	0.7 (1.39)	0.7 (1.54)	0.7 (1.47)
Median	0	0	0
Minimum, Maximum	0, 8	0, 9	0, 9

ANCA=anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody; BMI=Body Mass Index; BVAS=Birmingham Vasculitis Activity Score; ITT=intent to treat; IV=intravenous; MPO=myeloperoxidase; N=number of subjects randomized to treatment group in the ITT Population; n=number of subjects in specified category; PR3=proteinase 3; SD=standard deviation; VDI=Vasculitis Damage Index; %=100*n/N

a Subjects can appear in more than one category

（Sources: 5.3.5.1.3, Table 8）

2.7.6.9.2.3 有効性

2.7.6.9.2.3.1 主要評価項目

CCX168 群は、26 週時に寛解を達成した被験者の割合についてプレドニゾン群に非劣性を示し、52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合について優越性を示した。

- 26 週時に寛解を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群では 70.1%（115/164 例）、CCX168 群では 72.3%（120/166 例）であった。
- 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群で 54.9%（90/164 例）、CCX168 群で 65.7%（109/166 例）であった。
- それぞれの比較の非劣性検定の結果、CCX168 群とプレドニゾン群のパーセンテージの差の片側信頼区間の下限値は、事前に設定した非劣性マージンである−20%を上回り、統計学的に有意であった（P<0.0001）。
- CCX168 群とプレドニゾン群の 52 週時の寛解維持率を比較した優越性検定でも、統計学的に有意であった（P=0.0066）。
- Per Protocol 解析、並びにあらかじめ規定した複数の感度分析及び部分集団解析でも一貫した結果が得られており、主要評価項目の結果の頑健性が示された。

2.7.6.9.2.3.2 副次評価項目

1) グルココルチコイド毒性の評価結果について、いずれの GTI スコアも 13 週時及び 26 週時の両時点で、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に低い毒性を示した。
   - GTI-CWS の最小二乗平均（LSM）は、13 週時にはプレドニゾン群で 36.6、CCX168 群で 25.7 であり（P=0.014）、26 週時にはプレドニゾン群で 56.6、CCX168 群で 39.7 であった（P=0.0002）。
   - GTI-AIS の LSM は、13 週時にはプレドニゾン群で 23.2、CCX168 群で 9.9 であり（P=0.003）、26 週時にはプレドニゾン群で 23.4、CCX168 群で 11.2 であった（P=0.0082）。
   - GTI スコアの投与群間の差は、BMI、耐糖能、脂質、ステロイド性ミオパチー、皮膚毒性及び感染のカテゴリーで認められた。
2) 4 週時に BVAS=0 を達成した被験者の割合は、プレドニゾン群で 68.9%、CCX168 群で 62.7%であり、統計学的に有意な差は認められなかった。
3) 健康関連 QOL 評価について、SF-36 の身体的サマリースコア及び複数の身体ドメインが、26 週時及び/又は 52 週時にプレドニゾン群と比較して CCX168 群で臨床的及び統計学的に有意に改善した。精神的コンポーネントの活力及び日常役割機能（精神）ドメインは、26 週時にプレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に改善した。精神的サマリースコア及び他の精神ドメインは、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意な改善は認めなかった。
4) EQ-5D-5L の VAS 及び Index スコアは、ベースラインから 52 週時にプレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に改善した（それぞれ 13.0 及び 7.1、P=0.002）。
5) 26 週時に寛解を達成した後に判定された再燃の発現割合は、プレドニゾン群で 12.2%、CCX168 群で 7.5%であった（P=0.081）。試験中の任意の時点で BVAS=0 を達成した後に判定された再燃の発現割合は、プレドニゾン群（21.0%）と比較して、CCX168 群（10.1%）で統計学的に有意に低かった（P=0.0091）。

6) eGFR による腎機能の評価では、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的及び臨床的に有意に改善した。
   - 52 週時におけるベースラインからの変化量（LSM）は、プレドニゾン群で 4.1 mL/min/1.73m^2、CCX168 群で 7.3 mL/min/1.73m^2 であった（P=0.0294）。
   - CCX168 の治療効果は、ベースライン時にステージ 4 の腎機能低下（eGFR <30 mL/min/1.73m^2）を有する被験者で顕著であった。52 週時のベースラインからの変化量（LSM）は、プレドニゾン群で 8.2 mL/min/1.73m^2、CCX168 群で 13.7 mL/min/1.73m^2 であった（P=0.0050）。
7) アルブミン尿は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより早期に改善した。4 週時の UACR のベースラインからの変化率（LSM）は、CCX168 群で−40%であったのに対し、プレドニゾン群では変化がなかった（P<0.0001）。また、52 週時の UACR の改善の程度は両投与群で同様であった。
8) 尿中 MCP-1 排泄量は、13 週時にはプレドニゾン群と比較して CCX168 群で統計学的に有意に減少したが、52 週時には両投与群で同程度の減少が認められた。
9) Vasculitis Damage Index のベースラインから 52 週時までの平均増加率は、両投与群で同程度であり統計学的な差は認められなかった。

2.7.6.9.2.4 安全性

2.7.6.9.2.4.1 有害事象

TEAE 及び因果関係を否定できない TEAE の発現状況を、表 2.7.6.9.2.4.1-1 及び表 2.7.6.9.2.4.1-2 に示した。

- TEAE の発現は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で 20%多く認められた（プレドニゾン群 2139 件、CCX168 群 1779 件）。TEAE（重篤な及び非重篤な TEAE）の発現割合は、プレドニゾン群では 98.2%、CCX168 群では 98.8%であり、同程度であった。
- TEAE の重症度は、大多数が中等度であり（プレドニゾン群 41.5%、CCX168 群 49.4%）、高度の TEAE は両投与群とも約 25%であった。
- 最も多く認められた TEAE は、CCX168 群では悪心（23.5%）であり、プレドニゾン群では末梢性浮腫（24.4%）であった。
- 発現割合が 10%を超え、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 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の被験者で認められた。
- 発現割合に投与群間で 5%を超える差があり、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で発現割合が高い SOC は、胃腸障害（10.2%の差）であった（重篤な及び非重篤な TEAE）。しかしながら、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（11 例、6.7%）と比較して CCX168 群（8 例、4.8%）で低かった。
- 試験治療中止に至った有害事象の発現割合は、プレドニゾン群 17.1%（28 例）、CCX168 群 16.3%（27 例）であり、同程度であった。
- 本試験では 7 例の死亡が認められた。1 例はスクリーニング期間の死亡（心筋梗塞）であった。試験期間中に死亡した 6 例のうち、4 例（2.4%）がプレドニゾン群、2 例（1.2%）が

CCX168 群であった。CCX168 群で死亡した 2 例は、死亡した時点で CCX168 の最終投与から 79 日以上経過していた。

- 重篤な有害事象の発現は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で 43%多く認められた（プレドニゾン群 166 件、CCX168 群 116 件）。重篤な有害事象は、プレドニゾン群 74 例（45.1%）、CCX168 群 70 例（42.2%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は、両投与群とも感染症および寄生虫症であり、プレドニゾン群で 15.2%（31 件）、CCX168 群で 13.3%（25 件）であった。大多数の SOC における重篤な有害事象の発現割合は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった。プレドニゾン群と比較して 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、肝胆道系障害のみであった。
- 肝機能検査値異常に関連する TEAE が、プレドニゾン群の 19 例（11.6%）、CCX168 群の 22 例（13.3%）に認められた。肝機能検査値異常により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 5 例（3.0%）、CCX168 群で 9 例（5.4%）であった。試験期間中の最大 CTCAE グレードによる発現割合は、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、アルコール及びウイルス性疾患などの因子が交絡していた。
- すべての感染症、重篤な感染症、重篤な日和見感染、生命を脅かす感染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。高度の感染症（プレドニゾン群 6.1%、CCX168 群 7.2%、以下同順）、試験中止に至った感染症（3.0%、2.4%）の発現割合は、プレドニゾン群と CCX168 群で同程度であった。
- 白血球数減少に関連する TEAE 及び重篤な有害事象の発現割合は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で高かった。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（グレード 4 のリンパ球減少症はプレドニゾン群 8.0%、CCX168 群 2.4%、グレード 4 の好中球減少症はプレドニゾン群 1.2%、CCX168 群 0%）。
- 重篤な血管浮腫がシクロホスファミドを併用していた CCX168 群の 1 例に認められた。CCX168 の投与は中止し、事象は回復した。
- EULAR の検索事象名に基づきグルココルチコイドと関連あると考えられる TEAE の発現割合は、プレドニゾン群で 80.5%、CCX168 群では 66.3%であった（群間差の 95%信頼区間 −23.7%, −3.8%）。
- 治験担当医師によりプレドニゾンと関連があるかもしれないと判断された有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、CCX168 群（57.8%）と比較してプレドニゾン群（75.0%）で高かった。
- 透析を必要とした被験者は、プレドニゾン群では 4 例、CCX168 群では 3 例であり、いずれの投与群でも少なかった。
- クレアチンホスホキナーゼ増加の TEAE は、プレドニゾン群（0.6%）と比較して CCX168 群（3.6%）で高かった。いずれの事象も重篤ではなく、横紋筋融解症を認めた被験者はいなかった。

表 2.7.6.9.2.4.1-1 TEAE の発現状況– 全体及び日本人集団 – 第 III 相試験

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
N	164	---	166	---	10	---	11	---
Total	161	98.2	164	98.8	10	100.0	11	100.0
感染症および寄生虫症	124	75.6	113	68.1	6	60.0	9	81.8
鼻咽頭炎	30	18.3	25	15.1	1	10.0	1	9.1
上気道感染	24	14.6	24	14.5	0	0.0	1	9.1
尿路感染	23	14.0	12	7.2	2	20.0	1	9.1
肺炎	11	6.7	11	6.6	1	10.0	1	9.1
副鼻腔炎	12	7.3	10	6.0	1	10.0	0	0.0
気管支炎	10	6.1	5	3.0	1	10.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.6	5	3.0	0	0.0	0	0.0
下気道感染	8	4.9	5	3.0	0	0.0	0	0.0
鼻炎	2	1.2	5	3.0	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	4	2.4	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	6	3.7	4	2.4	1	10.0	0	0.0
インフルエンザ	8	4.9	4	2.4	0	0.0	1	9.1
口腔カンジダ症	7	4.3	4	2.4	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	6	3.7	4	2.4	0	0.0	1	9.1
中耳炎	1	0.6	4	2.4	0	0.0	2	18.2
ウイルス性上気道感染	5	3.0	4	2.4	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	2	1.2	3	1.8	1	10.0	0	0.0
耳感染	2	1.2	3	1.8	0	0.0	0	0.0
皮膚真菌感染	3	1.8	3	1.8	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	1	0.6	3	1.8	1	10.0	1	9.1
足部白癬	1	0.6	3	1.8	0	0.0	1	9.1
歯膿瘍	0	0.0	3	1.8	0	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス感染	0	0.0	2	1.2	0	0.0	2	18.2
医療機器関連感染	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
せつ	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
潜伏結核	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
外耳炎	1	0.6	2	1.2	0	0.0	1	9.1
爪囲炎	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
真菌性舌感染	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
歯感染	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
ウイルス感染	5	3.0	2	1.2	1	10.0	0	0.0
真菌性肛門感染	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
感染性水疱	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
体部白癬	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
カンピロバクター胃腸炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
よう	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
クラミジア感染	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
結膜炎	3	1.8	1	0.6	0	0.0	0	0.0
涙嚢炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
感染性腸炎	1	0.6	1	0.6	0	0.0	1	9.1
丹毒	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
毛包炎	3	1.8	1	0.6	0	0.0	0	0.0
フソバクテリウム感染	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
Ｂ型肝炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
麦粒腫	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ウイルス性下気道感染	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
粘膜皮膚カンジダ症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
好中球減少性敗血症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
食道カンジダ症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
細菌性肺炎	2	1.2	1	0.6	1	10.0	1	9.1
ヘモフィルス性肺炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
処置後敗血症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
歯髄炎	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
膿尿	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
気道感染	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
股部白癬	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
癪風	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
尿路性敗血症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ウイルス性副鼻腔炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
外陰部膣カンジダ症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
外陰膣真菌感染	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
アスペルギルス感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
異型肺炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
菌血症	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
乳房膿瘍	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
細気管支炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
カテーテル留置部位感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性結膜炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クリプトコッカス症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性下痢	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
憩室炎	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌性耳感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
エプスタイン・バーウイルス感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸菌感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸菌性尿路感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
陰部ヘルペス	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
泌尿生殖器感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
単純ヘルペス	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性胸水	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
喉頭炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
限局性感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
髄膜炎	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
眼部単純ヘルペス	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔真菌感染	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
急性中耳炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
慢性中耳炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
パラインフルエンザウイルス感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯周炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
レンサ球菌性咽頭炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス性肺炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
処置後感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ＲＳウイルス感染	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性気道感染	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ブドウ球菌感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下組織膿瘍	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
扁桃炎	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気管炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿道炎	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
細菌性尿路感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性鼻炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰部腟炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シュードモナス性創感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	83	50.6	101	60.8	7	70.0	7	63.6
悪心	34	20.7	39	23.5	0	0.0	0	0.0
下痢	24	14.6	25	15.1	2	20.0	2	18.2
嘔吐	21	12.8	25	15.1	2	20.0	2	18.2
上腹部痛	10	6.1	11	6.6	0	0.0	0	0.0
便秘	11	6.7	11	6.6	1	10.0	2	18.2
口腔内潰瘍形成	4	2.4	8	4.8	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	3	1.8	6	3.6	0	0.0	1	9.1
消化不良	10	6.1	5	3.0	0	0.0	0	0.0
腹痛	8	4.9	4	2.4	0	0.0	0	0.0
鼓腸	6	3.7	4	2.4	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	2	1.2	3	1.8	0	0.0	1	9.1
腹部膨満	2	1.2	3	1.8	0	0.0	0	0.0
口内炎	1	0.6	3	1.8	1	10.0	2	18.2
口内乾燥	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
心窩部不快感	0	0.0	2	1.2	0	0.0	1	9.1
痔出血	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
鼠径ヘルニア	1	0.6	2	1.2	1	10.0	0	0.0
食道痙攣	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
急性膵炎	0	0.0	2	1.2	0	0.0	1	9.1
歯痛	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
腹部ヘルニア	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肛門失禁	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肛門潰瘍	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
齲歯	4	2.4	1	0.6	2	20.0	0	0.0
出血性腸憩室	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
十二指腸潰瘍	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
排便障害	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
軟便	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
びらん性胃炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
胃腸出血	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
歯肉出血	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
歯肉肥厚	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
痔核	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腸閉塞	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腸管ポリープ	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
口唇乾燥	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口唇潰瘍	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
弛緩歯	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
メレナ	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
食道痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔瘻	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔障害	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔粘膜水疱形成	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口腔内痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
膵管狭窄	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
膵機能不全	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口の錯感覚	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
歯周病	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
直腸出血	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
直腸ポリープ	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
歯の知覚過敏	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
胃腸管血管炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
異常便	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肛門出血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アフタ性潰瘍	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便習慣変化	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔内被膜	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
クローン病	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
十二指腸炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腸炎	2	1.2	0	0.0	1	10.0	0	0.0
糞塊	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃ポリープ	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃炎	2	1.2	0	0.0	1	10.0	0	0.0
胃腸障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
消化器痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉腫脹	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血便排泄	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃排出不全	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過敏性腸症候群	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸ポリープ	4	2.4	0	0.0	1	10.0	0	0.0
嚥下痛	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膵脂肪変性	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膵炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
直腸脱	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
流涎過多	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
小腸出血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
舌不快感	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
舌潰瘍	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	93	56.7	92	55.4	5	50.0	3	27.3
関節痛	36	22.0	31	18.7	2	20.0	0	0.0
筋痙縮	37	22.6	18	10.8	2	20.0	0	0.0
背部痛	22	13.4	16	9.6	1	10.0	1	9.1
筋肉痛	22	13.4	16	9.6	1	10.0	1	9.1
四肢痛	13	7.9	13	7.8	1	10.0	0	0.0
筋骨格痛	6	3.7	8	4.8	0	0.0	0	0.0
ミオパチー	6	3.7	7	4.2	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
関節炎	1	0.6	5	3.0	0	0.0	1	9.1
関節腫脹	6	3.7	5	3.0	0	0.0	0	0.0
骨痛	1	0.6	3	1.8	0	0.0	0	0.0
骨減少症	4	2.4	3	1.8	0	0.0	0	0.0
骨粗鬆症	0	0.0	3	1.8	0	0.0	0	0.0
鼡径部痛	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
頚部痛	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
変形性関節症	5	3.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
骨壊死	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
顎痛	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
腱炎	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
狭窄性腱鞘炎	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
弾発指	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
滑液貯留	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
滑液包炎	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
結晶性関節障害	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
足変形	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
痛風性関節炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
椎間板突出	3	1.8	1	0.6	0	0.0	0	0.0
関節ロック	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
四肢腫瘤	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
筋萎縮	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
筋拘縮	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
筋肥大	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
筋力低下	6	3.7	1	0.6	0	0.0	0	0.0
筋骨格系胸痛	3	1.8	1	0.6	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
鼻変形	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
関節周囲炎	1	0.6	1	0.6	1	10.0	1	9.1
リウマチ性多発筋痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肩回旋筋腱板症候群	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
脊柱管狭窄症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
変形性脊椎症	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
脊椎痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
顎関節症候群	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腱痛	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
軟骨炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肋軟骨炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
四肢拘縮	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
側腹部痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
関節硬直	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋緊張	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋攣縮	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頚部腫瘤	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
多発性関節炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
シェーグレン症候群	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	87	53.0	76	45.8	2	20.0	3	27.3
末梢性浮腫	40	24.4	35	21.1	0	0.0	2	18.2

