

審議結果報告書

令和6年9月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ルブキネスカプセル7.9mg
[一般名] ボクロスポリン
[申請者名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年11月10日

[審議結果]

令和6年8月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] ルブキネスカプセル 7.9 mg
[一般名] ボクロスポリン
[申請者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年11月10日

令和6年8月9日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
1	3	令和6年8月 <u>9</u> 日	令和6年8月 <u>13</u> 日
別紙 8	37	全血中薬物動態パラメータは表 <u>7</u> のとおりであった。	全血中薬物動態パラメータはのとおりであった。

(下線部変更)

以上

審査報告書

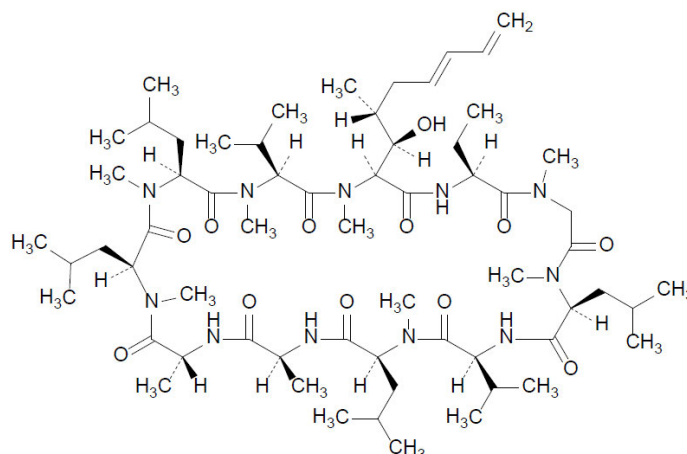
令和6年8月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ルプキネスカプセル 7.9 mg
[一般名] ボクロスポリン
[申請者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年11月10日
[剤形・含量] 1カプセル中にボクロスポリン 7.9 mg を含有する軟カプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{63}H_{111}N_{11}O_{12}$

分子量: 1,214.62

化学名:

(日本名) シクロ{[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-ヒドロキシ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ノナ-6,8-ジエノイル]-L-2-アミノブタノイル-N-メチルグリシル-N-メチル-L-ロイシル-L-バリル-N-メチル-L-ロイシル-L-アラニル-D-アラニル-N-メチル-L-ロイシル-N-メチル-L-ロイシル-N-メチル-L-バリル}

(英名) Cyclo{[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-hydroxy-4-methyl-2-(methylamino)nona-6,8-dienoyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl}

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のループス腎炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

ループス腎炎

[用法及び用量]

通常、成人にはボクロスポリンとして1回 23.7 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 7 月 11 日

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

申請品目

- [販 売 名] ルブキネスカプセル 7.9 mg
- [一 般 名] ボクロスポリン
- [申 請 者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 11 月 10 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中にボクロスポリン 7.9 mg を含有する軟カプセル剤

[申請時の効能・効果]

ループス腎炎

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはボクロスポリンとして 1 回 23.7 mg を 1 日 2 回経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	33
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	65
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	65

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ループス腎炎 (LN) は全身性エリテマトーデス (SLE) の主要な症状の 1 つであり、過剰に産生された抗 DNA 抗体等の自己抗体による免疫複合体が腎組織に沈着したり、炎症を惹起させることで糸球体が障害され、尿蛋白や腎機能低下が生じる。LN は International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) による LN の組織分類に従い、Class I~VI に分類され、LN の治療は、主に Class I~VI の組織分類に基づいて決定される。Class I (微小メサンギウム LN) 及び Class II (メサンギウム増殖性 LN) ではステロイドでコントロール可能な場合が多く、一般的に免疫抑制療法 (ミコフェノール酸 モフェチル (MMF)、シクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリビン、タクロリムス水和物、シクロスポリン) を必要としないが、Class III (巣状 LN) 及び Class IV (びまん性 LN) ではステロイド (パルス療法を含む) 及び免疫抑制剤による積極的な治療が行われる。Class V (膜性 LN) ではステロイド及び MMF による治療が行われるが、ネフローゼレベルのタンパク尿が認められる場合又は Class III/IV も有している場合は、Class III/IV と同様の治療を行う。Class VI (進行した硬化性 LN) は、腎移植が治療の選択肢となる。

本剤の有効成分であるボクロスポリン (本薬) は、Aurinia Pharmaceuticals 社により創製されたカルシニューリン阻害薬 (CNI) であり、T 細胞の活性化を阻害しサイトカインの産生を抑制することにより、LN における腎傷害を抑制し、Class III~V の LN に対する治療薬となることが期待される。

申請者は、LN 患者を対象とした国際共同試験の成績から、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、今般、医薬品製造販売承認申請を行った。

海外では、本薬は、2024 年 6 月現在、欧米を含む 33 カ国で LN の効能・効果で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のボクロスポリンは、スイス Lonza AG により MF 登録番号 305MF10058 として MF に登録されている。当該 MF では、出発基材から製造中間体であるシクロスポリンまでの製造は、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX により MF 登録番号 XXXXXXXXXX として登録された MF が引用されている。製造中間体のシクロスポリンは、日局収載品である。

2.1.1 特性

原薬は白色～オフホワイトの粉末又は塊を含む粉末であり、性状、溶解性、融点、分配係数、旋光度及び吸湿性について検討されている。原薬には、少なくとも 2 種類の結晶形 (XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX) が認められているが、実生産における製造方法では XXXXXXXXXX が生成され、原薬の保存条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル、示差走査熱量測定及び熱重量分析により確認されている。原薬は 12 個の不斉炭素有する。また、実生産における製造方法では主生成物としてトランス体 (本薬) が合成され、幾何異性体としてシス体が存在するが、トランス体の含量は原薬の規格及び試験方法 (純度試験) により管理されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、HPLC)、旋光度、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、トランス異性体 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィ)、水分 (電量滴定法)、強熱残分、微生物限度試験及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

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

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	-20 ± 5℃	-	低密度ポリエチレン袋 (二重) + 乾燥剤入り三層アルミニウム袋	36 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを乾燥剤とともに三層アルミニウム袋 (ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/ポリエチレン) で -25 ~ -15℃ で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 7.9 mg を含有する即放性の軟カプセル剤である。製剤には、無水エタノール、コハク酸 *d*- α -トコフェロールポリエチレングリコール、ポリソルベート 40、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ゼラチン、D-ソルビトール・ソルビタン液・グリセリン混液、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄及び酸化チタンが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は ■■■■■、 ■■■■■、 ■■■■■、 ■■■■■、 ■■■■■ 及び包装からなる工程により製造される。重要工程として、 ■■■■■ 工程、 ■■■■■ 工程及び ■■■■■ ■■■■■ 工程が設定され、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の CQA が特定され、CQA に影響を及ぼす工程パラメータの検討が行われ、品質の管理戦略が構築された (表 2)。

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量 (定量)	製造方法、規格及び試験方法
性状 (外観)	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
エタノール含量	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (HPLC、紫外可視吸収スペクトル)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、エタノール含量 (ガスクロマトグラフィ)、水分 (容量滴定法)、製剤均一性 [含量均一性試験 (HPLC)]、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

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

表3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	アルミブリスター包装	48カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、アルミブリスター包装（ポリ塩化ビニル/アルミニウム/ポリアミド及びアルミニウム箔）で室温保存するとき、36カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるポリソルベート40が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

新添加剤であるポリソルベート40は医薬品添加物規格適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料から、製剤中の使用濃度でポリソルベート40を経口投与した際に安全性上の問題が生じる懸念は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬のカルシニューリン活性阻害作用、T細胞に対する各種作用並びに自己免疫疾患モデル動物及び移植モデル動物を用いた免疫抑制作用が検討された。安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系、呼吸系及び腎・泌尿器系に及ぼす影響が検討された。なお、本薬はトランス体であり、申請製法で製造される本薬にはシス体が含まれ、本薬の含有割合が90～95%であるが、開発初期に実施された非臨床試験においてはシス・トランス体の含有割合が異なる本薬が被験物質として用いられた。なお、特に記載がない限り、*in vivo*試験では溶媒としてビタミンE TPGS/MCT油/Tween 40/95%エタノール（XXXXXXXXXX）の混液が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 カルシニューリン活性阻害作用 (CTD 4.2.1.1-01)

本薬のカルシニューリン活性の阻害作用が検討された。ヒト血液のカルシニューリン活性に対する本薬（トランス体を 82%含有）及び本薬（トランス体を約 20%含有）の IC₅₀ 値はそれぞれ 560 及び 650 ng/mL であり、トランス体の含有割合によらず本薬のカルシニューリン活性の阻害作用が認められた。

3.1.1.2 T 細胞に対する各種作用 (CTD 4.2.1.1-03 : J Heart Lung Transplant 2003; 22: 1343-52、Transpl Int 2005; 17: 767-71<参考資料>)

サル全血において、本薬（トランス体を 45～50%含有）はリンパ球の増殖、T 細胞サイトカインの産生及び T 細胞活性化表面抗原の発現を抑制し、EC₅₀ 値は 135～267 ng/mL であった。

3.1.1.3 本薬代謝物のリンパ球増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-04<参考資料>)

本薬の主要な代謝物である IM1c（閉環体）、IM1-ジオール-1（ジヒドロジオール体）、IM4（水酸化体）、IM4n（N-脱メチル体）及び IM9（水酸化体）のリンパ球増殖抑制作用が検討された。本薬のリンパ球増殖抑制作用の IC₅₀ 値は 17.5 ng/mL であり、いずれの代謝物のリンパ球増殖抑制作用も本薬の 9 分の 1 以下であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 自己免疫疾患モデル動物を用いた本薬の免疫抑制作用 (CTD 4.2.1.1-09)

雄性マウス（各群 20～26 例）の尻尾の付け根にニワトリ II 型コラーゲン 100 µg を皮下投与したコラーゲン誘導関節炎モデルにおいて、ニワトリ II 型コラーゲン投与 28 日後から本薬（トランス体を 45～50%含有）0（溶媒¹⁾）、125、250 及び 500 µg を 1 日 1 回 10 日間腹腔内投与し、免疫抑制作用が評価された。125 µg 以上の群で溶媒群と比較して目視による各肢の症状スコア、足蹠の腫脹、滑膜の組織学的スコア及び関節軟骨の損傷スコアの改善が認められた。また、500 µg 群で溶媒群と比較して近位指節間関節のびらんの発現が少なかった。

ウサギ（雌雄各群 4 例）の首に、フロイント完全アジュバントで乳化されたオボアルブミン 10 mg を数カ所筋肉内及び皮下投与し、オボアルブミン投与 14 日後からオボアルブミン 5 mg 及び TGF-β2 65 ng を 1 日 2 回 14 日間関節内投与した抗原誘導性関節炎モデルにおいて、オボアルブミン初回投与 28 日後から本薬（トランス体を 45～50%含有）0（溶媒¹⁾）、2.5、5 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間腹腔内投与し、免疫抑制作用が評価された。2.5 mg/kg 以上の群で溶媒群と比較して滑膜の組織学的スコアの改善が認められた。

3.1.2.2 移植モデル動物を用いた本薬の免疫抑制作用 (CTD 4.2.1.1-07)

雄性ラット（各群 6 例）に心臓を異種移植し、溶媒²⁾、本薬（トランス体を約 80%含有）0.875 mg/kg、本薬（トランス体を 45～50%含有）0.875 mg/kg 又は本薬（トランス体を約 20%含有）0.875 mg/kg を 1 日 2 回 30 日間腹腔内投与した際の移植片生着が評価された。各投与群における移植片生着期間の平均

¹⁾ 溶媒としてクレモフォール EL/エタノール（78 : 22）の混液を生理食塩水で 50 倍希釈した溶液を用いた。

²⁾ 溶媒として生理食塩水を用いた。

値はそれぞれ 9 日、44 日、82 日及び 32 日であり、移植後 30 日時点で移植片生着が認められた割合はそれぞれ 0%、100%、100%及び 33%であった。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 4 に示す。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	被験薬投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
心血管系	CHO 細胞 (各群 3 標本)	hERG 電流	本薬 ^{a)} 0.1、1、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₂₀ 値 (推定値) : 11 µmol/L	GLP 非適用 4.2.1.3-01
	ウサギ心臓プル キンエ線維 (各群 6 標本)	活動電位	本薬 0.01、0.1、1、 10 µmol/L	<i>in vitro</i>	10 µmol/L : 第 0 相最大立ち 上がり速度の低下	GLP 非適用 4.2.1.3-02
	サル (雌各群 6 例)	一般状態、体温、血圧、心 拍数、心電図	本薬 20、60、200 mg/kg	単回経 鼻胃管	200 mg/kg : 体温低下、血圧上 昇、QT 延長	4.2.1.3-03
	サル (雌雄各群 3 例)	体温、血圧、心拍数、心電 図	本薬 ^{a)} 200 mg/kg	単回経 鼻胃管	200 mg/kg : 体温低下、QT 延 長	4.2.1.3-04
中枢神経 系	ラット (雄各群 10 例)	Irwin 法	本薬 ^{a)} 2.5、10、25 mg/kg	単回 経口	25 mg/kg : 体温低下	4.2.1.3-05
呼吸系	ラット (雄各群 8 例)	呼吸数、1 回換気量	本薬 ^{a)} 2.5、10、25 mg/kg	単回 経口	25 mg/kg : 呼吸数減少	4.2.1.3-06
腎・泌尿 器系	ラット (雄各群 10 例)	尿量、尿中 pH、尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻)、尿比重、 尿タンパク、血中尿素窒 素、血中クレアチニン、血 中タンパク質	本薬 ^{a)} 2.5、10、25 mg/kg	単回 経口	影響なし	4.2.1.3-07

a) トランス体を 90~95%含有

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、本薬は、心血管系のリスクに注意する必要があるものの、臨床において LN に有効性を示すことが期待できるものと判断した。

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。

LN は、自己免疫性疾患である SLE において高頻度で発現する臓器病変である (Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12: 825-35)。

CNI である本薬は、以下のような免疫抑制作用を有すると考える。

- 本薬は、細胞周期の G₀ 期又は G₁ 期の免疫応答性リンパ球、特に T リンパ球におけるサイトカインの産生を可逆的に阻害する。
- 本薬は、細胞内タンパクであるシクロフィリンと結合することにより、T リンパ球の増殖を抑制する。
- 本薬とシクロフィリンの複合体は、カルシニューリンを阻害し、T 細胞の活性化に寄与するサイトカインの遺伝子 (IL-2、IL-4、インターフェロン-γ 及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子) を誘導する転写因子の活性化を阻害する。

効力を裏付ける試験において、本薬は移植モデル動物及び自己免疫疾患モデル動物において、免疫抑制作用が認められたことから、本薬は免疫抑制作用により LN に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の説明から、本薬は LN に対して有効であることが期待できる薬理作用を有すると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明した。

心血管系への影響について、本薬による、第 0 相最大立ち上がり速度の低下、体温低下、血圧上昇及び QT 延長が認められた。第 0 相最大立ち上がり速度の低下については、明確な発現機序は不明であるが、ウサギ心臓プルキンエ線維を用いた安全性薬理試験における無影響量 (1 $\mu\text{mol/L}$) は、ヒトに臨床用量に近い用量である本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの C_{max} (0.093 $\mu\text{mol/L}$) の約 10 倍に相当すること及び臨床試験において不整脈は認められていないことを踏まえると臨床使用時に本薬による第 0 相最大立ち上がり速度の低下が安全性上の問題となる可能性は低いと考える。血圧上昇については、カルシニューリン基質の脱リン酸化の阻害及びアンジオテンシン 1 受容体の発現増加による血管収縮や交感神経系の賦活、内皮機能障害等による所見と考える (心臓 2014; 46: 312-7)。サルを用いた安全性薬理試験における無影響量 (60 mg/kg) 投与時の C_{max} (274.8 ng/mL) はヒトにおける本薬 0.4 mg/kg 1 日 2 回投与時の C_{max} (113 ng/mL) の約 2 倍に相当し、血圧の上昇の程度は最大 10 mmHg であったものの、本薬の作用機序を踏まえると血圧上昇のリスクが想定されること及び臨床試験において高血圧の副作用が認められたことを踏まえ、血圧上昇については、本薬の添付文書において注意喚起する。体温低下は、サルを用いた心血管系への影響を検討した試験では 200 mg/kg で、ラットを用いた中枢神経系への影響を検討した試験では 25 mg/kg で認められたが、カルシニューリンの阻害の影響であることが知られている (Transplantation 1998; 65: 18-26)。また、QT 間隔は体温の変化に影響を受けることが知られていること (Br J Pharmacol 2008; 154: 1474-81、J Pharmacol Toxicol Methods 2014; 69: 61-101 等) 及び体温低下と QT 延長は同時期に認められたことから、QT 延長は体温低下に伴う所見と考える。サル及びラットを用いた試験における無影響量(それぞれ 60 及び 10 mg/kg) 投与時の C_{max} (それぞれ 274.8 及び 1243.7 ng/mL) は、ヒトにおける本薬 0.4 mg/kg 1 日 2 回投与時の C_{max} (113 ng/mL) のそれぞれ約 2 及び 11 倍に相当すること並びに LN 患者を対象とした臨床試験において体温低下及び QT 延長は認められていないことを踏まえると、臨床使用時に本薬による体温低下及び QT 延長が安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

中枢神経系への影響について、上記の体温低下以外に本薬による影響は認められなかった。

呼吸系への影響について、本薬による、呼吸数減少が認められた。呼吸数は体温の変化に影響を受けることが知られていること (J Therm Biol 2000; 25: 273-9) 及び体温低下と呼吸数減少は同時期に認められたことから、呼吸数減少は体温低下に伴う所見と考えた。ラットを用いた安全性薬理試験における無影響量 (10 mg/kg) の C_{max} (1243.7 ng/mL) はヒトにおける本薬 0.4 mg/kg 1 日 2 回投与時の C_{max} (113 ng/mL) の約 11 倍に相当すること及び臨床試験において呼吸数減少が認められていないことを踏まえると、臨床使用時に本薬による呼吸数減少が安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

腎・泌尿器系への影響について、本薬による影響は認められなかった。

以上より、血圧上昇については添付文書で注意喚起する必要があるものの、その他の所見に関連して、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された安全性薬理試験成績及び申請者の説明を踏まえると、血圧上昇について添付文書で注意喚起することは適切である。QT 延長については、QT/QTc 評価試験で QT 延長が認められていること (6.2.15 参照) を踏まえ、6.R.6 項にて引き続き議論する。また、提出された安全性薬理試験成績からは、血圧上昇及び QT 延長を除き、臨床使用時に本薬が心血管系、中枢神経系、呼吸系及び腎・泌尿器系に対して安全性上の問題となる可能性は低いと判断できる。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びサルに本薬又は本薬の [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。全血中本薬濃度の測定には LC-MS 法及び LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は 0.1、1 又は 2 ng/mL であった。本薬の [¹⁴C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法又はマイクロプレートシンチレーション/ルミネッセンスカウンター法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラットにおける本薬の単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-01)

雌雄ラットに、本薬を単回静脈内投与又は経口投与したときの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 ラットに本薬を単回投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータ

本薬投与量	投与方法	性別	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{b)} (%)
5 mg/kg	静脈内	雌	3,923±60.2	0.25	15,189	4.8	—
		雄	5,844±493	0.25	31,251	8.3	—
	経口	雌	272±76.3	2.00	1,155	4.8	7.6
		雄	307±44.2	3.00	2,441	6.2	7.8

各測定時点の平均値から算出 (3 例/時点)、—: 該当せず

a) 平均値±標準偏差

b) (本薬の経口投与時の本薬の AUC_{inf}/経口投与量) / (本薬の静脈内投与時の本薬の AUC_{inf}/静脈内投与量) ×100

4.1.1.2 サルにおける本薬の単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-04)

雌雄サルに、本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 サルに本薬を単回投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータ

本薬投与量	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
5 mg/kg	雌	181, 150	2.0, 3.0	1,410, 1,210	8.5, 5.5
	雄	235, 174	3.0, 3.0	2,380, 1,320	8.9, 8.7

2 例の個別値

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラットにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-07)

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の全血中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雌と比較して雄で

高い傾向が認められた。その理由について、申請者は、ラット特有の代謝酵素の性差が影響した可能性がある旨を説明している。また、検討した用量範囲において、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比を上回って増加した。その理由について、申請者は、用量の増加に伴い、消化管の P-gp による本薬の排出が飽和することに起因すると考える旨を説明している。本薬の反復投与により曝露量が増加する傾向は認められなかった。

表7 ラットに本薬を反復投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータ

本薬投与量	性別	測定日	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
2.5 mg/kg	雌	1日目	90.4	2.0	335	3.5
		10日目	71.1	2.0	291	4.6
	雄	1日目	84.8	2.0	489	6.8
		10日目	93.3	2.0	642	10.7
25 mg/kg	雌	1日目	1,920	2.0	10,476	5.4
		10日目	1,472	2.0	8,253	4.3
	雄	1日目	2,473	2.0	21,704	7.1
		10日目	2,596	2.0	25,344	7.9

各測定時点の平均値から算出 (3例/時点)

4.1.2.2 サルにおける本薬の反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-10)

雌雄サルに本薬を1日1回10日間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の全血中薬物動態パラメータは表8のとおりであった。個体間変動が大きいものの、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は概ね用量に比例して増加した。本薬の薬物動態に明らかな性差は認められず、反復投与により曝露量が増加する傾向は認められなかった。

表8 サルに本薬を反復投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータ

本薬投与量	性別	測定日	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
40 mg/kg	雌	1日目	113, 82.3	4.0, 4.0	1,598, 934	7.5, 4.2
		10日目	83.4, 128	3.0, 8.0	673, 1,778	7.5, 4.9
	雄	1日目	100, 155	4.0, 4.0	1,341, 2,111	7.1, 8.6
		10日目	120, 75.5	3.0, 4.0	1,291, 745	9.3, 7.6
150 mg/kg	雌	1日目	619, 727	8.0, 3.0	7,834, 6,984	18.3, 6.4
		10日目	337, 720	2.0, 4.0	2,768, 6,161	6.4, 4.5
	雄	1日目	727, 397	3.0, 2.0	6,984, 2,489	6.4, 5.2
		10日目	375, 293	3.0, 2.0	3,288, 1,603	5.5, 8.3

2例の個別値

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-02)

雌雄アルビノラットに本薬の [^{14}C] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、投与1、2、4、8、12、24及び72時間後における各組織中³⁾の放射能濃度が検討された。放射能濃度はほとんどの組織において、投与8時間後までに最高値を示し、その後、経時的に減少した。雄において投与8時間後の放射能濃度が血液の4倍以上であった消化管以外の組織は、腸間膜リンパ節、肝臓、膵臓、甲状腺、腎臓、唾液腺、脾臓、副腎、脂肪(褐色)及び顎下リンパ節で、それぞれ全血の10.0、9.7、9.0、8.9、7.7、7.2、6.0、4.8、4.7及び4.4倍であった。雌において投与8時間後の放射能濃度が血液の4倍以上であった消化管以外の組織は、膈、子宮、膵臓、甲状腺、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ節、唾液腺、卵巣、腎臓、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、顎下リンパ節、骨髄、副腎、脂肪(腹部)、乳腺、脂肪(褐色)、ハーダー氏腺及び下垂

³⁾ 全血、大動脈、大静脈、脳、脊髄、眼、心筋、腎臓、肝臓、肺、脾臓、副腎、眼窩外涙腺、ハーダー氏腺、眼窩内涙腺、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、膵臓、下垂体、唾液腺、胸腺、甲状腺、精巣上体(雄)、前立腺(雄)、精囊(雄)、精巣(雄)、乳腺(雌)、卵巣(雌)、子宮(雌)、膈(雌)、骨、骨髄、脂肪(褐色)、脂肪(腹部)、筋肉、皮膚、気管、胃、小腸、大腸、食道、膀胱

体で、それぞれ全血の 31.0、20.0、18.0、17.0、14.0、13.0、13.0、13.0、13.0、11.0、11.0、9.8、6.5、6.4、6.3、5.9、5.7、5.6、4.8 及び 4.0 倍であった。また、雌雄有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、24、72、240、336 及び 504 時間後における各組織中⁴⁾ の放射能濃度が検討された。放射能濃度はいずれの組織においても投与 8 時間後以降経時的に減少し、色素含有組織（眼球及び有色皮膚）に蓄積する傾向は認められなかった。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-02)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル（血漿）を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体（20～2,000 ng/mL）のタンパク結合が検討され、タンパク結合率はそれぞれ 97.9～98.5%、98.0～98.7%、97.0～97.6%、97.7～97.8% 及び 97.1～97.9% であった。検討した濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

4.2.3 ラットにおける胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-04)

妊娠ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 2.5 mg/kg を妊娠 19 日目に単回経口投与したときの投与 24 時間後までの母体及び胎児の組織中⁵⁾、並びに母体の全血中放射能濃度が検討された。投与 24 時間後までの胎児の各組織／母体全血中濃度比は、最大 1.53 倍であった。胎児の組織中で放射能が検出されたことから、ラットにおいて、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-01～05)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル（肝ミクロソーム）を用いて、本薬（9.9～16.5 μmol/L）の代謝が検討された。その結果、主な代謝物として、マウスでは IM9（水酸化体）及び IM4n（N-脱メチル体）、ラットでは IM9、IM1c（閉環体）、IM4（水酸化体）、IM4n 及び IM1-ジオール-1（水酸化体）、ウサギでは IM9、IM4n 及び IM1-ジオール-1、イヌでは IM4n 及び IM9、サルでは IM4n 及び IM9 が認められた。

4.3.2 全血中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 4.2.2.2-02)

雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体（5 mg/kg）を単回経口投与したときの全血中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合⁶⁾ が検討された。投与 1～24 時間後の各時点の全血中総放射能濃度に対する本薬未変化体の割合は、51.8～80.4%（雄）及び 52.8～73.3%（雌）であった。主要な全血中代謝物として IM9 が認められ、全血中総放射能濃度に対する IM9 の割合は、11.4～24.6%（雄）及び 20.3～27.4%（雌）であった。投与 168 時間後までの尿中には、総放射能の 1.75%（雄）及び 1.25%（雌）が検出され、投与 24 時間後までの尿中には、雄では主に IM9（尿中総放射能濃度の 14.5%）、M1（尿中総放射能濃度の 12.9%）、M3（尿中総放射能濃度の 11.5%）及び M5（尿中総放射能濃度の 10.7%）が認められ、雌では主に M1（尿中総放射能濃度の 14.7%）、IM9（尿中総放射能濃度の 12.2%）及び M3（尿中総放射能濃度の 10.8%）が認められた。投与 168 時間後までの糞中には、総放射能の 94.6%（雄）及び 97.1%（雌）が検出された。投与 48 時間後までの胆汁中には、総放射能の 2.50%（雄）及び 5.14%（雌）が検出され、雄では主に IM9（胆汁中総放射能濃度の 20.9%）、IM1-ジオール-1（胆汁中総放射能濃度の 16.0%）、

⁴⁾ 全血、眼、腎臓、肝臓、皮膚（非有色及び有色）

⁵⁾ 母体では、羊水、脳、腎臓、肝臓、胎盤、脾臓及び子宮、胎児では、腎臓、肝臓、脾臓、屍体及び全血

⁶⁾ 本薬の [¹⁴C] 標識体及びそのシス体由来の放射能の合計について検討された。

M9 (胆汁中総放射能濃度の 8.8%)、M6 (胆汁中総放射能濃度の 8.9%) 及び IM4n (胆汁中総放射能濃度の 8.8%) が認められ、雌では主に IM1-ジオール-1 (胆汁中総放射能濃度の 20.0%)、IM9 (胆汁中総放射能濃度の 16.2%)、M6 (胆汁中総放射能濃度の 12.2%) 及び M5 (胆汁中総放射能濃度の 8.2%) が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける胆汁、尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-02)

雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 (5 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、雄ではそれぞれ投与量の 1.75% 及び 94.6% であり、雌ではそれぞれ投与量の 1.25% 及び 97.1% であった。

