ルプキネスカプセル 7.9 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

大塚製薬株式会社

2.2　緒言

ボクロスポリン（JAN）は新規のカルシニューリン阻害薬（CNI）であり，分子内のアミノ酸-1 残基の官能基の修飾を除き，シクロスポリン（CsA）と構造的に類似している。官能基が修飾された結果，CsA 及びタクロリムス（TAC）と比較して，いくつかのメリットを有していると考えられる。すなわち，薬物動態/薬力学的関係が予測可能なことから eGFR を用いた用量調節を行うことで CsA 及び TAC で必要な薬物濃度のモニタリングなしでの投与が可能となること，CsA と比較して力価が 4 倍増加すること，及び代謝プロファイルの向上により CNI 関連の副作用が減少することが挙げられる。ボクロスポリンには，*trans* 異性体が [redacted]%～[redacted]%含まれる。

ボクロスポリンは，ループス腎炎（LN）の治療に用いることを目的とした。LN 患者では，腎損傷によりタンパク尿及び/又は血尿が生じ，クレアチニンクリアランス及び推算糸球体濾過量（eGFR）の減少が示すような腎機能の低下をもたらす。

本邦では 2019 年に全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019 が発行され，LN の治療方針が示された。ガイドラインでは寛解導入療法として，Class III/IV の LN 患者には，グルココルチコイド（GC）［0.5～1.0 mg/kg/日のプレドニゾロン（PSL）± メチルプレドニゾロン（mPSL）のパルス療法］に加えてミコフェノール酸モフェチル（MMF）又はシクロホスファミド間欠静注療法（IVCY）が推奨され，状況に応じて CNI などの免疫抑制剤の併用が提案されている。Class V の LN 患者には GC（0.5 mg/kg/日の PSL）に加えて MMF が推奨され，状況に応じて GC 高用量（PSL 1.0 mg/kg/日）までの増量，IVCY 又は TAC の投与が提案されている。これらの治療で疾患活動性が低下した後は，寛解維持療法として，Class III/IV の LN 患者には，必要最小限の GC に加えて MMF 又はアザチオプリン（AZP）が推奨され，TAC の投与も提案されている。Class V の LN 患者には，必要最小限の GC に加えて MMF，AZP，又は CNI の投与が提案されている。また，LN 患者には，ヒドロキシクロロキンの使用も考慮することとされている。

しかしながら，現在推奨されている治療法では，24 週間の治療後にタンパク尿が正常化の基準とされる 0.5 g/日以下へ減少した患者の割合は 4 分の 1 程度と十分な有効性は認められておらず[1]，LN 治療は依然として改善が必要である。

ボクロスポリンは，細胞周期の G0 期又は G1 期の免疫応答性リンパ球，特に T リンパ球を可逆的に阻害し，リンホカインの産生及び放出を可逆的に阻害する。細胞内タンパクであるシクロフィリンとボクロスポリンが結合することにより，免疫抑制作用を媒介する。当該複合体は，続いて，酵素であるカルシニューリンのカルシウム及びカルモジュリン依存性セリン－トレオニンホスファターゼ活性を阻害し，このカルシニューリン阻害により，T 細胞活性化の際にサイトカイン遺伝子［インターロイキン（IL）-2，IFN-γ，IL-4，及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）］の誘導に必要な様々な転写因子の活性化が阻害される。

CNI は，T 細胞を介した作用に加えて，細胞骨格を安定化し，ポドサイトのアポトーシスを阻害することにより，LN による損傷から腎臓のポドサイトを保護することが示されている。この免疫反応の付加的な作用によってタンパク尿の影響から腎臓が保護されるため，LN に対して疾患修飾効果がもたらされると考えられる。

本剤の承認申請で用いたデータにより，ボクロスポリンと基礎治療としての免疫抑制療法の併用での良好なベネフィット・リスクプロファイル，及び重篤な LN に対する現在の治療法を大き

く上回る改善が示されている。

[1] Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 2009;20(5):1103-12.