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
疲労	15	9.1	17	10.2	0	0.0	0	0.0
発熱	19	11.6	15	9.0	1	10.0	1	9.1
無力症	6	3.7	3	1.8	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	5	3.0	3	1.8	0	0.0	0	0.0
悪寒	4	2.4	3	1.8	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	4	2.4	3	1.8	0	0.0	0	0.0
倦怠感	0	0.0	3	1.8	0	0.0	0	0.0
疼痛	1	0.6	3	1.8	0	0.0	0	0.0
非心臓性胸痛	4	2.4	2	1.2	1	10.0	0	0.0
末梢腫脹	5	3.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
胸痛	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
薬物不耐性	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
顔面浮腫	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
顔面痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
冷感	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
びくびく感	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
全身健康状態低下	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
高熱	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
医療機器関連損傷	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
浮腫	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
活動状態低下	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ワクチン接種部位疼痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ワクチン接種部位そう痒感	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位内出血	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
乾燥症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
医薬品副作用	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
死亡	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不快感	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
薬剤離脱症候群	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
異常感	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
酩酊感	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルニア	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位血管外漏出	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位腫脹	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注射部位静脈炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
局所腫脹	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
限局性浮腫	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
粘膜乾燥	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
全身性炎症反応症候群	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位血腫	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	85	51.8	73	44.0	5	50.0	6	54.5
発疹	13	7.9	19	11.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	10	6.1	10	6.0	1	10.0	1	9.1
紫斑	7	4.3	8	4.8	1	10.0	0	0.0
脱毛症	12	7.3	7	4.2	1	10.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	7	4.3	5	3.0	0	0.0	0	0.0
湿疹	4	2.4	4	2.4	0	0.0	0	0.0
紅斑	5	3.0	4	2.4	0	0.0	0	0.0
多汗症	4	2.4	4	2.4	0	0.0	0	0.0
ざ瘡	7	4.3	3	1.8	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	3	1.8	3	1.8	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全身性そう痒症	6	3.7	3	1.8	1	10.0	2	18.2
蕁麻疹	4	2.4	3	1.8	0	0.0	0	0.0
血管浮腫	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
皮膚炎	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
薬疹	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
全身性皮疹	1	0.6	2	1.2	1	10.0	2	18.2
水疱	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状出血	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
過角化	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
嵌入爪	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
網状皮斑	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
黒皮症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
汗疹	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
爪変色	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
丘疹	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
点状出血	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
痒疹	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
斑状丘疹状皮疹	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
小水疱性皮疹	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚灼熱感	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚変色	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚出血	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
皮膚硬結	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚壊死	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
線状出血	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
うっ滞性皮膚炎	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹様血管炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血管性紫斑病	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚血管炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
褥瘡性潰瘍	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
皮膚嚢腫	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
接触皮膚炎	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮下出血	2	1.2	0	0.0	2	20.0	0	0.0
男性型多毛症	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
寝汗	4	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性そう痒症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乾癬	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
斑状皮疹	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
丘疹性皮疹	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
そう痒性皮疹	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
酒さ	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚萎縮	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚亀裂	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚肥厚	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚刺激	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚病変	4	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
皮膚腫瘤	2	1.2	0	0.0	1	10.0	0	0.0
皮膚線条	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	6	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	73	44.5	71	42.8	6	60.0	1	9.1
頭痛	23	14.0	34	20.5	2	20.0	0	0.0
浮動性めまい	10	6.1	11	6.6	0	0.0	0	0.0
錯感覚	7	4.3	9	5.4	0	0.0	0	0.0
味覚異常	5	3.0	7	4.2	0	0.0	0	0.0
失神	3	1.8	6	3.6	0	0.0	0	0.0
感覚鈍麻	5	3.0	4	2.4	1	10.0	0	0.0
片頭痛	0	0.0	3	1.8	0	0.0	0	0.0
嗜眠	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
後頭神経痛	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
末梢性感覚ニューロパチー	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
失神寸前の状態	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
精神運動亢進	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
傾眠	0	0.0	2	1.2	0	0.0	1	9.1
振戦	10	6.1	2	1.2	0	0.0	0	0.0
健忘	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
平衡障害	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
手根管症候群	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
頚髄神経根障害	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
認知障害	4	2.4	1	0.6	0	0.0	0	0.0
体位性めまい	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
顔面麻痺	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
顔面不全麻痺	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
末梢性ニューロパチー	4	2.4	1	0.6	0	0.0	0	0.0
睡眠の質低下	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
神経根障害	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	4	2.4	1	0.6	0	0.0	0	0.0
坐骨神経痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
味覚消失	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
無嗅覚	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
灼熱感	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脳梗塞	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注意力障害	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
知覚過敏	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
味覚減退	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
記憶障害	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
多発性単ニューロパチー	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経炎	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
眼振	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘルペス後神経痛	4	2.4	0	0.0	1	10.0	0	0.0
感覚障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	67	40.9	69	41.6	7	70.0	11	100.0
血中クレアチニン増加	8	4.9	10	6.0	0	0.0	2	18.2
白血球数減少	2	1.2	8	4.8	0	0.0	3	27.3
Ｃ－反応性蛋白増加	1	0.6	7	4.2	0	0.0	1	9.1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.6	6	3.6	0	0.0	1	9.1