胆管カニューレ処置を施した雌雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 (5 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 48 時間後までの胆汁、尿及び糞中放射能排泄率は、雄ではそれぞれ投与量の 2.50%、0.46% 及び 92.6% であり、雌ではそれぞれ投与量の 5.14%、0.54% 及び 91.2% であった。

4.4.2 サルにおける尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-04)

雌雄サルに本薬の [¹⁴C] 標識体 (40 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、雄では、それぞれ投与量の 0.76% 及び 79.2% であり、雌では、それぞれ投与量の 1.87% 及び 77.0% であった。

4.4.3 ラットにおける乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-04)

分娩後 10 日目又は 11 日目のラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 (2.5 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの乳汁中放射能濃度が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後に最高値 (239 ng eq./g) を示し、投与 4 時間後での乳汁／全血中放射能濃度比は約 0.99 倍であった。ラットにおいて、本薬は経口投与後に乳汁中へ移行することが示された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績及び申請者の説明を踏まえると、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されており、非臨床薬物動態の観点からは、胎盤通過や乳汁移行に注意する必要があるものの、本薬を臨床使用するにあたり大きな障害となるような特段の懸念点はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性を評価するために、本薬又は本薬 (トランス体を 45~50% 含有) を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の試験 (本薬を用いた光毒性試験、不純物を用いた遺伝毒性試験) が実施された。なお、特記しない限り、溶媒はビタミン E TPGS/MCT 油/Tween 40/95%エタノール () の混液が用いられた。主な試験成績は以下のとおりである。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験の初回投与後の結果より本薬の急性毒性が評価された (5.2 参照)。急性毒性の兆候は認められず、経口投与による本薬の概略の致死量は、ラットで 80 mg/kg 超、サルで 300 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた最大 26 週間及びサルを用いた最大 39 週間の反復投与毒性試験、並びにシストランズ体の含有割合が異なる本薬間の毒性プロファイルの比較を目的としたラット 13 週間反復投与試験が実施された (表 9)。

ラットでは、CsA と同様に、主に眼、腎臓及び神経で毒性所見が認められた。また、サルでの歯肉の所見及びリンパ肉腫は、本薬が有する免疫抑制作用による影響と判断した。

表 9 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4 週間 (1 回/日) + 休薬 2 週間	本薬 ^{a)} 0、4.6、24.2、80	<p>≥24.2: WBC・Hb・MCH 低値、血中 BUN 高値、血中コレステロール高値、尿中グルコース高値、尿中クロール低値、肝臓・卵巣重量高値、水晶体変性、胸腺髄質萎縮、脾臓・リンパ節の胚中心消失、腎臓皮髄の鉍質沈着、好塩基性尿細管</p> <p>80: 体重増加量低値、白内障、水晶体前囊/囊下混濁、赤血球大小不同、小赤血球、多染性赤血球、血中クレアチニン高値、血中リン・トリグリセリド高値、総ビリルビン高値、副腎・脳・心臓・肺・腎臓重量高値</p> <p>回復性: あり^{b)}</p>	24.2	4.2.3.2-06
雌雄ラット (SD)	経口	13 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	本薬 ^{a)} 0 ^{c)} 、0 ^{d)} 、2.5、10、25	<p>≥2.5: 脳神経網空胞化</p> <p>≥10: 立毛、活動性低下、自発運動低下、体温上昇、WBC 低値、血中総ビリルビン高値、胸腺髄質萎縮、リンパ球融解、脾臓・リンパ節の胚中心消失、脳グリオシス、脳・脊髄・坐骨神経血管・血管周囲性炎症細胞浸潤、脊髄の空胞化</p> <p>25: 脱水、円背位、削瘦、体重・体重増加量低値、白内障、MCH・MCV・血小板低値、赤血球大小不同、小赤血球、多染性赤血球、血中 BUN 高値、尿中グルコース高値、副腎・脾臓・腎臓・肝臓重量高値、腎臓皮髄の鉍質沈着、好塩基性尿細管、脊髄グリオシス、水晶体変性</p> <p>回復性: あり^{b)}</p>	<2.5	4.2.3.2-07
雌雄ラット (SD)	経口	26 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	本薬 ^{a)} 0 ^{d)} 、1.25、2.5、10	<p>≥2.5: 尿細管変性・再生、尿細管鉍質沈着、脊髄亜急性炎症・神経線維変性・グリオシス・血管炎</p> <p>10: 体重・体重増加量低値、血中 BUN・ALP・AST・ALT 高値、血中マグネシウム低値、尿中グルコース高値、白内障、副腎・腎臓・胸腺重量高値、前立腺・精巣重量低値、脳亜急性炎症・神経線維変性・グリオシス・血管炎、末梢神経線維変性・グリオシス・リンパ球浸潤、肺亜急性炎症、肺泡マクロファージ集簇</p> <p>回復性: あり^{b)}</p>	1.25	4.2.3.2-08
雌雄ラット (SD)	経口	13 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	本薬 0、2.5、10、25	<p>≥10: 血中クレアチニン高値、血中マグネシウム低値、下顎リンパ節胚中心萎縮、尿細管変性・再生、脳血管周囲性炎</p> <p>25: 削瘦、体重低値、角膜混濁、リンパ球数低値、血中 BUN 高値、総ビリルビン高値、AST・ALT・ALP 高値、血中ナトリウム・カリウム・カルシウム・クロール・リン高値、尿中 RBC・グルコース高値、尿 pH 低値、十二指腸肥厚、盲腸拡張、腎盂拡張、胸腺小型化、前立腺・胸腺重量低値、腎臓皮髄の鉍質沈着、胸腺萎縮、水晶体変性</p> <p>回復性: あり</p>	2.5	4.2.3.2-09
雌雄カニクイザル	経口	13 週間 (1 回/日) +	本薬 ^{a)} 0 ^{c)} 、0 ^{d)} 、25、75、150/300 ^{e)}	<p>≥25: 歯肉炎症、腸間膜リンパ節の胚中心消失、脾臓の濾胞性胚中心の数・大きさ減少、胸腺萎縮</p>	<25	4.2.3.2-14

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
		休薬 4 週間		≥75 : 歯肉肥厚 300 : 削瘦、振戦、歯肉腫脹 回復性：あり		
雌雄カニクイザル	経口	39 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	本薬 ^{a)} 0 ^{e)} 、0 ^{d)} 、25、75、150	死亡：150 (雌 1/5) ^{f)} ≥75 : 歯肉肥厚、血中 CD2 ⁺ ・CD2 ⁺ /CD4 ⁺ 細胞数低値、CD20 ⁺ 細胞数高値、脾臓リンパ組織過形成 150 : リンパ肉腫 回復性：あり ^{g)}	25	4.2.3.2-15

- a) トランス体を 45～50%含有
 b) 白内障及び腎臓の所見を除く
 c) 生理食塩水
 d) 溶媒
 e) 投与 50 日から 300 mg/kg/日に増量した
 f) リンパ肉腫により死亡
 g) リンパ肉腫を除く

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット小核試験が実施された (表 10)。いずれの試験でも陰性結果が得られたことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

表 10 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 ^{uvrA}	S9-	本薬 0 ^{b)} 、1.5、5.0、15、50、150、500、1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-02 4.2.3.3.1-3
			S9+			
	哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣組織由来細胞	S9- (4 時間)	本薬 バッチ 102 : 0 ^{b)} 、100、500、1000 µg/mL バッチ 106 : 0 ^{b)} 、100、500、2500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-05
			S9+ (4 時間)			
S9- (20 時間)	本薬 バッチ 102 : 0 ^{b)} 、5、15、250 µg/mL バッチ 106 : 0 ^{b)} 、5、15、50 µg/mL					
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄		本薬 ^{b)} 0 ^{e)} 、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (単回経口投与)	陰性	4.2.3.3.2-01

- a) DMSO
 b) トランス体を 45～50%含有
 c) コーン油

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施され、本薬にがん原性は認められなかった (表 11)。

表 11 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 ^{a)}	0 ^{b)}	3	10	30		
					匹	各 65	各 65	各 65	各 65		
雌雄マウス (CD-1)	経口	60~89 週間 ^{c)} (1 回/日)	腫瘍性病変	なし					30	4.2.3.4.1-03	
			非腫瘍性病変	なし							
雌雄ラット (SD)	経口	96 週間 ^{d)} (1 回/日)	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					1.25 (雄) 2.5 (雌)	4.2.3.4.1-04
					0 ^{a)}	0 ^{b)}	雄 0.05 雌 0.1	雄 0.25 雌 0.5	雄 1.25 雌 2.5		
			腫瘍性病変	匹	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄		
					各 65	各 65	各 65	各 65	各 65		
非腫瘍性病変	なし										

a) 生理食塩水

b) 溶媒

c) 104 週間の投与を予定していたが、生存数が低下したため、以下のタイミングで投与を終了し剖検を行った。なお、溶媒対照群の生存率が低下したため、投与 88~89 週に試験全体を終了した。

・ 3 mg/kg/日投与群の雄：82 週に投与中止及び剖検

・ 30 mg/kg/日投与群の雌：60 週に投与中止し 88 週に剖検

・ 30 mg/kg/日投与群の雄：60 週に投与中止し 80 週に剖検

d) 溶媒対照群の生存率が低下したため、投与 95~97 週に試験全体を終了した。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 12)。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児の体重低値及び骨化遅延が認められた。

表 12 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄：交配 49 日前～剖検前日 (1 回/日)	本薬 ^{a)} 0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、2.5、10、25	死亡：10 (1/25 例)、25 (1/25 例) ^{d)} 25：体重・体重増加量・摂餌量低値、左精巣上体尾部・精巣上体・精囊・前立腺重量低値	一般毒性：10 生殖機能：25 初期胚発生：25	4.2.3.5.1-01
			雌：交配 15 日前～妊娠 7 日 (1 回/日)		死亡：25 (1/25 例) ^{d)}		
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	本薬 ^{a)} 0、2.5、10、25	母動物： 25：口周囲の赤色物、体重・体重増加量・摂餌量低値、子宮・卵巣重量低値、副腎・脳重量高値 胎児： 25：体重低値、吸収胚増加、生存胎児数低下、中足骨骨化遅延	母動物（一般毒性）：10 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2-03
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～18 日 (1 回/日)	本薬 ^{a)} 0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、1、5、20	母動物： 死亡：20 (1/22 例) ^{e)} ≥5：乳腺腫脹 20：摂餌量低値 胎児： ≥5：体重低値 20：胸骨未骨化、舌骨体・舌骨弓未骨化	母動物（一般毒性）：1 胚・胎児発生：1	4.2.3.5.2-06
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	母動物： 妊娠 7 日～授乳 22 日 (1 回/日)	本薬 ^{a)} 0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、2.5、10、25	母動物： 死亡：2.5 (1/24 例)、25 (12/23 例) ^{f)} 25：臆・臆周囲領域赤色・褐色物、粘膜蒼白、軟便・液状便、脱水、瘦削、体重増加量・摂餌量低値、子宮の癒着 F1 出生児： 25：出生児数・生存児数低値 F2 胎児： なし	母動物（一般毒性）：10 F1 出生児の発生：10 F2 胎児：25	4.2.3.5.3-01

a) トランス体を 45～50%含有

b) 生理食塩水

c) 溶媒

d) 本薬に関連しない死亡

e) 投与過誤のため死亡

f) 2.5 mg/kg/日投与群の 1 例は投与過誤により死亡した。25 mg/kg/日投与群の 12 例は不完全分娩のため切迫屠殺した。

5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 13)。成獣ラットを用いた経口投与毒性試験の所見と比較して、幼若動物で新たな毒性所見は認められなかった。

表 13 幼若動物を用いた反復毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	10 週間 (開始時 28 日齢) (1 回/日) + 5 週間回復	本薬 雄：0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、1.25、2.5、5 雌：0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、2.5、5、10	≥2.5：胸腺の皮質空胞化 10：腎臓皮髄の鉍質沈着、脳神経網空胞化、坐骨神経の多巢性リンパ球浸潤 回復性：あり ^{c)}	雄：1.25 雌：2.5	4.2.3.5.4-01

a) 注射用水

b) 溶媒

c) 腎臓の鉍質沈着を除く。脳及び坐骨神経の変化は、発現頻度が低かったことから、回復性を判断できなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 プレドニゾンとの併用投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-01)

ラットを用いた本薬とプレドニゾンの併用投与による 13 週間反復投与毒性試験が実施された。併用投与による新たな毒性の発現及び既知の毒性の増強は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討より、神経毒性については 7.R.2.4.4 項で引き続き検討が必要と考えるものの、その他については、毒性試験において本薬の臨床使用に関する問題は認められていないと判断した。

5.R.1 ラットの神経毒性について

申請者は、ラットを用いた反復投与毒性試験 (5.2 参照) で認められた神経毒性 (脳及び脊髄のグリオシス及び血管周囲性細胞浸潤) について、以下のように説明した。

神経毒性は他の CNI でも報告されており、CNI の投与による神経毒性の詳細な発現機序は明らかではないが、低マグネシウム血症との関連が報告されている (Mol Interv 2004; 4: 97-107)。本薬及び CsA をラットに投与した際に認められた神経毒性所見が類似していることや、本薬の投与により低マグネシウム血症が認められていたことを踏まえると、当該所見は CNI のクラスエフェクトである可能性が高いと考える。一方で、LN 患者を対象とした本薬の臨床試験の統合安全性解析対象集団⁷⁾ でプラセボ群と比較して本薬群で 2% 以上発現割合が高かった中枢神経系の有害事象は振戦 (プラセボ群 0.8% (2/266 例)、本薬群 3.4% (9/267 例)) 及び頭痛 (プラセボ群 8.3% (22/266 例)、本薬群 15.0% (40/267 例)) であったが、振戦の発現割合は CNI であるタクロリムスの臨床試験 (Ann Rheum Dis 2016; 75: 30-6) における発現割合 (対照 (MMF) 群 0% (0/76 例)、タクロリムス群 20.3% (15/74 例)) と比較して低かった。また、頭痛については、CsA では血管作動性特性や内皮機能障害等が原因である可能性が報告されており (J Neurol 1999; 246: 339-46、Headache 2005; 45: 211-4)、本薬においてもラットで認められた神経毒性との関連性は低いと考える。以上より、LN 患者に申請用法・用量に従って使用する限り、ラットで認められた神経毒性が安全性上問題となる可能性は低いと考える。ただし、神経毒性については、他の CNI でも報告されており、本薬の臨床試験においても認められていることを踏まえ、添付文書で注意喚起することが適切と考える。

機構は、ラットで認められた神経毒性は、申請者の説明を踏まえれば、CNI に共通のリスクである可能性が高いが、類薬より本薬の安全性が高いと判断する根拠は十分ではない。関連所見が本薬の低用量群から認められていたことを踏まえ、神経毒性に関するヒトへの安全性については、7.R.2.4.4 項で引き続き検討する必要があると考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し提出された主な臨床試験では、表 14 に示す製剤が用いられた。

⁷⁾ 海外第 II 相用量検討試験 (AURA-LV 試験、本薬 39.5 mg 群を除く) 及び国際共同第 III 相試験 (AURORA 1 試験) の統合解析集団

表 14 臨床試験で使用された製剤

臨床試験	製剤
ISA03-11 試験、ISA03-12 試験、LX211-05 試験	製剤 A : 1 カプセル中に本薬を 50 mg 含有する液剤
ISA05-03 試験、ISA07-07 試験、ISA07-08 試験、ISA07-09 試験、LX211-06 試験、LX211-07 試験、LX211-08 試験、LX211-09 試験	製剤 B : 1 カプセル中に本薬を 10 mg 含有するカプセル剤
348-102-00010 試験、AUR-VCS-2015-J01 試験、AUR-VCS-2018-01 試験、AUR-VCS-2021-02 試験、AUR-VCS-2012-01 試験、AUR-VCS-2016-01 試験、AUR-VCS-2016-02 試験、AUR-VCS-2014-01 試験	製剤 C (申請製剤) : 1 カプセル中に本薬を 7.9 mg 含有するカプセル剤

本薬の未変化体、並びに代謝物である IM4n 及び IM9 の全血中、尿中濃度は LC-MS 法又は LC-MS/MS 法で測定され、本薬の未変化体の乳汁中濃度は LC-MS/MS 法で測定された。本薬の未変化体の定量下限は、全血中では 0.1~2 ng/mL、尿中では 1 ng/mL、乳汁中では 0.5 ng/mL であり、本薬の代謝物である IM4n 及び IM9 の定量下限は、全血中では 2~5 ng/mL、尿中では 1 ng/mL であった。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-01~03)

ヒト血漿に本薬の [¹⁴C] 標識体 (50~800 ng/mL) を添加したときのタンパク結合率は 96.7~97.3% であった。

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン溶液及び α₁-酸性糖タンパク溶液に IM9 (0.1~10 μmol/L) を添加したときのタンパク結合率は、それぞれ 61.3~72.4%、23.7~34.4% 及び 50.7~64.3% であった。

ヒト血液に本薬 (10~600 ng/mL) を添加したときの血球移行性が検討され、血液/血漿濃度比は 4℃ では 0.9~1.4、22℃ では 1.5~6.3 であった。

6.1.1.2 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-06)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬、本薬(トランス体を 45~50% 含有) 及び本薬のシス体 (9.9 μmol/L) の代謝が検討された。その結果、いずれにおいても、主な代謝物として IM4n 及び IM9 が認められ、これらの代謝物の生成速度及び生成量にシーストランス体の含有割合による大きな違いは認められなかった。ヒトにおける本薬の主要な代謝経路は酸化代謝であった。

6.1.1.3 本薬の代謝に関与する代謝酵素の検討 (CTD 4.2.2.4-08)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 (トランス体を 45~50% 含有) (1,000 ng/mL) の代謝物の生成速度と、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A9/11) の基質⁸⁾ に対する代謝活性との相関が検討された。その結果、CYP3A4 及び CYP3A5 活性と本薬 (トランス体を 45~50% 含有) の代謝物の生成速度との間に正の相関が認められ (相関係数 : 0.90~0.98)、また、CYP2B6 及び CYP2C8 活性と本薬 (トランス体を 45~50% 含有) の代謝物⁹⁾ の生成速度との間に正の相関が認められた (相関係数 : CYP2B6 では 0.51~0.59、CYP2C8 では 0.52~0.57)。

⁸⁾ 以下が用いられた。CYP1A2 : 7-エトキシレソルフィン、CYP2A6 : クマリン、CYP2B6 : (S)-メフェニトイン、CYP2C8 : パクリタキセル、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : (S)-メフェニトイン、CYP2D6 : デキストロメトर्फファン、CYP2E1 : クロルゾキサゾン、CYP3A4/5 : テストステロン、CYP4A9/11 : ラウリン酸

⁹⁾ AM4n-2、AM9 及び AM1-ジオール-2

ヒト肝ミクロソームに、本薬(トランス体を45~50%含有)(4,000 ng/mL)及び各CYP分子種(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)の阻害剤¹⁰⁾を添加したところ、CYP3A4に対する阻害剤であるケトコナゾール(0.5 µmol/L)は本薬代謝物の平均濃度を約85%減少させた。

申請者は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本薬及び本薬(トランス体を45~50%含有)では、主な代謝物(IM4n及びIM9)の生成速度及び生成量に大きな違いは認められなかったことも踏まえると(6.1.1.2参照)、本薬の代謝において、主にCYP3A4及びCYP3A5が関与すると考えたと説明した。また、CYP2B6及びCYP2C8の代謝活性はCYP3A4及びCYP3A5の代謝活性とも相関が認められたことから(相関係数CYP2B6:0.58、CYP2C8:0.57)、ISA01-06試験で認められたCYP2B6及びCYP2C8の代謝活性との相関は、本薬の代謝へのCYP3A4及びCYP3A5の高い寄与を反映した結果であり、本薬の代謝へのCYP2B6及びCYP2C8の明らかな関与は示唆されていないと考えたと説明した。

6.1.1.4 本薬及び代謝物のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用(CTD 4.2.2.4-13及び14)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬(0.4~9.9 µmol/L)の各CYP分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5)に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬は、CYP3A4/5に対して強い阻害作用(IC₅₀:1.2 µmol/L)を示したが、その他のCYP分子種に対しては、検討された濃度範囲において阻害作用を示さなかった。また、本薬はいずれのCYP分子種に対しても明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の代謝物であるIM9(0.003~3 µmol/L)の各CYP分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A)に対する阻害作用が検討された。その結果、IM9はいずれのCYP分子種に対しても、検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。

6.1.1.5 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用(CTD 4.2.2.4-17)

ヒト肝細胞を用いて、本薬(0.03~7 µmol/L)をインキュベートしたときの、各CYP分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4/5)に対する本薬の誘導作用が検討された。その結果、本薬はいずれのCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4のmRNA発現量、並びにCYP2C19の酵素活性に対しても、検討された濃度範囲において明確な誘導作用を示さなかった。

6.1.1.6 トランスポーターを介した輸送に関する検討(CTD 4.2.2.6-01及び02)

Caco-2細胞単層膜を用いて、本薬の[¹⁴C]標識体(0.4~4 µmol/L)のP-gpを介した輸送が検討された。その結果、本薬はP-gpの基質となることが示唆された。

BCRPを発現させたMDCKII細胞を用いて、本薬(0.3~10 µmol/L)のBCRPを介した輸送が検討された。その結果、本薬はBCRPの基質ではないことが示された。

OATP1B1及びOATP1B3を発現させたHEK293細胞を用いて、本薬(0.03~1 µmol/L)のOATP1B1及びOATP1B3を介した輸送が検討された。その結果、本薬はOATP1B1及びOATP1B3の基質ではないことが示された。

¹⁰⁾ 以下が用いられた。CYP1A2:フラフィリン、CYP2C9:スルファフェナゾール、CYP2C19:オメプラゾール及びトラニルシプロミン、CYP2D6:キニジン、CYP3A4:ケトコナゾール

6.1.1.7 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-01~04)

Caco-2 細胞単層膜を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体 (0.04~4 μmol/L) の P-gp に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp の阻害作用を有することが示唆された。

BCRP を発現させた膜小胞を用いて、BCRP の基質の輸送に対する本薬 (0.01~10 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は BCRP に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 10 μmol/L 超であった。

OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた CHO 細胞を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対する本薬 (0.01~10 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.49 及び 0.24 μmol/L であった。

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対する本薬 (0.2~2 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する明確な阻害作用を示さなかった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 日本人健康成人を対象とした第 I 相単回及び反復投与試験 (CTD 5.3.3.3-01<参考資料> : 試験番号 AUR-VCS-2015-J01 <2016 年 10 月~12 月>)

日本人健康成人 (目標症例数 40 例 : 各用量群 10 例 (プラセボ群 2 例及び本薬群 8 例)) を対象に、本薬を単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.25、0.5、1.0 又は 1.5 mg/kg を、1 日目は空腹時に単回経口投与、3~13 日目は空腹時に 1 日 2 回反復経口投与¹⁾ することとされた。

治験薬が投与された 40 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 32 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回又は反復経口投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比を上回って増加した。

表 15 日本人健康成人に本薬を単回及び反復経口投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータ

本薬	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.25 mg/kg	Day 1	8	46.6±10.9	1.85 (1.12, 2.55)	199±33.8 ^{b)}	NC
	Day 13	8	70.3±19.6	1.57 (1.08, 2.13)	372±104	27.1±4.27
0.5 mg/kg	Day 1	8	130±36.4	1.55 (1.10, 2.55)	492±201	NC
	Day 13	8	160±56.7	1.56 (1.08, 4.07)	921±399	29.6±4.58 ^{c)}
1.0 mg/kg	Day 1	8	314±70.0	1.57 (1.53, 2.57)	1,260±245	NC
	Day 13	8	416±46.7	2.12 (1.57, 2.55)	2,510±317	29.9±4.00
1.5 mg/kg	Day 1	8	441±131	2.09 (1.53, 2.57)	1,780±498	NC
	Day 13	8	619±82.5	2.00 (1.50, 3.00)	4,390±945	30.6±3.81 ^{c)}

平均値±標準偏差、NC : 該当せず

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 6 例、c) 7 例

安全性について、有害事象はプラセボ群で 37.5% (3/8 例)、本薬 0.25 mg/kg 群で 62.5% (5/8 例)、0.5 mg/kg 群で 37.5% (3/8 例)、1.0 mg/kg 群で 25.0% (2/8 例)、1.5 mg/kg 群で 100% (8/8 例) に認められ、副作用はプラセボ群で 12.5% (1/8 例)、0.5 mg/kg 群で 12.5% (1/8 例)、1.0 mg/kg 群で 25.0% (2/8

¹⁾ 13 日目は朝の投与のみ行った。

例)、1.5 mg/kg 群で 100% (8/8 例) に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 第 I 相試験 (食事の影響) (CTD 5.3.1.1-02 : 試験番号 348-102-00010 <20 年 月 月>)

日本人健康成人 (目標症例数 16 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 23.7 mg を絶食時又は高脂肪食¹²⁾ を 20 分以内に摂取し、摂取終了後 10 分以内に単回経口投与することとされた。各期の休薬期間は 9 日間と設定された。

本薬が投与された 16 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を絶食時又は食後に単回経口投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。食後投与の絶食時投与に対する幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、 C_{max} 及び AUC_{inf} でそれぞれ 0.91 [0.77, 1.09] 及び 1.14 [1.02, 1.28] であり、食事による本薬の薬物動態への明確な影響は認められなかった。

表 16 日本人健康成人被験者に本薬を絶食時又は食後に単回経口投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータ

投与条件	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
絶食時	16	115±19.9	1.50 (1.00, 2.50)	455±110 ^{b)}	13.1±4.6 ^{b)}
食後	16	110±33.4	2.00 (1.50, 4.00)	522±179	14.2±6.8

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 15 例

安全性について、有害事象は絶食時投与期で 12.5% (2/16 例)、食後投与期で 6.3% (1/16 例) に認められ、副作用は絶食時投与期で 6.3% (1/16 例)、食後投与期で 6.3% (1/16 例) に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 第 I 相試験 (マスバランス試験) (CTD 5.3.3.1-03 : 試験番号 LX211-05 <20 年 月 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 6 例) を対象に、本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [¹⁴C] 標識体約 70 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の全血中薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。全血中放射能に対する未変化体、未変化体のシス体及び代謝物の AUC の比は、それぞれ 38.5%、2.54% 及び 59.1% であった。

表 17 本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときの全血中薬物動態パラメータ

本薬投与量	例数	測定対象	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
70 mg	6	未変化体のシス体	18.3±2.49	1.01 (1.00, 2.00)	82.1±22.5	20.0±7.55
		未変化体	224±34.5	1.25 (1.00, 1.50)	1,245±274	58.9±11.9
		未変化体及び未変化体のシス体	242±35.7	1.25 (1.00, 1.50)	1,324±294	58.2±11.8
		未変化体及び未変化体のシス体並びにそれらの代謝物	492±69.0 ^{b)}	1.50 (1.50, 2.00)	3,237±401 ^{c)}	11.0±0.419

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 単位は ng eq/mL、c) 単位は ng eq·h/mL

¹²⁾ 総カロリー 900~1,000 kcal のうち脂質約 50%

本薬の [^{14}C] 標識体の投与 24 時間後までの全血中では、主に未変化体、IM9、IM1-ジオール-1、IM4n9、IM4n 及び IM1w が認められ、全血中総放射能に対する割合はそれぞれ 37.1%、16.7%、9.47%、4.03%、4.00% 及び 3.40% であった。

投与 168 時間後までに投与放射能の 2.11% が尿中、92.7% が糞中へ排泄された。投与 48 時間後までの尿中及び糞中には主に未変化体が認められ、それぞれ投与放射能の 0.25% 及び 5.00% であった。

6.2.4 第 I 相試験 (乳汁移行性試験) (CTD 5.3.3.1-04 : 試験番号 AUR-VCS-20■■-04 <20■■年■■月～20■■年■■月>)

授乳中の外国人健康成人女性 (目標症例数 12 例) を対象に、本薬の乳汁移行性を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 23.7 mg を単回経口投与することとされた。

