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）

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 5
2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 LN の概要 8
2.5.1.2 LN に対する標準的な治療 9
2.5.1.3 開発を支持する科学的根拠 10
2.5.1.4 臨床試験計画 11
2.5.1.5 規制当局による助言 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.2.1 製剤開発 15
2.5.2.2 分析法 15
2.5.2.3 生物薬剤学試験 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.3.1 ボクロスポリンの吸収，分布，及び消失 17
2.5.3.1.1 吸収 17
2.5.3.1.2 分布 17
2.5.3.1.3 代謝 17
2.5.3.1.4 排泄 18
2.5.3.2 健康被験者及び対象患者集団における薬物動態 18
2.5.3.3 内因性要因（特定の患者集団における薬物動態） 19
2.5.3.3.1 腎機能障害 19
2.5.3.3.2 肝機能障害 20
2.5.3.3.3 高齢者 20
2.5.3.3.4 性別 20
2.5.3.3.5 人種 20
2.5.3.3.6 体重 21
2.5.3.3.7 内因性要因の影響のまとめ 21
2.5.3.4 外因性要因（DDI 試験） 22
2.5.3.4.1 他剤がボクロスポリンに与える影響 22
2.5.3.4.2 ボクロスポリンが他剤に与える影響 24

2.5.3.5　薬力学 24
2.5.3.5.1　カルシニューリン阻害に及ぼすボクロスポリンの影響 24
2.5.3.5.2　ボクロスポリンの QT 間隔に及ぼす影響 25
2.5.3.6　曝露－反応評価 25
2.5.4 有効性の概括評価 28
2.5.4.1　試験デザイン及び方法 28
2.5.4.1.1　診断基準 28
2.5.4.1.2　治療期間 28
2.5.4.1.3　LN 治験における基礎治療 28
2.5.4.1.4　ボクロスポリンの用量の選択 30
2.5.4.1.5　有効性の主要評価項目 30
2.5.4.1.6　統計学的考察 33
2.5.4.2　試験対象集団 33
2.5.4.2.1　被験者の内訳 34
2.5.4.2.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 35
2.5.4.3　有効性成績 37
2.5.4.3.1　腎奏効 38
2.5.4.3.2　UPCR の解析 45
2.5.4.3.3　部分集団における有効性 46
2.5.4.3.4　長期間の有効性 52
2.5.5 安全性の概括評価 55
2.5.5.1　はじめに 55
2.5.5.2　曝露状況 55
2.5.5.3　有害事象 56
2.5.5.3.1　LN 統合集団における比較的よくみられる有害事象 56
2.5.5.3.2　AURORA 2 長期継続試験における有害事象 58
2.5.5.3.3　用量変更に至った有害事象 61
2.5.5.3.4　AURA-LV 試験における投与量別の有害事象 61
2.5.5.3.5　日本の部分集団の結果 61
2.5.5.4　特に注目すべき有害事象 62
2.5.5.4.1　腎機能 62
2.5.5.4.2　高血圧 72
2.5.5.4.3　日和見感染 73

2.5.5.4.4 悪性腫瘍 74
2.5.5.5 死亡，重篤な有害事象及び有害事象による中止 74
2.5.5.5.1 死亡及び重篤な有害事象 74
2.5.5.5.2 有害事象による中止 77
2.5.5.6 臨床検査値及びバイタルサイン 77
2.5.5.6.1 臨床検査値 77
2.5.5.6.2 バイタルサイン及び ECG 78
2.5.5.7 妊娠 78
2.5.5.8 他の適応症についての安全性データ 79
2.5.5.8.1 乾癬及びぶどう膜炎 79
2.5.5.8.2 腎移植 79
2.5.5.9 市販後のデータ 80
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 81
2.5.6.1 治療の背景 81
2.5.6.1.1 疾患又は症状 81
2.5.6.1.2 現行の治療 81
2.5.6.2 ベネフィット 83
2.5.6.3 リスク 87
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 89
2.5.6.5 補遺 89
2.5.7 参考文献 90

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
%CV	inter-subject variability　個体間分布の変動係数
ACE	Angiotensin converting enzyme　アンジオテンシン変換酵素
ACR	American College of Rheumatology　米国リウマチ学会
AE	Adverse event　有害事象
AKD	Acute kidney disease 急性腎臓病
anti-dsDNA	Anti-Double-stranded deoxyribonucleic acid　抗二本鎖デオキシリボ核酸
ARB	Angiotensin receptor blocker　アンジオテンシン受容体遮断薬
AUC	濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}n}$	投与後 0 時間から n 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AZP	Azathioprine　アザチオプリン
BCRP	Breast cancer resistance protein　乳癌耐性タンパク質
BID	Twice daily　1 日 2 回
BL	Baseline　ベースライン
C_{avg}	定常状態での投与間隔における平均濃度
CEC	Clinical Endpoints Committee　臨床評価項目判定委員会
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	見かけの全身クリアランス
C_{max}	最高濃度
CNI	Calcineurin inhibitor　カルシニューリン阻害薬
CsA	Cyclosporine　シクロスポリン
CSR	Clinical study report　治験総括報告書
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events　有害事象共通用語規準
C_{trough}	トラフ濃度（定常状態における投与間隔終了直前の測定濃度）
CY	Cyclophosphamide　シクロホスファミド
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction　薬物相互作用
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate　曝露期間で調整した有害事象の発現割合
EC_{50}	最大効果の 50%の効果が得られる濃度
ECG	Electrocardiogram　心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency　欧州医薬品庁