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
肝酵素上昇	7	4.3	5	3.0	3	30.0	3	27.3
リパーゼ増加	1	0.6	5	3.0	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	3.7	3	1.8	0	0.0	0	0.0
アミラーゼ増加	1	0.6	3	1.8	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0.0	3	1.8	0	0.0	0	0.0
糸球体濾過率減少	1	0.6	3	1.8	0	0.0	1	9.1
肝機能検査値上昇	1	0.6	3	1.8	0	0.0	0	0.0
リンパ球数減少	2	1.2	3	1.8	1	10.0	2	18.2
好中球数減少	1	0.6	3	1.8	0	0.0	1	9.1
抗好中球細胞質抗体増加	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	2.4	2	1.2	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	3	1.8	2	1.2	1	10.0	1	9.1
血圧上昇	3	1.8	2	1.2	0	0.0	0	0.0
心電図ＱＴ延長	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
心電図異常Ｔ波	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	3	1.8	2	1.2	0	0.0	0	0.0
体重減少	6	3.7	2	1.2	0	0.0	0	0.0
抗好中球細胞質抗体陽性	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	4	2.4	1	0.6	2	20.0	0	0.0
血中葉酸減少	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中カリウム減少	4	2.4	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中カリウム増加	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	2	1.2	1	0.6	0	0.0	1	9.1
尿中血陽性	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
体温上昇	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
エールリッヒア検査陽性	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心電図ＳＴ部分異常	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
フィブリンＤダイマー増加	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
糸球体濾過率異常	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
クレブシエラ検査陽性	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
低比重リポ蛋白増加	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
尿沈渣陽性	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ウエスト周囲径増加	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
体重増加	17	10.4	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	5	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中免疫グロブリンＧ減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中鉄減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中ナトリウム減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中尿素増加	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心雑音	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図Ｔ波逆転	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心電図変化	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫グロブリン減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
炎症マーカー上昇	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼圧上昇	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
肝機能検査異常	2	1.2	0	0.0	1	10.0	0	0.0
平均赤血球ヘモグロビン増加	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
平均赤血球容積増加	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
医学的観察	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
総蛋白減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中赤血球	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中赤血球陽性	2	1.2	0	0.0	1	10.0	0	0.0
血清フェリチン減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	80	48.8	68	41.0	4	40.0	2	18.2
咳嗽	26	15.9	26	15.7	0	0.0	0	0.0
鼻出血	21	12.8	14	8.4	1	10.0	1	9.1
呼吸困難	11	6.7	8	4.8	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	5	3.0	7	4.2	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	12	7.3	6	3.6	0	0.0	0	0.0
喘鳴	4	2.4	4	2.4	0	0.0	0	0.0
発声障害	3	1.8	3	1.8	0	0.0	0	0.0
喀血	3	1.8	3	1.8	0	0.0	0	0.0
鼻漏	3	1.8	3	1.8	0	0.0	0	0.0
鼻閉	5	3.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
鼻痂皮	4	2.4	2	1.2	0	0.0	0	0.0
鼻潰瘍	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
湿性咳嗽	5	3.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
肺胞出血	3	1.8	2	1.2	0	0.0	0	0.0
副鼻腔うっ血	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
上気道咳症候群	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
急性呼吸不全	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
喘息	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
無気肺	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
気管支肺症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
カタル	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
息詰まり	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
羊鳴性気管支音	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	1	0.6	1	0.6	1	10.0	0	0.0
喉頭浮腫	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
喉頭狭窄	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
鼻乾燥	1	0.6	1	0.6	1	10.0	0	0.0
鼻弁虚脱	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
起坐呼吸	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
呼吸時疼痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
咽頭浮腫	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
胸水	1	0.6	1	0.6	1	10.0	0	0.0
胸膜線維症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肺塞栓症	4	2.4	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肺出血	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肺腫瘤	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肺水腫	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肺血管炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
萎縮性鼻炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
低音性連続性ラ音	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
副鼻腔痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
非感染性副鼻腔炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
くしゃみ	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
上気道の炎症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
咽喉乾燥	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道分泌増加	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
下気道うっ血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺浸潤	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻部不快感	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻中隔穿孔	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
閉塞性気道障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭紅斑	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭潰瘍	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胸膜痛	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気縦隔症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺動脈性肺高血圧症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ラ音	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
睡眠時無呼吸症候群	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽喉刺激感	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
扁桃肥大	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道うっ血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	62	37.8	55	33.1	3	30.0	7	63.6
高コレステロール血症	20	12.2	12	7.2	0	0.0	1	9.1
食欲減退	7	4.3	8	4.8	0	0.0	2	18.2
高血糖	5	3.0	6	3.6	0	0.0	0	0.0
高カリウム血症	6	3.7	5	3.0	0	0.0	1	9.1
鉄欠乏	6	3.7	5	3.0	0	0.0	0	0.0
脂質異常症	1	0.6	4	2.4	0	0.0	1	9.1
痛風	2	1.2	4	2.4	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	5	3.0	4	2.4	2	20.0	1	9.1
糖尿病	2	1.2	3	1.8	0	0.0	0	0.0
葉酸欠乏	4	2.4	3	1.8	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	4	2.4	3	1.8	1	10.0	1	9.1
代謝性アシドーシス	2	1.2	3	1.8	0	0.0	0	0.0
アシドーシス	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
脱水	3	1.8	2	1.2	0	0.0	1	9.1
高リン酸塩血症	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
低カルシウム血症	0	0.0	2	1.2	0	0.0	1	9.1
低血糖	2	1.2	2	1.2	0	0.0	1	9.1
低マグネシウム血症	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
ビタミンD欠乏	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血液量増加症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
低ナトリウム血症	4	2.4	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血液量減少症	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
食欲亢進	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
食塩渇望	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
２型糖尿病	1	0.6	1	0.6	0	0.0	1	9.1
亜鉛欠乏	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
中心性肥満	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
コントロール不良の糖尿病	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体液貯留	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耐糖能障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高脂血症	4	2.4	0	0.0	1	10.0	0	0.0
低アルブミン血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
低リン酸血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
栄養障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝性アルカローシス	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ビタミンＢ１２欠乏	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	48	29.3	48	28.9	6	60.0	4	36.4
高血圧	29	17.7	30	18.1	6	60.0	4	36.4
多発血管炎を伴う肉芽腫症	3	1.8	7	4.2	1	10.0	0	0.0
低血圧	1	0.6	4	2.4	0	0.0	0	0.0
血腫	3	1.8	3	1.8	0	0.0	0	0.0
深部静脈血栓症	5	3.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
間欠性跛行	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
顕微鏡的多発血管炎	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
起立性低血圧	3	1.8	1	0.6	1	10.0	0	0.0
静脈炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
スチール症候群	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血栓症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
静脈性血管瘤	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
大動脈石灰化	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動脈硬化症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高血圧緊急症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢静脈疾患	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血栓性静脈炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	54	32.9	45	27.1	1	10.0	6	54.5
貧血	18	11.0	13	7.8	1	10.0	2	18.2
白血球減少症	14	8.5	12	7.2	1	10.0	0	0.0
内出血発生の増加傾向	10	6.1	7	4.2	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	3	1.8	6	3.6	0	0.0	1	9.1
リンパ球減少症	18	11.0	6	3.6	0	0.0	0	0.0
腎性貧血	3	1.8	5	3.0	0	0.0	2	18.2
好中球減少症	4	2.4	4	2.4	0	0.0	1	9.1
血小板減少症	6	3.7	2	1.2	0	0.0	0	0.0
無顆粒球症	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
好酸球増加症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
発熱性好中球減少症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
白血球増加症	3	1.8	1	0.6	0	0.0	0	0.0
リンパ節症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
好中球増加症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
特発性血腫	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
骨髄機能不全	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨髄毒性	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
凝血異常	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
肉芽腫性リンパ節炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
単球増加症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
汎血球減少症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
赤血球増加症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板増加症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	48	29.3	37	22.3	3	30.0	4	36.4
転倒	7	4.3	6	3.6	0	0.0	1	9.1
挫傷	8	4.9	5	3.0	0	0.0	0	0.0
注入に伴う反応	4	2.4	5	3.0	0	0.0	1	9.1
処置後血腫	1	0.6	3	1.8	0	0.0	1	9.1
関節脱臼	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
裂傷	4	2.4	2	1.2	0	0.0	1	9.1
四肢損傷	4	2.4	2	1.2	0	0.0	0	0.0
歯牙破折	2	1.2	2	1.2	1	10.0	0	0.0
アルコール中毒	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
動物による引っかき傷	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
足骨折	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
眼内異物	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
股関節部骨折	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
上腕骨骨折	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
関節損傷	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
下肢骨折	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
多発骨折	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肉離れ	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
過量投与	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
処置による高血圧	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	3	1.8	1	0.6	1	10.0	0	0.0
処置による嘔吐	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
交通事故	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
引っかき傷	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚擦過傷	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腱断裂	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
外傷性血腫	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
創傷	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
手首関節骨折	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
動物咬傷	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
背部損傷	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
顔面損傷	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
靭帯損傷	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
靭帯断裂	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
靭帯捻挫	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腰椎骨折	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
半月板損傷	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋損傷	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻部損傷	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
処置後浮腫	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肋骨骨折	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚損傷	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脊椎圧迫骨折	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
サンバーン	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼の擦過傷	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
滑膜断裂	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	44	26.8	32	19.3	2	20.0	1	9.1
不眠症	25	15.2	13	7.8	2	20.0	0	0.0
うつ病	5	3.0	7	4.2	0	0.0	0	0.0
不安	4	2.4	5	3.0	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	5	3.0	4	2.4	0	0.0	0	0.0
抑うつ気分	5	3.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
躁病	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
感情障害	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
激越	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
リビドー減退	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
気力低下	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
神経過敏	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
落ち着きのなさ	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
物質誘発性精神病性障害	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
錯乱状態	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
興味の減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
易刺激性	4	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大うつ病	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神状態変化	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
気分変化	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
身体症状症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
思考異常	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	41	25.0	30	18.1	1	10.0	2	18.2
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	34	20.7	26	15.7	1	10.0	0	0.0
薬物過敏症	5	3.0	3	1.8	0	0.0	0	0.0
低γグロブリン血症	1	0.6	3	1.8	0	0.0	2	18.2
過敏症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
季節性アレルギー	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
続発性免疫不全症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	28	17.1	27	16.3	1	10.0	1	9.1
血尿	5	3.0	7	4.2	0	0.0	1	9.1
急性腎障害	5	3.0	6	3.6	0	0.0	0	0.0
排尿困難	2	1.2	5	3.0	0	0.0	0	0.0
慢性腎臓病	3	1.8	4	2.4	0	0.0	0	0.0
腎機能障害	3	1.8	4	2.4	0	0.0	0	0.0
末期腎疾患	0	0.0	3	1.8	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	4	2.4	3	1.8	0	0.0	0	0.0
尿路結石	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
水腎症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
腎結石症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腎血腫	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腎損傷	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
尿道狭窄	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
切迫性尿失禁	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
尿閉	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
急性腎前性腎不全	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
着色尿	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糸球体腎炎	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
急速進行性糸球体腎炎	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
白血球尿	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
尿意切迫	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ネフローゼ症候群	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
夜間頻尿	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頻尿	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腎尿細管性アシドーシス	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿失禁	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿異常	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	21	12.8	26	15.7	1	10.0	0	0.0
狭心症	2	1.2	4	2.4	1	10.0	0	0.0
心不全	0	0.0	4	2.4	0	0.0	0	0.0
動悸	1	0.6	4	2.4	0	0.0	0	0.0
第一度房室ブロック	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
僧帽弁閉鎖不全症	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
洞性徐脈	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
頻脈	6	3.7	2	1.2	0	0.0	0	0.0
三尖弁閉鎖不全症	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
心室性期外収縮	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
急性心筋梗塞	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心房細動	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
徐脈	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
左脚ブロック	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心腎症候群	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心血管不全	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
うっ血性心筋症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
期外収縮	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心筋虚血	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心嚢液貯留	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心膜炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
上室性期外収縮	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心室壁運動低下	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
大動脈弁閉鎖不全症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
二束ブロック	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
右脚ブロック	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
冠動脈疾患	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
左室拡張	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心筋梗塞	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心室肥大	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	43	26.2	25	15.1	2	20.0	0	0.0
白内障	8	4.9	6	3.6	1	10.0	0	0.0
眼乾燥	8	4.9	4	2.4	1	10.0	0	0.0
強膜炎	2	1.2	3	1.8	0	0.0	0	0.0
霧視	4	2.4	3	1.8	0	0.0	0	0.0
眼瞼炎	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
上強膜炎	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
霰粒腫	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
結膜出血	7	4.3	1	0.6	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
眼の炎症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
眼痛	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
角膜炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
角膜症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
流涙増加	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
羞明	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
高血圧性網膜症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
視力低下	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
核性白内障	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
結膜充血	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
角膜混濁	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼出血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼そう痒症	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼縁痂皮	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼瞼下垂	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
眼瞼そう痒症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
緑内障	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼部不快感	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼充血	5	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
開放隅角緑内障	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
翼状片	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
網膜出血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
網膜血管炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
強膜出血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ぶどう膜炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
視力障害	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	16	9.8	20	12.0	0	0.0	2	18.2
回転性めまい	5	3.0	6	3.6	0	0.0	0	0.0
耳痛	0	0.0	4	2.4	0	0.0	0	0.0
耳鳴	2	1.2	4	2.4	0	0.0	0	0.0
耳不快感	2	1.2	3	1.8	0	0.0	0	0.0
難聴	4	2.4	1	0.6	0	0.0	0	0.0
外耳の炎症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
聴力低下	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
中耳滲出液	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
中耳の炎症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
鼓膜穿孔	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
頭位性回転性めまい	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
感音性難聴	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳垢分泌過多	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
老人性難聴	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	3	1.8	10	6.0	1	10.0	2	18.2
肝機能異常	0	0.0	3	1.8	0	0.0	2	18.2
胆石症	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
胆汁うっ滞	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
肝炎	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
胆管拡張	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
薬物性肝障害	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
胆汁うっ滞性肝炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肝細胞損傷	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
脂肪肝	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	6	3.7	8	4.8	0	0.0	1	9.1
良性前立腺肥大症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
乳房腫瘤	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
月経過多	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0

Subjects Group Primary SOC, PT	Overall				Japanese			
	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
不正子宮出血	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
陰茎痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
精巣痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腟脱	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
外陰腟灼熱感	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
勃起不全	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
女性化乳房	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
卵巣嚢胞	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨盤底筋力低下	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腟出血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
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）	16	9.8	6	3.6	0	0.0	1	9.1
肛門性器疣贅	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
基底細胞癌	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
前立腺新生物	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
神経腫	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
遠隔転移を伴う膵癌	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
皮膚乳頭腫	3	1.8	1	0.6	0	0.0	0	0.0
アクロコルドン	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚上皮内癌	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸腺腫	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳新生物	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝新生物	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脂肪腫	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔乳頭腫	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
前立腺癌	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
脂漏性角化症	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚有棘細胞癌	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
移行上皮癌	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	22	13.4	5	3.0	2	20.0	1	9.1
クッシング様症状	9	5.5	3	1.8	1	10.0	1	9.1
副腎機能不全	8	4.9	1	0.6	1	10.0	0	0.0
甲状腺機能低下症	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
クッシング症候群	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
続発性副甲状腺機能亢進症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
甲状腺腫瘤	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外科および内科処置	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
動静脈瘻手術	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
製品の問題	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
医療機器機能不良	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term; %=100*n/N.
（Source: 5.3.51.3 日本人追加解析 Table 4.3.2-1）

表 2.7.6.9.2.4.1-2 因果関係が否定できない TEAE の発現状況– 全体及び日本人集団 – 第 III 相試験

Subjects	Overall				Japanese			
Group	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
N	164	---	166	---	10	---	11	---
Total	103	62.8	100	60.2	7	70.0	9	81.8
感染症および寄生虫症	54	32.9	51	30.7	5	50.0	5	45.5
上気道感染	8	4.9	10	6.0	0	0.0	0	0.0
鼻咽頭炎	7	4.3	6	3.6	1	10.0	0	0.0
尿路感染	10	6.1	4	2.4	2	20.0	0	0.0
膀胱炎	2	1.2	3	1.8	1	10.0	0	0.0
下気道感染	3	1.8	3	1.8	0	0.0	0	0.0
口腔カンジダ症	2	1.2	3	1.8	0	0.0	0	0.0
肺炎	5	3.0	3	1.8	1	10.0	0	0.0
副鼻腔炎	3	1.8	3	1.8	0	0.0	0	0.0
帯状疱疹	3	1.8	2	1.2	0	0.0	0	0.0
口腔ヘルペス	2	1.2	2	1.2	0	0.0	1	9.1
鼻炎	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
歯膿瘍	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
歯感染	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
気管支炎	3	1.8	1	0.6	1	10.0	0	0.0
カンピロバクター胃腸炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
結膜炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス感染	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
涙嚢炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
感染性腸炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
皮膚真菌感染	3	1.8	1	0.6	0	0.0	0	0.0
せつ	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
Ｂ型肝炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
インフルエンザ	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ウイルス性下気道感染	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
爪囲炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
細菌性肺炎	2	1.2	1	0.6	1	10.0	1	9.1
処置後敗血症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
歯髄炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
膿疱性皮疹	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
足部白癬	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
真菌性舌感染	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
尿路性敗血症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ウイルス性副鼻腔炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
外陰腟真菌感染	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
異型肺炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
菌血症	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
体部白癬	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房膿瘍	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性結膜炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染性下痢	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
憩室炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
エプスタイン・バーウイルス感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
大腸菌感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
真菌感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
陰部ヘルペス	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subjects	Overall				Japanese			
Group	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
単純ヘルペス	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
髄膜炎	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
口腔真菌感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
サイトメガロウイルス性肺炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ＲＳウイルス感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性気道感染	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
敗血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
扁桃炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿道炎	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
ウイルス感染	2	1.2	0	0.0	1	10.0	0	0.0
シュードモナス性創感染	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	24	14.6	30	18.1	1	10.0	2	18.2
悪心	1	0.6	11	6.6	0	0.0	0	0.0
下痢	6	3.7	7	4.2	0	0.0	2	18.2
嘔吐	7	4.3	7	4.2	0	0.0	0	0.0
上腹部痛	3	1.8	5	3.0	0	0.0	0	0.0
鼓腸	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
胃食道逆流性疾患	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
口腔内潰瘍形成	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
腹部不快感	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
便秘	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
口内乾燥	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
消化不良	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
軟便	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
歯周病	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
歯の知覚過敏	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便習慣変化	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
十二指腸炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腸炎	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
胃腸障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
消化器痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉腫脹	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膵炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	20	12.2	28	16.9	1	10.0	5	45.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.6	3	1.8	0	0.0	0	0.0
血中クレアチニン増加	0	0.0	3	1.8	0	0.0	1	9.1
リパーゼ増加	1	0.6	3	1.8	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	0	0.0	3	1.8	0	0.0	1	9.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	3.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
Ｃ－反応性蛋白増加	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
肝機能検査値上昇	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
好中球数減少	0	0.0	2	1.2	0	0.0	1	9.1
アミラーゼ増加	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
抗好中球細胞質抗体陽性	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中コレステロール増加	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血中尿酸増加	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
心電図ＱＴ延長	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
糸球体濾過率減少	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
肝酵素上昇	2	1.2	1	0.6	1	10.0	0	0.0