本薬が投与され、投与 48 時間後までに乳汁の検体が採取された 12 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の全血中及び乳汁中薬物動態パラメータについて、本薬投与 48 時間後の乳汁中濃度 / 全血中濃度比は 0.66 であり、本薬は乳汁中に移行することが示された。乳汁中本薬濃度の t_{max} の中央値 (最小値、最大値) は 3.99 (1.99, 9.99) であった。

6.2.5 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-02 : 試験番号 AUR-VCS-2016-01 <2017 年 5 月～2019 年 10 月>)

外国人及び日本人の LN 患者に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.1 参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 23.7 mg を 1 日 2 回空腹時に 52 週間反復投与することとされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの全血中本薬濃度は表 18 のとおりであった。

表 18 LN 患者に本薬を反復経口投与したときの本薬の全血中本薬濃度

用法・用量	測定時点	C_{trough} (ng/mL)	$C_{2\text{h}}$ (ng/mL)
23.7 mg 1 日 2 回	24 週	20.1±29.9 (136)	94.6±62.4 (124)
	52 週	17.8±20.8 (136)	93.0±61.9 (126)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.6 第 I 相試験 (腎機能障害の影響) (CTD 5.3.3.3-02 : 試験番号 ISA07-08 <20■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人腎機能正常被験者 (CL_{cr} : 90 mL/min 以上)、軽度 (60 以上 90 mL/min 未満)、中等度 (30 以上 60 mL/min 未満) 及び重度 (30 mL/min 未満) の腎機能障害を有する被験者 (目標症例数 32 例 : 各群 8 例) を対象に、腎機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、外国人腎機能正常被験者、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者では、1 日目に本薬 0.4 mg/kg を単回経口投与、3～10 日目は本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回反復経口投与¹³⁾ することとされた。重度の腎機能障害を有する被験者では、本薬 0.4 mg/kg を単回経口投与することとされた。

¹³⁾ 10 日目は朝の投与のみ行った。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 32 例（腎機能正常被験者 7 例、軽度腎機能障害を有する被験者 5 例、中等度腎機能障害を有する被験者 12 例及び重度腎機能障害を有する被験者 8 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の全血中薬物動態パラメータについて、腎機能正常被験者に対する軽度の腎機能障害を有する被験者の投与 10 日目の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 1.02 [0.69, 1.51] 及び AUC_{0-12h} : 0.95 [0.66, 1.36]、腎機能正常被験者に対する中等度の腎機能障害を有する被験者の投与 10 日目の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 1.11 [0.80, 1.53] 及び AUC_{0-12h} : 1.06 [0.78, 1.44]、腎機能正常被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 1.46 [1.05, 2.03] 及び AUC_{0-48h} : 1.74 [1.20, 2.51] であった。

6.2.7 第 I 相試験（肝機能障害の影響）（CTD 5.3.3.3-03 : 試験番号 ISA07-09 <20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人肝機能正常被験者、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者（目標症例数 18 例：各群 6 例）を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、肝機能正常被験者及び軽度の肝機能障害を有する被験者では、1 日目に本薬 0.4 mg/kg を単回経口投与、3～10 日目は本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回反復経口投与¹³⁾ することとされた。中等度の肝機能障害を有する被験者では、本薬 0.4 mg/kg を単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 18 例（各群 6 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の全血中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度の肝機能障害を有する被験者の投与 10 日目の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 1.48 [0.91, 2.40] 及び AUC_{0-12h} : 1.79 [1.07, 2.98]、肝機能正常被験者に対する中等度の肝機能障害を有する被験者の投与 1 日目の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 1.45 [0.97, 2.17] 及び AUC_{0-48h} : 1.96 [1.25, 3.07] であった。

6.2.8 第 I 相試験（ケトコナゾールとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-03 : 試験番号 LX211-06 <20■■年■■月～■■月>）

In vitro 試験において、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられたこと（6.1.1.3 参照）及び本薬は P-gp の基質である（6.1.1.6 参照）ことから、外国人健康成人（目標症例数 24 例）を対象に、CYP3A4 及び P-gp 阻害作用を有するケトコナゾールが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} について、ケトコナゾール併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 19 のとおりであった。

表 19 ケトコナゾール併用時の本薬の全血中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬	併用薬（経口投与）	例数	C_{max}	AUC_{0-12h}
0.4 mg/kg	ケトコナゾール ^{a)}	11	6.45 [5.02, 8.29]	18.5 [15.9, 21.6]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 1～19 日目に本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回反復投与し、11～19 日目にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復投与した。幾何平均値比はケトコナゾール併用時の C_{max} 又は AUC_{0-12h} /非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-12h}

6.2.9 第 I 相試験（リファンピシンとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-06：試験番号 LX211-09 <20■■年■■月～20■■年■■月>）

In vitro 試験において、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられたこと（6.1.1.3 参照）及び本薬は P-gp の基質である（6.1.1.6 参照）ことから、外国人健康成人（目標症例数 24 例）を対象に、CYP3A4 及び P-gp 誘導作用を有するリファンピシンが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} について、リファンピシン併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 20 のとおりであった。

表 20 リファンピシン併用時の本薬の全血中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬	併用薬（経口投与）	例数	C_{max}	AUC_{inf}
0.4 mg/kg	リファンピシン ^{a)}	22	0.32 [0.28, 0.37]	0.13 [0.11, 0.15] ^{b)}

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 1 日目に本薬 0.4 mg/kg を 1 日 1 回単回投与し、6～16 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復投与し、16 日目に本薬 0.4 mg/kg を単回投与した。幾何平均値比はリファンピシン併用時の C_{max} 又は AUC_{inf} /非併用時の C_{max} 又は AUC_{inf}

b) 20 例

6.2.10 第 I 相試験（ベラパミルとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-04：試験番号 LX211-07 <20■■年■■月～■■月>）

In vitro 試験において、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられたこと（6.1.1.3 参照）及び本薬は P-gp の基質である（6.1.1.6 参照）ことから、外国人健康成人（目標症例数 24 例）を対象に、強い P-gp 及び中程度の CYP3A4 阻害作用を有するベラパミルが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} について、ベラパミル併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 21 のとおりであった。

表 21 ベラパミル併用時の本薬の全血中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬	併用薬（経口投与）	例数	C_{max}	AUC_{0-12h}
0.4 mg/kg	ベラパミル ^{a)}	20	2.08 [1.89, 2.28]	2.71 [2.56, 2.87]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 1～20 日目に本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回反復投与し、11～20 日目にベラパミル 80 mg を 1 日 3 回反復投与した。幾何平均値比はベラパミル併用時の C_{max} 又は AUC_{0-12h} /非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-12h}

6.2.11 第 I 相試験（ミダゾラムとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-02：試験番号 ISA07-07 <20■■年■■月>）

In vitro 試験において、本薬の CYP3A4 に対する阻害作用が示された（6.1.1.4 参照）ことから、外国人健康成人（目標症例数 24 例）を対象に、本薬が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 22 のとおりであった。

表 22 本薬併用時のミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬	併用薬（経口投与）	例数	C_{max}	AUC_{inf}
0.4 mg/kg	ミダゾラム ^{a)}	22	0.89 [0.80, 0.99]	1.02 [0.93, 1.12]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 1 日目にミダゾラム 7.5 mg を 1 日 1 回単回投与し、2～12 日目に本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回反復投与し、12 日目にミダゾラム 7.5 mg を 1 日 1 回単回投与した。幾何平均値比は本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{inf} /非併用時の C_{max} 又は AUC_{inf}

6.2.12 第 I 相試験 (ジゴキシンとの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-05 : 試験番号 LX211-08 <20■■年■■月~■■月>)

In vitro 試験において、本薬の P-gp に対する阻害作用が示された (6.1.1.7 参照) ことから、外国人健康成人 (目標症例数 24 例) を対象に、本薬が P-gp の基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 23 のとおりであった。

表 23 本薬併用時のジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬	併用薬 (経口投与)	例数	C_{max}	AUC_{0-24h}
0.4 mg/kg	ジゴキシン ^{a)}	23	1.51 [1.40, 1.63]	1.25 [1.19, 1.31]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 1 日目にジゴキシン 0.5 mg を 1 日 1 回単回投与し、2~18 日目に 0.25 mg を 1 日 1 回反復投与し、8~18 日目に本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回反復投与した。幾何平均値比は本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-24h} /非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-24h}

6.2.13 第 I 相試験 (MMF との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-01 : 試験番号 AUR-VCS-2018-01 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

本薬は MMF と併用して使用する薬剤であり、CNI である CsA は MMF の腸肝循環を阻害することが知られている (「ネオーラル内用液 10%他」添付文書) ことから、外国人 SLE 患者 (目標症例数 24 例) を対象に、本薬が MMF の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

活性代謝物であるミコフェノール酸及び不活性代謝物であるミコフェノール酸グルクロニドの C_{max} 及び AUC_{0-12h} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 24 のとおりであった。

表 24 本薬併用時のミコフェノール酸モフェチル及びミコフェノール酸グルクロニドの全血中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬	併用薬 (経口投与)	測定対象	例数	C_{max}	AUC_{0-12h}
0.4 mg/kg	MMF ^{a)}	ミコフェノール酸	24	0.94 [0.77, 1.16]	1.09 [0.94, 1.26]
		ミコフェノール酸 グルクロニド	24	1.12 [0.98, 1.28]	1.27 [1.07, 1.49]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) スクリーニング前の少なくとも 28 日間から試験期間中、MMF 1.0 g を 1 日 2 回単回投与し、1 日目の夕方から 7 日目の朝まで本薬 23.7 mg を 1 日 2 回反復投与した。幾何平均値比は本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-12h} /非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-12h}

6.2.14 第 I 相試験 (シンバスタチンとの薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-07 : 試験番号 AUR-VCS-2021-02 <2021 年 12 月~2022 年 4 月>)

In vitro 試験において、本薬の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用が示された (6.1.1.7 参照) ことから、外国人健康成人 (目標症例数 24 例) を対象に、本薬が BCRP 基質であるシンバスタチン、並びに OATP1B1 及び OATP1B3 の基質で活性代謝物であるシンバスタチン酸の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の C_{max} 及び AUC_{inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 25 のとおりであった。

表 25 本薬併用時のシンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬	併用薬 (経口投与)	測定対象	例数	C_{max}	AUC_{inf}
23.7 mg 1 日 2 回	シンバスタチン ^{a)}	シンバスタチン	24	1.60 [1.38, 1.84]	0.94 [0.82, 1.07]
		シンバスタチン酸	24	3.10 [2.58, 3.73]	1.84 [1.53, 2.20]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 1 日目及び 8 日目にシンバスタチン 40 mg を 1 日 1 回単回投与し、2~8 日目に本薬 23.7 mg を 1 日 2 回反復投与した。幾何平均値比は本薬併用時の C_{max} 又は AUC_{inf} /非併用時の C_{max} 又は AUC_{inf}

6.2.15 第I相試験 (QT/QTc 評価試験) (CTD 5.3.4.1-01: 試験番号 ISA03-11 <20■■年■■月～■■月>)

外国人健康成人 (目標症例数 240 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの QT/QTc に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.5、1.5、3.0、4.5 mg/kg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 240 例全例が QTc 解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

QTc について、本薬 0.5、1.5、3.0、及び 4.5 mg/kg 投与時の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最大値 (95%片側信頼区間の上限値) はそれぞれ 6.4 (11.6) ms、14.9 (20.1) ms、25.7 (30.9) ms 及び 34.6 (39.8) ms であり、すべての本薬群で 95%信頼区間の上限値は 10 ms を上回った。また、モキシフロキサシン投与期の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値 (95%片側信頼区間の下限値) は 17.9 (12.7) ms であり、95%信頼区間の下限値が 5 ms を上回ったことから、本試験は分析感度を有すると判断された。以上、本薬は QT/QTc の延長リスクを有する可能性が示された。

薬物動態について、本薬 0.5、1.5、3.0 又は 4.5 mg/kg を単回経口投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26 本薬を単回経口投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータ

本薬	測定物質	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.5 mg/kg	シス体	40	3.0±0.9	1.0 (0.5, 2.5)	17.0±42.5	5.2±18.4
	トランス体	40	112±28.2	1.5 (1.0, 2.5)	483±125	7.4±0.9
1.5 mg/kg	シス体	40	13.0±3.7	1.5 (1.0, 3.0)	42.4±15.6	2.2±1.0
	トランス体	40	558±148	1.5 (1.0, 3.0)	2,465±763	7.8±0.9
3.0 mg/kg	シス体	40	24.0±7.4	1.5 (1.0, 4.0)	103±32.6	3.4±0.9
	トランス体	40	1,026±269	1.5 (1.0, 4.0)	5,516±1,447	7.6±1.0
4.5 mg/kg	シス体	40	31.5±10.5	2.0 (1.0, 4.0)	167±82.2	4.4±3.0
	トランス体	40	1,122±284	1.5 (1.0, 4.0)	7,223±2,894	7.7±0.9

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

安全性について、有害事象は、プラセボ群で 12.5% (5/40 例)、本薬 0.5 mg/kg 群で 25.0% (10/40 例)、1.5 mg/kg 群で 25.0% (10/40 例)、3.0 mg/kg 群で 42.5% (17/40 例)、4.5 mg/kg 群で 57.5% (23/40 例)、モキシフロキサシン群で 20.0% (8/40 例) に認められ、副作用は、プラセボ群で 7.5% (3/40 例)、本薬 0.5 mg/kg 群で 12.5% (5/40 例)、1.5 mg/kg 群で 20.0% (8/40 例)、3.0 mg/kg 群で 37.5% (15/40 例)、4.5 mg/kg 群で 55.0% (22/40 例)、モキシフロキサシン群で 15.0% (6/40 例) に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.16 第I相試験 (QT/QTc 評価試験) (CTD 5.3.4.1-02: 試験番号 ISA05-03 <20■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人健康成人 (目標症例数 60 例) を対象に、本薬を反復経口投与したときの QT/QTc に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検¹⁴⁾ 4 群 5 期クロスオーバー試験が実施された。

¹⁴⁾ モキシフロキサシン投与は非盲検。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.3、0.5 若しくは 1.5 mg/kg を 1 日 2 回（朝は空腹時投与）6 日間反復経口投与、又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 10 日間以上と設定された。

治験薬が投与された 60 例全例¹⁵⁾ が QTc 解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。プラセボ投与期では 38 例、本薬 0.3 及び 1.5 mg/kg 投与期では 37 例、本薬 0.5 mg/kg 投与期では 36 例が薬物動態解析対象集団とされた。

QT/QTc について、本薬 0.3、0.5 及び 1.5 mg/kg 投与時の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最大値 (95%片側信頼区間の上限値) は、定常状態 (Day 7) において、それぞれ 0.8 (4.7) ms、2.4 (6.2) ms 及び 2.8 (6.9) ms であり、95%信頼区間の上限値はいずれも 10 ms を下回った。また、モキシフロキサシン投与期の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値 (95%片側信頼区間の下限値) は 22.7 (17.5) ms であり、95%信頼区間の下限値が 5 ms を上回ったことから、本試験は分析感度を有すると判断された。以上、本薬により QT/QTc を延長する傾向は認められなかった。

薬物動態について、本薬 0.3、0.5 又は 1.5 mg/kg を反復経口投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27 本薬を反復経口投与したときの本薬の全血中薬物動態パラメータ

本薬	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
0.3 mg/kg	37	87.8±28.7	1.5 (1.0, 3.0)	364±169
0.5 mg/kg	36	215±114	1.5 (1.0, 4.0)	840±402
1.5 mg/kg	37	801±171	2.5 (1.5, 4.0)	3,813±1,283

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

安全性について、有害事象はプラセボ投与期で 71.1% (32/45 例)、本薬 0.3 mg/kg 投与期で 79.1% (34/43 例)、0.5 mg/kg 投与期で 60.5% (26/43 例)、1.5 mg/kg 投与期で 97.6% (41/42 例)、モキシフロキサシン投与期で 51.6% (16/31 例) に認められ、副作用はプラセボ投与期で 55.6% (25/45 例)、本薬 0.3 mg/kg 投与期で 65.1% (28/43 例)、0.5 mg/kg 投与期で 53.5% (23/43 例)、1.5 mg/kg 投与期で 95.2% (40/42 例)、モキシフロキサシン投与期で 38.7% (12/31 例) に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は、本薬 0.3 mg/kg 投与期で 1 例 (活動性結核感染)、1.5 mg/kg 投与期で 1 例 (HIV 陽性) に認められ、本薬 0.3 mg/kg 投与期の 1 例 (活動性結核感染) は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与期で 1 例 (血中クレアチニンホスホキナーゼ増加)、本薬 1.5 mg/kg 投与期で 2 例 (斑状丘疹状皮疹、HIV 陽性各 1 例) に認められ、プラセボ投与期の 1 例 (血中クレアチニンホスホキナーゼ増加) 及び本薬 1.5 mg/kg 投与期の 1 例 (斑状丘疹状皮疹) は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

6.2.17 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-01)

外国人及び日本人の LN 患者を対象とした臨床試験 (AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験) で得られた本薬の薬物動態データ (本薬: 312 例、1,526 測定時点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4)。

本薬の LN 患者における薬物動態は、一次吸収及び消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討¹⁶⁾ の結果、本薬のバイオアベイラビリティに対して民族 (アジア人又は非ア

¹⁵⁾ 60 例のうち 20 例は、1 例の被験者で発生した結核によるコホート全体へのリスクのために試験を中止した。

¹⁶⁾ 本薬の CL/F に対して、体重、ALT、年齢、アルブミン、ビリルビン、eGFR、性別、民族 (白人、アジア人、インド人及び黒人)、コ

ジア人) が選択された。最終モデルから推定された母集団薬物動態パラメータは、CL/F : 41.2 L/h、Vc/F : 34.4 L、ka : 0.19 h⁻¹であった。

また、本薬 23.7~39.5 mg の 1 日 2 回投与の用量範囲で本薬の用量依存的な曝露量の増加を検討したところ、検討した用量範囲では、用量補正した全血中本薬濃度の中央値に各用量間で大きな違いは認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び 6.R.1~6.R.6 の検討結果を踏まえると、本薬の薬物動態は適切に評価されており、薬物動態や臨床薬理の観点から、重度の腎機能障害を有する LN 患者及び肝機能障害を有する LN 患者に投与する場合、並びに CYP3A 又は P-gp の阻害及び誘導作用を有する薬剤と本薬を併用する場合の注意喚起、本薬の QT/QTc 延長リスクに関する注意喚起については、添付文書に適切に記載する必要があると考える。

6.R.1 日本人及び外国人における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人と外国人における本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明した。

LN 患者における母集団薬物動態解析 (6.2.17 参照) において、アジア人患者におけるバイオアベイラビリティは、非アジア人患者と比較して 26% 高く、アジア人患者の AUC_{0-12h} は非アジア人患者と比較して 22% 高いと推定された。AURA-LV 試験において本薬 39.5 mg 1 日 2 回投与の忍容性が確認されていることから、臨床用量 (本薬 23.7 mg 1 日 2 回投与) において、この曝露量の差異が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

また、LN 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (6.2.5 参照) において、本薬を反復経口投与したときの日本人及び外国人 (アジア人及び非アジア人) 患者における全血中トラフ濃度及び投与 2 時間後の全血中濃度は表 28 のとおりであり、日本人の LN 患者が 4 例と限られているものの、日本人と外国人の患者で本薬の全血中トラフ濃度及び投与 2 時間後の全血中本薬濃度に明らかな違いは認められなかった。

表 28 日本人及び外国人 LN 患者における全血中本薬濃度

人種	測定時点	C _{trough} (ng/mL)	C _{2h} (ng/mL)
日本人	24 週	17.4±9.61 (4)	99.2±27.8 (4)
	52 週	19.5±16.4 (4)	133±83.6 (4)
外国人 (アジア人)	24 週	22.8±42.5 (34)	105±64.1 (31)
	52 週	14.8±8.57 (34)	89.9±53.3 (33)
外国人 (非アジア人)	24 週	19.3±24.9 (98)	90.8±63.0 (89)
	52 週	18.8±23.8 (98)	92.4±64.0 (89)

平均値±標準偏差 (例数)

以上より、日本人と外国人の LN 患者における本薬の曝露量に明らかな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。

日本人患者での本薬の薬物動態に関する情報は限られているため、確度の高い比較等は困難である。その中で、LN 患者を対象とした国際共同第 III 相試験における日本人集団の有効性及び安全性に全体集団と比較して異なる傾向は認められていない (7.R.1.2 及び 7.R.2.1 参照) とはいえ、得られている情報からは、日本人と外国人の LN 患者における本薬の薬物動態に差異がある可能性は否定できない。しかし

レステロール、バイオアベイラビリティに対して、年齢、性別、民族 (白人、アジア人、インド人及び黒人)、V_c に対して、体重が共変量として検討された。

ながら、申請者の本薬の用量と忍容性の関係についての説明を踏まえると、日本人及び外国人の LN 患者における本薬の薬物動態に、安全性の観点から臨床的に問題となるような差はないと考える。

6.R.2 腎機能障害が本薬の薬物動態に与える影響について

申請者は、腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。

ISA07-08 試験で軽度、中等度及び重度¹⁷⁾の腎機能障害を有する被験者における本薬の薬物動態を評価した結果、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者での本薬の曝露量は、腎機能正常被験者と同程度であったこと (6.2.6 参照) から、軽度及び中等度の腎機能障害を有する LN 患者における本薬の用量調節は不要と考える。ただし、AURORA 1 試験には eGFR 45 mL/min/1.73m² 以下の LN 患者は組み入れられておらず、中等度の腎機能障害を有する LN 患者では臨床試験において有効性及び安全性は検討されていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与するよう注意喚起することが適切と考える。

重度の腎機能障害を有する被験者においては、腎機能正常被験者と比較して、本薬の曝露量が約 1.5～1.7 倍となったことから、本薬を投与しないことが望ましいものの、重度の腎機能障害を有する LN 患者に投与する場合は、腎機能正常の LN 患者に本薬 23.7 mg を投与した場合と同程度の C_{max} 及び AUC_{0-48h} が得られると想定される本薬の用量として、1 回 15.8 mg に減量して投与することが妥当と考える。

また、eGFR に基づく分類によって、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者における本薬の曝露量もクレアチニンクリアランスによる分類での曝露量に差異はないと考えられた¹⁸⁾ ことも踏まえ、本薬の添付文書では、より一般的に用いられている分類である eGFR の分類に基づく注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

軽度及び中等度の腎機能障害を有する LN 患者に対する本薬投与の考え方について、申請者の説明は妥当である。

腎機能障害の影響を検討した試験 (ISA07-08 試験) の結果、重度の腎機能障害を有する被験者では、腎機能正常被験者と比較して本薬の曝露量が高値を示した。また、本薬の投与により急速な腎障害が生じる可能性があるが、国際共同第 III 相試験 (6.2.5 参照) には重度の腎機能障害を有する LN 患者が組み入れられておらず、重度の腎機能障害を有する LN 患者での本薬を投与した際に腎障害がさらに悪化するリスクがどの程度か不明である。以上を踏まえると、当該患者には可能な限り本薬の投与を避けることが適切と考えられ、仮に、そのようなリスクを考慮しても、本薬を重度の腎機能障害を有する LN 患者に投与する必要がある場合は、本薬の用法・用量を本薬 15.8 mg の 1 日 2 回投与に減量し、腎機能を含む患者の状態を慎重に観察する必要があるため、その旨を添付文書で注意喚起することが適切である。さらに、腎機能障害を有する LN 患者の本薬を投与した際の安全性や本薬の薬物動態に関する情報は限られていることから、腎機能障害が本薬の安全性に及ぼす影響に関する情報を引き続き収集することが適切である。

¹⁷⁾ eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満の末期腎不全患者は組み入れなかった。

¹⁸⁾ ISA07-08 試験における、軽度 (eGFR : eGFR : 60 mL/min/1.73m² 以上 90 mL/min/1.73m² 以下) 又は中等度 (eGFR : 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満) の腎機能障害を有する被験者の腎機能正常被験者に対する投与 10 日後の幾何平均値比 [90%CI] は、それぞれ C_{max} : 0.92 [0.67, 1.28] 及び AUC_{0-12h} : 0.99 [0.73, 1.33] 又は C_{max} : 1.03 [0.66, 1.61] 及び AUC_{0-12h} : 1.05 [0.70, 1.58] であり、重度 (eGFR : 30 mL/min/1.73m² 未満) の腎機能障害を有する被験者の腎機能正常被験者に対する投与 1 日後の幾何平均値比 [90%CI] は C_{max} : 1.33 [0.95, 1.84] 及び AUC_{0-48h} : 1.61 [1.12, 2.29] であった。

6.R.3 肝機能障害が本薬の薬物動態に与える影響について

申請者は、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。

ISA07-09 試験で軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者における本薬の薬物動態を評価した結果、肝機能正常被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者の C_{max} 及び AUC_{0-12h} はそれぞれ 1.5 倍及び 1.7 倍、中等度の肝機能障害を有する被験者の C_{max} 及び AUC_{0-48h} はそれぞれ 1.5 倍及び 2.0 倍であったこと (6.2.7 参照) から、軽度及び中等度の肝機能障害を有する LN 患者の用量を 15.8 mg (臨床用量の 2/3 倍) に減量すると、 C_{max} 及び AUC_{0-48h} は腎機能正常の LN 患者に本薬 23.7 mg を投与した場合と同程度の曝露量が得られると考える。

重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施されておらず、AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験に AST、ALT 又はビリルビン値が基準値上限の 2.5 倍以上である LN 患者は組み入れられていない。重度の肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は不明であり、軽度及び中等度の肝機能障害と同様に本薬の曝露量が増加する可能性があることから、重度の肝機能障害を有する LN 患者に対して本薬の投与を避けることが望ましい旨を添付文書上で注意喚起することが適切と考える。なお、重度の肝機能障害を有する LN 患者に本薬を投与した際の安全性や本薬の薬物動態に関する情報は得られていないことから、重度の肝機能障害が本薬の安全性に及ぼす影響に関する情報を今後も引き続き収集する。

以上より、肝機能正常の LN 患者と同程度の曝露量が期待できる用法・用量として、軽度及び中等度の肝機能障害を有する LN 患者の用法・用量を本薬 15.8 mg の 1 日 2 回投与に設定し、重度の肝機能障害を有する LN 患者では本薬の投与を避けることが望ましい旨を添付文書上で注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する LN 患者に対する本薬投与の考え方について、申請者の説明は妥当である。

重度の肝機能障害を有する LN 患者について、重度の肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響は不明であり、軽度及び中等度の肝機能障害を有する LN 患者よりも本薬の曝露量が増加する可能性があることを踏まえ、可能な限り本薬の投与を避けるよう添付文書上で注意喚起した上で、重度の肝機能障害患者における投与経験が集積した場合には、重度の肝機能障害が本薬の安全性に及ぼす影響に関する検討を改めて行うことが適切である。

6.R.4 CYP3A 及び P-gp を介した相互作用について

申請者は、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すること (6.1.1.3 参照) 及び本薬は P-gp の基質である (6.1.1.6 参照) ことを踏まえ、CYP3A4 又は P-gp の阻害又は誘導作用を有する薬剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。

強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本薬の併用について、海外第 I 相試験 (LX211-06 試験) において、本薬 0.4 mg/kg をケトコナゾールと併用した時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} は、単剤投与時と比較してそれぞれ 6.45 倍及び 18.5 倍となったこと (6.2.8 参照) から、強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は禁忌とすることが適切と考える。

中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本薬の併用について、海外第 I 相試験 (LX211-07 試験) において、本薬 0.4 mg/kg をベラパミルと併用した時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} は、単剤投与時と比較し

てそれぞれ 2.08 倍及び 2.71 倍となった (6.2.10 参照)。また、PBPK モデル解析¹⁹⁾ を用いて、フルコナゾール (中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤) との併用下²⁰⁾ で本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した際の本薬の薬物動態について検討した。その結果、フルコナゾール併用時の非併用時に対する本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比は、それぞれ 2.12 倍及び 3.05 倍となり、フルコナゾール併用時に本薬を 1 日量として 23.7 mg (朝 15.8 mg、夜 7.9 mg) 投与すると、非併用時と同程度の曝露が期待できると推定された。したがって、中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用する際、本薬の 1 日量は 23.7 mg (朝 15.8 mg、夜 7.9 mg) とすることが適切と考える。