Subjects	Overall				Japanese			
Group	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
Ｂ型肝炎ＤＮＡ測定陽性	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
リンパ球数減少	0	0.0	1	0.6	0	0.0	1	9.1
トランスアミナーゼ上昇	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
尿沈渣陽性	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ウエスト周囲径増加	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
体重減少	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中アルブミン減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝機能検査異常	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
総蛋白減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体重増加	4	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	24	14.6	23	13.9	1	10.0	2	18.2
脱毛症	4	2.4	4	2.4	0	0.0	0	0.0
そう痒症	2	1.2	4	2.4	0	0.0	1	9.1
発疹	2	1.2	3	1.8	0	0.0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
紫斑	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
ざ瘡	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
血管浮腫	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ざ瘡様皮膚炎	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
薬疹	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
湿疹	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
紅斑	3	1.8	1	0.6	0	0.0	0	0.0
多汗症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
黒皮症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
痒疹	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
全身性そう痒症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	1	9.1
皮膚壊死	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹様血管炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
男性型多毛症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
光線過敏性反応	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乾癬	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
紅斑性皮疹	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
全身性皮疹	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
皮膚線条	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚潰瘍	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	15	9.1	22	13.3	0	0.0	0	0.0
頭痛	3	1.8	10	6.0	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	1	0.6	5	3.0	0	0.0	0	0.0
味覚異常	1	0.6	4	2.4	0	0.0	0	0.0
健忘	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
嗜眠	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
睡眠の質低下	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
精神運動亢進	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
認知障害	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注意力障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
錯感覚	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嗅覚錯誤	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subjects	Overall				Japanese			
Group	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
ヘルペス後神経痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
下肢静止不能症候群	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
振戦	5	3.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	18	11.0	16	9.6	0	0.0	0	0.0
関節痛	7	4.3	7	4.2	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	4	2.4	4	2.4	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	7	4.3	2	1.2	0	0.0	0	0.0
滑液包炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
椎間板突出	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
筋肥大	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
骨粗鬆症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
変形性脊椎症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
弾発指	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
軟骨炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋萎縮	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋攣縮	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋力低下	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格硬直	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ミオパチー	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腱痛	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血液およびリンパ系障害	20	12.2	13	7.8	0	0.0	0	0.0
白血球減少症	5	3.0	4	2.4	0	0.0	0	0.0
リンパ球減少症	9	5.5	4	2.4	0	0.0	0	0.0
内出血発生の増加傾向	1	0.6	2	1.2	0	0.0	0	0.0
好中球減少症	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
無顆粒球症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
貧血	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
好酸球増加症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腎性貧血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
好中球増加症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
特発性血腫	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板減少症	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血小板増加症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	13	7.9	11	6.6	0	0.0	0	0.0
疲労	2	1.2	3	1.8	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	6	3.7	2	1.2	0	0.0	0	0.0
発熱	3	1.8	2	1.2	0	0.0	0	0.0
悪寒	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
倦怠感	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
非心臓性胸痛	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
活動状態低下	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
無力症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
冷感	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
酩酊感	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
注入部位腫脹	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	7.3	11	6.6	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	1	0.6	3	1.8	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
気管支肺症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
カタル	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
咳嗽	4	2.4	1	0.6	0	0.0	0	0.0
発声障害	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
労作性呼吸困難	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
間質性肺疾患	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0

Subjects	Overall				Japanese			
Group	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
萎縮性鼻炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
鼻漏	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
鼻出血	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
上気道分泌増加	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻閉	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻弁虚脱	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ラ音	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
喘鳴	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	14	8.5	9	5.4	1	10.0	2	18.2
食欲減退	0	0.0	4	2.4	0	0.0	2	18.2
高コレステロール血症	7	4.3	2	1.2	0	0.0	0	0.0
血液量増加症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
食欲亢進	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
代謝性アシドーシス	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
脱水	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
コントロール不良の糖尿病	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
葉酸欠乏	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高カリウム血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高脂血症	2	1.2	0	0.0	1	10.0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
高尿酸血症	1	0.6	0	0.0	1	10.0	0	0.0
低ナトリウム血症	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ビタミンＢ１２欠乏	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	8	4.9	7	4.2	1	10.0	1	9.1
高血圧	5	3.0	4	2.4	1	10.0	1	9.1
多発血管炎を伴う肉芽腫症	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
ほてり	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
間欠性跛行	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
深部静脈血栓症	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血栓性静脈炎	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0.0	6	3.6	0	0.0	2	18.2
肝機能異常	0	0.0	3	1.8	0	0.0	2	18.2
肝炎	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
胆汁うっ滞	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
胆汁うっ滞性肝炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
肝細胞損傷	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	5	3.0	0	0.0	0	0.0
聴力低下	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
中耳の炎症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
耳鳴	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
頭位性回転性めまい	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
免疫系障害	2	1.2	5	3.0	0	0.0	0	0.0
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	2	1.2	2	1.2	0	0.0	0	0.0
薬物過敏症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
過敏症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
低γグロブリン血症	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
精神障害	13	7.9	5	3.0	0	0.0	0	0.0
不眠症	7	4.3	3	1.8	0	0.0	0	0.0
激越	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
うつ病	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
睡眠障害	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
不安	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
興味の減少	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Subjects	Overall				Japanese			
Group	Prednisone		Avacopan		Prednisone		Avacopan	
Primary SOC, PT	n	%	n	%	n	%	n	%
抑うつ気分	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
易刺激性	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
躁病	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
思考異常	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	2	1.2	4	2.4	0	0.0	0	0.0
第一度房室ブロック	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
心膜炎	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
洞性徐脈	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
頻脈	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	2	1.2	3	1.8	0	0.0	0	0.0
血尿	0	0.0	2	1.2	0	0.0	0	0.0
排尿困難	1	0.6	1	0.6	0	0.0	0	0.0
蛋白尿	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
白血球尿	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頻尿	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	3	1.8	2	1.2	0	0.0	0	0.0
羞明	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
霧視	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
白内障	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
開放隅角緑内障	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
視力障害	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
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	0	0.0	0	0.0
肛門性器疣贅	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
皮膚乳頭腫	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
大腸腺腫	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	2	1.2	1	0.6	0	0.0	0	0.0
四肢損傷	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0
挫傷	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻部損傷	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害	3	1.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副腎機能不全	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
クッシング様症状	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	2	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
勃起不全	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨盤底筋力低下	1	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0

SOC=System Organ Class, PT=Preferred Term; %=100*n/N.
（Source: 5.3.5.1.3 日本人追加解析 Table 4.3.2-4）

2.7.6.9.2.4.2 臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図

- ベースライン時の白血球数の上昇が両投与群の被験者の約半数に認められた。そのほとんどは好中球の増加が原因であり、活動性の ANCA 関連血管炎を有することと一致していた。平均好中球数は、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより早期に正常化し、CCX168 の作用機序とも一致していた。平均リンパ球数は両投与群で同程度に低下した。
- CPK の上昇が、4 週時から両投与群で認められた。これらの上昇の程度は、複数時点（ほとんどが 26 週時以前）で CCX168 群が大きかった。52 週時の CPK（平均値±標準誤差）は、プレドニゾン群 110.2±5.44 U/L、CCX168 群 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。
- クレアチニン及び血中 BUN（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、大多数の被験者が腎血管炎を有していたことと一致していた。両投

与群の 40～50%の被験者は、ほとんどの時点でクレアチニンの上昇が続いていたが、両投与群のクレアチニンはベースラインから平均値の低下が認められ、プレドニゾン群と比較して CCX168 群で低下の程度はおおむね大きかった。平均血中 BUN 濃度も両投与群で試験中に改善したが、プレドニゾン群と比較して CCX168 群でより顕著にベースラインから低下した。

- LDH の上昇は、プレドニゾン群で 16 週時まで認められた。これは筋細胞に対するプレドニゾンの作用と一致していた。
- アルカリホスファターゼ値の低下がプレドニゾン群で 20 週時まで認められたが、CCX168 群では認められなかった。これはプレドニゾンが骨特異的アルカリホスファターゼアイソザイムの濃度を低下させることによる、骨芽細胞活性（骨形成）に対するプレドニゾンの阻害作用と一致していた。
- 総コレステロール及び LDL コレステロールの上昇が両投与群で認められたが、上昇の平均値及び中央値は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で約 2～3 倍高かった。これはグルココルチコイドがコレステロール値に及ぼす作用と一致していた。
- 尿中赤血球数について、CCX168 群と比較してプレドニゾン群では、ベースライン時の正常値から試験中に高値へ移行した被験者の割合が高く、ベースライン時の高値から試験中に正常値へ移行した割合が低かった。52 週時には、尿中赤血球数が認められなかった／時々認められた被験者が、プレドニゾン群で 47.0%、CCX168 群で 56.2%であった。
- 他のすべての血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のパラメータについて、平均値の推移及び正常値から異常値への移行の割合は、投与群間でおおむね同様であった。
- 体重及び BMI は、CCX168 群と比較してプレドニゾン群で増加した。その他のバイタルサインの結果に臨床的に意義のある変化は認められず、各パラメータのベースラインからの変化量は両投与群でおおむね同程度であった。
- 臨床的に問題となる心電図異常を有する被験者の割合は、両投与群で同程度であった。

2.7.6.9.3 結論

活動性の ANCA 関連血管炎患者を対象に CCX168 30 mg を 1 日 2 回経口投与した結果、26 週時にプレドニゾン群と同等の臨床的寛解が得られた。52 週時まで寛解は維持し、プレドニゾン群に対して統計学的に優越性が認められた。グルココルチコイド関連毒性の減少、健康関連 QOL の改善、腎機能の改善を認め、再燃率はプレドニゾン群と比較して CCX168 群で低かった。ANCA 関連血管炎患者において、CCX168 の安全性プロファイルはプレドニゾンと比較して良好であった。

2.7.6.10 QT/QTc 試験（CL014_168）

添付資料 5.3.5.4.1

2.7.6.10.1 試験方法

治験の標題：
A Multiple-Dose, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Comparator, Parallel Study to Investigate the Effect of Avacopan at Therapeutic and Supratherapeutic Doses on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects

治験実施医療機関：1 施設

治験期間：	開発のフェーズ：
治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）	第 I 相

目的：

目的	評価項目
主要目的（心臓安全性）	
CCX168の臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量が、Fridericiaの計算式を用いて心拍数により補正したQT間隔（QTcF）に与える影響を評価する。	・ベースラインのQTcFからの変化量（ΔQTcF）
副次目的（心臓安全性及び薬物動態）	
・モキシフロキサシンを陽性対照として、わずかなQTの変化を検出する試験の感度を実証する。 ・CCX168の臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量が、他の心電図パラメータ（HR、PR、QRS間隔、T波形態、U波）に与える影響を評価する。 ・健康被験者にCCX168の臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量を反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 ・健康被験者にCCX168を反復経口投与したときのCCX168及びCCX168-M1の薬物動態を評価する。	心臓安全性 ・HR、PR及びQRSのベースラインからの変化量（ΔHR、ΔPR及びΔQRS） ・HR、QTcF、PR及びQRSのプラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔHR、ΔΔQTcF、ΔΔPR及びΔΔQRS） ・QTcF、HR、PR及びQRSのカテゴリカル解析での異常値 ・試験治療下で発現したT波形態及びU波の変化の頻度 薬物動態 ・CCX168及び主要代謝物であるCCX168-M1（測定可能な場合）の血漿中 C_{max}、T_{max}、AUC_{0-6h} 及び AUC_{0-12h}

治験方法：
本試験は、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法で比較する二重盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照、ダブルダミー、並行群間比較、反復投与試験であった。

適格性の確認後、被験者を 2:1:1（コホート 1 CCX168：コホート 2A モキシフロキサシン／プラセボ：コホート 2B プラセボ／モキシフロキサシン）に無作為に割り付けた。コホート 1 は、CCX168 の臨床用量における C_{max} に対する 2 倍以上の高曝露（約 800 ng/mL まで）を達成するため、CCX168 30 mg を 1 日 2 回（1 日投与量として 60 mg）7 日間反復投与し、続いて CCX168 100 mg を 1 日 2 回（1 日投与量として 200 mg）7 日間反復投与した。CCX168 の投与期間は合計で 14 日間であった。コホート 2 は、CCX168 プラセボ及び経口モキシフロキサシン 400 mg をネステッドクロスオーバー法で投与した。

被験者数（計画時及び解析時）：
約 56 例（コホートあたり 28 例）を登録する計画であった。この被験者数は、本試験の評価可能例数として 48 例以上（CCX168（コホート 1）の投与例数が 24 例以上、モキシフロキサシン（コホート 2A 及び 2B）の投与例数が 24 例以上）を確保するために設定した。各性別を 30%以上登録することとした。

計 58 例（コホート 1：29 例、コホート 2A：14 例、コホート 2B：15 例）が本試験に登録され、試験治療に無作為に割り付けられた。58 例全例が試験を完了した。

主な診断及び組入れ基準：
本試験に登録された全被験者は、すべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない正常な健康被験者であると治験担当医師により判断された。

治験薬、用量及び投与方法：
治験薬として CCX168 10 mg カプセルを用いた。

陽性対照は、フィルムコートモキシフロキサシン 400 mg 錠を用いた。

CCX168 又はモキシフロキサシンにマッチするプラセボを、マッチするカプセル／錠剤として適切に供給した。

治験薬は Day 1、7、14 及び 15 に一晩絶食させた後、約 240 mL の常温の水とともに経口投与した。ただし、投与終了までにさらに水分を必要とした場合、300 mL までの水を飲んでよいこととした。

【用量の設定根拠】
心臓安全性の評価のため、ANCA 関連血管炎患者の臨床有効用量である CCX168 30 mg 1 日 2 回投与後の最大 C_{max}（318 ng/mL）を超える C_{max} に達するように、試験がデザインされた。さらに、14 日間投与するレジメン（CCX168 30 mg 1 日 2 回（1 日投与量として 60 mg）を 7 日間投与後、CCX168 100 mg 1 日 2 回（1 日投与量として 200 mg）を 7 日間投与）は、CCX168 の臨床用量における C_{max} に対する 2 倍以上の高曝露（約 800 ng/mL まで）を達成するようにデザインされた。
一部の被験者では、モキシフロキサシンにより心電図の QT 間隔が延長することが示されている。本試験では、ベースラインからの QTcI のわずかな増加を検出する分析感度を保証するために、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を経口投与した。

投与期間：
被験者は Day −2 に治験実施医療機関に入院し、Day 1 から Day 15 まで投薬され、Day 16 に退院した。

対照治療、用量及び投与方法：
該当なし。

評価基準：
<u>心臓安全性</u>
分析感度のためネステッドクロスオーバーデザインを用いて、モキシフロキサシン及びモキシフロキサシンプラセボを Day 1 及び Day 15 に投与した。Day 1、7、14 及び 15 の投与前から投与 24 時間後までのあらかじめ設定した時点及び Day −1 の同様の時点で、ホルター心電図により連続した心電図データを測定した。

<u>薬物動態</u>
血漿中 CCX168 及び CCX168-M1 濃度の測定用血液検体は、Day 1、7 及び 14 の投与前及び各日の初回投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、9、12 及び 24 時間に採取した。Day 14 の投与 24 時間後の検体採取は、Day 15 の投与前の検体採取に相当する。トラフ濃度の検体採取は、Day 4、5 及び 6 の投与前（それぞれ Day 3、4 及び 5 の投与 24 時間後に相当）及び Day 11、12 及び 13 の投与前（それぞれ Day 10、11 及び 12 の投与 24 時間後に相当）に実施された。モキシフロキサシン濃度の測定用血液検体は、Day 1 及び 15 の投与前及び投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、9、12 及び 24 時間に採取した。CCX168、CCX168-M1 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度は、LC-MS/MS 法を用いて測定した。定量範囲は CCX168 及び CCX168-M1 が 1～500 ng/mL、モキシフロキサシンが 10～4000 ng/mL であった。個々の血漿中 CCX168、CCX168-M1 及びモキシフロキサシンの濃度-時間データを、ノンコンパートメント法を用いて解析した（Phoenix® WinNonlin® Version 7.0 を使用）。CCX168 及び CCX168-M1 の薬物動態パラメータとして、$AUC_{0\text{-}6h}$、$AUC_{0\text{-}12h}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、C_{trough} 及び T_{max} を算出した。モキシフロキサシンの薬物動態パラメータとして、$AUC_{0\text{-}24h}$、C_{max} 及び T_{max} を算出した。

<u>安全性</u>
安全性は臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び有害事象により評価した。

統計手法：
<u>心臓安全性</u>
本試験の心臓安全性の評価は ERT（フィラデルフィア、PA）により実施され、添付の ERT による心臓安全性報告書に記載されている。

<u>薬物動態</u>
薬物動態の解析には、本試験に登録され完了した 58 例全例を含めた。そのうち、コホート 1（CCX168 を投与）には 29 例、コホート 2A（CCX168 プラセボ及びモキシフロキサシンを投与）には 14 例、コホート 2B（CCX168 プラセボ及びモキシフロキサシンを投与）には 15 例が登録された。

CCX168、CCX168-M1 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度を一覧に示し、薬物動態解析対象集団の全被験者についてコホート、治療、試験日及び時点ごとに要約した。CCX168、CCX168-M1 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度は、生物分析室からの報告と同程度の精度で示した。すべての名目上の濃度時点について、例数、算術平均値、標準偏差、変動係数（CV%）、平均値の標準誤差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値及び幾何 CV%を含む要約統計量を算出した。

血漿中 CCX168、CCX168-M1 及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータを一覧にし、薬物動態解析対象集団の全被験者についてコホート、治療及び試験日ごとに要約した。薬物動態パラメータの有効数字は 3 桁としたが、T_{max} のみ小数点以下 2 桁で表示した。血漿中 CCX168、CCX168-M1 及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ（T_{max} を除く）は、例数、算術平均値、標準偏差、CV%、平均値の標準誤差、最小値、中央値、最大値、幾何平均値、幾何 CV%及び幾何平均値の 90%信頼区間（CI）を示した。T_{max} は、例数、最小値、中央値及び最大値のみについて要約した。

<u>安全性</u>

本試験中に発現したすべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA®）Version 22.0 を用いてコード化した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を基本語別に集計した。各コホートの要約表には、有害事象を発現した被験者数、治療ごと及び全体での被験者の割合を含めた。有害事象の発現件数も集計した。臨床検査、心電図及びバイタルサインのパラメータについては、評価時点及びコホート別に要約統計量を示した。これらの安全性パラメータはベースラインからの変化量も要約した。試験期間中に記録された併用薬はすべて、World Health Organization Dictionary（Version 01 March 2019-b3）でコード化され、一覧表に示した。すべての安全性の結果は、個別に一覧表に示した。安全性データについては、推論的統計は実施しなかった。

2.7.6.10.2 試験結果

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

合計 58 例が本試験に登録され、無作為に割り付けられた。コホート 1 は 29 例、コホート 2A は 14 例及びコホート 2B は 15 例であった。58 例全例が試験を完了した。

2.7.6.10.2.2 心臓安全性

心電図の主要評価項目はベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）とした。Day 1、7 及び 14 における CCX168 投与時の ΔQTcF の平均値は、プラセボ投与時の ΔQTcF と同程度であった。3 日間の ΔQTcF の範囲は、CCX168 投与時は−5.5～3.5 ms、プラセボ投与時は−6.9～1.4 ms であった。プラセボ補正した ΔQTcF（ΔΔQTcF）の 3 日間の平均の範囲は、−1.0～4.9 ms であった。ΔΔQTcF の 90% CI の上限は、すべての日の投与後のすべての時点で 10 ms 以下であった。

モキシフロキサシン 400 mg の投与後、ΔΔQTcF の平均値の明らかな増加が認められ、投与後 3 時間のピーク値は 15.8 ms（90% CI：10.84～20.77）であった。

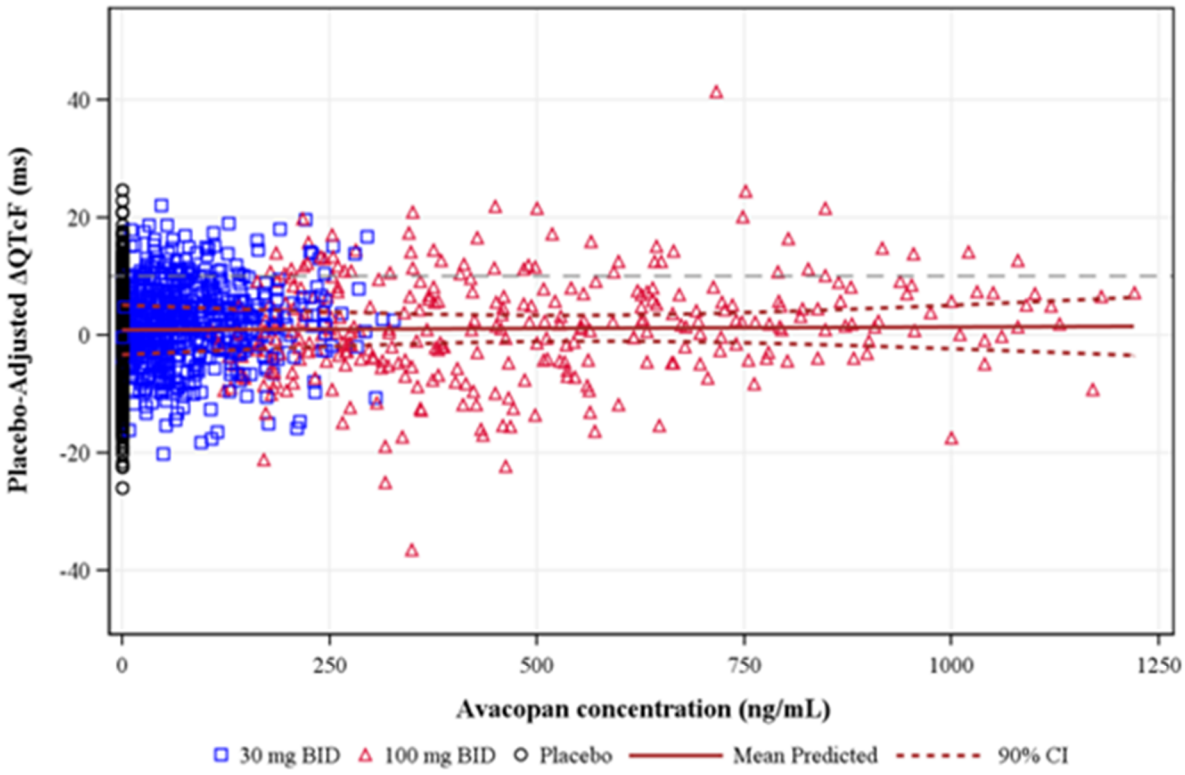
薬物濃度-QTc 解析では、CCX168 と主要代謝物である CCX168-M1 の両方を含むモデルを主要モデルとして選択し、許容可能な方法でデータを示した。CCX168 血漿中濃度の濃度-QTc 関係における傾きの推定値は 0.0005 ms/ng/mL（90% CI：−0.00621～0.00717）であり、0 と比べ統計学的に有意な差は認められなかった。血漿中 CCX168-M1 濃度の傾きは−0.006 ms/ng/mL（90% CI：−0.0371～0.0247）であり、0 と比べ統計学的に有意な差は認められなかった。治療効果に特異的な切片は 1.9 ms と小さく、統計学的に有意ではなかった。ΔΔQTcF の平均効果は、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与で 1.5 ms（90% CI：−0.17～3.09）、CCX168 100 mg 1 日 2 回投与で 0.8 ms（90% CI：−2.41～4.05）と推定され、どちらの信頼区間も 0 を含んでいた。この薬物濃度-QTc 解析に基づくと、CCX168 及び CCX168-M1 の血漿中濃度の実測値の範囲内（それぞれ 1220 ng/mL 及び 335 ng/mL 以下）で、ΔΔQTcF が 10 ms を超える影響を与える可能性は低いと考えられた。

モキシフロキサシンによる感度分析の評価では、薬物濃度-QTc 解析と同じ治療効果に特異的な切片による線形モデルを用いた。傾きは 0.006 ms/ng/mL（90% CI：0.0033～0.0091）と正の傾きであり、統計学的に有意であった。また、ピークのモキシフロキサシン濃度（幾何平均値：1951 ng/mL）から推定された QT への影響は、14.8 ms（90% CI：9.65～19.97）であり、両側 CI の下限は 5 ms を超えていた。このことから本試験の分析感度が確認された。

心電図の副次的評価項目は、ベースラインからの変化量、プラセボで補正したベースラインからの変化量、他の心電図パラメータ（HR、PR 及び QRS 間隔、並びに試験治療下で発現した T 波形態の変化及び U 波）のカテゴリカル解析における異常値とした。時点ごとの解析では、Day 1、7 及び 14 における CCX168 投与群のベースラインからの HR の変化量（ΔHR）の

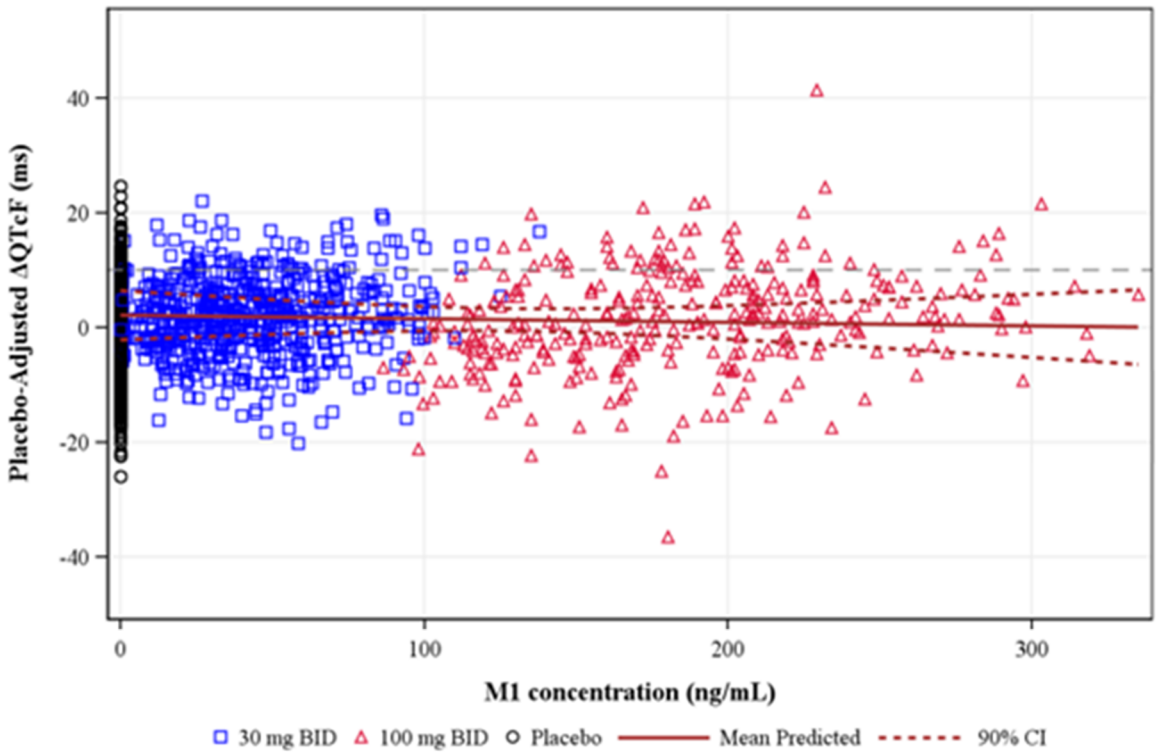
平均は、プラセボ群の平均 ΔHR と同程度であり、3 日間の ΔHR の範囲は、CCX168 投与群では−3.0～4.2 ms、プラセボ投与群では−2.2～4.0 ms であった。平均プラセボ補正 ΔHR（ΔΔHR）は、ベースライン後の時点間で−3.3 bpm から 2.5 bpm の間で変化した。CCX168 投与群では HR の変化量の異常値は認められなかった。