弱い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本薬の併用について、上記の PBPK モデル解析に基づき、フルボキサミン及びシメチジン (弱い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤) との併用下²¹⁾ で本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した際の本薬の薬物動態について検討した。その結果、フルボキサミン併用時の非併用時に対する本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.20 倍及び 1.23 倍、また、シメチジン併用時の非併用時に対する本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比はいずれも 1.18 倍と推定されたことから、弱い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用によって本薬の曝露量に明らかな違いはないと考えた。したがって、本薬と弱い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との薬物動態学的相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

強い CYP3A4 誘導作用を有する薬剤と本薬の併用について、海外第 I 相試験 (LX211-09 試験) において、本薬 0.4 mg/kg をリファンピシン (反復投与) と併用した時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、非併用時と比較してそれぞれ 0.32 倍及び 0.13 倍となった (6.2.9 参照)。また、上記の PBPK モデル解析に基づき、エファビレンツ (中程度の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤) との併用下²²⁾ で本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した際の本薬の薬物動態について検討した結果、エファビレンツ併用時の非併用時に対する本薬の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.39 倍及び 0.30 倍と推定された。LN 患者を対象とした本薬の臨床試験の統合 ITT 解析対象集団⁷⁾ において中等度以上²³⁾ の CYP3A4 の誘導作用を有する薬剤の併用有無別の 52 週時の腎奏効の達成割合は表 29 のとおりであった。併用例数が限られており解釈に限界はあるものの、52 週時の腎奏効の達成割合は CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の非併用例と比較して併用例で低値であり、本薬の有効性が減弱する可能性が示唆された。

表 29 CYP3A4 誘導作用を有する薬剤^{a)} の併用有無別の 52 週時の腎奏効 (統合 ITT 解析対象集団)

	本薬群	
	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の併用なし (250 例)	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤の併用あり (18 例)
腎奏効割合% (奏効例)	44.8 (112)	27.8 (5)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%CI]	3.02 [2.03, 4.48]	0.13 [<0.01, 3.25]

a) CYP3A4 誘導作用を有する薬剤として、アスナプレビル、ベクラブビル、ダクラタスビル等を対象にした

以上より、本薬と中等度以上の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤は、併用により本薬の有効性が減弱する可能性があることから、併用注意とすることが適切と考える。

また、PBPK モデル解析を用いて、CYP3A4 及び P-gp の寄与率を検討した結果、本薬の代謝は主に CYP3A4 を介して阻害され、P-gp の阻害による影響はわずかであることが示された。したがって、P-gp

¹⁹⁾ PBPK モデル解析には、Simcyp version 17 が使用された。

²⁰⁾ 1 日目に 400 mg を 1 日 1 回単回投与し、その後 200 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した。

²¹⁾ フルボキサミンは 100 mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与し、シメチジンは 400 mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与した。

²²⁾ 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した。

²³⁾ 本薬と臨床的に意義のある薬物相互作用が見られた CYP3A4 誘導及び阻害作用を有する薬剤の強度は中等度以上であると考えられたことから、中等度以上の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を対象とした。

阻害作用を有する薬剤との併用により臨床的に意味のある薬物相互作用は生じないため、本薬を P-gp 阻害作用を有する薬剤と併用する場合の用量調節は不要であると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬と強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤の併用により、本薬の曝露量が大幅に上昇すると推定されること、海外第 II 相試験 (AURA-LV 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (AURORA 1 試験) において強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤の併用は禁止されており、LN 患者において本薬と強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用したときの安全性は確認されていないことから、本薬と強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は禁忌とすることが妥当である。

中程度の CYP3A4 及び P-gp 阻害作用を有する薬剤と本薬の併用については、構築された PBPK モデルでは本薬の全血中濃度の実測値と予測値に最大で約 2 倍の乖離があり、本薬の曝露量を正確に予測可能なモデルではないと考えられることから、当該 PBPK モデルに基づき本薬の薬物相互作用を予測することには限界がある。しかし、LX211-07 試験でベラパミル (中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤) との併用により、本薬の曝露量が約 2.1~2.7 倍となったことを踏まえると、中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用時には本薬の 1 日量を 23.7 mg (朝 15.8 mg、夜 7.9 mg) とすることで、本薬の安全性及び有効性に影響するほど曝露量が大きく増加する可能性は低い。したがって、本薬の添付文書において、中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤は併用注意とし、中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を併用する場合は、本薬の 1 日量は 23.7 mg (朝 15.8 mg、夜 7.9 mg) に減量するよう添付文書で注意喚起することが適切である。

弱い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本薬の併用については、本薬の曝露量が増加する可能性があるが、薬物相互作用試験の結果等を踏まえれば、本薬の安全性に影響を及ぼすほどの曝露量の増加が生じる可能性は低いことから、用量調節は不要である。

中程度以上の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤と本薬の併用については、併用例数が限られており解釈に限界はあるものの、申請者の説明のとおり、本薬の有効性が減弱することが示されたことを踏まえると、中程度以上の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を併用注意とすることが適切である。

なお、PBPK モデル解析を用いて本薬の薬物動態に対する P-gp の阻害による影響はわずかであると説明されているが、上述のとおり、構築された PBPK モデルに基づき本薬の薬物相互作用を予測することには限界がある。本薬は *in vitro* 試験において P-gp の基質になることが示されていること (6.1.1.6 参照)、薬物相互作用試験において影響が認められた CYP3A4 阻害薬又は誘導薬が P-gp 阻害作用又は誘導作用も有することを踏まえると、本薬の薬物動態に P-gp が寄与し、P-gp 阻害作用又は誘導作用を有する薬剤の影響を受ける可能性は否定できないことから、本薬が P-gp の基質となる旨を情報提供する必要がある。

6.R.5 BCRP を介した相互作用について

申請者は、本薬は BCRP を阻害すること (6.1.1.7 参照) を踏まえ、本薬と BCRP の基質となる薬剤との併用について、以下のように説明した。

外国人健康成人を対象に、本薬がシンバスタチン (BCRP 基質) の薬物動態に及ぼす影響について検討した結果、本薬 23.7 mg との併用によりシンバスタチンの C_{max} は 1.60 倍となり、 AUC_{inf} は 0.94 倍と同程度であった (6.2.14 参照)。

また、統合安全性解析対象集団における BCRP 基質の併用有無別の有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、BCRP 基質の併用の有無で大きな差異はなかった。

表 30 BCRP 基質^{a)}の併用有無別の有害事象の発現状況 (統合安全性解析対象集団)

	本薬群	
	BCRP 基質併用なし (190 例)	BCRP 基質併用あり (77 例)
全有害事象	90.0 (171)	94.8 (73)
全副作用	43.7 (83)	54.5 (42)
重篤な有害事象	20.5 (39)	28.6 (22)
重篤な副作用	4.2 (8)	5.2 (4)
投与中止に至った有害事象	12.1 (23)	16.9 (13)

発現割合% (発現例数)

a) BCRP 基質として、アトルバスタチン、グレカプレビル・ピブレンタスビル、シンバスタチン、テノホビル・ジソプロキシル、パゾパニブ、ペロトラルスタット、リオシグアト、ロスバスタチン、イマチニブ、サラゾスルファビリジンを対象とした

以上より、BCRP 基質と本薬を併用投与することにより、本薬による BCRP 阻害を介した薬物相互作用が患者の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えるため、併用に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、本薬との併用によりシンバスタチンの C_{max} は 1.60 倍となったものの、 AUC_{inf} は 0.94 倍と同程度であったこと、BCRP 基質の併用の有無で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかったことから、申請者の説明は妥当であり、BCRP 基質と本薬の併用について特段の注意喚起は不要と考える。

6.R.6 QT/QTc の延長リスクについて

申請者は、本薬の QT/QTc の延長リスクについて、以下のように説明した。

健康成人を対象に本薬 0.5~4.5 mg/kg を単回投与した QT/QTc 評価試験 (ISA03-11 試験) では、すべての本薬群において、 $\Delta\Delta QTcF$ の 95%信頼区間の上限値は 10 ms を上回っており、本薬は QT/QTc の延長リスクを有する可能性が示された (6.2.15 参照)。一方で、健康成人を対象に本薬 0.3~1.5 mg/kg を 1 日 2 回反復投与した QT/QTc 評価試験 (ISA05-03 試験) では、定常状態において、いずれの用量でも $\Delta\Delta QTcF$ の 95%信頼区間の上限値は 10 ms を下回っており、明らかな QTcF の延長は認められなかった (6.2.16 参照)。また、平均 QTcF のベースラインからの変化量の最大値について、AURA-LV 試験では本薬 23.7 及び 39.5 mg 群でプラセボ群より大きかった一方で、AURORA 1 試験では本薬群とプラセボ群で同程度であった。QTcF が 450 msec 以上かつベースラインから 60 msec を超えて増加した被験者及び QTcF が 500 msec を超えた被験者については、AURA-LV 試験ではいずれの群でも認められなかったが、AURORA 1 試験では認められ、本薬群での発現割合がプラセボ群よりも高い傾向であった。以上の結果を踏まえると、AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験では、本薬の投与による心電図への影響に一貫した傾向は認められなかった。

本薬の QT 延長作用について、単回投与時と反復投与時で異なる結果が得られたが、ISA03-11 試験及び ISA05-03 試験において、QT/QTc に対する作用が陰性であった本薬 1.5 mg/kg の反復投与時の曝露量と比較して、QT/QTc に対する作用が陽性であった本薬 1.5 mg/kg の単回投与時の曝露量は低値であったことから、単回投与時及び反復投与時で認められた本薬の QT/QTc に対する作用の違いは本薬の曝露量の差異では説明できないと考える。CHO 細胞を用いた安全性薬理試験において、hERG チャネルを阻害した際の本薬の濃度は、最も高い本薬の曝露量が確認されている ISA03-11 試験で本薬 4.5 mg/kg を単回経口投与した際の C_{max} (0.9 $\mu\text{mol/L}$ (1122.2 ng/mL)) と比較して高値であったことも踏まえると、本薬

の投与による QT/QTc の延長は hERG 阻害に起因するものではないと考えるものの、その詳細な機序は不明である。

以上より、本薬の QT/QTc 延長リスクは小さいと考えるが、QT/QTc の延長のおそれ又はその既往歴のある患者、並びに QT/QTc を延長する薬剤を使用している患者においては、本薬の投与又は併用により QT/QTc の延長が生じるリスクが否定できないため、本薬の投与又は併用による QT/QTc 延長のリスクについて添付文書で注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬が QT/QTc 間隔に影響を及ぼす可能性が臨床試験で示されており、ISA05-03 試験では本薬の投与後に大幅な QT 延長は認められていないものの、ISA03-11 試験ではすべての本薬群において、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 95%信頼区間の上限値は 10 ms を上回ったことは軽視すべきではない。本薬による QT/QTc の延長に対する hERG チャネルを阻害の寄与の程度は不明であり、詳細な機序も不明であるが、本薬が QT/QTc の延長リスクを有する可能性は否定できないことを踏まえると、本薬の投与後に QT/QTc の延長が生じる可能性があり、QT/QTc の延長のおそれ又はその既往歴のある患者への本薬の投与、並びに、QT/QTc を延長する薬剤との併用は臨床的に問題となる QT 延長を生じる可能性がある旨を添付文書で注意喚起する申請者の説明は妥当である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 31 に示す国内外 4 試験の成績が提出された。

表 31 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験名	試験デザイン	群・症例数	主要評価項目等
海外	II	AUR-VCS-2012-01 (AURA-LV)	二重盲検 プラセボ対照	プラセボ群：88 例 本薬 23.7 mg 群：89 例 本薬 39.5 mg 群：88 例	24 週時の腎奏効
海外	II	AUR-VCS-2014-01 (AURION)	非盲検非対照	本薬 (23.7 mg) 群：10 例	8 週時のバイオマーカーの減少 又は正常化
国際共同	III	AUR-VCS-2016-01 (AURORA 1)	二重盲検 プラセボ対照	プラセボ群：178 例 本薬 (23.7 mg) 群：179 例	52 週時の腎奏効
国際共同	III	AUR-VCS-2016-02 (AURORA 2)	二重盲検 プラセボ対照 (AURORA 1 試験からの継続)	プラセボ群：100 例 本薬 (23.7 mg) 群：116 例	AURORA 1 試験後 24 ヶ月間の 安全性・有効性

提出された臨床試験で用いられた LN の組織学的分類 (ISN/RPS 2003 分類、J Am Soc Nephrol 2004; 15: 241-50) は表 32、有効性評価項目に用いられた「腎奏効」の定義は表 33 とおりである。

表 32 LN の組織学的分類 (ISN/RPS 2003 分類)

<p>I 型：微小メサンギウムループス腎炎 II 型：メサンギウム増殖性ループス腎炎 III 型：巣状ループス腎炎 IV 型：びまん性ループス腎炎 (IV-S)、もしくはびまん性全節性 (IV-G) ループス腎炎 V 型：膜性ループス腎炎 VI 型：進行した硬化性ループス腎炎</p>

表 33 腎奏効の定義

以下のいずれにも該当する場合 ・UPCR が 0.5 mg/mg 以下 ・eGFR が 60 mL/min/1.73 m ² 以上、又はベースラインから 20%以上の減少がない ただし、以下は奏効としない ・救済薬投与あり ・評価前 8 週間のプレドニゾン投与量が 3 日間以上連続、又は合計 7 日以上（AURA-LV 試験では 3 日間超連続、又は合計 7 日超）で 10 mg/日を超える ・最終評価前に試験を中止

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相用量検討試験（AURA-LV）（CTD 5.3.5.1-01：試験番号 AUR-VCS-2012-01 <2014 年 6 月～2017 年 1 月>）

活動性 LN 患者（表 34）（目標症例数：258 例²⁴⁾）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 20 カ国 79 施設で実施された。

表 34 主な選択・除外基準

〈主な選択基準〉 ・18 歳以上 75 歳以下 ・米国リウマチ学会の診断基準（1997 年）に従い SLE と診断 ・6 カ月以内の腎生検で、LN の組織学的分類（ISN/RPS 2003 分類）が Class III、IV-S、IV-G 又は Class V（単独又は Class III/IV との複合） ・Class III 又は IV の場合：UPCR が 1.5 mg/mg 以上、Class V の場合：UPCR が 2.0 mg/mg 以上 〈主な除外基準〉 ・eGFR（CKD-EPI）が 45 mL/min/1.73m ² 以下 ・血清カリウムが 5.5 mmol/L 超 ・透析（血液透析及び腹膜透析）を必要とする又は治験期間中に必要となることが予測される ・腎移植歴あり、又は試験期間中に腎移植予定
--

用法・用量は、プラセボ、本薬 23.7 mg 又は 39.5mg²⁵⁾ のいずれかを 1 日 2 回空腹時に 48 週間経口投与することとされた。また、全例でステロイド（表 35）及び MMF（表 36）が併用された。

表 35 ステロイドの標準的な投与スケジュール

	Day 1～2	Day 3～14	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12	Week 16
投与薬剤	メチルプレドニゾン（静注）	プレドニゾン（経口）						
体重 45kg 未満	0.25g/日	20 mg/日	15 mg/日	10 mg/日	10 mg/日	5 mg/日	5 mg/日	2.5 mg/日
体重 45kg 以上	0.5g/日	25 mg/日	20 mg/日	15 mg/日	10 mg/日	5 mg/日	5 mg/日	2.5 mg/日
・被験者にとって最善と考えられる場合は、無作為化前からメチルプレドニゾン静注を開始することも可能（ただし、Day 2 までの総投与量として体重 45 kg 未満では 0.5g、体重 45 kg 以上では 1 g を超えないこと）とされた。 ・臨床的判断で経口ステロイド中止可能								

表 36 MMF の標準的な投与スケジュール

・無作為化前から MMF を投与している場合は継続 ・無作為化前に MMF が投与されていない場合（他の免疫薬は MMF に切替え）、Day 1～7 は 500 mg を 1 日 2 回、Day 8 以降は 1000 mg を 1 日 2 回投与 ・好中球数減少等、安全性に問題がある場合は減量又は中止

無作為化された 265 例（プラセボ群 88 例、本薬 23.7 mg 群 89 例、本薬 39.5 mg 群 88 例、以下同順）全例が FAS とされ、FAS が有効性及び安全性解析対象集団とされた。中止例は 42 例（同 18 例、16 例、8 例）で、中止理由の内訳は「死亡」13 例（同 1 例、10 例、2 例）、「同意撤回」10 例（同 5 例、3 例、

²⁴⁾ 本試験では仮説検定における多重性の調整は実施しないとされ、両側有意水準 0.05 のもと主要評価項目の達成割合がプラセボ群で 20%の場合、258 例（各群 86 例）により本薬の達成割合を 41%（オッズ比：2.78）とした際の検出力が 81%となるとされた。

²⁵⁾ 本薬 23.7 mg を 1 日 2 回から開始し、投与開始 2 週間後から本薬 39.5mg を 1 日 2 回に増量。胃腸障害等により忍容性に問題がある場合は増量延期が可能。増量できない場合は本薬 23.7 mg を 1 日 2 回で維持（必要に応じ減量）

2例)、「医師の判断」8例(同5例、1例、2例)、「追跡不能」5例(同3例、1例、1例)、「その他」6例(同4例、1例、1例)であった。

有効性について、主要評価項目である24週時の腎奏効の達成割合は表37のとおりであり、プラセボ群に対するオッズ比[95%CI]は本薬23.7mg群で2.03[1.01, 4.05]、本薬39.5mg群で1.59[0.78, 3.27]であった。

表 37 24 週時の腎奏効 (FAS)

	プラセボ群	本薬 23.7 mg 群	本薬 39.5 mg 群
腎奏効の達成割合% (達成例数/評価例数)	19.3 (17/88)	32.6 (29/89)	27.3 (24/88)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%CI] ^{a)}	—	2.03 [1.01, 4.05]	1.59 [0.78, 3.27]

a) 投与群、組織学的分類(Class V、その他)及びスクリーニング時のMMF投与の有無を説明変数としたロジスティック回帰分析により算出

安全性について、有害事象はプラセボ群の85.2%(75/88例)、本薬23.7mg群の92.1%(82/89例)及び本薬39.5mg群の96.6%(85/88例)に、副作用はプラセボ群の17.0%(15/88例)、本薬23.7mg群の50.6%(45/89例)及び本薬39.5mg群の62.5%(55/88例)に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は、それぞれ表38及び表39のとおりであった。

表 38 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (88 例)	本薬 23.7 mg 群 (89 例)	本薬 39.5 mg 群 (88 例)
全有害事象	85.2 (75)	92.1 (82)	96.6 (85)
糸球体濾過量減少	13.6 (12)	30.3 (27)	30.7 (27)
上気道感染	15.9 (14)	13.5 (12)	20.5 (18)
高血圧	9.1 (8)	16.9 (15)	18.2 (16)
頭痛	12.5 (11)	11.2 (10)	17.0 (15)
下痢	15.9 (14)	18.0 (16)	15.9 (14)
貧血	8.0 (7)	14.6 (13)	15.9 (14)
低カリウム血症	10.2 (9)	13.5 (12)	13.6 (12)
悪心	8.0 (7)	18.0 (16)	12.5 (11)
発熱	1.1 (1)	6.7 (6)	11.4 (10)
嘔吐	11.4 (10)	16.9 (15)	10.2 (9)
急性腎不全	0	5.6 (5)	9.1 (8)
末梢性浮腫	9.1 (8)	10.1 (9)	8.0 (7)
関節痛	8.0 (7)	10.1 (9)	8.0 (7)
肺炎	2.3 (2)	7.9 (7)	8.0 (7)
脂質異常症	6.8 (6)	6.7 (6)	8.0 (7)
帯状疱疹	5.7 (5)	5.6 (5)	8.0 (7)
上腹部痛	5.7 (5)	5.6 (5)	8.0 (7)
多毛症	0	3.4 (3)	8.0 (7)
尿路感染	5.7 (5)	9.0 (8)	6.8 (6)
消化不良	4.5 (4)	6.7 (6)	6.8 (6)
歯肉肥厚	0	3.4 (3)	6.8 (6)
気管支炎	3.4 (3)	2.2 (2)	6.8 (6)
咳嗽	3.4 (3)	18.0 (16)	5.7 (5)
背部痛	3.4 (3)	9.0 (8)	5.7 (5)
食欲減退	2.3 (2)	7.9 (7)	5.7 (5)
不眠症	4.5 (4)	4.5 (4)	5.7 (5)
血圧上昇	1.1 (1)	3.4 (3)	5.7 (5)
頻脈	1.1 (1)	2.2 (2)	5.7 (5)
浮腫	1.1 (1)	2.2 (2)	5.7 (5)
口腔カンジダ症	0	2.2 (2)	5.7 (5)
脱毛症	2.3 (2)	7.9 (7)	4.5 (4)
胃腸炎	2.3 (2)	6.7 (6)	4.5 (4)
鼻咽頭炎	3.4 (3)	5.6 (5)	4.5 (4)
胃炎	5.7 (5)	2.2 (2)	4.5 (4)
白血球減少症	6.8 (6)	1.1 (1)	3.4 (3)
筋痙攣	3.4 (3)	5.6 (5)	2.3 (2)
浮動性めまい	1.1 (1)	5.6 (5)	2.3 (2)
鉄欠乏性貧血	0	5.6 (5)	0

MedDRA/J ver.17.0 発現割合% (例数)

表 39 いずれかの群で5%以上に認められた副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (88 例)	本薬 23.7 mg 群 (89 例)	本薬 39.5 mg 群 (88 例)
全副作用	17.0 (15)	50.6 (45)	62.5 (55)
糸球体濾過量減少	2.3 (2)	21.3 (19)	26.1 (23)
高血圧	1.1 (1)	7.9 (7)	9.1 (8)
悪心	0	5.6 (5)	3.4 (3)
嘔吐	3.4 (3)	5.6 (5)	0

MedDRA/J ver.17.0 発現割合% (例数)

死亡は、プラセボ群の 1.1% (1/88 例：脳血管発作 1 例)、本薬 23.7 mg 群の 11.2% (10/89 例：肺炎 2 例、肺塞栓症 2 例、急性呼吸窮迫症候群 2 例、多臓器不全、心タンポナーデ、結核性心膜炎及び肺胞出血各 1 例)、本薬 39.5 mg 群 2.3% (2/88 例：敗血症及び肺塞栓症各 1 例) に認められたが、いずれも副作用とは判定されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 15.9% (14/88 例)、本薬 23.7 mg 群の 28.1% (25/89 例) 及び本薬 39.5 mg 群 25.0% (22/88 例) に認められた (表 40)。

表 40 重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

群	重篤な有害事象
プラセボ群 15.9% (14/88 例)	肺炎、全身性エリテマトーデス 各 2 例 胃腸炎、蜂巣炎、帯状疱疹、細気管支炎 ^{a)} 、大腸菌性尿路感染症、ウイルス性胃腸炎、脳血管発作、急性冠動脈症候群、うっ血性心筋症 ^{a)} 、胃炎、胃食道逆流性疾患、有痛性排尿困難、コントロール不良の糖尿病、貧血、低色素性貧血、機能不全性子官出血 各 1 例 (重複あり)
本薬 23.7mg 群 28.1% (25/89 例)	肺炎 ^{b)} 5 例 急性腎不全 ^{b)} 4 例 尿路感染、可逆性後白質脳症症候群、高血圧 ^{b)} 、肺塞栓症、急性呼吸窮迫症候群 各 2 例 胃腸炎、敗血症 ^{b)} 、蜂巣炎、デング熱、結核性心膜炎、細菌性肺炎、皮膚感染、脳出血、痙攣 ^{b)} 、全身性エリテマトーデス、心不全、心タンポナーデ、胃腸出血、消化性潰瘍、腎機能障害、肺胞出血、多臓器不全、鉄欠乏性貧血、子宮脱、糖尿病 各 1 例 (重複あり)
本薬 39.5mg 群 25.0% (22/88 例)	肺炎 3 例 胃腸炎、敗血症 ^{c)} 、可逆性後白質脳症、全身性エリテマトーデス、高血圧 ^{c)} 各 2 例 体部白癬 ^{c)} 、尿路感染、蜂巣炎 ^{c)} 、帯状疱疹、細菌性腎盂腎炎 ^{c)} 、細菌性敗血症 ^{c)} 、気管支炎 ^{c)} 、皮下組織膿瘍、泌尿生殖器結核 ^{c)} 、ウイルス性上気道炎、頭蓋内圧上昇、片頭痛、肋軟骨炎、心嚢液貯留、心膜炎、下痢、びらん性胃炎、急性腎不全、肺塞栓症、発熱、甲状腺機能低下症、薬物性肝障害、過敏症 ^{c)} 、処置による疼痛 各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver.17.0

a) プラセボ群の重篤な副作用：細気管支炎、うっ血性心筋症 各 1 例

b) 本薬 23.7mg 群の重篤な副作用：肺炎、敗血症、痙攣、高血圧、急性腎不全 各 1 例

c) 本薬 39.5mg 群の重篤な副作用：高血圧 2 例、過敏症、気管支炎、体部白癬、細菌性敗血症、蜂巣炎、細菌性腎盂腎炎、泌尿生殖器結核 各 1 例

投与中止に至った有害事象の発現状況は、表 41 のとおりであった。

表 41 投与中止に至った有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

群	投与中止に至った有害事象
プラセボ群 10.2% (9/88 例)	糸球体濾過率減少、蛋白尿増加、細気管支炎 ^{a)} 、便秘、下痢、全身性エリテマトーデス、背部痛、脳血管障害、ループス腎炎、蛋白尿 ^{a)} 、有痛性排尿困難、白血球減少症、全身性発疹 各 1 例 (重複あり)
本薬 23.7mg 群 18.0% (16/89 例)	糸球体濾過率減少 ^{b)} 7 例 肺炎 2 例 肺結核 ^{b)} 、背部痛 ^{b)} 、痙攣 ^{b)} 、頭痛 ^{b)} 、可逆性後白質脳症症候群、感覚鈍麻 ^{b)} 、急性腎不全 ^{b)} 、腎機能障害、WPW 症候群 ^{b)} 、疲労 ^{b)} 、急性呼吸窮迫症候群 各 1 例 (重複あり)
本薬 39.5mg 群 15.9% (14/88 例)	糸球体濾過率減少 5 例 ^{c)} 細菌性腎盂腎炎 ^{c)} 、帯状疱疹、敗血症、泌尿生殖器結核 ^{c)} 、尿路感染、びらん性胃炎 ^{c)} 、歯肉肥大 ^{c)} 、全身性エリテマトーデス、過敏症 ^{c)} 、高血圧 ^{c)} 各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver.17.0

a) プラセボ群の投与中止に至った副作用：細気管支炎、蛋白尿 各 1 例

b) 本薬 23.7mg 群の投与中止に至った副作用：糸球体濾過量減少 5 例、肺結核、背部痛、痙攣、頭痛、感覚鈍麻、急性腎不全、WPW 症候群、疲労 各 1 例

c) 本薬 39.5mg 群の投与中止に至った副作用：糸球体濾過量減少 3 例、細菌性腎盂腎炎、泌尿生殖器結核、びらん性胃炎、歯肉肥大、過敏症、高血圧 各 1 例

7.1.2 海外第 II 相探索試験 (AURION) (CTD 5.3.5.2-01 : 試験番号 AUR-VCS-2014-01 <2015 年 6 月 ~2017 年 2 月>)

活動性 LN 患者 (表 42) (目標症例数 : 10 例²⁶⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検単群試験がマレーシアの 2 施設で実施された。

表 42 主な選択・除外基準

<p>〈主な選択基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 75 歳以下 ・ 米国リウマチ学会の診断基準 (1997 年) に従い SLE と診断 ・ スクリーニング前 24 カ月以内の腎生検で、LN の組織学的分類 (ISN/RPS 2003 分類) が Class III、IV-S、IV-G 又は Class V (単独又は Class III/IV との複合) ・ Class III 又は IV の場合 : UPCR が 1.0 mg/mg 以上、Class V の場合 : UPCR が 1.5 mg/mg 以上 <p>〈主な除外基準〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ eGFR (CKD-EPI) が 45 mL/min/1.73m² 以下 ・ 透析 (血液透析及び腹膜透析) を必要とする又は治療期間中に必要となることが予測される ・ 腎移植歴あり、又は試験期間中に腎移植予定