検討した投与量の CCX168 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。試験治療下で発現した T 波形態の変化や U 波は認められなかった。



The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔΔQTcF = 1.88 + 0.0005 × avacopan + -0.006 × 161.87, where 161.87 is the arithmetic mean C_{max} of M1. The plotted points denote the pairs of observed drug plasma concentrations and estimated placebo-adjusted ΔQTcF (ΔΔQTcF) by subjects for each active dose group and placebo group. The individually estimated placebo-adjusted $\Delta QTcF_{ik}$ ($\Delta\Delta QTcF_{ik}$) equals the individual $\Delta QTcF_{ik}$ for subject i administered with active drug or placebo at time point k minus the estimation of the time effect at time point k.
(CL014_168 Cardiac Safety Repor, Figure 14.2.9.1.3.1.A)

図 2.7.6.10.2.2-1　血漿中 CCX168 濃度及び ΔΔQTcF の散布図

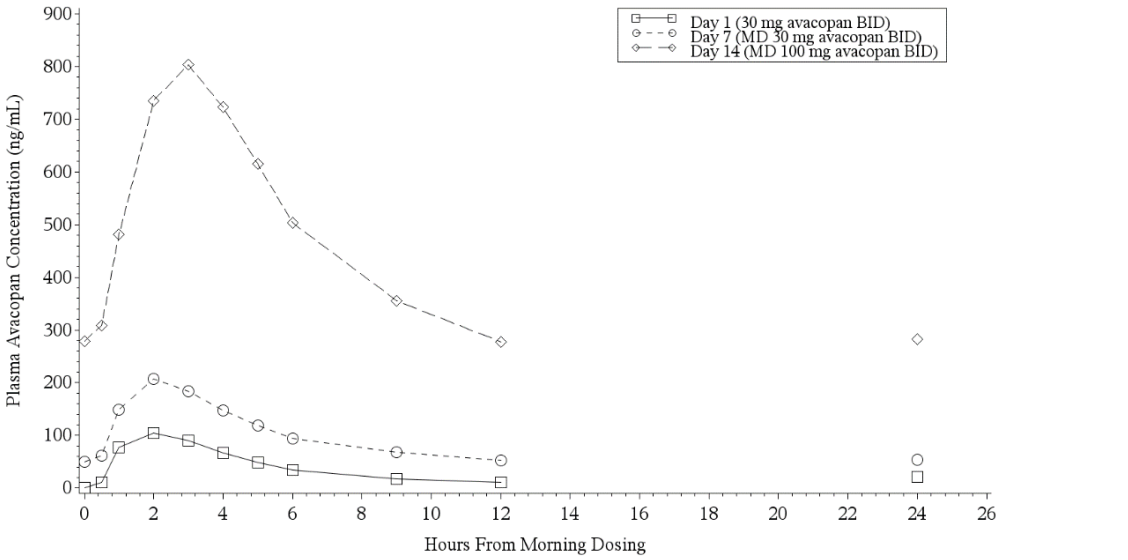


The solid red line with dashed red lines denotes the model-predicted mean ΔΔQTcF with 90% CI, which is calculated from the equation ΔΔQTcF = 1.88 + -0.006 × M1 + 0.0005 × 515, where 515 is the arithmetic mean C_{max} of avacopan. The plotted points denote the pairs of observed drug plasma concentrations and estimated placebo-adjusted ΔQTcF (ΔΔQTcF) by subjects for each active dose group and placebo group. The individually estimated placebo-adjusted $\Delta QTcF_{i,k}$ ($\Delta\Delta QTcF_{i,k}$) equals the individual $\Delta QTcF_{i,k}$ for subject i administered with active drug or placebo at time point k minus the estimation of the time effect at time point k.
(CL014_168 Cardiac Safety Repor, Figure 14.2.9.1.3.2.A)

図 2.7.6.10.2.2-2　血漿中 CCX168-M1 濃度及び ΔΔQTcF の散布図

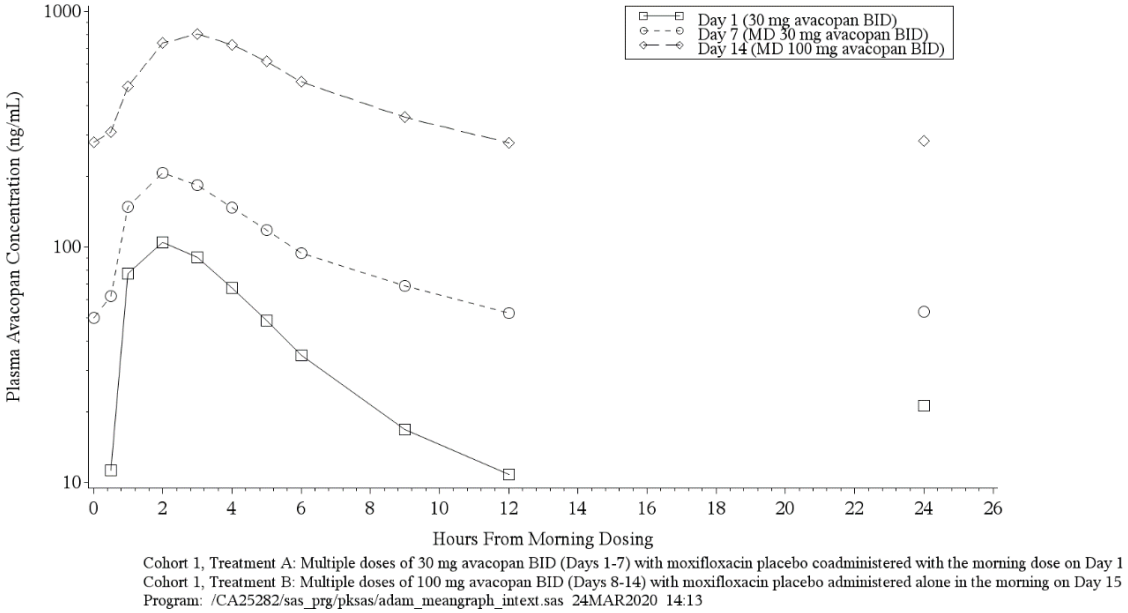
2.7.6.10.2.3 薬物動態

Day 1 から Day 7 まで CCX168 30 mg 1 日 2 回投与（Day 1 の朝はモキシフロキサシンプラセボを併用投与）し、続けて Day 8 から Day 14 まで CCX168 100 mg 1 日 2 回投与したときの、平均血漿中 CCX168 濃度-時間プロファイルについて、線形スケール及び片対数スケールを図 2.7.6.10.2.3-1 及び図 2.7.6.10.2.3-2 に示した。



(Source: 5.3.5.4.1, Figure 11-1)

図 2.7.6.10.2.3-1　コホート 1 の算術平均血漿中 CCX168 濃度-時間プロファイル（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）



(Source: 5.3.5.4.1, Figure 11-2)

図 2.7.6.10.2.3-2　コホート 1 の算術平均血漿中 CCX168 濃度-時間プロファイル（片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

Day 1 から Day 7 まで CCX168 30 mg 1 日 2 回投与（Day 1 の朝はモキシフロキサシンプラセボを併用投与）し、続けて Day 8 から Day 14 まで CCX168 100 mg 1 日 2 回投与したときの、血漿中 CCX168 の薬物動態パラメータの概要を表 2.7.6.10.2.3-1 に示す。

表 2.7.6.10.2.3-1　コホート 1 の血漿中 CCX168 の薬物動態パラメータの概要（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A Day 1	Treatment A Day 7	Treatment B Day 14
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng*hr/mL)	369.0 (37.5) [n=29]	822.6 (30.8) [n=29]	3518 (35.4) [n=29]
$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng*hr/mL)	475.7 (40.3) [n=29]	1216 (35.2) [n=29]	5595 (38.6) [n=29]
C_{max} (ng/mL)	107.7 (33.6) [n=29]	203.0 (28.5) [n=29]	779.8 (35.0) [n=29]
T_{max} (hr)	2.000 (1.00, 4.03) [n=29]	2.005 (1.00, 3.03) [n=29]	3.000 (2.00, 5.01) [n=29]

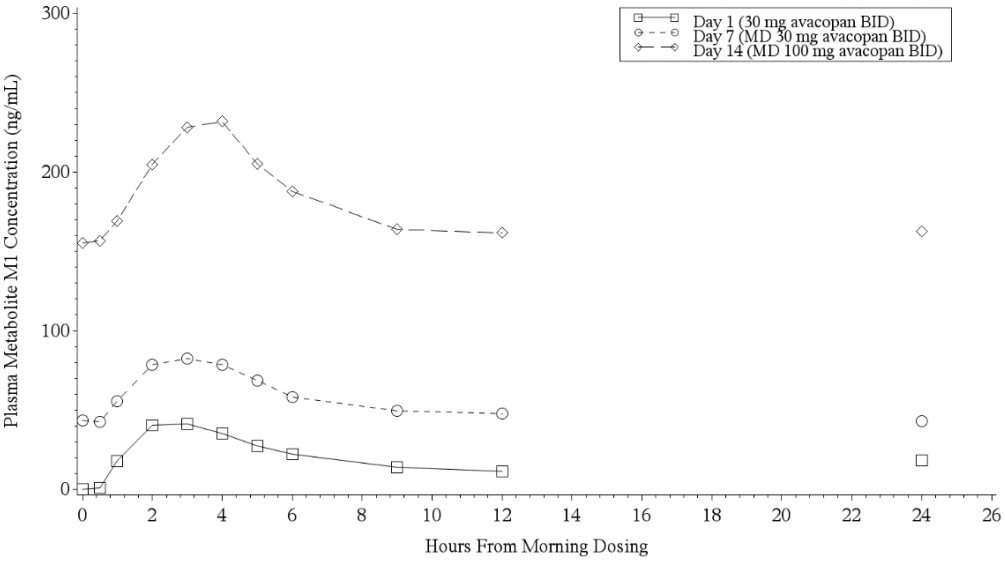
Cohort 1, Treatment A: Multiple doses of 30 mg avacopan BID on Days 1 through 7 with moxifloxacin placebo coadministered with the morning dose on Day 1
Cohort 1, Treatment B: Multiple doses of 100 mg avacopan BID on Days 8 through 14 with moxifloxacin placebo administered alone in the morning on Day 15
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%. T_{max} is presented as median (minimum, maximum).
(Source: 5.3.5.4.1, Table 11-2)

CCX168 30 mg 1 日 2 回投与後の血漿中 CCX168 の $AUC_{0\text{-}6h}$ 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ の幾何平均値は、Day 7 に 822.6 及び 1216 ng•hr/mL であり、Day 1（369 及び 475.7 ng•hr/mL）の約 2.2 倍及び 2.6 倍であった。Day 7 における CCX168 の C_{max} の幾何平均値は 203 ng/mL であり、Day 1（107.7 ng/mL）と比較して 1.9 倍高かった。CCX168 の T_{max} は、Day 1 及び Day 7 のいずれにおいても同程度（投与後約 2 時間）であった。

Day 8～14 まで CCX168 100 mg 1 日 2 回投与（Day 1～7 の CCX168 30 mg 1 日 2 回から 3.3 倍増量）したときの、Day 14 における $AUC_{0\text{-}6h}$ 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ の幾何平均値は 3518 及び 5595 ng•hr/mL であり、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与したときの、Day 7 における値（822.6 及び 1216 ng•hr/mL）の 4.3 及び 4.6 倍であった。CCX168 100 mg 1 日 2 回投与したときの Day 14 における C_{max} の幾何平均値は 779.8 ng/mL であり、Day 7 における値（203 ng/mL）の 3.8 倍であった。T_{max} の中央値は、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与 7 日後（Day 7：投与後約 3 時間）と比べ、CCX168 100 mg 1 日 2 回投与 7 日後（Day 14：投与後約 4 時間）では約 1 時間後であった。

CCX168 30 mg 又は 100 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与後、C_{trough} の結果から CCX168 は投与最終日（Day 7 又は Day 14）までに定常状態に近づいていることが示唆された。

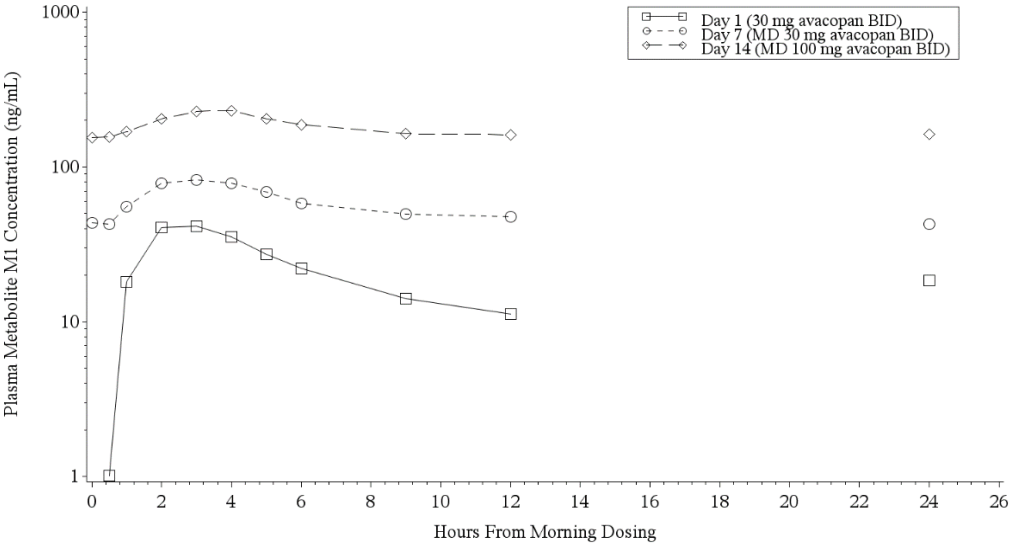
Day 1 から Day 7 まで CCX168 30 mg 1 日 2 回投与（Day 1 の朝はモキシフロキサシンプラセボを併用投与）し、続けて Day 8 から Day 14 まで CCX168 100 mg 1 日 2 回投与したときの、平均血漿中 CCX168-M1 濃度-時間プロファイルについて、線形スケール及び片対数スケールを図 2.7.6.10.2.3-3 及び図 2.7.6.10.2.3-4 に示した。