²⁶⁾ 実施可能性に基づいて設定された。

用法・用量は、本薬 23.7 mg を 1 日 2 回空腹時に 48 週間経口投与することとされた。また、全例でステロイド (表 35) 及び MMF (表 36) が併用された。

登録された 10 例全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析集団とされ、FAS が有効性解析集団とされた。中止例は 1 例 (糸球体濾過率減少) であった。

有効性について、「8 週時のバイオマーカーの減少又は正常化」の達成割合は表 43 のとおりであった。

表 43 8 週時のバイオマーカーの減少又は正常化 (FAS)

	UPCR	Anti-dsDNA	C3	C4
達成割合% (達成例数/評価例数)	70.0 (7/10)	40.0 (4/10)	20.0 (2/10)	20.0 (2/10)
<各バイオマーカーの減少又は正常化の基準> ・UPCR：ベースラインに比べ 25%以上の減少 ・Anti-dsDNA：ベースラインが 200 IU/mL 超の場合は 60 IU/mL 以下まで低下、30 IU/mL 超 200 IU/mL 以下の場合は 30 IU/mL 以下まで低下 ・C3：ベースラインが 0.9 g/L 未満の場合 0.9 g/L 以上まで上昇 ・C4：ベースラインが 0.16 g/L 未満の場合 0.16 g/L 以上まで上昇				

安全性について、有害事象は 100% (10/10 例)、副作用は 80.0% (8/10 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、発熱及び上気道感染各 5 例、下痢、糸球体濾過率減少及び高血圧各 4 例、咳嗽 3 例、霧視、消化不良、胸痛、局所腫脹、浮腫、鼻咽頭炎、関節痛及び不動性めまい各 2 例であった。2 例以上に認められた副作用は、糸球体濾過率減少 4 例、上気道感染 2 例であった。

死亡は認められず、重篤な有害事象は 30.0% (3 例：急性扁桃炎・全身性エリテマトーデス、肺炎・貧血・胸水、発熱) に認められたが、いずれも副作用とは判定されず、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は 10.0% (1 例：糸球体濾過率減少) に認められ、副作用とされた。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相試験 (AURORA 1) (CTD 5.3.5.1-02：試験番号 AUR-VCS-2016-01 <2017 年 5 月～2019 年 10 月>)

活動性 LN 患者 (表 44) (目標症例数：324 例²⁷⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 27 カ国 142 施設 (国内 10 施設) で実施された。

表 44 主な選択・除外基準

(主な選択基準) ・18 歳以上 75 歳以下 ・米国リウマチ学会の診断基準 (1997 年) に従い SLE と診断 ・スクリーニング前 2 年以内の腎生検で、LN の組織学的分類 (ISN/RPS 2003 分類) が Class III、IV-S、IV-G 又は Class V (単独又は Class III/IV との複合) ・Class III/IV の場合：UPCR が 1.5mg/mg 以上、Class V の場合：UPCR が 2.0 mg/mg 以上 ・腎生検がスクリーニング時より 6 カ月以上前に実施されている場合、スクリーニング前 6 カ月以内に UPCR が 2 倍以上に増加した記録がある (主な除外基準) ・eGFR (CKD-EPI) が 45 mL/min/1.73m ² 以下 ・透析 (血液透析及び腹膜透析) を必要とする又は治験期間中に必要となることが予測される ・腎移植歴を有する患者、又は試験期間中に腎移植予定

用法・用量は、プラセボ又は本薬 23.7 mg を 1 日 2 回空腹時に 52 週間経口投与することとされた。また、全例でステロイド (表 35) 及び MMF (表 36) が併用された。

²⁷⁾ 主要評価項目の達成割合について、両側有意水準 0.05 のもとで 2 群の連続性を補正したカイ二乗検定を適用した場合、プラセボ群 20.0%、本薬群 34.4% と見積もったときのオッズ比 2.1 を検出するための検出力は各群 162 例 (合計で 324 例) で 80% と算出された。

無作為化された 357 例（プラセボ群 178 例〈日本人 5 例〉、本薬群 179 例〈日本人 8 例〉）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。ITT 集団から治験薬が投与されなかった 1 例（本薬群）を除いた 356 例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 47 例（プラセボ群 31 例、本薬群 16 例）で、中止理由の内訳は「同意撤回」21 例（プラセボ群 14 例、本薬群 7 例）、「死亡」6 例（プラセボ群 5 例、本薬群 1 例）、「主治医の判断」5 例（プラセボ群 3 例、本薬群 2 例）、「追跡不能」4 例（プラセボ群 3 例、本薬群 1 例）、「有害事象」2 例（本薬群）、「ノンコンプライアンス」2 例（プラセボ群 1 例、本薬群 1 例）、「併用禁止薬の使用」1 例（本薬群）、「妊娠」1 例（本薬群）、「有効性欠如」1 例（プラセボ群）、「その他」4 例（プラセボ群）であった。日本人の中止例は 3 例（本薬群：同意撤回 2 例、追跡不能 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である 52 週時の腎奏効（表 33）の達成割合は表 45 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析、両側有意水準 5%）。

表 45 52 週時の腎奏効 (ITT 集団)

	プラセボ群 (178 例)	本薬群 (179 例)
腎奏効割合% (奏効例)	22.5 (40)	40.8 (73)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%CI] ^{a)}	2.65 [1.64, 4.27]	
p 値 ^{a) b)}	$p < 0.001$	

a) 投与群、ベースラインの UPCR、組織学的分類 (Class V、その他)、ベースライン時の MMF 使用の有無及び地域を説明変数としたロジスティック回帰分析により算出された。ただし、ベースラインの UPCR が欠測していた本剤群 1 例が解析から除外された。

b) 両側有意水準 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群の 88.8% (158/178 例)、本薬群の 91.0% (162/178 例) に、副作用はプラセボ群の 25.3% (45/178 例)、本薬群の 44.9% (80/178 例) に認められた。いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象の発現状況は表 46、いずれかの群で 2% 以上に認められた副作用の発現状況は表 47 のとおりであった。

表 46 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (178 例)	本薬群 (178 例)
全有害事象	88.8 (158)	91.0 (162)
糸球体濾過率減少	8.4 (15)	24.2 (43)
高血圧	8.4 (15)	20.2 (36)
下痢	12.4 (22)	19.1 (34)
上気道感染	14.6 (26)	17.4 (31)
頭痛	6.2 (11)	16.9 (30)
貧血	5.6 (10)	11.8 (21)
ウイルス性上気道感染	10.1 (18)	11.2 (20)
尿路感染	7.3 (13)	10.7 (19)
带状疱疹	5.1 (9)	7.9 (14)
上腹部痛	0.6 (1)	7.3 (13)
咳嗽	1.7 (3)	7.3 (13)
腎機能障害	3.4 (6)	7.3 (13)
インフルエンザ	5.6 (10)	6.7 (12)
末梢性浮腫	6.2 (11)	6.2 (11)
腹痛	1.1 (2)	5.6 (10)
悪心	9.6 (17)	5.6 (10)
消化不良	1.7 (3)	5.6 (10)
脱毛症	2.8 (5)	5.6 (10)
胃腸炎	5.6 (10)	5.1 (9)
肺炎	6.2 (11)	5.1 (9)
全身性エリテマトーデス	5.6 (10)	4.5 (8)
関節痛	9.6 (17)	4.5 (8)
白血球減少症	5.6 (10)	3.9 (7)
嘔吐	6.7 (12)	2.8 (5)
低カリウム血症	5.6 (10)	1.7 (3)
気管支炎	5.6 (10)	1.7 (3)
咽頭炎	5.1 (9)	1.7 (3)
ループス腎炎	6.7 (12)	1.1 (2)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

表 47 いずれかの群で2%以上に認められた副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (178 例)	本薬群 (178 例)
全副作用	25.3 (45)	44.9 (80)
糸球体濾過率減少	2.8 (5)	18.0 (32)
高血圧	1.7 (3)	7.3 (13)
带状疱疹	1.7 (3)	3.9 (7)
頭痛	1.1 (2)	3.4 (6)
腎機能障害	1.1 (2)	3.4 (6)
上気道感染	2.8 (5)	2.8 (5)
悪心	1.1 (2)	2.2 (4)
尿路感染	1.1 (2)	2.2 (4)
ウイルス性上気道感染	2.2 (4)	1.7 (3)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

死亡は、プラセボ群の 1.7% (3/178 例：肺炎、肺炎及び敗血性ショック、ループス腎炎各 1 例) に認められた。重篤な有害事象は、プラセボ群の 21.3% (38/178 例)、本薬群の 20.8% (37/178 例) に、重篤な副作用はプラセボ群の 4.5% (8/178 例)、本薬群の 4.5% (8/178 例) に認められた (表 48)。本薬群で認められた重篤な副作用の転帰は、腎機能障害の 1 例が未回復であったが、その他は回復であった。

表 48 重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

群	重篤な有害事象名及び例数
プラセボ群 21.3% (38/178 例)	肺炎 ^{a)} 8 例 ループス腎炎 4 例 気管支炎 ^{a)} 、全身性エリテマトーデス 各 3 例 急性腎障害、高血圧クリーゼ 各 2 例 尿路感染、急性腎盂腎炎、上気道感染 ^{a)} 、感染性下痢、大腸菌性敗血症、播種性帯状疱疹 ^{a)} 、椎間板炎、傍脊椎膿瘍、腎盂腎炎 ^{a)} 、サルモネラ症、卵管炎、敗血症、敗血症性ショック、腎機能障害 ^{a)} 、腎不全、出血性卒中、高血圧、筋骨格痛、急性心筋梗塞、糸球体濾過率減少、下痢、胃食道逆流性疾患、上部消化管出血、胸水、ループス胸膜炎、肺塞栓症、全身性浮腫、シュワン細胞腫 ^{a)} 、低カリウム血症、代謝性アシドーシス、慢性胆嚢炎、自然流産、子宮出血 各 1 例 (重複あり)
本薬群 20.8% (37/178 例)	肺炎 ^{b)} 7 例 急性腎障害 ^{b)} 4 例 高血圧 ^{b)} 、胃腸炎、貧血 ^{b)} 、全身性エリテマトーデス 各 3 例 尿路感染、腎機能障害 ^{b)} 各 2 例 急性腎盂腎炎 ^{b)} 、上気道感染 ^{b)} 、急性副鼻腔炎 ^{b)} 、細菌性下痢、膀胱炎、帯状疱疹、肺膿瘍 ^{b)} 、サイトメガロウイルス性肺炎、肺結核、ループス腎炎、腎不全、脳梗塞、頭痛、ループス脳炎、片頭痛、神経精神ループス、好中球減少症、高血圧クリーゼ、急性冠動脈症候群、心不全、急性心不全、うっ血性心不全、糸球体濾過率減少、血中乳酸脱水素酵素増加、胃炎、胸水、全身性浮腫、子宮頸部癌第 0 期、発育性股関節形成不全、企図的過量投与、人工流産 各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 20.0

a) プラセボ群の重篤な副作用：肺炎 2 例、上気道感染、気管支炎、播種性帯状疱疹、腎盂腎炎、腎機能障害、シュワン細胞腫 各 1 例

b) 本薬群の重篤な副作用：高血圧 2 例、急性腎障害、腎機能障害、肺炎、上気道感染、急性副鼻腔炎、急性腎盂腎炎、肺膿瘍、貧血 各 1 例 (重複あり)

投与中止に至った有害事象の発現状況は、表 49 のとおりであった。

表 49 投与中止に至った有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

群	投与中止に至った有害事象
プラセボ群 14.6% (26/178 例)	ループス腎炎 5 例 腎機能障害 ^{a)} 、蛋白尿、糸球体濾過率減少 ^{a)} 各 4 例 肺炎 ^{a)} 、全身性エリテマトーデス 各 2 例 皮膚結核 ^{a)} 、尿路感染 ^{a)} 、腎不全、慢性腎臓病、自然流産、肺腫瘍 各 1 例 (重複あり)
本薬群 11.2% (20/178 例)	腎機能障害 ^{b)} 4 例 ループス腎炎 ^{b)} 、高血圧 ^{b)} 各 2 例 腎不全、糸球体腎炎、糸球体濾過率減少 ^{b)} 、心電図 QT 延長 ^{b)} 、肺炎、肺膿瘍 ^{b)} 、肺結核、子宮頸部癌第 0 期、子宮平滑筋腫、全身性エリテマトーデス、貧血 ^{b)} 、急性心不全、高カリウム血症、神経精神ループス、光線過敏性反応 ^{a)} 各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 20.0

a) プラセボ群で副作用とされた事象：腎機能障害、糸球体濾過率減少、肺炎、皮膚結核、尿路感染、各 1 例

b) 本薬群で副作用とされた事象：高血圧 2 例、腎機能障害、ループス腎炎、糸球体濾過率減少、心電図 QT 延長、肺膿瘍、貧血、光線過敏性反応、各 1 例

日本人集団における安全性について、有害事象はプラセボ群の 100% (5/5 例)、本薬群の 100% (8/8 例) に、副作用はプラセボ群の 40.0% (2/5 例)、本薬群の 75.0% (6/8 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 50 のとおりであり、同副作用は帯状疱疹 (プラセボ群 0 例、本薬群 3 例) であった。

表 50 日本人集団でいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (5 例)	本薬群 (8 例)
全有害事象	100.0 (5)	100.0 (8)
ウイルス性上気道感染	60.0 (3)	37.5 (3)
帯状疱疹	0	37.5 (3)
下痢	20.0 (1)	25.0 (2)
筋痙縮	20.0 (1)	25.0 (2)
高血圧	20.0 (1)	25.0 (2)
口腔カンジダ症	0	25.0 (2)
腎機能障害	0	25.0 (2)
末梢性浮腫	0	25.0 (2)
好中球減少症	40.0 (2)	12.5 (1)
脂質異常症	40.0 (2)	12.5 (1)

MedDRA/J ver. 20.0 発現割合% (例数)

死亡は認められず、重篤な有害事象は本薬群のみで 2 例 (神経精神ループス、肺膿瘍・脳梗塞各 1 例)

に認められ、このうち肺膿瘍は副作用とされたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、本薬群のみで2例（神経精神ループス及び肺膿瘍各1例）に認められ、このうち肺膿瘍は副作用とされたが、転帰は回復であった。

7.2.2 国際共同第III相試験（継続試験）（AURORA 2）（CTD 5.3.5.1-03：試験番号 AUR-VCS-2016-02 <2019年9月～2021年10月>）

AURORA 1 試験で52週間の治験薬投与を完了した（休薬した場合はAURORA 1 試験中に投与を再開した）LN患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が24カ国100施設（国内5施設）で実施された。

用法・用量は、AURORA1 試験終了時と同じ治験薬を同用量で1日2回空腹時に経口投与することとされた。MMFはAURORA 1 試験終了時と同用量で継続し、ステロイドは減量（漸減後の中止を含む）及び増量が可能とされた。

AURORA 1 試験の被験者357例のうち、216例（プラセボ群100/178例〈日本人3例〉及び本薬群116/179例〈日本人3例〉）が本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受け、ITT集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は30例（プラセボ群15例、本薬群15例）で、中止理由の内訳は「同意撤回」9例（プラセボ群5例、本薬群4例）、「追跡不能」4例（プラセボ群1例、本薬群3例）、「主治医の判断」4例（プラセボ群2例、本薬群2例）、「妊娠」4例（プラセボ群1例、本薬群3例）、「死亡」3例（プラセボ群3例、本薬群0例）、「有害事象」2例（プラセボ群2例、本薬群0例）、「有効性の欠如」2例（プラセボ群0例、本薬群2例）、「ノンコンプライアンス」2例（プラセボ群1例、本薬群1例）であった。日本人の中止例はなかった。

有効性について、各時点の腎奏効の達成割合は表51のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められた。

表51 腎奏効の達成割合（ITT集団）

評価時点	プラセボ群 (100例)	本薬 23.7 mg 群 (116例)	プラセボ群に対するオッズ比 [95%CI] ^{a)}
12カ月時点 (AURORA 1 試験終了時)	34.0 (34)	52.6 (61)	2.30 [1.30, 4.05]
18カ月時点	46.0 (46)	63.8 (74)	2.19 [1.25, 3.83]
24カ月時点	43.0 (43)	56.0 (65)	1.81 [1.04, 3.16]
30カ月時点	42.0 (42)	59.5 (69)	2.24 [1.28, 3.92]
36カ月時点	39.0 (39)	50.9 (59)	1.74 [1.00, 3.03]

達成割合%（達成例数）

a) 投与群、ベースラインのUPCR、組織学的分類（Class V、その他）、ベースライン時のMMF使用の有無及び地域を説明変数としたロジスティック回帰分析により算出

安全性について、有害事象はプラセボ群の80.0%（80/100例）、本薬群の86.2%（100/116例）に、副作用はプラセボ群の21.0%（21/100例）、本薬群の24.1%（28/116例）に認められた。いずれかの群に5%以上に認められた有害事象の発現状況は表52、いずれかの群に2%以上認められた副作用の発現状況は表53のとおりであった。

表 52 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (100 例)	本薬群 (116 例)
全有害事象	80.0 (80)	86.2 (100)
尿路感染	8.0 (8)	12.9 (15)
糸球体濾過率減少	5.0 (5)	10.3 (12)
高血圧	7.0 (7)	8.6 (10)
下痢	5.0 (5)	8.6 (10)
ループス腎炎	4.0 (4)	8.6 (10)
ウイルス性上気道感染	4.0 (4)	8.6 (10)
上気道感染	3.0 (3)	8.6 (10)
頭痛	5.0 (5)	6.9 (8)
コロナウイルス感染	12.0 (12)	6.0 (7)
関節痛	4.0 (4)	6.0 (7)
貧血	0 (0)	6.0 (7)
全身性エリテマトーデス	9.0 (9)	5.2 (6)
好中球減少	5.0 (5)	5.2 (6)
胃腸炎	3.0 (3)	5.2 (6)
末梢性浮腫	8.0 (8)	3.4 (4)
帯状疱疹	7.0 (7)	3.4 (4)
悪心	5.0 (5)	2.6 (3)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

表 53 いずれかの群で2%以上に認められた副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (100 例)	本薬群 (116 例)
全副作用	21.0 (21)	24.1 (28)
糸球体濾過率減少	3.0 (3)	6.9 (8)
腎機能障害	1.0 (1)	2.6 (3)
帯状疱疹	3.0 (3)	1.7 (2)
尿路感染	3.0 (3)	0.9 (1)
気管支炎	2.0 (2)	0.9 (1)
高血圧	3.0 (3)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

死亡は、プラセボ群の 3.0% (3/100 例：コロナウイルス感染 2 例、肺塞栓症 1 例) に認められたが、本薬群では認められなかった。

重篤な有害事象はプラセボ群の 23.0% (23/100 例)、本薬群の 18.1% (21/116 例) に、重篤な副作用は各群 1 例に認められた (表 54)。本薬群で認められた重篤な副作用は上気道感染で、本薬を休業し、転帰は回復であった。

表 54 重篤な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

群	重篤な有害事象
プラセボ群 23.0% (23/100 例)	コロナウイルス感染 5 例、 ループス腎炎、全身性エリテマトーデス 各 3 例 ウイルス性肺炎、骨壊死 各 2 例 胃腸炎、肺炎、播種性結核、橈骨骨折、中毒性ネフロパチー、ネフローゼ症候群、関節痛、側腹部痛、変形性関節症、白内障、悪性緑内障、胆嚢炎、高血圧 ^{a)} 、四肢静脈血栓症、血小板減少症、胃炎、子宮平滑筋腫、失神、肺塞栓症 各 1 例 (重複あり)
本薬群 18.1% (21/116 例)	コロナウイルス感染、尿路感染、ループス腎炎 各 2 例 胃腸炎、肺炎、虫垂炎、上気道感染 ^{b)} 、腓骨骨折、処置後血種、処置後出血、全身性エリテマトーデス、白内障、中毒性肝炎、ループス心嚢炎、胸痛、糸球体濾過率減少、子宮内膜症、人工流産 各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver.20.0

a) プラセボ群の重篤な副作用：高血圧 1 例

b) 本薬群の重篤な副作用：上気道感染 1 例

投与中止に至った有害事象の発現状況は、表 55 のとおりであった。

表 55 投与中止に至った有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

群	投与中止に至った有害事象
プラセボ群 17.0% (17/100 例)	ループス腎炎、糸球体濾過率減少 ^{a)} 各 3 例 全身性エリテマトーデス、ネフローゼ症候群、コロナウイルス感染 各 2 例 心電図 QT 延長 ^{a)} 、高血圧、腎機能障害 ^{a)} 、肺結核、播種性結核 ^{a)} 、副鼻腔気管支炎 ^{a)} 各 1 例 (重複あり)
本薬群 9.5% (11/116 例)	ループス腎炎 5 例 腎機能障害 ^{b)} 2 例 リンパ節結核 ^{b)} 、糸球体濾過率減少 ^{b)} 、高血圧、全身性エリテマトーデス各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver.20.0

a) プラセボ群で投与中止に至った副作用：糸球体濾過率減少 2 例、腎機能障害、播種性結核、心電図 QT 延長、副鼻腔気管支炎 各 1 例

b) 本薬群で投与中止に至った副作用：腎機能障害、リンパ節結核、糸球体濾過率減少 各 1 例

日本人集団における安全性について、有害事象はプラセボ群の 100.0% (3/3 例)、本薬群の 100.0% (3/3 例) に認められ、2 例以上で認められた有害事象は本薬群の口腔ヘルペス 2 例であった。副作用は本薬群で 1 例 (腎症)、プラセボ群で 1 例 (副鼻腔気管支炎) に認められた。死亡、及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 1 例 (副鼻腔気管支炎) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出された資料及び 7.R.1.1~7.R.1.3 の検討より、LN に対する本薬の臨床的に意義のある有効性は示されたと考える。ただし、特に投与開始時に腎機能が低下している患者では本薬のリスクベネフィットを考慮し、適応を慎重に判断する必要がある。

7.R.1.1 国際共同第 III 相試験 (AURORA 1 試験) の試験デザインについて

申請者は、今回の開発における検証的試験である AURORA 1 試験の試験デザインについて、以下のように説明した。

対象患者は米国リウマチ学会の診断基準 (1997 年) に従って SLE と診断され、免疫抑制療法が必要とされる組織学的分類 (表 32) が Class III、IV 又は Class V の LN 患者とした。Class I 及び II は一般的に免疫抑制療法を必要とせず、Class VI は透析や腎移植が治療選択肢となるため、本薬による治療が適さないことから除外した。また、Class III、IV 又は Class V のうち、GC 及び免疫抑制剤による治療が推奨される活動性の LN を対象とするため、UPCR の規定を Class III 及び IV では 1.5 mg/mg 以上、Class V では 2.0 mg/mg 以上と設定した。

対照群について、海外第 II 相用量検討試験 (AURA-LV 試験) では、活動性の Class III、IV 又は Class V の LN に対し広く用いられている、ステロイド (表 35) 及び MMF (表 36) の基礎治療 (プラセボ群) に本薬を上乗せすることで基礎治療よりも高い有効性が期待できることが確認されことを踏まえ、基礎治療を対照 (プラセボ群) に本薬の有効性の優越性を検証する計画とした。

主要評価項目について、LN 患者を対象とした多くの試験で尿タンパクと腎機能を組み合わせた複合的な基準を主要評価項目としていること (全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究 日本リウマチ学会 編) を踏まえ、臨床的意義のある一定以上の改善として、UPCR と eGFR により定義する腎奏効 (表 33) を主要評価項目の評価指標とした。主要評価項目の評価時期については、AURA-LV 試験の結果から 24 週時でも本薬群のプラセボ群に優る有効性が示唆されたが (表 37)、48 週時の腎奏効の割合はプラセボ群で 23.9% (21/88 例)、本薬 23.7 mg 群で 49.4% (44/89 例) であり、24 週時と比較して 48 週時の方が本薬群の腎奏効の割合が高くプラセボ群との差も明確であった。また、治療開始 12 カ月時点の尿タンパクの

減少と良好な腎予後が関連するとの報告 (Ann Rheum Dis 2016; 75: 526-31) 等も踏まえて総合的に判断し、AURORA 1 試験の主要評価時期を 52 週と設定した。

日本人 LN 患者が AURORA 1 試験に参加することについては、日本人の LN 患者を対象とした本薬の第 II 相試験は実施していないが、以下の点から可能と考えた。本邦における SLE の診断基準及び治療体系 (全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究 日本リウマチ学会 編) は米国及び欧州と同様である。また、国内第 I 相試験 (AUR-VCS-2015-J01 試験) 及び海外第 I 相試験 (ISA03-12 試験) の結果から、外国人と比較して日本人では曝露量が低い傾向が認められたものの、本薬 0.5 mg/kg 以下では両者の曝露量に用量変更が必要となるほどの差は認められなかったと考え、日本人の LN 患者においても外国人の LN 患者と同じ用法・用量 (本薬 23.7 mg を 1 日 2 回) を設定することが可能と考えた。以上を踏まえ、AURORA 1 試験は日本も参加する国際共同試験として実施した。

機構は、検証的試験である AURORA 1 試験の対象患者、対照群及び主要評価項目の設定についての申請者の説明は妥当であり、日本人を含む国際共同試験として実施したことの妥当性については、本薬の曝露量の国内外差の意義を含めて、試験前における検討は十分とは言えないものの、試験成績からも日本人患者参加の妥当性を説明できれば、AURORA 1 試験の成績に基づき、本薬の有効性を評価することは可能と考える。

7.R.1.2 AURORA 1 試験の結果について

申請者は、AURORA 1 試験の主な有効性の結果について、以下のように説明した。

AURORA 1 試験において、主要評価項目である 52 週時の腎奏効の達成割合はプラセボ群 22.5% (40/178 例)、本薬群 40.8% (73/179 例) であり (表 45)、本薬群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった ($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析、両側有意水準 5%)。日本人集団についても、症例数が限られているとはいえ、52 週時の腎奏効の達成割合はプラセボ群で 20.0% (1/5 例)、本薬群で 37.5% (3/8 例) であり、全体集団と同様の傾向が認められた。

また、主要評価項目である腎奏効の構成要素別の達成割合及び副次評価項目である 24 週時の腎奏効の達成割合は表 56 のとおりであり、全体集団ではいずれもプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められた。日本人集団では、腎奏効の構成要素の一部で本薬群の方がプラセボ群と比較して達成割合が低い傾向も認められたが、中止例が本薬群でのみ 3 例 (同意撤回 2 例及び追跡不能 1 例) 認められたことや、本薬群の 1 例でプレドニゾンの最終投与量が 12.5 mg であったことが影響した可能性があり、各要素を複合した腎奏効の達成割合は全体集団と同様の傾向であったことも踏まえると、日本人の LN 患者における本薬の有効性を否定する結果ではないと考える。全体集団における UPCr が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の差は本薬投与開始後 1 カ月以内に認められ、以降も持続した。

表 56 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果 (AURORA 1 試験、ITT 集団)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (178 例)	本薬群 (179 例)	オッズ比 [95%CI]	プラセボ群 (5 例)	本薬群 (8 例)	オッズ比 [95%CI]
52 週時の腎奏効 (主要評価項目)	22.5 (40)	40.8 (73)	2.65 [1.64, 4.27]	20.0 (1)	37.5 (3)	2.37 [0.17, >9.99]
UPCR が 0.5mg/mg 以下	23.0 (41)	45.3 (81)	3.11 [1.93, 5.00]	20.0 (1)	37.5 (3)	2.37 [0.17, >9.99]
eGFR の安定 ^{a)}	75.8 (135)	82.1 (147)	1.50 [0.89, 2.52]	80.0 (4)	62.5 (5)	0.42 [0.03, 5.97]
救済薬の使用なし	86.5 (154)	91.1 (163)	1.62 [0.82, 3.20]	80.0 (4)	100 (8)	— ^{c)}
プレドニゾン投与量規定以下 ^{b)}	85.4 (152)	87.2 (156)	1.26 [0.68, 2.34]	100 (5)	87.5 (7)	— ^{c)}
52 週時点で中止していない	86.0 (153)	92.2 (165)	1.98 [0.98, 3.97]	100 (5)	62.5 (5)	— ^{c)}
24 週時の腎奏効 (副次評価項目)	19.7 (35)	32.4 (58)	2.19 [1.32, 3.63]	20.0 (1)	25.0 (2)	1.01 [0.05, >9.99]

達成割合% (例数)

a) eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上、又はベースラインから 20% 以上の減少がない

b) 腎奏効評価前の期間 (44 週～52 週) のプレドニゾン投与量 10mg/日未満

c) 収束しないため、解析不能

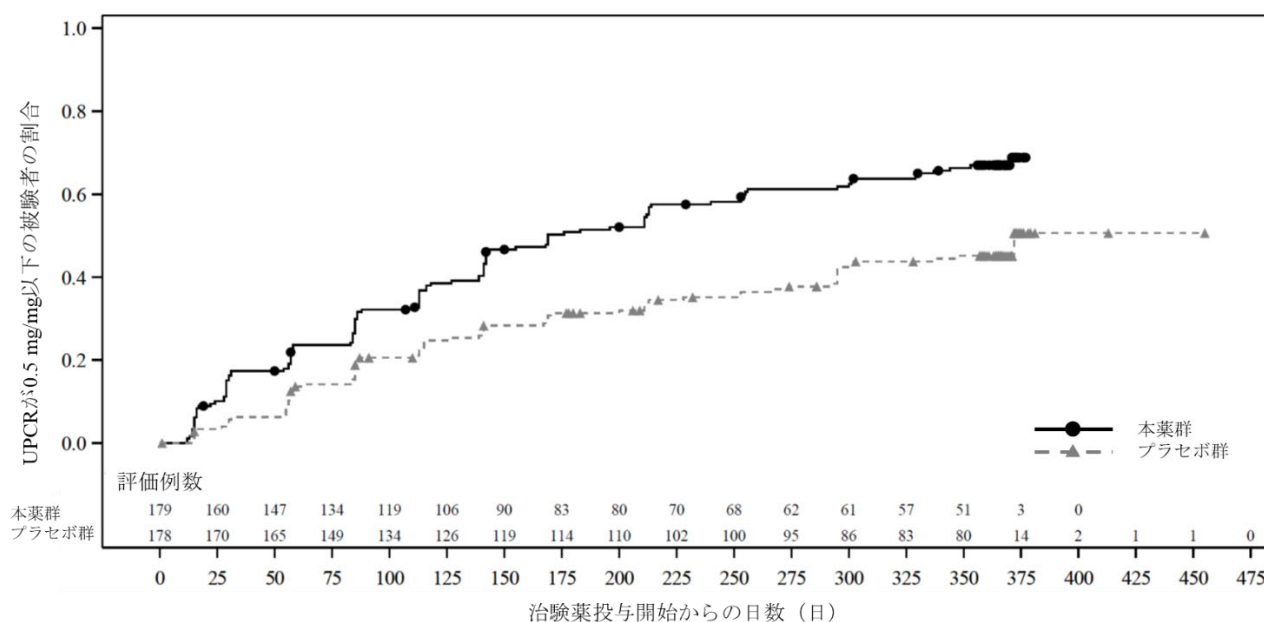


図 1 UPCR が 0.5 mg/mg 以下を達成するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (AURORA 1 試験、ITT 集団)

機構は、以下のように考える。

主要評価項目である 52 週時の腎奏効の達成割合について、本薬群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く、腎奏効の各構成要素及び副次評価項目の結果も全て主要評価の結果と同じ傾向を示していることから、本薬の臨床的に意義のある有効性は示されたと判断する。日本人集団の結果については、症例数が限られていることから評価に限界はあるものの、全体集団と同様の傾向であり、試験前に検討された曝露量の国内外差等の臨床的意義は総合的には大きくないものと推定された。以上より、AURORA 1 試験の全体集団の成績は日本人集団の成績と一貫しており、その成績から日本人の有効性を評価することは可能と判断できることから、日本人の LN 患者においても本薬の有効性は期待できる。

7.R.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

AURORA 1 試験における患者背景別の 52 週時の腎奏効の達成割合は表 57 のとおりであり、いずれの集団においても腎奏効の達成割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。一部の部分集団ではオッズ比の 95%CI の下限値が 1 を下回ったが、当該部分集団の例数が少なかったことが影響し

たとえる。また、「MMF 治療歴なし」及び「MMF 及び IVCY 治療歴なし」の集団でオッズ比が小さかった理由は、プラセボ群の奏効割合が高いことによるものと考ええる。

表 57 患者背景別の 52 週時の腎奏効の達成割合 (AURORA 1 試験、ITT 集団)

		プラセボ群 (178 例)	本薬群 (179 例)	オッズ比 [95%CI]
年齢	30 歳以下	18.1 (15/83)	40.4 (36/89)	3.03 [1.47, 6.24]
	30 歳超	26.3 (25/95)	41.1 (37/90)	2.40 [1.25, 4.60]
性	女性	23.0 (35/152)	40.4 (65/161)	2.48 [1.49, 4.12]
	男性	19.2 (5/26)	44.4 (8/18)	4.18 [1.04, 16.71]
体重	中央値 (63.3 kg) 未満	24.4 (20/82)	44.2 (38/86)	2.45 [1.27, 4.75]
	中央値 (63.3 kg) 以上	20.8 (20/96)	37.6 (35/93)	2.29 [1.20, 4.38]
組織分類	non-Class V	22.6 (24/106)	42.3 (47/111)	2.51 [1.39, 4.53]
	Class V mixed	21.3 (10/47)	34.9 (15/43)	1.98 [0.78, 5.07]
	pure Class V	24.0 (6/25)	44.0 (11/25)	2.49 [0.74, 8.35]
MMF 治療歴	あり	13.5 (13/96)	44.0 (44/100)	5.76 [2.78, 11.93]
	なし	32.9 (27/82)	36.7 (29/79)	1.25 [0.64, 2.45]
MMF 及び IVCY 治療歴	あり	16.3 (21/129)	39.7 (54/136)	3.83 [2.09, 7.01]
	なし	38.8 (19/49)	44.2 (19/43)	1.23 [0.52, 2.89]
ヒドロキシ クロロキン併用	あり	18.6 (19/102)	37.6 (38/101)	2.63 [1.39, 5.00]
	なし	27.6 (21/76)	44.9 (35/78)	2.13 [1.09, 4.18]
ベースライン eGFR (mL/min/1.73m ²)	60 未満	17.6 (6/34)	21.9 (7/32)	1.31 [0.39, 4.41]
	60 以上 90 未満	14.9 (7/47)	37.7 (20/53)	3.46 [1.30, 9.19]
	90 以上	27.8 (27/97)	49.5 (46/93)	2.54 [1.39, 4.63]
ベースライン UPCR (mg/mg)	2 未満	36.4 (12/33)	56.8 (21/37)	2.30 [0.88, 6.01]
	2 以上	19.3 (28/145)	36.9 (52/141)	2.44 [1.43, 4.17]

達成割合% (達成例数/評価例数)

機構は、以下のように考える。

患者背景別の有効性について、いずれの集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で腎奏効の達成割合が高い傾向にある。「MMF 治療歴なし」及び「MMF 及び IVCY 治療歴なし」の集団についても、オッズ比は小さかったものの、プラセボ群でも試験開始時からステロイド及び MMF による併用療法が実施され、一定の有効性が認められていたことを踏まえると、本薬の有効性は期待できる。したがって、今回検討された要因により本薬の使用を制限する必要はない。ただし、当該集団でオッズ比が比較的小さかったことは、資材等で適切に情報提供する必要がある。また、ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73m² 未満の集団では本薬群の腎奏効割合が低い傾向があり、かつ当該集団では安全性についても留意する必要があることから (7.R.2.1、7.R.2.2 及び 7.R.2.4.1 参照)、腎機能が低下している患者では本薬のリスクベネフィットバランスを的確に検討して適応を慎重に判断する必要がある。

7.R.1.4 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の 1 年を超える長期投与時の有効性について、以下のように説明した。

AURORA 1 試験 (52 週間) を完了した被験者を対象とした継続投与試験 (AURORA 2 試験) では、二重盲検を維持し、さらに 24 カ月 (合計 36 カ月) 治験薬を継続投与した。AURORA 2 試験の各時点の腎奏効の達成割合は表 51 のとおりであり、AURORA 1 試験の治験薬投与開始時以降 36 カ月時点まで、本薬群における腎奏効の達成割合はプラセボ群と比較して一貫して高かった。日本人集団については、プラセボ群で 3/3 例及び本薬群で 2/3 例が 36 カ月時点で腎奏効を達成していた。

また、AURORA 2 試験の ITT 集団における AURORA 1 のベースラインからの UPCR の変化量の推移は図 2 のとおりであり、AURORA 1 試験終了時 (投与開始 12 カ月後) 以降も 36 カ月まで同程度で維持された。

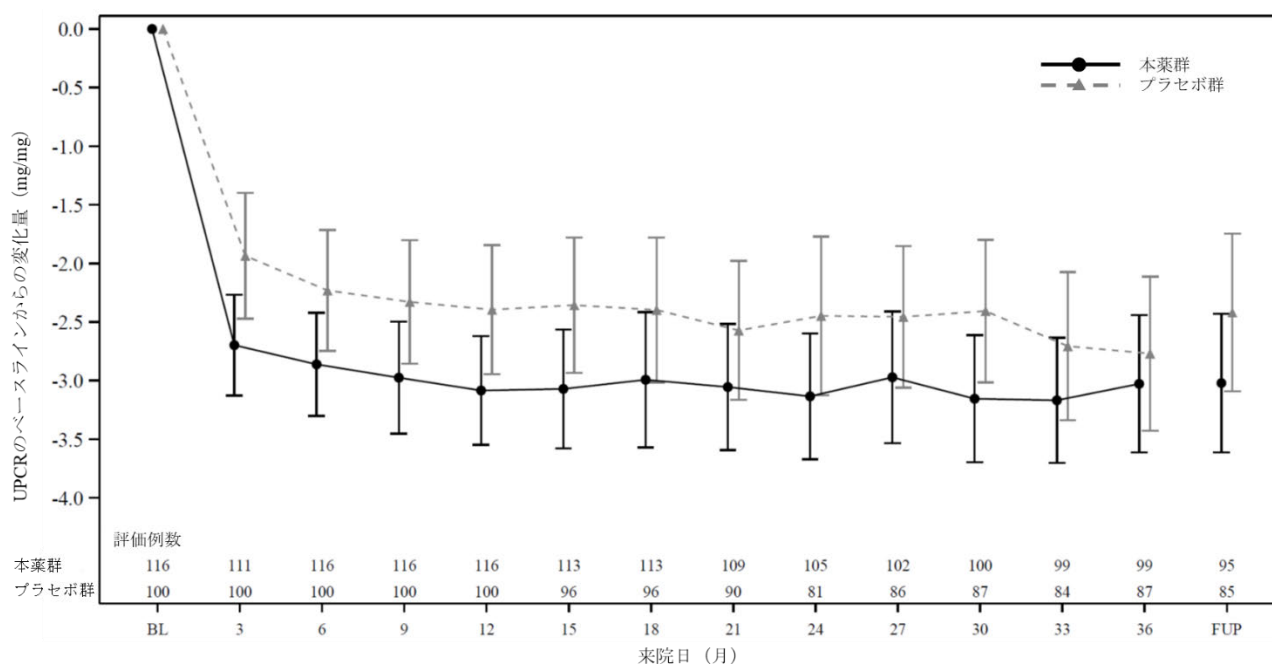


図2 UP-Crの変化量の推移 (AURORA 2 試験、ITT 集団、平均値及び95%CI)

BL : AURORA 1 試験のベースライン

FUP : フォローアップ来院

機構は、AURORA 2 試験における腎奏効の達成割合及びUP-Crの変化量の推移を踏まえると、1年を超える長期投与時でも本薬の有効性は概ね維持されることが期待できると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、提出された資料及び7.R.2.1～7.R.2.6の検討から、LNの治療に十分精通した医師のもとで本薬が適切に投与されるのであれば、本薬の安全性は管理可能と考える。ただし、本薬投与により腎機能が悪化する場合があるため、投与開始時から腎機能が悪化している患者に本薬を投与する場合には特に注意が必要と考える。

7.R.2.1 プラセボ対照試験における有害事象の発現状況について

申請者は、プラセボと比較した本薬の安全性について、以下のように説明した。

プラセボを対照とした第II相及び第III相試験 (AURA-LV 試験、AURORA 1 試験及びAURORA 2 試験) での有害事象の発現状況の概要は表58のとおりであった。有害事象の発現割合は、いずれの試験においても本薬群とプラセボ群で大きな差はなかった。AURORA 1 試験では副作用の発現割合がプラセボ群に比べて本薬群で高い傾向が認められたが、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合はプラセボ群と同程度であった。日本人集団について、AURORA 1 試験では副作用の発現割合はプラセボ群に比べて本薬群で高い傾向が認められたが (プラセボ群 40.0% (2/5 例)、本薬群 75.0% (6/8 例))、2例以上に認められた副作用は本薬群の帯状疱疹 (3 例) のみで、いずれも非重篤で重症度は中等度であった。また、AURORA 1 試験の日本人集団において重篤な有害事象は本薬群のみで2例 (神経精神ループス、肺膿瘍・脳梗塞、各1例) に認められ、このうち肺膿瘍は副作用とされたが、転帰は回復であった。

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、いずれの試験においても、プラセボ群に比べて本薬群で高く、本薬投与に伴う腎機能低下や血圧上昇に注意が必要と考えられた。

表 58 有害事象の発現状況 (AURA-LV 試験、AURORA 1 試験、AURORA 2 試験、安全性解析対象集団)

	AURA-LV 試験			AURORA 1 試験		AURORA 2 試験	
	プラセボ群 (88 例)	本薬 23.7mg 群 (89 例)	本薬 39.5mg 群 (88 例)	プラセボ群 (178 例)	本薬群 (178 例)	プラセボ群 (100 例)	本薬群 (116 例)
全有害事象	85.2 (75)	92.1 (82)	96.6 (85)	89.3 (159)	91.0 (162)	80.0 (80)	86.2 (100)
全副作用	17.0 (15)	50.6 (45)	62.5 (55)	25.3 (45)	44.9 (80)	21.0 (21)	24.1 (28)
死亡	1.1 (1)	11.2 (10)	2.3 (2)	1.7 (3)	0 (0)	3.0 (3)	0 (0)
重篤な有害事象	15.9 (14)	28.1 (25)	25.0 (22)	21.3 (38)	20.8 (37)	23.0 (23)	18.1 (21)
重篤な副作用	1.1 (1)	4.5 (4)	8.0 (7)	4.5 (8)	4.5 (8)	2.0 (2)	0.9 (1)
投与中止に至った有害事象	10.2 (9)	18.0 (16)	15.9 (14)	14.6 (26)	11.2 (20)	17.0 (17)	9.5 (11)
用量変更に至った有害事象	31.8 (28)	53.9 (48)	58.0 (51)	26.4 (47)	44.9 (80)	19.0 (19)	30.2 (35)

発現割合% (例数)

死亡について、AURA-LV 試験においてプラセボ群及び本薬 39.5 mg 群と比較して本薬 23.7 mg 群で多く認められた。当該試験の死亡例 13 例について背景因子を検討したところ、プラセボ群と本薬 23.7 mg 群の各 1 例を除き、11 例は東南アジア 3 カ国 (バングラデシュ、スリランカ、フィリピン) の被験者であった。また、死亡例 13 例のベースラインでの UPCR の平均値は 7.95 mg/mg であり、死亡例以外 (4.52 mg/mg) と比較して高く、eGFR の平均値は 82.17 mL/min/1.73m² であり、死亡例以外 (100.6 mL/min/1.73m²) と比較して低く、死亡例ではより重症度の高い LN を有していた。東南アジア 3 カ国から組入れられた被験者の割合は、プラセボ群 31.8% (28/88 例)、本薬 23.7 mg 群 47.2% (42/89 例)、本薬 39.5 mg 群 37.5% (33/88 例) であり、本薬 23.7 mg 群で高い傾向が認められた。また、ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m²) が低い (30 以上 60 未満) 集団の割合も、プラセボ群 5.7% (5/88 例)、本薬 23.7 mg 群 12.4% (11/89 例) 及び本薬 39.5 mg 群 6.8% (6/88 例) であり、本薬 23.7 mg 群で高い傾向が認められた。さらに、ベースラインにおける UPCR は東南アジア 3 カ国で 5.4 mg/mg、欧州で 4.4 mg/mg、南北アメリカで 4.0 mg/mg、血清アルブミンは東南アジア 3 カ国で 2.7 g/dL、欧州で 3.3 g/dL、南北アメリカで 3.2 g/dL であり、欧米に比べて東南アジア 3 カ国では LN の症状がより重症な症例が組入れられたことが示唆された。死因は、感染症や SLE 関連の合併症等で (7.1.1 参照)、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、AURA-LV 試験全体での死亡の発現割合 4.9% (13/265 例) は LN 患者を対象とした他の臨床試験における死亡の発現割合 (3.7~4.7%) (Arthritis Rheum 2014; 66: 379-89、Arthritis Rheum 2013; 65: 2368-79 等) と大きく変わらなかった。また、本薬 39.5 mg 群の死亡例は本薬 23.7 mg 群より少なく、プラセボ群と同程度であり、本薬の投与量と死亡との間に相関性は認められなかった。これらを踏まえると、本薬 23.7 mg 群で死亡例が多く認められたことは、本薬が直接的な原因ではなく、LN の状態が比較的重い患者が多かった東南アジア 3 カ国の割付に不均衡があったことが影響したと考える。

AURA-LV 試験の後に実施された AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験では、本薬群で死亡例はなく、重篤な有害事象の発現割合もプラセボ群と同程度であり、日本人集団も含め本薬の安全性に大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

プラセボ群と比較した本薬の安全性について、副作用の発現割合が本薬群はプラセボ群に比べて高い傾向が認められたものの、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合はプラセボ群と同程度であり、認められた有効性 (7.R.1 参照) を踏まえると、LN の治療に十分精通した医師のもとで本薬が適切に投与されるのであれば、本薬の安全性・忍容性は許容可能である。ただし、AURA-LV 試験では本薬 23.7 mg 群で死亡例が多く認められ、その要因として LN の重症患者であるベースラインの腎機能が低い被験者の組入れに偏りがあったことが影響した可能性が示唆されており、本薬投与開始時に腎機能が低い患者への投与を検討する際にはリスクベネフィットバランスに十分な注意が必要である (7.R.2.2 参照)。

また、臨床試験では安全性の観点から減量規定が設定されており、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は本薬群でプラセボ群に比べ高いことから、的確に規定する必要がある。減量については、7.R.4項で別途検討する。

7.R.2.2 患者背景別の安全性について

申請者は、患者背景別の安全性について、以下のように説明した。

統合安全性解析対象集団⁷⁾における患者背景別の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は表 59 のとおりであり、有害事象の発現割合はいずれの集団においても本薬群とプラセボ群は同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、「男性」及び組織分類が「pure Class V」の集団ではプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められたが、いずれも症例数が少ないこと及びプラセボ群の重篤な有害事象の発現割合が低かったことが影響したと考えた。本薬群内では、性別間及び組織分類間で重篤な有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。また、ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m²) 別では 60 未満の集団では、重篤な有害事象の発現割合が本薬群で高い傾向が認められたが、プラセボ群の発現割合も高い傾向であり、ベースライン時の腎機能に伴う違いであることから、特段の注意喚起は不要と考える。

表 59 主な患者背景別の有害事象の発現割合 (統合安全性解析対象集団)

		プラセボ群 (266 例)		本薬群 (267 例)	
		有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
全体		87.2 (232/266)	18.8 (50/266)	91.4 (244/267)	22.8 (61/267)
年齢	30 歳未満	90.8 (99/109)	22.0 (24/109)	89.0 (113/127)	25.2 (32/127)
	30 歳以上	84.7 (133/157)	16.6 (26/157)	93.6 (131/140)	20.7 (29/140)
性	男性	85.4 (35/41)	9.8 (4/41)	90.3 (28/31)	29.0 (9/31)
	女性	87.6 (197/225)	20.4 (46/225)	91.5 (216/236)	22.0 (52/236)
体重	中央値 (63.3 kg) 未満	85.3 (110/129)	14.0 (18/129)	94.9 (129/136)	24.3 (33/136)
	中央値 (63.3 kg) 上	89.0 (121/136)	23.5 (32/136)	87.7 (114/130)	21.5 (28/130)
組織分類	non-Class V	86.7 (143/165)	22.4 (37/165)	91.0 (152/167)	22.2 (37/167)
	Class V mixed	88.9 (56/63)	14.3 (9/63)	92.1 (58/63)	22.2 (14/63)
	pure Class V	86.8 (33/38)	10.5 (4/38)	91.9 (34/37)	27.0 (10/37)
MMF 治療歴	あり	89.8 (114/127)	17.3 (22/127)	95.3 (122/128)	25.0 (32/128)
	なし	84.9 (118/139)	20.1 (28/139)	87.8 (122/139)	20.9 (29/139)
ヒドロキシクロロキン併用	あり	95.1 (137/144)	20.1 (29/144)	94.4 (135/143)	25.9 (37/143)
	なし	77.9 (95/122)	17.2 (21/122)	87.9 (109/124)	19.4 (24/124)
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m ²)	60 未満	87.8 (36/41)	29.3 (12/41)	97.6 (40/41)	39.0 (16/41)
	60 以上 90 未満	85.3 (64/75)	24.0 (18/75)	89.2 (74/83)	22.9 (19/83)
	90 以上	88.0 (132/150)	13.3 (20/150)	90.9 (130/143)	18.2 (26/143)
ベースラインの UPCr (g/mg)	2 未満	88.2 (45/51)	15.7 (8/51)	88.0 (44/50)	24.0 (12/50)
	2 以上	87.0 (187/215)	19.5 (42/215)	92.2 (200/217)	22.6 (49/217)

発現割合% (発現例数/評価例数)

機構は、以下のように考える。

患者背景別の安全性について、ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m²) が 60 未満の集団の症例数が比較的少ないとはいえ、本薬群の重篤な有害事象の発現割合が、同集団のプラセボ群及び他の本薬群の集団と比べて高い傾向にあること、本薬投与後に腎機能が低下する可能性があること (7.R.2.4.1 参照) を踏まえると、eGFR が低い患者に本薬を投与する場合は特に安全性のモニタリング等に注意が必要である。また、臨床試験では、ベースラインの eGFR が 45 以下の患者は除外されており、試験中に eGFR が低下した場合の減量規定が設定されていたこと (7.R.4 参照) も踏まえると、腎機能が低い患者への投与については本薬のリスクベネフィットを考慮し適応を慎重に判断するよう添付文書で注意喚起するとともに、日本人患者における腎機能と本薬の安全性の関係について、製造販売後においても引き続き情報収集し確認することが適切である。その他の検討された患者背景と安全性の関係については、特段の注意喚起

は不要である。

7.R.2.3 長期投与時の安全性について

申請者は、長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

長期投与時の安全性について、統合安全性解析対象集団及び AURORA 2 試験における時期別の有害事象の発現状況は、それぞれ表 60 及び表 61 とおりであった。時期別の有害事象の発現状況について、統合安全性解析対象集団では死亡を除き 0~4 週で最も高く、以降は 26~52 週にかけて低下する傾向であった。AURORA 2 試験でも同様に、全有害事象及び全副作用の発現割合は投与開始~1 年で最も高く、以降低下した。重篤な有害事象、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、1~2 年まで同程度で推移し、2~3 年では低下した。死亡の発現割合は、時期によらず低かった。

投与期間が長くなることで時期別の有害事象の発現割合が増える傾向はないことから、本剤の長期投与に伴う安全性上の懸念はないと考える。

表 60 時期別の有害事象の発現状況 (統合安全性解析対象集団)

	0~4 週		4~12 週		12~26 週		26~52 週		全期間	
	プラセボ群 (266 例)	本薬群 (267 例)	プラセボ群 (266 例)	本薬群 (267 例)	プラセボ群 (257 例)	本薬群 (247 例)	プラセボ群 (227 例)	本薬群 (233 例)	プラセボ群 (266 例)	本薬群 (267 例)
全有害事象	51.1 (136)	67.0 (179)	50.0 (133)	61.0 (163)	61.9 (159)	68.4 (169)	50.7 (115)	57.8 (129)	87.2 (232)	91.4 (244)
全副作用	7.9 (21)	23.6 (63)	8.3 (22)	21.3 (57)	9.3 (24)	20.2 (50)	7.9 (18)	13.0 (29)	22.6 (60)	46.8 (125)
死亡	0.8 (2)	0.7 (2)	0.4 (1)	1.1 (3)	0	1.2 (3)	0.4 (1)	0	1.5 (4)	3.0 (8)
重篤な有害事象	3.0 (8)	6.0 (16)	4.9 (13)	8.2 (22)	9.7 (25)	6.5 (16)	4.4 (10)	7.6 (17)	18.8 (50)	22.8 (61)
重篤な副作用	0	1.5 (4)	0.4 (1)	1.9 (5)	1.9 (5)	1.2 (3)	1.3 (3)	0.4 (1)	3.4 (9)	4.5 (12)
投与中止に至った有害事象	1.1 (3)	3.4 (9)	1.5 (4)	3.0 (8)	7.0 (18)	4.9 (12)	4.4 (10)	3.1 (7)	13.2 (35)	13.5 (36)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

表 61 時期別の有害事象の発現状況 (AURORA 2 試験、安全性解析対象集団)

	投与開始~1 年		1~2 年		2~3 年	
	プラセボ群 (100 例)	本薬群 (116 例)	プラセボ群 (100 例)	本薬群 (116 例)	プラセボ群 (85 例)	本薬群 (103 例)
全有害事象	84.0 (84)	88.8 (103)	66.0 (66)	73.3 (85)	54.1 (46)	65.0 (67)
全副作用	20.0 (20)	40.5 (47)	18.0 (18)	18.1 (21)	9.4 (8)	8.7 (9)
死亡	0	0	2.0 (2)	0	1.2 (1)	0
重篤な有害事象	13.0 (13)	11.2 (13)	18.0 (18)	11.2 (13)	9.4 (8)	7.8 (8)
重篤な副作用	2.0 (2)	3.4 (4)	2.0 (2)	0.9 (1)	0	0
投与中止に至った有害事象	1.0 (1)	1.7 (2)	11.0 (11)	6.0 (7)	7.1 (6)	2.9 (3)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

機構は、時期別の有害事象の発現状況から、本薬の投与期間の長期化に伴って安全性に関する特性に変化が生じる傾向は認められておらず、現時点で本薬の長期間の投与に関する特段の注意喚起は不要と考える。

7.R.2.4 注目すべき有害事象について

申請者は、LN 及び CNI で注目すべき有害事象として、腎障害関連事象、感染症（日和見感染）、高血圧、その他の CNI に関連する事象及び悪性腫瘍について、統合安全性解析対象集団及び AURORA 2 試験の結果に基づき、7.R.2.4.1~7.R.2.4.5 のとおり説明した。

7.R.2.4.1 腎障害関連事象

申請者は、腎障害関連事象について、以下のように説明した。

腎障害関連事象について、急性腎不全及び慢性腎臓病に分けて検討した。

急性腎不全に係る有害事象及び重篤な有害事象（MedDRA/J SMQ で「急性腎不全」に該当する事象）について、統合安全性解析対象集団における発現状況は表 62 のとおりであった。プラセボ群と比べて本剤群で糸球体濾過率減少が多く認められたが、臨床試験では eGFR が一定以上低下した場合は規定に従って治験薬の減量や休薬が実施され（7.R.4 参照）、多くの場合、eGFR の減少は軽度又は一過性であった。急性腎障害については、重篤な有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群でやや高い傾向であった。