Cohort 1, Treatment A: Multiple doses of 30 mg avacopan BID (Days 1-7) with moxifloxacin placebo coadministered with the morning dose on Day 1
Cohort 1, Treatment B: Multiple doses of 100 mg avacopan BID (Days 8-14) with moxifloxacin placebo administered alone in the morning on Day 15
Program: /CA25282/sas_prg/pksas/adam_meangraph_intext.sas 24MAR2020 14:13

(Source: 5.3.5.4.1, Figure 11-3)

図 2.7.6.10.2.3-3　コホート 1 の算術平均血漿中 CCX168-M1 濃度-時間プロファイル（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）



Cohort 1, Treatment A: Multiple doses of 30 mg avacopan BID (Days 1-7) with moxifloxacin placebo coadministered with the morning dose on Day 1
Cohort 1, Treatment B: Multiple doses of 100 mg avacopan BID (Days 8-14) with moxifloxacin placebo administered alone in the morning on Day 15
Program: /CA25282/sas_prg/pksas/adam_meangraph_intext.sas 24MAR2020 14:13

(Source: 5.3.5.4.1, Figure 11-4)

図 2.7.6.10.2.3-4　コホート 1 の算術平均血漿中 CCX168-M1 濃度-時間プロファイル（片対数スケール）（薬物動態解析対象集団）

Day 1 から Day 7 まで CCX168 30 mg 1 日 2 回投与（Day 1 の朝はモキシフロキサシンプラセボを併用投与）し、続けて Day 8 から Day 14 まで CCX168 100 mg 1 日 2 回投与したときの、血漿中 CCX168-M1 の薬物動態パラメータの概要を表 2.7.6.10.2.3-2 に示す。

表 2.7.6.10.2.3-2　コホート 1 の血漿中 CCX168-M1 の薬物動態パラメータの概要（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameters	Treatment A Day 1	Treatment A Day 7	Treatment B Day 14
$AUC_{0\text{-}6h}$ (ng*hr/mL)	165.3 (24.7) [n=29]	399.8 (25.7) [n=29]	1176 (24.2) [n=29]
$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng*hr/mL)	255.8 (24.0) [n=29]	697.7 (27.0) [n=29]	2164 (24.8) [n=29]
C_{max} (ng/mL)	42.93 (28.2) [n=29]	83.12 (25.1) [n=29]	231.4 (24.8) [n=29]
T_{max} (hr)	2.998 (1.99, 4.16) [n=29]	3.004 (2.00, 4.05) [n=29]	3.998 (2.00, 5.01) [n=29]

Cohort 1, Treatment A: Multiple doses of 30 mg avacopan BID on Days 1 through 7 with moxifloxacin placebo coadministered with the morning dose on Day 1
Cohort 1, Treatment B: Multiple doses of 100 mg avacopan BID on Days 8 through 14 with moxifloxacin placebo administered alone in the morning on Day 15
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean and geometric CV%. T_{max} is presented as median (minimum, maximum).
(Source: 5.3.5.4.1, Table 11-3)

CCX168 30 mg 1 日 2 回投与後の血漿中 CCX168-M1 の $AUC_{0\text{-}6h}$ 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ の幾何平均値は、Day 7 に 399.8 及び 697.7 ng•hr/mL であり、Day 1（165.3 及び 255.8 ng•hr/mL）の約 2.4 倍及び 2.7 倍であった。Day 7 の CCX168-M1 の C_{max} の幾何平均値は 83.12 ng/mL であり、Day 1（42.93 ng/mL）よりも約 1.9 倍高かった。CCX168-M1 の T_{max} の中央値は、Day 1 及び Day 7 のいずれにおいても同程度（投与後約 3 時間）であった。

Day 8～14 まで CCX168 100 mg 1 日 2 回投与（Day 1～7 の CCX168 30 mg 1 日 2 回から 3.3 倍増量）したときの、Day 14 における CCX168-M1 の $AUC_{0\text{-}6h}$ 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ の幾何平均値は 1176 及び 2164 ng•hr/mL であり、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与したときの Day 7 における値（399.8 及び 697.7 ng•hr/mL）の約 2.9 及び 3.1 倍であった。CCX168 100 mg 1 日 2 回投与したときの Day 14 における CCX168-M1 の C_{max} の幾何平均値は 231.4 ng/mL であり、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与したときの Day 7 における値（83.12 ng/mL）の 2.8 倍であった。T_{max} の中央値は、CCX168 30 mg 1 日 2 回投与 7 日後（Day 7：投与後約 3 時間）と比べ、CCX168 100 mg 1 日 2 回投与 7 日後（Day 14：投与後約 4 時間）では約 1 時間後であった。

CCX168 30 mg 又は 100 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与後、C_{trough} の結果から CCX168-M1 は投与最終日（Day 7 又は Day 14）までに定常状態に近づいていることが示唆された。

血漿中モキシフロキサシン濃度を分析し、薬物動態プロファイル及び血漿中モキシフロキサシンの薬物動態パラメータの平均推定値も試験報告書に示した。

2.7.6.10.2.4 安全性

本試験では、死亡又は有害事象による被験者の中止は認められなかった。コホート 2A の 1 例（CCX168 プラセボ及びモキシフロキサシンの投与を受けた）は、試験の退院 31 日後に入院を必要とする横断性脊髄炎の重篤な有害事象を発現した。

有害事象を認めた被験者の割合は、CCX168 の臨床用量を大幅に超える用量の反復投与後では 38%、臨床用量の反復投与後では 21%であった（表 2.7.6.10.2.4-1～表 2.7.6.10.2.4-3）。CCX168 投与後に最も多く報告された有害事象は、頭痛（21%）であった。CCX168 投与後の有害事象のほとんどは軽度であり、治験薬とは関連があるかもしれないと判断された。

臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査の安全性評価に関して、投薬又は用量に関連した傾向は認められなかった。

表 2.7.6.10.2.4-1　有害事象の発現状況 - コホート 1

	Treatment		
Adverse Event*	**A**	**B**	**Overall**
Number of Subjects Dosed	29 (100%)	29 (100%)	29 (100%)
Number of Subjects With TEAEs	6 (21%)	11 (38%)	14 (48%)
Number of Subjects Without TEAEs	23 (79%)	18 (62%)	15 (52%)
頭痛	4 (14%)	3 (10%)	6 (21%)
悪心	0 (0%)	2 (7%)	2 (7%)
ウイルス感染	0 (0%)	2 (7%)	2 (7%)
不眠症	0 (0%)	2 (7%)	2 (7%)
腹部不快感	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
下痢	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
口唇腫脹	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
口腔内潰瘍形成	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
発熱	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
口渇	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
血管穿刺部位疼痛	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
血管穿刺部位腫脹	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
口腔ヘルペス	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
上気道感染	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
心拍数増加	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
肝機能検査値上昇	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
咳嗽	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
鼻出血	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
口腔咽頭痛	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
寝汗	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
発疹	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
顔面腫脹	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
第一度房室ブロック	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)
おくび	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)
嘔吐	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)

***** Adverse events are classified according to MedDRA Version 22.0. TEAEs = Treatment-emergent adverse events
Cohort 1, Treatment A: Multiple doses of 30 mg avacopan BID on Days 1 through 7 with moxifloxacin placebo coadministered with the morning dose on Day 1
Cohort 1, Treatment B: Multiple doses of 100 mg avacopan BID on Days 8 through 14 with moxifloxacin placebo administered alone in the morning on Day 15
(Source: 5.3.5.4.1, Table 12-1)

表 2.7.6.10.2.4-2　有害事象の発現状況 - コホート 2A

	Treatment		
Adverse Event*	**C**	**D**	**Overall**
Number of Subjects Dosed	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)
Number of Subjects With TEAEs	6 (43%)	3 (21%)	7 (50%)
Number of Subjects Without TEAEs	8 (57%)	11 (79%)	7 (50%)
頭痛	2 (14%)	1 (7%)	3 (21%)
悪心	2 (14%)	1 (7%)	2 (14%)
浮動性めまい	1 (7%)	1 (7%)	2 (14%)
嘔吐	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
疼痛	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
ウイルス感染	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
皮膚擦過傷	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
横断性脊髄炎	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
動悸	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
胸部不快感	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
皮膚裂傷	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
頭部不快感	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
口腔咽頭痛	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
全身紅斑	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
多汗症	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
全身性そう痒症	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
発疹	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)

***** Adverse events are classified according to MedDRA Version 22.0. TEAEs = Treatment-emergent adverse events
Cohort 2A, Treatment C: Avacopan placebo BID Days 1 through 14 with 400 mg moxifloxacin coadministered with the morning dose on Day 1
Cohort 2A, Treatment D: Moxifloxacin placebo administered alone in the morning on Day 15
(Source: 5.3.5.4.1, Table 12-2)

表 2.7.6.10.2.4-3　有害事象の発現状況 - コホート 2B

	Treatment		
Adverse Event*	**E**	**F**	**Overall**
Number of Subjects Dosed	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
Number of Subjects With TEAEs	4 (27%)	3 (20%)	5 (33%)
Number of Subjects Without TEAEs	11 (73%)	12 (80%)	10 (67%)
悪心	2 (13%)	1 (7%)	2 (13%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
口腔咽頭痛	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
鼻漏	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
上気道感染	1 (7%)	1 (7%)	1 (7%)
動悸	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
腹部不快感	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
おくび	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
過少月経	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)

***** Adverse events are classified according to MedDRA Version 22.0. TEAEs = Treatment-emergent adverse events
Cohort 2B, Treatment E: Avacopan placebo BID on Days 1 through 14 with moxifloxacin placebo coadministered with the morning dose on Day 1
Cohort 2B, Treatment F: Single dose of 400 mg moxifloxacin administered alone in the morning on Day 15
(Source: 5.3.5.4.1, Table 12-3)

2.7.6.10.3 結論

- 検討した投与量の CCX168 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。
- 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 ms を超える可能性は低いと考えられた。

- CCX168 30 mg 1 日 2 回 7 日間投与により、CCX168 及び CCX168-M1 は約 2～3 倍の蓄積を認めた。
- CCX168 30 mg 及び 100 mg を 1 日 2 回 7 日間投与したとき、30 mg から 100 mg 1 日 2 回投与の用量範囲において、CCX168 の曝露量はわずかに用量比以上に増加した一方で、CCX168-M1 の曝露量はおおむね用量に比例して増加した。
- 臨床用量である CCX168 30 mg を 1 日 2 回 7 日間投与し、続いて臨床用量を大幅に超える用量である CCX168 100 mg を 1 日 2 回 7 日間投与した結果、臨床用量を大幅に超える用量における CCX168 の C_{max} は ANCA 関連血管炎患者の臨床用量における C_{max} の約 2 倍であった。
- 本試験から、CCX168 の臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量の反復経口投与は、健康な男女の成人被験者に対して安全であり、おおむね良好な忍容性を示すと考えられた。

2.7.6.11 参考文献

1) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCAassociated vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221-32.

2) Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCAassociated vasculitis. N Engl J Med 2013;369:417-27.

3) Agresti A. Categorical data analysis. 2013 p231 3rd Ed. Hoboken, NJ; John Wiley & Sons.

2.7.6.12 付録：重篤な有害事象の叙述

本項では、CCX168 群の日本人被験者で発現し、治験担当医師により「関連があるかもしれない」と判断された死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を示した。

2.7.6.12.1 第 III 相試験（CL010_168）

2.7.6.12.1.1 死亡

該当なし。

2.7.6.12.1.2 死亡を除く他の重篤な有害事象

被験者[redacted]：B 型肝炎

本被験者は 79 歳の男性で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に MPO 陽性の ANCA 関連血管炎と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に CCX168 が初回投与された。Day 1、29 及び 36 にリツキシマブ 600 mg、Day 21 にリツキシマブ 563 mg が投与された。Day 225（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び 239（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にリツキシマブ 630 mg が再度投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月、本被験者は B 型肝炎コア抗体が陽性で、B 型肝炎表面抗原及び B 型肝炎ウイルス DNA が陰性であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日には B 型肝炎表面抗原が陰性であった。

Day 1（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、クレアチニンが 290 µmol/L（正常範囲 55～127 µmol/L）、BUN が 15.35 mmol/L（正常範囲 1.79～7.85 mmol/L）に上昇しており、肝酵素濃度は正常であった。

Day 50（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、軽度の肝酵素上昇（報告事象名：elevation of liver enzymes）の非重篤な試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を発現した。肝酵素上昇に対する治療はされなかった。Day 70（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に肝酵素上昇は回復し、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。Day 50、55 及び 70 における、実施医療機関及び集中測定での肝酵素検査の結果は、次表のとおりである。

Study Day, Date	**ALT (U/L) (NR 6-41 U/L unless noted)**	**AST (U/L) (NR 9-34 U/L unless noted)**	**GGT (U/L) (NR 10-47 U/L unless noted)**
Study Day 50, [redacted], 20[redacted], local laboratory	90 (NR 8-42 U/L) (H)	51 (NR 13-33 U/L) (H)	208 (H)
Study Day 50, [redacted] 20[redacted]	86 (H)	45 (H)	
Study Day 55, [redacted], 20[redacted], local laboratory	54 (NR 8-42 U/L) (H)	36 (NR 13-33 U/L) (H)	
Study Day 70, [redacted], 20[redacted], local laboratory	11 (NR 8-42 U/L)	19 (NR 13-33 U/L)	74 (H)
Study Day 70, [redacted], 20[redacted]	11	17	

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma-glutamyltransferase; (H) = higher than normal range; NR = normal range.