表 62 急性腎不全の発現状況（統合安全性解析対象集団）

	有害事象		重篤な有害事象	
	プラセボ群 (266 例)	本剤群 (267 例)	プラセボ群 (266 例)	本剤群 (267 例)
急性腎不全	17.7 (47)	33.3 (89)	1.9 (5)	4.9 (13)
糸球体濾過率減少	9.4 (25)	26.2 (70)	0.4 (1)	0.4 (1)
腎機能障害	2.6 (7)	5.6 (15)	0.4 (1)	1.1 (3)
急性腎障害	0.8 (2)	3.4 (9)	0.8 (2)	3.0 (8)
血中クレアチニン増加	0.8 (2)	0.7 (2)	0	0
高窒素血症	0	0.4 (1)	0	0
腎不全	0.4 (1)	0.4 (1)	0.4 (1)	0.4 (1)
乏尿	0	0.4 (1)	0	0
蛋白尿	3.8 (10)	0	0	0

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

AURORA 2 試験では、急性腎不全はプラセボ群の 8.0% (8/100 例)、本剤群の 16.4% (19/116 例) に認められたが、本剤群で発現した事象（糸球体濾過率減少 12 例、腎機能障害及び蛋白尿各 4 例）は、治験薬投与 1 年目に認められた事象（表 62）と類似しており、本剤の 36 ヶ月までの投与において、急性腎不全に関する新たな安全性の懸念はなかった。

慢性腎臓病に係る有害事象及び重篤な有害事象（MedDRA/J SMQ で「慢性腎臓病」に該当する事象）について、統合安全性解析対象集団における発現状況は表 63 のとおりであった。糸球体濾過率減少以外に本剤群で特定の事象が明らかに多く発現する傾向はなく、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群に比べて本剤群で低い傾向であった。

表 63 慢性腎臓病の発現状況 (統合安全性解析対象集団)

	有害事象		重篤な有害事象	
	プラセボ群 (266 例)	本薬群 (267 例)	プラセボ群 (266 例)	本薬群 (267 例)
慢性腎臓病	22.9 (61)	30.0 (80)	2.6 (7)	1.1 (3)
糸球体濾過率減少	9.4 (25)	26.2 (70)	0.4 (1)	0.4 (1)
高カリウム血症	0.8 (2)	1.9 (5)	0	0
ループス腎炎	5.6 (15)	0.7 (2)	1.5 (4)	0.4 (1)
血中クレアチニン増加	0.8 (2)	0.7 (2)	0	0
低カルシウム血症	0.8 (2)	0.4 (1)	0	0
腎不全	0.4 (1)	0.4 (1)	0.4 (1)	0.4 (1)
代謝性アシドーシス	0.4 (1)	0.4 (1)	0.4 (1)	0
尿中蛋白/クレアチニン増加	0.4 (1)	0.4 (1)	0	0
糸球体腎炎	0.4 (1)	0.4 (1)	0	0
ネフローゼ症候群	0.4 (1)	0.4 (1)	0	0
高リン酸塩血症	0	0.4 (1)	0	0
低ナトリウム血症	0	0.4 (1)	0	0
高窒素血症	0	0.4 (1)	0	0
蛋白尿	3.8 (10)	0	0	0
低アルブミン血症	1.5 (4)	0	0	0
慢性腎臓病	0.4 (1)	0	0	0
白血球尿	0.4 (1)	0	0	0
腎炎症候群	0.4 (1)	0	0	0

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

AURORA 2 試験における慢性腎臓病に係る有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は、表 64 のとおりであった。糸球体濾過率減少及びループス腎炎が比較的多く認められ、本薬群で認められた糸球体濾過率減少 12 例のうち 9 例は副作用とされたが、ループス腎炎については本薬群の 1 例のみ副作用とされた。

表 64 慢性腎臓病の発現状況 (AURORA 2 試験、安全性解析対象集団)

	有害事象		重篤な有害事象	
	プラセボ群 (100 例)	本薬群 (116 例)	プラセボ群 (100 例)	本薬群 (116 例)
慢性腎臓病	16.0 (16)	24.1 (28)	5.0 (5)	2.6 (3)
糸球体濾過率減少	5.0 (5)	10.3 (12)	0	0.9 (1)
ループス腎炎	4.0 (4)	8.6 (10)	3.0 (3)	1.7 (2)
蛋白尿	1.0 (1)	3.4 (4)	0	0
腎症	0	0.9 (1)	0	0
血中カルシウム減少	0	0.9 (1)	0	0
巣状分節性糸球体硬化症	0	0.9 (1)	0	0
高カリウム血症	0	0.9 (1)	0	0
低ナトリウム血症	0	0.9 (1)	0	0
ネフローゼ症候群	2.0 (2)	0	1.0 (1)	0
血中重炭酸塩減少	1.0 (1)	0	0	0
低アルブミン血症	1.0 (1)	0	0	0
中毒性ネフロパシー	1.0 (1)	0	1.0 (1)	0
正色素性正球性貧血	1.0 (1)	0	0	0
尿中蛋白/クレアチニン比増加	1.0 (1)	0	0	0

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

急性腎不全と慢性腎臓病に分けた検討に加えて、臨床試験では同様の臨床検査値異常や症状であっても様々な有害事象の用語で報告されることから、腎障害関連事象の発現状況を客観的に評価するために、MedDRA PT で「糸球体濾過率減少」、「急性腎障害/急性腎不全」、「慢性腎臓病」、「腎不全」、「腎機能障害」、「腎不全」及び「末期腎疾患」として報告された有害事象を対象に、複数の診療ガイドライン (KDIGO Clinical practice guidelines for glomerulonephritis, [https://www.kisupplements.com/issue/S2157-1716\(12\)X7100-4](https://www.kisupplements.com/issue/S2157-1716(12)X7100-4) (最終確認日: 2024 年 7 月 11 日)、Nat Rev Nephrol 2017; 13: 241-57 等) を参考に、臨

床検査値や臨床症状に基づいて、表 65 に示した有害事象名に再分類し、腎障害関連有害事象の発現状況を検討した。

表 65 腎臓関連有害事象の発現状況

	統合安全性解析対象集団		AURORA 2 試験 (安全性解析対象集団)	
	プラセボ群 (266 例)	本薬群 (267 例)	プラセボ群 (100 例)	本薬群 (116 例)
eGFR 減少 ^{a)}	7.9 (21)	18.4 (50)	5.0 (5)	7.8 (9)
急性腎障害 ^{b)}	0	4.1 (11)	0	0
急性腎臓病 ^{c)}	1.9 (5)	9.4 (25)	0	5.2 (6)
慢性腎臓病 ^{d)}	3.0 (8)	4.1 (11)	2.0 (2)	0.9 (1)
腎不全/末期腎疾患 ^{e)}	0.8 (2)	1.1 (3)	0	0
いずれにも該当しない事象	1.5 (4)	6.0 (16)	0	1.7 (2)

発現割合% (例数)

- a) 補正 eGFR が一時的に 20%~50%減少し、ベースラインまで回復する場合 (未補正 eGFR が 90 mL/min/1.73 m²超の場合は除外)。ただし、血清クレアチニンがベースラインの 1.5 倍を超えて増加した場合は、「急性腎障害」又は「急性腎臓病」に区分。
- b) 7 日以内に血清クレアチニンがベースラインの 1.5 倍以上増加した場合。
- c) 血清クレアチニンがベースラインの 1.5 倍以上増加し、7 日から 3 ヶ月間持続した場合。
- d) eGFR が 60 mL/min/1.73 m²未満に減少し、3 ヶ月以上持続して回復しない場合。
- e) eGFR が不可逆的に 15 mL/min/1.73 m²未満に減少した場合。

最も多く認められた事象は「eGFR 減少」で、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった。また、統合安全性解析対象集団では、「急性腎障害」や「急性腎臓病」の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かった。その他、「いずれにも該当しない事象」についても、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった。AURORA 2 試験では、「急性腎臓病」の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かったが、その他の事象の発現割合は両群で同程度であった。

以上より、本薬による急性の腎毒性については注意が必要と考えることから、添付文書において注意喚起する。一方で、本薬による慢性的な腎毒性を示唆するデータは得られていないことから、慢性腎臓病については特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、腎障害関連有害事象に関する申請者の説明を踏まえると、本薬投与下では eGFR の低下や、急性腎障害・急性腎臓病の発現について十分注意する必要があると、本薬投与開始時の腎機能確認は必須であり、投与中も腎機能をモニタリングする必要があると考える (eGFR が低下した場合の減量については 7.R.4 参照)。

7.R.2.4.2 感染症

申請者は、感染症について、以下のように説明した。

感染症 (MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」に該当する事象) の発現状況について、統合安全性解析対象集団及び AURORA 2 試験でいずれかの群で 2%以上に認められた事象は、それぞれ表 66 及び表 67 のとおりであった。感染症の発現割合は、統合安全性解析対象集団ではプラセボ群に比べて本薬群でやや高いものの、重篤な感染症の発現割合に大きな違いはなく、AURORA 2 試験では本薬群とプラセボ群で発現状況に大きな違いはなかった。

表 66 いずれかの群で2%以上に発現した感染症の発現状況 (統合安全性解析対象集団)

	有害事象		重篤な有害事象	
	プラセボ群 (266例)	本薬群 (267例)	プラセボ群 (266例)	本薬群 (267例)
感染症	54.9 (146)	62.2 (166)	10.2 (27)	10.1 (27)
上気道感染	15.0 (40)	15.7 (42)	0.4 (1)	0.4 (1)
尿路感染	6.4 (17)	9.7 (26)	0.4 (1)	1.1 (3)
ウイルス性上気道感染	7.5 (20)	9.0 (24)	0	0
帯状疱疹	5.3 (14)	6.7 (18)	0.4 (1)	0.4 (1)
肺炎	4.9 (13)	5.6 (15)	3.8 (10)	4.1 (11)
胃腸炎	4.5 (12)	5.6 (15)	0.4 (1)	1.5 (4)
インフルエンザ	4.1 (11)	5.2 (14)	0	0
口腔カンジダ症	1.1 (3)	2.2 (6)	0	0
歯肉炎	0	2.2 (6)	0	0
気管支炎	4.9 (13)	1.9 (5)	1.1 (3)	0
副鼻腔炎	3.0 (8)	1.5 (4)	0	0
咽頭炎	3.8 (10)	1.1 (3)	0	0

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

表 67 いずれかの群で2%以上に発現した感染症の発現状況 (AURORA 2 試験、安全性解析対象集団)

	有害事象		重篤な有害事象	
	プラセボ群 (100例)	本薬群 (116例)	プラセボ群 (100例)	本薬群 (116例)
感染症	43.0 (43)	49.1 (57)	8.0 (8)	6.9 (8)
尿路感染	8.0 (8)	12.9 (15)	0	1.7 (2)
ウイルス性上気道感染	4.0 (4)	8.6 (10)	0	0
上気道感染	3.0 (3)	8.6 (10)	0	0.9 (1)
コロナウイルス感染	12.0 (12)	6.0 (7)	5.0 (5)	1.7 (2)
胃腸炎	3.0 (3)	5.2 (6)	1.0 (1)	0.9 (1)
気管支炎	4.0 (4)	4.3 (5)	0	0
帯状疱疹	7.0 (7)	3.4 (4)	0	0
歯肉炎	0	3.4 (4)	0	0
インフルエンザ	1.0 (1)	2.6 (3)	0	0
口腔ヘルペス	0	2.6 (3)	0	0
副鼻腔炎	2.0 (2)	1.7 (2)	0	0
ウイルス性肺炎	2.0 (2)	0	2.0 (2)	0
ウイルス性咽頭炎	2.0 (2)	0	0	0

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

免疫抑制作用を有する薬剤で懸念される日和見感染²⁸⁾ について、統合安全性解析対象集団における発現状況は表 68 のとおりであり、プラセボ群及び本薬群のいずれにおいても発現割合は低く、重篤な日和見感染

²⁸⁾ MedDRA/J ver.20.0 PT で以下に該当する事象

真菌性膿瘍、急性出血性結膜炎、急性肺ヒストプラズマ症、アルカリゲネス感染、真菌性肛門感染、住血線虫感染、真菌性関節炎、アスペルギローマ、アスペルギルス感染、非定型マイコバクテリア肺炎、異型肺炎、バラムチア感染、BK ウイルス感染、ハンセン病、境界群、ボトリオミセス症、ウシ結核、真菌性気管支炎、気管支肺アスペルギルス症、パークホルデリア・セパシア菌群性敗血症、パークホルデリア・グラディオリ感染、パークホルデリア感染、鼻疽菌感染、カンジダ性骨髄炎、カンジダ性肺炎、カンジダ性網膜炎、カンジダ性敗血症、中枢神経系真菌感染、脳アスペルギルス症、脳真菌感染、脳トキソプラズマ症、コクシジオイデス性脳炎、コクシジオイデス症、クロノバクター感染、クロノバクター性壊死性腸炎、クリプトコッカス性真菌血症、クリプトコッカス症、皮膚コクシジオイデス症、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、サイトメガロウイルス感染、播種性クリプトコッカス症、播種性サイトメガロウイルス感染、播種性結核、真菌性脳炎、カンジダ性心内膜炎、ヒストプラズマ性心内膜炎、エクセロヒルム感染、真菌性眼感染、真菌血症、中枢神経系真菌性膿瘍、真菌性膀胱炎、真菌性心内膜炎、真菌性迷路炎、真菌性食道炎、真菌性腹膜炎、真菌性網膜炎、真菌性敗血症、真菌性気管炎、真菌性胃炎、クリプトコッカス胃腸炎、消化器カンジダ症、真菌性消化管感染、陰部帯状疱疹、ヘルペス性食道炎、ヘルペス性敗血症、単純ヘルペス性大腸炎、単純ヘルペス性胃炎、単純ヘルペス肝炎、単純ヘルペス髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜脳炎、単純ヘルペス性髄膜脊髄炎、単純ヘルペス性壊死性網膜炎、単純ヘルペス性食道炎、単純ヘルペス性咽頭炎、単純ヘルペス性肺炎、単純ヘルペス性敗血症、内臓単純ヘルペス、皮膚播種性帯状疱疹、播種性帯状疱疹、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜脳炎、帯状疱疹性髄膜脊髄炎、帯状疱疹性壊死性網膜炎、帯状疱疹性咽頭炎、ヒストプラズマ症、播種性ヒストプラズマ症、HIV 心筋症、HIV 腸症、ヒトヘルペスウイルス 8 感染、ハンセン病、未定型群、易感染性宿主の感染、JC ウイルス感染、カボジ水痘様発疹、ハンセン病、らい腫型ハンセン病、レプトトリキア感染、ロイコノストック感染、アスペルギルス性髄膜炎、カンジダ性髄膜炎、コクシジオイデス性髄膜炎、クロノバクター性髄膜炎、クリプトコッカス性髄膜炎、エクセロヒルム性髄膜炎、真菌性髄膜炎、ヒストプラズマ性髄膜炎、ヘルペス性髄膜脊髄炎、メチロバクテリウム感染、真菌性足菌腫、マイコバクテリア感染、マイコバクテリア性腹膜炎、マイコバクテリウム・アブセサス感染、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、マイコバクテリウム・ケロナエ感染、真菌性角膜潰瘍、真菌性心筋炎、真菌性壊死性筋膜炎、神経クリプトコッカス症、ノカルジア性敗血症、ノカルジア症、食道カンジダ症、眼部単純ヘルペス、眼帯状疱疹、日和見感染、中咽頭アスペルギルス症、中咽頭カンジダ症、真菌性口腔咽頭炎、オルソボックスウイルス感染、真菌性骨髄炎、真菌性中耳炎、パントエア・アグロメランズ感染、パラコクシジオイ

見感染はプラセボ群の1例（播種性帯状疱疹）のみであった。また、AURORA 2試験においては、日和見感染はプラセボ群の1例（播種性結核）、本薬群の1例（眼帯状疱疹）に認められたのみであり、副作用はプラセボ群の1例（播種性結核）のみであった。

表 68 日和見感染の発現状況（統合安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (266例)	本薬群 (267例)
日和見感染	0.8 (2)	1.1 (3)
CMV 性脈絡網膜炎	0 (0)	0.4 (1)
CMV 感染	0 (0)	0.4 (1)
皮膚播種性帯状疱疹	0 (0)	0.4 (1)
播種性帯状疱疹	0.4 (1)	0 (0)
眼部単純ヘルペス	0.4 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

以上より、本薬により日和見感染のリスクが増加する傾向はないと考えるが、臨床試験において重篤な感染症が報告されており、致命的な経過をたどるおそれがあることから、他の免疫抑制剤と同様に、緊急時に十分に措置できる医療施設において、LNの治療に精通し本薬についての十分な知識を有する医師のもとで使用するよう、添付文書にて注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における感染症の発現状況においては、本薬群とプラセボ群で臨床的に大きな問題となるような大きな違いは認められていないものの、プラセボ群及び本薬群ともに重篤な感染症や日和見感染が認められており、AURA-LV試験では本薬との因果関係は否定されているものの死亡に至った感染症が発現している（7.1.1参照）。加えて、実臨床では、本薬は臨床試験より多様な背景の患者に投与され得ることや、本薬の作用機序を踏まえれば、本薬の投与に際しても感染症の発現には十分に注意する必要があると判断されるため、添付文書で注意喚起すると申請者の方針は妥当である。

7.R.2.4.3 高血圧

申請者は、高血圧について、以下のように説明した。

高血圧（MedDRA SMQで「高血圧」に該当する事象）について、統合安全性解析対象集団における発現状況は表 69のとおりであり、プラセボ群に比べて本薬群で有害事象の発現割合が高かったが、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と本薬群で大きな違いは認められなかった。また、AURORA 2試験では、高血圧はプラセボ群で8.0%（8/100例）、本薬群で8.6%（10/116例）に認められた。

デス感染、寄生虫性脳炎、真菌性心膜炎、咽頭膿瘍、ニューモシスチス・イロベチイ感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、クリプトコッカス性肺炎、真菌性肺炎、進行性多巣性白質脳症、緑膿菌性髄膜炎、肺真菌症、肺トリコスポロン症、真菌性腎盂腎炎、ラオウルテラ・オルニチノリチカ感染、呼吸器モニリア症、真菌性気道感染、ヒストプラズマ性網膜炎、スケドスポリウム感染、アスペルギルス性副鼻腔炎、真菌性副鼻腔炎、スフィンゴモナス・パウシモビリス感染、全身性カンジダ、全身性真菌症、トキソプラズマ症、ハンセン病、類結核型、真菌性上気道感染、真菌性尿路感染、水痘帯状疱疹性胃炎、水痘帯状疱疹性食道炎、水痘帯状疱疹性肺炎

表 69 高血圧の発現状況 (統合安全性解析対象集団)

	有害事象		重篤な有害事象	
	プラセボ群 (266 例)	本薬群 (267 例)	プラセボ群 (266 例)	本薬群 (267 例)
高血圧	10.5 (28)	21.0 (56)	1.1 (3)	2.2 (6)
高血圧	8.6 (23)	19.1 (51)	0.4 (1)	1.9 (5)
血圧上昇	1.1 (3)	1.9 (5)	0	0
拡張期血圧上昇	0	0.4 (1)	0	0
高血圧クリーゼ	1.1 (3)	0.4 (1)	0.8 (2)	0.4 (1)
本態性高血圧症	0	0.4 (1)	0	0
拡張期高血圧	0.4 (1)	0	0	0
高血圧性網膜症	0.4 (1)	0	0	0

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

高血圧は、CNI で発現が予測される事象であり、本薬の臨床試験でも認められていることから、本薬投与時には血圧のモニタリングを適切に行うよう、添付文書にて注意喚起する。

機構は、高血圧は他の CNI でも発現が認められている事象であり、統合安全性解析対象集団において、本薬群ではプラセボ群に比べて高血圧の発現割合が高かったことを踏まえると、本薬投与中は定期的に血圧を測定し、高血圧の適切な治療によっても血圧コントロールが困難な場合には本薬の中止を考慮するよう、注意喚起することが適切と考える。

7.R.2.4.4 その他の CNI に関連する有害事象

申請者は、その他の CNI に関連する有害事象について、以下のように説明した。

統合安全性解析対象集団及び AURORA 2 試験において、いずれかの群で 1% 以上に認められた CNI に関連する有害事象 (糸球体濾過率減少を除く)²⁹⁾ は、それぞれ表 70 及び表 71 のとおりであった。

²⁹⁾ MedDRA/J ver.20.0 PT で以下に該当する事象

糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、拡張期高血圧、本態性高血圧症、歯肉肥厚、糸球体血管障害、耐糖能低下、耐糖能障害、ブドウ糖負荷試験異常、尿中ブドウ糖陽性、糖尿、グリコヘモグロビン増加、血尿、尿中ヘモグロビン陽性、ヘモグロビン尿、溶血性尿毒症候群、毛髪成長異常、男性型多毛症、高コレステロール血症、高血糖、高血糖性痙攣、高血糖性意識消失、高脂血症、高血圧、高血圧クリーゼ、高血圧緊急症、高血圧性心疾患、高血圧性腎症、多毛症、高トリグリセリド血症、低血糖、低インスリン血症、空腹時血中ブドウ糖不良、インスリン分泌障害、食欲亢進、インスリン必要量の増加、耐糖能境界型、インスリン自己免疫症候群、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性糖尿病、インスリン耐性試験異常、インスリン必要 2 型糖尿病、虚血性腎症、腎線維症、不安定血圧、不安定高血圧、成人潜在性自己免疫性糖尿病、悪性高血圧、悪性腎性高血圧、平均動脈圧上昇、マイクロアルブミン尿、腎性尿崩症、ネフローゼ症候群、腎疾患による浮腫、起立性蛋白尿症、移植後遠位四肢症候群、カリウム喪失性腎症、高血圧前症、蛋白欠乏症、尿蛋白、尿中蛋白陽性、蛋白尿、尿中赤血球陽性、腎の動脈硬化症、腎動脈炎、腎動脈の動脈硬化症、腎皮質壊死、腎性高血圧、腎虚血、腎乳頭壊死、腎尿管管壊死、レニン異常、腎血管性高血圧、高血圧性網膜症、血栓性微小血管症、血栓性血小板減少性紫斑病、振戦、尿細管間質性腎炎、1 型糖尿病、2 型糖尿病、3 型糖尿病、過少体重、尿異常、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿中蛋白/クレアチニン比異常、尿中蛋白/クレアチニン比増加、体重減少、体重増加、断薬性高血圧、異常体重減少、異常体重増加、進行性高血圧、後天性脂肪萎縮性糖尿病、アルブミン・グロブリン比増加、尿中アルブミン陽性、アルブミン尿、血中コレステロール増加、血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖変動、血中ブドウ糖増加、血中インスリン異常、血中インスリン減少、血液浸透圧上昇、血圧異常、外来血圧異常、外来血圧上昇、拡張期血圧異常、拡張期血圧上昇、血圧変動、コントロール不良の血圧、血圧上昇、血圧管理、起立血圧異常、起立血圧上昇、収縮期血圧異常、収縮期血圧上昇、血中トリグリセリド増加、ボディ・マス・インデックス減少、ボディ・マス・インデックス増加、中心性肥満、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高浸透圧をとまなう糖尿病、糖尿病性動脈炎、糖尿病性昏睡

表 70 いずれかの群で 1%以上に発現した CNI に関連する有害事象 (統合安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (266 例)	本薬群 (267 例)
CNI に関連する有害事象	22.9 (61)	32.2 (86)
高血圧	8.6 (23)	19.1 (51)
振戦	0.8 (2)	3.4 (9)
高脂血症	2.3 (6)	2.6 (7)
体重減少	0.4 (1)	2.2 (6)
多毛症	0 (0)	2.2 (6)
血圧上昇	1.1 (3)	1.9 (5)
歯肉肥厚	0 (0)	1.9 (5)
男性型多毛症	0 (0)	1.5 (4)
高血糖	1.5 (4)	0.7 (2)
高トリグリセリド血症	2.6 (7)	0.4 (1)
高血圧クリーゼ	1.1 (3)	0.4 (1)
蛋白尿	3.8 (10)	0

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

表 71 いずれかの群で 1%以上に発現した CNI に関連する有害事象 (AURORA 2 試験、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (100 例)	本薬群 (116 例)
CNI に関連する有害事象	12.0 (12)	20.7 (24)
高血圧	7.0 (7)	8.6 (10)
蛋白尿	1.0 (1)	3.4 (4)
高トリグリセリド血症	1.0 (1)	1.7 (2)
高コレステロール血症	0	1.7 (2)
体重減少	0	1.7 (2)
高脂血症	1.0 (1)	0.9 (1)
血中トリグリセリド増加	1.0 (1)	0.9 (1)
ネフローゼ症候群	2.0 (2)	0
腎血管性高血圧	1.0 (1)	0

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

CNI に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群に比べて本薬群でやや高く、腎障害、感染症及び高血圧関連以外の有害事象では、統合安全性解析対象集団でプラセボ群に比べて振戦及び多毛症の発現割合が本薬群で高かった。一方で、脂質異常症や高血糖に関連する有害事象の発現割合について、両群で大きな差異は認められなかった。また、腎障害、感染症及び高血圧関連以外の CNI に関連する重篤な有害事象は、統合安全性解析対象集団における本薬群の糖尿病 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、腎障害、感染症及び高血圧以外の CNI に関連する有害事象について、本薬でのリスクは低いと考える。ただし、振戦等の神経毒性については、臨床試験における発現状況を踏まえ、添付文書にて注意喚起する。

機構は、腎障害、感染症及び高血圧以外の CNI に関連する有害事象について、プラセボ群に比べて本薬群で発現割合がやや高い傾向があること、既存の CNI と比較して本薬がより安全であると直接的に結論付ける根拠はないことから、既存の CNI と同様に、本薬においても添付文書で注意する必要があると考える。

7.R.2.4.5 悪性腫瘍

申請者は、本薬の悪性腫瘍の発症リスクについて、以下のように説明した。

悪性腫瘍 (MedDRA/J SMQ で「悪性疾患」に該当する事象) について、統合安全性解析対象集団における発現状況は表 72 のとおりであり、悪性腫瘍は本薬群でのみ認められたが、いずれの事象も治験

薬との因果関係は否定されており、重篤な有害事象は子宮頸部癌第0期の1例のみであった。AURORA 2 試験では、悪性腫瘍は認められなかった。

表 72 悪性腫瘍の発現状況（統合安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (266 例)	本薬群 (267 例)
悪性腫瘍	0 (0)	1.5 (4)
子宮頸部癌第0期	0 (0)	0.4 (1)
皮膚の新生物	0 (0)	0.4 (1)
壊疽性膿皮症	0 (0)	0.4 (1)
乳房腫瘍切除	0 (0)	0.4 (1)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

以上のように、臨床試験の成績からは本薬の悪性腫瘍の発症リスクを示唆するデータは得られていないものの、悪性腫瘍のリスク評価にはより長期のデータが必要であること、悪性腫瘍は既存の免疫抑制剤で既知のリスクであることを踏まえ、他の免疫抑制剤と同様に、悪性腫瘍について添付文書にて注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

統合安全性解析対象集団において、悪性腫瘍は本薬群のみに4件認められたが、このうち癌に該当する事象は「子宮頸部癌第0期」の1件のみであり、AURORA 2 試験では認められなかった。本薬による悪性腫瘍の顕著な発症リスクが示されていないが、臨床試験の結果のみから結論付けることは困難であることから、まずは他の免疫抑制剤と同様に注意喚起すると申請者の方針は妥当である。その上で、製造販売後も注視して情報収集し、悪性腫瘍の発症リスクを評価する必要がある。

7.R.2.5 製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬は、2021年1月22日に米国でLNに係る効能・効果で承認された。最新の定期的安全性報告（調査期間：2023年7月22日から2024年1月21日）によると、市販後の本薬の累積曝露量は1442.1人・年と推定される。最新の定期的安全性報告のデータロック日までの海外における安全性情報について、臨床試験における有害事象の発現状況と大きく異なる傾向は認められず、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、海外における本薬の製造販売後の安全性情報において、現時点では、臨床試験と異なる新たな安全性の懸念を示唆するような事象等は認められていないとした申請者の説明を妥当と判断した。

7.R.2.6 妊娠及び授乳時の投与について

申請者は、本薬の妊娠及び授乳時の使用について、以下のように説明した。

SLE 患者には若年女性が多いことから、本薬の妊娠及び授乳への影響について検討した。

非臨床試験の成績について、生殖発生毒性試験では本薬は催奇形性を示さなかったが、母体への影響として、体重の変化及び乳腺の腫脹が認められ、胎児への影響として、体重の減少及び骨格変異との関連が認められた（5.5 参照）。また、薬物動態試験では、本薬は胎盤を通過すること（4.2.3 参照）、乳汁を介して出生児に移行すること（4.4.3 参照）が示された。

臨床試験の成績について、LN 以外の疾患を対象とした臨床試験³⁰⁾ も含む本薬の全ての臨床試験を通して、本薬を投与された被験者又はそのパートナーにおける妊娠は 19 例で報告された (表 73)。10 例は女性被験者の妊娠であり、9 例は男性被験者の女性パートナーの妊娠であった。出産に至った症例 (8 例) ではいずれも先天異常は認められず、子宮内胎児死亡が認められた症例 (1 例) では本薬との因果関係は否定された。自然流産が 2 例認められたが、当該妊娠に関する詳細な情報は得られなかった。なお、LN を対象とした臨床試験では、母体及び胎児には原疾患である SLE に伴うリスクがあることに加え、催奇形性が知られている MMF が併用されていたことに注意する必要があると考える。臨床試験の情報からは母体又は胎児への有害な影響は確認されなかったが、先天異常や流産に関連する本薬のリスクを判断するための情報は十分とは言えない。

表 73 本薬を投与された被験者又はそのパートナーで報告された妊娠

対象疾患	女性被験者の妊娠 (10 例)	男性被験者のパートナーの妊娠 (9 例)
LN	正常健康児の出産 2 例 人工流産 2 例 子宮内胎児死亡による人口流産 1 例	該当なし
尋常性乾癬 及び ぶどう膜炎	正常健康児の出産 4 例 転帰不明 1 例	正常健康児の出産 2 例 自然流産 1 例 人口流産 1 例 転帰不明 3 例
腎移植	該当なし	自然流産 1 例 転帰不明 1 例

授乳中の健康な女性被験者 12 例に本薬 23.7 mg を単回経口投与した第 I 相試験 (AUR-VCS-20-04 試験、6.2.4 参照) では、3 例に 4 件 (頭痛 3 件、疲労 1 件) の有害事象が認められたが、重症度はすべての事象で軽度であり、転帰はすべて回復であった。

以上のような非臨床試験及び臨床試験の結果から、本薬の妊娠及び授乳時の投与を一律に禁止する必要はないと考えるが、本薬による治療の有益性とリスクを個々の患者に応じて検討し、本薬投与の可否を判断するよう注意喚起する。

機構は、非臨床及び臨床試験成績並びに申請者の説明を踏まえると、妊娠及び授乳時の本薬の投与を禁止しなければならない程のリスクは示されていないが、次世代が本薬の曝露を受けることの影響は、完全には評価されている状況ではないことを踏まえ、本薬による治療の有益性とリスクを考慮して妊娠及び授乳時における本薬投与や本薬投与下での妊娠及び授乳の是非を判断するよう注意喚起することが必要と考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

本邦の診療ガイドライン (全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究 日本リウマチ学会 編) では、LN の一次治療にはステロイドと免疫抑制剤 (MMF 又は CY) の併用投与が推奨されているが、CY の毒性の懸念から免疫抑制剤は MMF が広く使用されている。CNI である TAC や CsA が使用されることもあるが、血糖上昇や脂質異常等の副作用の問題があり、治療を受けられない患者も存在する。本薬は副作用のり

³⁰⁾ 尋常性乾癬 (第 III 相試験 3 試験、964 例)、非感染性ブドウ膜炎 (第 II/III 相試験 4 試験、710 例)、腎移植 (後期第 II 相試験 1 試験、694 例)

スクが低い CNI であり、活動性の高い LN に対する一次療法として早期から投与することで疾患をコントロールすることに加え、ステロイドの使用を最小限にし、ステロイドの副作用を軽減することが期待できる。

検証的試験である AURORA 1 試験では、MMF 及び IVCY の治療歴を問わず活動性 LN 患者を対象とし、ステロイドと MMF の一次治療開始時から本薬を併用した。その結果、本薬群でプラセボ群を上回る腎奏効が確認されたこと (7.R.1.2 参照) から、ステロイドと MMF に本薬を上乗せすることで、診療ガイドラインで推奨されている一次治療を上回る有効性が得られることが示された。また、部分集団解析結果から、本薬は MMF 又は IVCY による治療歴のない患者に対しても有効であることが示唆された (7.R.1.3 参照)。

以上より、既存の CNI は MMF 及び IVCY での一次治療後に用いられるが、本薬はステロイドと MMF による治療と同時に用いることで効果が高くなることが示されたため、一次治療として使用されることが妥当と考える。なお、欧州において、本薬は活動性 LN に対する早期併用療法の 1 つとされている (Ann Rheum Dis 2024; 83: 15-29)。

また、本薬の効能・効果については、LN 患者を対象とした臨床試験で本薬の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性にも大きな問題は認められなかった (7.R.2 参照) ことから、「ループス腎炎」とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

MMF 又は IVCY による治療歴の有無を問わない活動性 LN 患者を対象とした検証的試験である AURORA 1 試験において、既存の標準的な一次治療であるステロイドと MMF の併用療法に対する本薬の上乗せ効果が示され (7.R.1.2 参照)、継続投与試験である AURORA 2 試験において、本薬の長期投与時の有効性も示唆された (7.R.1.4 参照)。また、MMF 又は IVCY による治療歴のない LN 患者においても、オッズ比は小さかったものの、臨床試験で本薬の有効性は示唆された (7.R.1.3 参照)。安全性については、臨床試験での比較結果もなく申請者が主張するように既存の類薬より副作用リスクが低いと結論付けることはできないが、現時点における標準的一次治療に本薬を上乗せしても著しい安全性上の問題は起こらないと考えられ、腎機能の悪化等に対して適切な情報提供及び注意喚起を行った上で、LN の治療に十分精通した医師のもとで本薬が投与されるのであれば管理可能と考えられた (7.R.2 参照)。以上より、本薬はステロイド及び MMF と併用することで、LN に対する一次治療及びステロイドと MMF の併用療法で十分な効果が得られなかった場合の二次治療における新たな治療選択肢になり得ると考える。したがって、本薬の効能・効果を、申請効能・効果どおり「ループス腎炎」とすることは妥当である。

ただし、臨床試験の対象患者は組織学的分類が Class III、IV 又は Class V かつ UPCr が一定以上の LN 患者であったこと、腎機能が低下している患者では本薬のリスクベネフィットを考慮して使用の是非を慎重に判断すべきであること (7.R.1.3、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 参照)、臨床試験では eGFR が 45 mL/min/1.73m² 以下の患者は除外されていたこと等については、個々の患者に本薬を適用するか否か検討する際に重要であることから、添付文書や医療従事者向け資料等において適切に注意喚起し情報提供をする必要がある。

7.R.4 用法及び用量について

申請者は、本薬の用法及び用量について、以下のように説明した。

健康被験者及び他疾患（尋常性乾癬、非感染性ぶどう膜炎及び腎移植）の患者を対象とした本薬の臨床試験の結果から、体重は本薬の薬物動態に大きな影響を及ぼさないことが示されたため、LN 患者を対象とした臨床試験では固定用量で投与することとした。尋常性乾癬患者を対象とした用量検討試験（ISA04-03）では、本薬 0.3 及び 0.4 mg/kg で有効性が認められたが、0.2 mg/kg ではプラセボとの差は認められなかったことを踏まえ、LN 患者を対象とした第 II 相用量検討試験である AURA-LV 試験の本薬の用量は、0.3～0.4 mg/kg 1 日 2 回に相当する 23.7 mg 1 日 2 回、及びより高用量の 0.5～0.6 mg/kg 1 日 2 回に相当する 39.5 mg 1 日 2 回を設定した。その結果、AURA-LV 試験における主要評価項目の 24 週時の腎奏効の達成割合について、本薬 23.7 mg 群ではプラセボ群と比較したオッズ比の 95%CI の下限値が 1 を超えたが、本薬 39.5 mg 群はオッズ比の 95%CI の下限値が 1 を超えなかった（7.1.1 参照）。以上の結果に基づき、検証的試験である AURORA 1 試験の本薬の用量は 23.7 mg 1 日 2 回と設定した。

その用量設定を踏まえてデザインした AURORA 1 試験において、本薬 23.7 mg 1 日 2 回の有効性が示され（7.R.1.2 参照）、安全性についても大きな問題は認められなかった（7.R.2.1 参照）

また、本薬は腎障害（7.R.2.4.1 参照）や高血圧（7.R.2.4.3 参照）のリスクがあることから、AURORA 1 試験では eGFR が 45 mL/min/1.73 m² 以下の患者は除外し、表 74 のとおり、腎機能（eGFR）や血圧に応じて治験薬を減量又は休薬することを規定した。

表 74 腎機能（eGFR）及び血圧に関する用量調節基準（AURORA 1 試験）

eGFR（CKD-EPI 式）が 60 未満（mL/min/1.73m ² ）の場合	
ベースライン値と比較した減少	対応
20%以下の減少	本薬は 23.7 mg 1 日 2 回のまま変更せず、モニタリング
20%超 30%未満の減少	2 週間以内に再検査し、eGFR の減少が回復していない場合、減量等の対応を行う
30%以上減少	本薬を休薬 eGFR が回復したら休薬時以下の用量で再開
血圧	
血圧値	対応
収縮期血圧 130 mmHg 超 165 mmHg 以下 拡張期血圧 80 mmHg 超 105 mmHg 以下	治療の開始を検討
収縮期血圧 165 mmHg 超、拡張期血圧 105 mmHg 超で、 高血圧の症状がある場合	本薬を中止 治療を開始

モニタリング：2 週時、4 週時、8 週時～24 週時は 4 週毎、30 週時～48 週時は 6 週毎、52 週時、56 週時

その結果、AURORA 1 試験において、いずれかの群で 2 例以上に認められた用量変更（減量又は休薬）に至った有害事象の発現割合は表 75 のとおりであり、プラセボ群に比べて本薬群で高かった。

表 75 いずれかの群で 2 例以上に認められた用量変更に至った有害事象
(AURORA 1 試験、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (178 例)	本薬群 (178 例)
用量変更に至った有害事象	26.4 (47)	44.9 (80)
糸球体濾過率減少	6.2 (11)	22.5 (40)
腎機能障害	0.6 (1)	3.9 (7)
胃腸炎	1.1 (2)	2.8 (5)
带状疱疹	0.6 (1)	2.8 (5)
肺炎	2.8 (5)	2.2 (4)
上気道感染	1.7 (3)	2.2 (4)
下痢	1.1 (2)	1.7 (3)
悪心	0.6 (1)	1.7 (3)
高血圧	0	1.7 (3)
全身性エリテマトーデス	1.1 (2)	1.1 (2)
細菌性下痢	0.6 (1)	1.1 (2)
白血球減少症	0.6 (1)	1.1 (2)
胃炎	0	1.1 (2)
貧血	0	1.1 (2)
好中球減少症	0	1.1 (2)
頭痛	0	1.1 (2)
片頭痛	0	1.1 (2)
ウイルス性上気道感染	1.1 (2)	0.6 (1)
気管支炎	1.7 (3)	0
インフルエンザ	1.1 (2)	0

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

試験で規定された用量変更（減量又は休薬）を行った場合の有効性について、AURORA 1 試験において用量変更を行った被験者の割合は、プラセボ群 40.4% (72/178 例)、本薬群 57.0% (102/179 例)であった。用量変更例での 52 週時の腎奏効の達成割合はプラセボ群 13.9% (10/72 例)、本薬群 31.4% (32/102 例)であり、プラセボ群に対する本薬群のオッズ比 [95% CI]³¹⁾ は 3.11 [1.36, 7.08] であり、全体集団と同様の傾向であった。

eGFR 減少のために治験薬の投与を中止（休薬を含む）した後の腎機能について、AURORA 1 試験において eGFR 減少により中止した被験者割合は、プラセボ群 12.9% (23/178 例)、本薬群 29.2% (52/178 例)であった。治験薬の投与中止後に eGFR がベースラインの 80%以上に回復した被験者の割合は、プラセボ群 87.0% (20/23 例)、本薬群 90.4% (47/52 例)であり、ほとんどの被験者がベースラインの 80%以上まで回復していた。したがって、本薬投与に関連する eGFR の減少は可逆的であり、減量・休薬等により管理可能であると考えられる。

以上より、本薬の用法・用量は 23.7 mg 1 日 2 回と設定することが適切と考える。また、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の場合や血圧が上昇した場合には、臨床試験に準じた用量調節を行うよう、添付文書で注意喚起する。なお、eGFR の低下率が 20%超 30%未満の場合の本薬の減量方法については AURA-LV 試験で用いた基準を参考に、「1 回 7.9 mg (1 日量 15.8 mg) を減量」とした。また、AURORA 1 試験において、本薬は空腹時投与としていたが、食事の影響を検討した試験 (348-102-00010 試験) の結果、食事による本薬の薬物動態への明確な影響は認められなかったことから (6.2.2 参照)、本薬の用法に食事の規定は設けないこととした。

機構は、以下のように考える。

AURORA 1 試験で示された、本薬 23.7 mg 1 日 2 回の有効性 (7.R.1.2 参照) 及び安全性 (7.R.2.1 参照) と、食事による本薬の薬物動態への明確な影響は認められなかったこと (6.2.2 参照) を踏まえ、LN に

³¹⁾ 投与群、ベースラインの UPCR、組織学的診断及びベースラインの MMF の使用の有無を説明変数としたロジスティック回帰分析により算出された。

係る本薬の用法・用量を、1回 23.7mg を1日 2回経口投与とすることは妥当であり、食事の規定を設けないことは可能である。また、臨床試験では本薬の腎機能低下や血圧上昇のリスクから用量調節基準(表 75) が設定され、本薬群では約 5割で用量変更(減量又は休薬)が実施されていたことを踏まえると、本薬の用量・用量に、患者の状態により適宜減量するよう記載した上で、添付文書において、基本的に試験の規定に沿って用量調節するよう注意喚起することが適切である。

なお、臨床試験では本薬はステロイド(漸減)及び MMF と併用することとされていたこと、及び LN の治療における本薬の臨床的位置付け(7.R.3 参照)を踏まえると、投与開始時は、原則としてステロイド及び MMF と併用するよう添付文書に記載することが適切である。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 76 のような一般使用成績調査を計画している。

表 76 一般使用成績調査計画(案)

目的	LN に対して本剤を使用した患者について、使用実態下における安全性を確認する。併せて有効性に関する情報も収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	ループス腎炎に対して、新たに本剤の投与を開始する患者
調査予定症例数	400 例(安全性解析対象として 350 例)
観察期間	3 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景：性別、年齢、SLE の診断時期、LN の診断時期、LN の分類、合併症、既往歴等 ・本薬の投与状況：投与量、入院/外来、投与期間、変更目的・理由、中止理由等 ・併用薬の投与状況 ・腎機能の推移：BUN、血清クレアチニン、eGFR、総タンパク、アルブミン、尿タンパク、尿クレアチニン、UPCR、尿潜血、尿沈渣(赤血球、白血球)、抗 dsDNA 抗体、CH50、C3、C4 等 ・臨床検査：体重、血圧、血液生化学的検査(脂質代謝、血清カリウム、血清マグネシウム、血糖値、HbA1c) 等 ・有害事象：事象名、発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等

機構は、高血圧(7.R.2.4.3 参照)による血管系事象及び神経毒性等の CNI に関連する有害事象(7.R.2.4.4 参照)の発現状況については、製造販売後においても引き続き検討し、実臨床において、それら要因が本薬のリスクベネフィットバランスに及ぼす影響を検討する必要があると考える。

7.R.6 小児開発について

申請者は、本薬の小児開発について、Aurinia Pharmaceuticals 社が実施中の 12 歳以上 18 歳未満の活動性 LN 患者を対象とした国際共同試験、及び実施予定の 5 歳以上 18 歳未満の活動性 LN 患者を対象とした国際共同試験に日本からも参加することを計画し、本邦での開発を目指していると説明した。

機構は、小児における LN の罹患状況を踏まえると、小児患者に対する本薬の開発は必要であり非常に重要と判断する。また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」(令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号)に基づき、申請者から提示された本薬の小児の LN に対する開発計画を確認した。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-02）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のループス腎炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はループス腎炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 9 日

1.1 申請品目

[販 売 名]	ルプキネスカプセル 7.9 mg
[一 般 名]	ボクロスポリン
[申 請 者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 11 月 10 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の効能・効果を承認申請時の効能・効果と同じく以下のとおりとすることが適切と判断した。また、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【効能・効果】

ループス腎炎

【効能・効果に関連する注意】

- 本剤投与により腎機能が悪化するおそれがあることから、eGFR が 45 mL/min/1.73m² 以下の患者では、投与の必要性を慎重に判断し、eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の患者では可能な限り投与を避けること。eGFR が 45 mL/min/1.73m² 以下の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

- 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の臨床試験の投与対象、有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

1.3 用法及び用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の用法及び用量を以下のとおりとし、用法及び用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

【用法・用量】

通常、成人にはボクロスポリンとして1回 23.7 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

【用法・用量に関連する注意】

- 本剤の投与開始時は、原則として、副腎皮質ステロイド剤及びミコフェノール酸 モフェチルを併用すること。
- 重度の腎機能障害患者（eGFR 30 mL/min/1.73m²未満）への投与は可能な限り避け、やむを得ず投与する場合は、1回 15.8 mg を1日2回投与とすること。
- 軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B）では、1回 15.8 mg を1日2回投与とすること。
- 中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合、1日量を 23.7 mg（朝 15.8 mg、夜 7.9 mg）とすること。
- 腎機能が悪化した場合、以下を目安に、本剤を減量又は中止すること。
 - eGFR が 60 mL/min/1.73 m²未満で、投与開始時から 20%超低下した場合 1回 7.9 mg（1日量として 15.8 mg）を減量すること。減量後は、2週間以内に eGFR 値を確認し、20%超の低下が持続する場合は、さらに1回 7.9 mg（1日量として 15.8 mg）を減量すること。
 - eGFR が 60 mL/min/1.73 m²未満で、投与開始時から 30%超低下した場合、本剤の投与を中止すること。
- 血圧が上昇し、降圧剤等による適切な治療を行っても十分にコントロールできない場合は、本剤の投与を中止すること。
- 投与開始後 6 カ月以内に治療の効果を確認し、投与継続の要否を検討すること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 77 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 78 及び表 79 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 77 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症（日和見感染症を含む） 腎毒性 	<ul style="list-style-type: none"> 心血管系事象 神経毒性 電解質異常（低マグネシウム、高カリウム） 耐糖能異常 長期使用に伴う悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠及び授乳中の投与における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> なし 		

表 78 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

表 79 一般使用成績調査計画（案）

目的	LN に対して本剤を使用した患者について、使用実態下における安全性を確認する。併せて有効性に関する情報も収集する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	ループス腎炎に対して、新たに本剤の投与を開始する患者
調査予定症例数	400 例（安全性解析対象として 350 例）
観察期間	3 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景：性別、年齢、SLE の診断時期、LN の診断時期、LN の分類、合併症、既往歴等 本薬の投与状況：投与量、入院/外来、投与期間、変更目的・理由、中止理由等 併用薬の投与状況 観察期間中の妊娠・授乳の有無（有の場合は出産、授乳、出生児の安全性について追跡調査） 腎機能の推移：BUN、血清クレアチニン、eGFR、総タンパク、アルブミン、尿タンパク、尿クレアチニン、UPCR、尿潜血、尿沈渣（赤血球、白血球）、抗 dsDNA 抗体、CH50、C3、C4 等 臨床検査：体重、血圧、血液生化学的検査（脂質代謝、血清カリウム、血清マグネシウム、血糖値、HbA1c）、腎生検（実施された場合）等 有害事象：事象名、発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
3	3	幾何異性体	トランス異性体
10	28	未変化体及び代謝物の割合が検討された。	未変化体及び代謝物の割合 ⁶⁾ が検討された。
12	表 9	雌雄ラット（SD）の 26 週間投与試験の主な所見 脳亜急性炎症・末梢神経線維変性・グリオーシス・血管炎、	雌雄ラット（SD）の 26 週間投与試験の主な所見 脳亜急性炎症・神経線維変性・グリオーシス・血管炎、
14	表 11	c) 104 週間の投与を予定していたが、生存数が低下したため、以下のタイミングで投与を終了し剖検を行った。なお、溶媒対照群の生存率が低下したため、投与 88～89 週に試験全体を終了した。 <ul style="list-style-type: none"> 30 mg/kg/日投与群の雌雄：60 週 3 mg/kg/日投与群の雄：82 週 30 mg/kg/日投与群の雄：80 週 	c) 104 週間の投与を予定していたが、生存数が低下したため、以下のタイミングで投与を終了し剖検を行った。なお、溶媒対照群の生存率が低下したため、投与 88～89 週に試験全体を終了した。 <ul style="list-style-type: none"> 3 mg/kg/日投与群の雄：82 週に投与中止及び剖検 30 mg/kg/日投与群の雌：60 週に投与中止し 88 週に剖検 30 mg/kg/日投与群の雄：60 週に投与中止し 80 週に剖検

頁	行	修正前	修正後
20	表 17	測定対象 未変化体のシス体 未変化体のトランス体 未変化体全体 未変化体及びその代謝物	測定対象 未変化体のシス体 未変化体 未変化体及び未変化体のシス体 未変化体及び未変化体のシス体並びにそれらの代謝物
22	表 19	a) 1～19 日目に本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回反復投与し、11～19 日目にイトラコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復投与した。	a) 1～19 日目に本薬 0.4 mg/kg を 1 日 2 回反復投与し、11～19 日目にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復投与した。
24	表 24	a) スクリーニング前の少なくとも 28 日間から試験期間中、MMF 1.0 mg を 1 日 2 回単回投与し、1 日目の夕方から 7 日目の朝まで本薬 23.7 mg を 1 日 2 回反復投与した。	a) スクリーニング前の少なくとも 28 日間から試験期間中、MMF 1.0 g を 1 日 2 回単回投与し、1 日目の夕方から 7 日目の朝まで本薬 23.7 mg を 1 日 2 回反復投与した。
28	脚注	18) ISA07-08 試験における、軽度 (eGFR : eGFR : 60 mL/min/1.73m ² 以上 90 mL/min/1.73m ² 以下)、中等度 (eGFR : 30 mL/min/1.73m ² 以上 60 mL/min/1.73m ² 未満) 又は重度 (eGFR : 30 mL/min/1.73m ² 未満) を有する被験者の腎機能正常被験者に対する投与 10 日後の幾何平均値比 [90%CI] は、それぞれ C _{max} : 0.92 [0.67, 1.28] 及び AUC _{0-12h} : 0.99 [0.73, 1.33]、C _{max} : 1.03 [0.66, 1.61] 及び AUC _{0-12h} : 1.05 [0.70, 1.58]、又は、C _{max} : 1.33 [0.95, 1.84] 及び AUC _{0-48h} : 1.61 [1.12, 2.29] であった。	18) ISA07-08 試験における、軽度 (eGFR : eGFR : 60 mL/min/1.73m ² 以上 90 mL/min/1.73m ² 以下) 又は中等度 (eGFR : 30 mL/min/1.73m ² 以上 60 mL/min/1.73m ² 未満) の腎機能障害を有する被験者の腎機能正常被験者に対する投与 10 日後の幾何平均値比 [90%CI] は、それぞれ C _{max} : 0.92 [0.67, 1.28] 及び AUC _{0-12h} : 0.99 [0.73, 1.33] 又は C _{max} : 1.03 [0.66, 1.61] 及び AUC _{0-12h} : 1.05 [0.70, 1.58] であり、 <u>重度 (eGFR : 30 mL/min/1.73m² 未満) の腎機能障害を有する被験者の腎機能正常被験者に対する投与 1 日後の幾何平均値比 [90%CI] は C_{max} : 1.33 [0.95, 1.84] 及び AUC_{0-48h} : 1.61 [1.12, 2.29] であった</u>
39	表 45	欠測は未達成として補完	(削除)
42	表 51	欠測は未達成として補完	(削除)
44	表 55	プラセボ群 心電図 QT 延長、高血圧、腎機能障害 ^{a)} 、肺結核、播種性結核 ^{a)} 、副鼻腔気管支炎 ^{a)} 各 1 例 (重複あり)	プラセボ群 心電図 QT 延長 ^{a)} 、高血圧、腎機能障害 ^{a)} 、肺結核、播種性結核 ^{a)} 、副鼻腔気管支炎 ^{a)} 各 1 例 (重複あり)
46	表 56	全体集団のオッズ比 [95%CI] 24 週時の腎奏効 (副次評価項目) <u>2.23 [1.34, 3.72]</u> 日本人集団のオッズ比 [95%CI] 救済薬の使用なし <u>>9.9 [<0.01, >9.99]</u> プレドニゾン投与量規定以下 <u>>9.9 [<0.01, >9.99]</u> 52 週時点で中止していない <u><0.01 [<0.01, >9.99]</u> 表脚注 達成割合% (例数)、 <u>欠測は未達成として補完</u>	全体集団のオッズ比 [95%CI] 24 週時の腎奏効 (副次評価項目) <u>2.19 [1.32, 3.63]</u> 日本人集団のオッズ比 [95%CI] 救済薬の使用なし <u>—^{c)}</u> プレドニゾン投与量規定以下 <u>—^{c)}</u> 52 週時点で中止していない <u>—^{c)}</u> 表脚注 達成割合% (例数) <u>c) 収束しないため、解析不能</u>
47	表 57	欠測は未達成として補完	(削除)
63	脚注	30) <u>欠測は未達成として補完された上で</u> 、投与群、ベースラインの UPCR、組織学的診断及びベースラインの MMF の使用の有無を説明変数としたロジスティック回帰分析により算出された。	30) 投与群、ベースラインの UPCR、組織学的診断及びベースラインの MMF の使用の有無を説明変数としたロジスティック回帰分析により算出された。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

ループス腎炎

[用法・用量]

通常、成人にはボクロスポリンとして1回 23.7 mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Caco-2 細胞	－	ヒト結腸がん由来細胞
CD	Cluster of differentiation	白血球分化抗原
CEC	Central evaluation committee	中央評価委員会
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent clearance after administration of the drug	見かけのクリアランス
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	－
C _{max}	Maximum concentration	最高全血中濃度
CNI	Calcineurin inhibitor	カルシニューリン阻害薬
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CsA	Cyclosporine A	シクロスポリン A
C _{trough}	Plasma concentration at the end of dosing interval	全血中トラフ濃度
CY	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
GC	Glucocorticoid	グルココルチコイド
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IL	Interleukin	インターロイキン
IL-2	Interleukin 2	インターロイキン-2

IL-4	Interleukin 4	インターロイキン-4
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ISN/RPS	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society	国際腎臓学会/国際腎病理学会
ITT	Intention-to-Treat	—
IVCY	—	シクロホスファミド間欠静注療法
ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCH	Mean Cell Hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCT 油	Medium Chain Triglyceride 油	中鎖脂肪酸油
MCV	Mean Cell Volume	平均赤血球容積
MDCKII 細胞	Mardin-Darby canine kidney cells	イヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCK 細胞株 II
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand white	ニュージーランド白色
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RBC	Red blood cell	赤血球
SD	Sprague-Dawley	—
SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TAC	Tacrolimus	タクロリムス
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TGF-β2	Transforming Growth Factor-β2	形質転換成長因子 β2
Tg	Transgenic	トランスジェニック
Tween 40	Polyoxyethylene Sorbitan Monopalmitate	—
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UPCR	Urine protein creatinine ratio	尿タンパク/クレアチニン比
Vc/F	Apparent central volume of distribution	見かけの中央コンパートメントの分布容積

WBC	White blood cell	白血球
ビタミン E TPGS	—	コハク酸 <i>d</i> - α -トコフェロールポリエチレングリ コール
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ルブキネスカプセル 7.9 mg
本薬	—	ボクロスポリン