本被験者は試験を継続し、Day 330（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に中等度の好中球減少症（報告事象名：neutropenia）の非重篤な TEAE を発現した。本事象により治験薬の投与が中断された（中断日及び期間は未報告）。Day 356（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に本事象は回復し、被験者は試験を継続した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。Day 364（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に本被験者は治験薬の最終投与を受けた。

被験者にはリツキシマブが 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 600 mg、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 563 mg、20[redacted]

年[redacted]月[redacted]日に 600 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 600 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 630 mg 及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 630 mg 投与された。

Day 391（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、生命を脅かす B 型肝炎（報告事象名：HBV reactivation）の重篤な TEAE を発現した。この時点で被験者は無症候であったが、ALT 及び AST が上昇していた（本事象の肝機能検査結果については下表を参照）。Day 421（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に肝酵素がさらに上昇し、B 型肝炎再活性化が疑われた。血液検査の結果、B 型肝炎表面抗原（1264.35 mIU/L、正常範囲 <0.05 mIU/L）が陽性、B 型肝炎表面抗体が陰性であった。C 型肝炎の検査は試験期間を通して陰性であった。Day 422（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に、被験者は追加の検査並びにエンテカビル水和物（3 日ごとに 0.5 mg）、ウルソデオキシコール酸及びプレドニゾロンによる治療を開始するため入院した。Day 432（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に試験を完了した。その時点では B 型肝炎が継続しており、入院が続いていた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、病状は改善し退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、B 型肝炎ウイルス DNA が陽性であり、B 型肝炎表面抗原は 500.28 mIU/L であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、肝機能の悪化を認め、2 回目の入院となった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者の肝機能検査値は改善し、退院した。経口プレドニゾロンによる治療は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで継続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、B 型肝炎は回復したと報告された。

治験担当医師及び消化器病専門医は、試験中は定期的な B 型肝炎ウイルス DNA 検査は実施されなかったが、CCX168 への曝露中に B 型肝炎ウイルス濃度が上昇していた可能性があると報告した。したがって、B 型肝炎ウイルスの DNA がいつ増加し始めたのかは不明である。治験担当医師は、B 型肝炎の重症度について生命を脅かす（グレード 4）と判断した。治験薬の CCX168／プラセボとは「関連があるかもしれない」、治験薬のプレドニゾン／プラセボとは「おそらく関連なし」、治験薬以外のリツキシマブとは「おそらく関連なし」と判断した。

本被験者は上述のとおりリツキシマブを投与されており、治験依頼者は本事象を CCX168 と「おそらく関連なし」と判断した。リツキシマブの投与が B 型肝炎ウイルスの再活性化と関連していることは、公表文献及び添付文書から明確にエビデンスが示されている。また、公表文献からは C5aR 又は C5a の阻害と B 型肝炎ウイルスの再活性化との関連性は確立されていない。C5 阻害薬であるエクリズマブも B 型肝炎ウイルスの再活性化とは関連していない。これらの事実に基づくと、CCX168 よりリツキシマブの投与が B 型肝炎ウイルスの再活性化に関連する可能性が高い。

Study Day, Date	ALT (U/L) (NR 8-42 U/L)	AST (U/L) (NR 13-33 U/L)	ALP (U/L) (NR 115-359 U/L)	GGT (U/L) (NR 10-47 U/L)	BUN (mg/dL) (NR 8-22 mg/dL)	Creatinine (mg/dL) (NR 0.6-1.1 mg/dL)	eGFR (mL/min/1.73 m^2) (NR not provided)	LDH (U/L) (NR 119-229 U/L)
Study Day 391, [redacted], 20[redacted], local lab	90 (H)	90 (H)	165	21	24.8 (H)	2.53 (H)	20	261 (H)
Study Day 421, [redacted], 20[redacted], local lab	419 (H)	455 (H)	373 (H)	112 (H)	19.1	2.4 (H)	21.2	
Study Day 422, [redacted], 20[redacted], local lab	424 (H)	462 (H)	385 (H)	116 (H)	17.1	2.41 (H)	21.1	371 (H)
Study Day 432, [redacted], 20[redacted], local lab	327 (H)	373 (H)	325	122 (H)	29.4 (H)	2.78 (H)	18.0	
[redacted], 20[redacted], local lab	437 (H)	531 (H)	284	100 (H)	19.8	2.25 (H)	22.7	
[redacted], 20[redacted], local lab	780 (H)	915 (H)	330	106 (H)				493 (H)
[redacted], 20[redacted], local lab	90 (H)	25						154
[redacted], 20[redacted], local lab	79 (H)	23	155	66 (H)				200

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BUN = blood urea nitrogen; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GGT gamma-glutamyltransferase; (H) = higher than normal range; LDH = lactate dehydrogenase; lab = laboratory; NR = normal range.

被験者[redacted]：肝機能異常

本被験者は 81 歳の女性で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に MPO 陽性の ANCA 関連血管炎と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に CCX168 が初回投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に静注シクロホスファミド 613 mg、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に静注シクロホスファミド 442 mg、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に静注シクロホスファミド 440 mg の投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）にリツキシマブ 500 mg 静注、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）にリツキシマブ 500 mg 静注、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 253）にリツキシマブ 600 mg 静注の投与を受けた。関連する病歴は、腎生検（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、副鼻腔炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から継続中）、糸球体腎炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から継続中）、間質性肺疾患（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から継続中）であった。

Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、被験者は高度の肝機能異常（報告事象名：liver dysfunction）の重篤な有害事象を発現した。Day 44（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、軽度の肝酵素の上昇を認め、検査入院した。本事象に伴う徴候又は症状は認められなかった。

試験開始時（Day 1）の肝機能検査値は正常であった。Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に、肝機能検査で初めて上昇を示した。初めにアルカリホスファターゼ値が上昇し（Day 29）、その後 ALT、AST、総ビリルビン（ビリルビン値は試験中に正常値上限の 2 倍を超えることはなかった）及び GGT 値が上昇した（試験中の臨床検査結果の詳細は下表参照）。Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に肝機能検査値が最高値を示し、ALT は 207 U/L（正常範囲 7～23 U/L）、AST は 117 U/L（正常範囲 13～30 U/L）であった。アルカリホスファターゼは、Day 44（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に 1503 U/L（正常範囲 106~332 U/L）と顕著に上昇し、Day 71（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）には 309 U/L と低下した。総ビリルビンは、Day 44（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に初めて上昇し（軽度、基準値上限の 2 倍未満）、2 日後の Day 46（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）には正常範囲に回復した。

治験担当医師は、被験者に肝機能検査値上昇、脂肪肝、アルコール乱用、薬物乱用又は環境毒物への曝露の既往歴がないことを確認した。治験担当医師によると、薬物毒性スクリーニング、C 及び E 型肝炎検査は実施されなかった。超音波検査では胆石を認めなかった。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にシクロホスファミドを最終投与され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にリツキシマブを投与された。Day 50（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）～Day 356（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に B 型肝炎 DNA 測定陽性の非重篤な有害事象が認められ、重症度は軽度と判断された。本事象は回復し、治験薬と「関連があるかもしれない」と判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降、B 型肝炎の再活性化を防止するため、エンテカビル水和物を投与された。B 型肝炎検査が陽性のうちに肝機能検査値は正常化し、B 型肝炎検査は試験終了時までに陰性となった（下表参照）。B 型肝炎ウイルスの検査結果に関する追加情報は得られていない。Day 43（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に肝機能異常が発現したため CCX168 を中断し、再開しなかった。

肝機能検査値は Day 44（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から低下し始め、Day 92（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに ALT 及び AST が基準値上限に達した。GGT は、Day 44（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から低下し始め、CCX168 最終投与 70 日後の Day 113（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に正常値となり、肝機能異常の事象は同日に回復したと判断された。

Day 54（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に退院した。本事象に対する治療はされなかった。

治験担当医師は、肝機能異常（報告事象名：liver dysfunction）の事象を、高度（グレード 3）で、医学的に重要であると判断した。治験薬の CCX168／プラセボとは「関連があるかもしれ

ない」、プレドニゾン／プラセボとは「おそらく関連なし」（以前に「関連があるかもしれない」と報告された）、治験薬以外のシクロホスファミド静注とは「関連があるかもしれない」と判断した。治験担当医師の判断根拠は、プレドニゾン／プラセボを漸減させる過程で肝機能異常を認め、プレドニゾン／プラセボの投与量と肝障害が互いに逆相関していたことと報告された。

Laboratory and key clinical data:

Study Day, Date	ALT (U/L) (NR 6-41 U/L unless noted)	AST (U/L) (NR 9-34 U/L unless noted)	Total Bilirubin (mg/dL) (NR 0.1-1.10 mg/dL unless noted)	ALP (U/L) (NR 37-116 U/L unless noted)	GGT (U/L) (NR 9-32 U/L)	Comments
[redacted], 20[redacted]						Kidney biopsy
[redacted], 20[redacted]						HIV negative
Study Day 1, [redacted], 20[redacted]	15	15	0.57	70		Started avacopan, IV cyclophosphamide 613 mg, new medications: esomeprazole magnesium, Bactrim 1 tablet PO QD, and eldecalcitol
Study Day 4, [redacted], 20[redacted]						Bactrim stopped.
Study Day 8, [redacted], 20[redacted]	10	14	0.33			Bactrim re-started.
Study Day 11, [redacted], 20[redacted]						Bactrim stopped.
Study Day 14, [redacted], 20[redacted]						Bactrim re-started 1 tablet PO TIW until September 27, 2018
Study Day 15, [redacted], 20[redacted]	9	13	0.49	61		IV cyclophosphamide 422 mg Hep B DNA assay negative
Study Day 22, [redacted], 20[redacted]	7	14	0.32	53		
Study Day 29, [redacted], 20[redacted]	9	16	0.58	55		IV cyclophosphamide 440 mg, no additional dosing of IV cyclophosphamide, no PO cyclophosphamide administered, cyclophosphamide interrupted due to elevated liver enzymes. Hep B DNA assay negative
Study Day 29, [redacted], 20[redacted], local lab	8 (NR 7-23 U/L)	17 (NR 13-30 U/L)	0.8 (NR 0.4-1.5 mg/dL)	213 (NR 106-322 U/L)	12	
Study Day 43, [redacted], 20[redacted], local lab	207 (NR 7-23 U/L) (H)	117 (NR 13-30 U/L) (H)			371 (H)	Avacopan administration interrupted due to liver dysfunction (avacopan not restarted).
Study Day 44, [redacted], 20[redacted]						Abdominal ultrasound revealed no gallstones, 7 mm liver cyst, several gall bladder cysts (7 mm), 10 x 8 mm cystic area of the spleen, and 8 mm right renal cyst.
Study Day 44, [redacted],20[redacted], local lab	167 (NR 7-23 U/L) (H)	92 (NR 13-30 U/L) (H)	1.7 (NR 0.4-1.5 mg/dL) (H)	1503 (NR 106-322 U/L) (H)	335 (H)	Admitted to hospital for evaluation and observation of elevated liver enzymes.

Study Day, Date	ALT (U/L) (NR 6-41 U/L unless noted)	AST (U/L) (NR 9-34 U/L unless noted)	Total Bilirubin (mg/dL) (NR 0.1-1.10 mg/dL unless noted)	ALP (U/L) (NR 37-116 U/L unless noted)	GGT (U/L) (NR 9-32 U/L)	Comments
Study Day 45, [redacted], 20[redacted]						Bactrim stopped, re-started again October 6, 2018.
Study Day 46 [redacted], 20[redacted], local lab	98 (NR 7-23 U/L) (H)	52 (NR 13-30 U/L) (H)	1.5 (NR 0.4-1.5 mg/dL)	1239 (NR 106-322 U/L) (H)		
Study Day 50, [redacted], 20[redacted], local lab	50 (H)	29	0.8 (NR 0.4-1.5 mg/dL)	1096 (NR 106-322 U/L) (H)	233 (H)	Non-serious AE: Hep B DNA assay positive <1.3
Study Day 53, [redacted], 20[redacted], local lab	32	22	0.7	817 (NR 106-322 U/L) (H)	190 (H)	
Study Day 54, [redacted], 20[redacted]						Discharged from the hospital, Bactrim 1 tablet PO TIW re-started.
Study Day 63, [redacted], 20[redacted], local lab	21 (NR 7-23 U/L)	18 (NR 13-30 U/L)	0.6 (NR 0.4-1.5 mg/dL)	480 (NR 106-322 U/L) (H)	101 (H)	
Study Day 71, [redacted], 20[redacted], local lab	20 (NR 7-23 U/L)	17 (NR 13-30 U/L)	0.9 (NR 0.4-1.5 mg/dL)	309 (NR 106-322 U/L)	67 (H)	Rituximab 500 mg Hep B DNA assay positive <1.3
Study Day 85, [redacted], 20[redacted] local lab	12 (NR 7-23 U/L)	13 (NR 13-30 U/L)	0.8 (NR 0.4-1.5 mg/dL)	214 (NR 106-322 U/L)	35 (H)	Rituximab 500 mg
Study Day 92, [redacted], 20[redacted] local lab	18 (NR 7-23 U/L)	19 (NR 13-30 U/L)	0.9 (NR 0.4-1.5 mg/dL)	203 (NR 106-322 U/L)	35 (H)	
Study Day 113, [redacted], 20[redacted] central lab	17	16	0.52	40		Liver dysfunction considered resolved by the Investigator. Hep B DNA assay negative
Study Day 113, [redacted], 20[redacted], local lab	20 (NR 7-23 U/L)	15 (NR 13-30 U/L)	0.7 (NR 0.4-1.5 mg/dL)	207 (NR 106-322 U/L)	27	
[redacted], 20[redacted]						Hep B DNA assay negative
[redacted], 20[redacted]						Hep B DNA assay negative

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma-glutamyl transferase; Hep B = hepatitis B; HIV = human immunodeficiency virus; IV = intravenous; lab = laboratory; NR = normal range; PO = oral; QD = once daily; TIW = three times per week.