略号	省略していない表現又は定義
E_{max}	最大効果
ESRD	End-stage renal disease　末期腎疾患
EULAR/ERA-EDTA	European League Against Rheumatism/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association　欧州リウマチ学会及び欧州腎臓学会・欧州透析移植学会
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
FUP	Follow-up　フォローアップ
GDP	Gross domestic product　国内総生産
GFR	Glomerular filtration rate　糸球体濾過量（MedDRA の PT では「糸球体濾過率」）
HbA1c	Hemoglobin A1c　ヘモグロビン A1c
HDL	High-density lipoprotein　高比重リポタンパク
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol　高比重リポタンパクコレステロール
HR	Hazard ratio　ハザード比
IL	Interleukin　インターロイキン
ISN/RPS	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
ITT	Intent-to-treat
IV	Intravenous　静脈内
IVCY	シクロホスファミド間欠静注療法
LDL	Low-density lipoprotein　低比重リポタンパク
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol　低比重リポタンパクコレステロール
LN	Lupus nephritis　ループス腎炎
LPL	Lipoprotein lipase　リポタンパク質リパーゼ
LS	Least squares　最小二乗
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
MMF	Mycophenolate mofetil　ミコフェノール酸モフェチル
MMRM	Mixed models for repeated measures
MPA	Mycophenolic acid　ミコフェノール酸
MPAG	Mycophenolic acid glucuronide　ミコフェノール酸グルクロニド
mPSL	Methylprednisolone　メチルプレドニゾロン
MZR	Mizoribine　ミゾリビン
NA	not applicable
NIH	National Institutes of Health　米国国立衛生研究所

略号	省略していない表現又は定義
OAT	Organic anion transporter　有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide　有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter　有機カチオントランスポーター
OR	Odds ratio　オッズ比
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic(s)　生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamic　薬力学（的）
P-gp	P-glycoprotein　P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
PSL	Prednisolone　プレドニゾロン
PsU	Psoriasis and uveitis　乾癬及びぶどう膜炎
PT	Preferred term　基本語
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula　Fridericia 式による補正 QT
RBC	Red blood cell count　赤血球
SD	Standard deviation　標準偏差
SLE	Systemic lupus erythematosus　全身性エリテマトーデス
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SMQ	Standardized MedDRA queries　MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class　器官別大分類
$t_{1/2}$	消失半減期
TAC	Tacrolimus　タクロリムス
T-Cho	Total cholesterol　総コレステロール
TDM	Therapeutic drug monitoring　治療薬物モニタリング
TEAE	Treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
TG	Triglyceride　トリグリセリド
T_{max}	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	見かけの中央コンパートメントの分布容積
VP/F	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}/F	定常状態時の見かけの分布容積

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　　製品開発の根拠

ボクロスポリンは，様々な自己免疫疾患の治療を目的として開発された新規のカルシニューリン阻害薬（CNI）であり，「ループス腎炎（LN）」に対する治療薬として本邦にて開発中である。

2015 年から 2017 年にかけての医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，LN を対象とした本邦でのボクロスポリンの承認申請に向けた臨床開発プログラムを策定した。LN に対するボクロスポリンの有効性及び安全性のエビデンスは，二重盲検プラセボ対照試験 2 試験，長期継続試験 1 試験，及び小規模探索的非盲検試験 1 試験の 4 試験から得られている。また，ボクロスポリンの安全性は，LN，腎移植，非感染性ぶどう膜炎，及び尋常性乾癬を有する被験者 2600 例以上のデータを含む広範な安全性データベースからも裏付けられる。

2.5.1.1　　LN の概要

全身性エリテマトーデス（SLE）は，主に 20～40 歳の女性に発症する慢性自己免疫疾患である。LN は，SLE の最も一般的で重篤な症状であり，衰弱性でかつ生命を脅かす可能性がある。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 eGFR の減少が示すような腎機能の低下をもたらす。

LN 患者の 10%～30%が末期腎疾患（ESRD）を発症すると推定されており，人口統計学的にマッチングした全般的な集団と比較して，ESRD を発症した LN 患者での死亡リスクは 26 倍高いことと関連している [1,2,3,4]。

タンパク尿は LN に特徴的であり，腎臓の障害を示している。腎臓の障害が回復しない場合は永続的となるため，タンパク尿を速やかに減少させることは，LN 治療の重要な目標である [5]。

LN は，International Society of Nephrology/Renal Pathology Society（ISN/RPS）による LN の組織分類（2003 年版）に従い，Class I～VI に分類される [6]。LN 治療は，主にこれらの組織分類に基づいている。Class III（巣状 LN）及び Class IV（びまん性 LN）では，グルココルチコイド及び免疫抑制剤による積極的な治療が必要である。Class V（膜性 LN）では，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。一方，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）は，一般的に免疫抑制療法を必要とせず，Class VI（進行した硬化性 LN）は，腎移植が治療の選択肢となる [5,7]。

本邦における LN 患者の総数に関する正確な統計はないが，SLE 患者を対象とした調査が行われており，令和 2 年度衛生行政報告例 [8]によると，令和 2 年における SLE の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 64468 人である。SLE 患者における LN 有症率は，難病情報センターによると約半数 [9]と報告されており，有症率を SLE 患者の総数に当てはめると，令和 2 年度の本邦における LN 患者は約 32000 人と推計される。また，SLE 患者の 9 割は女性である [10]。SLE と診断された後 10 年以内に LN を発症する割合は男性で 58%，女性で 29%と男性 SLE 患者における LN の発症割合は女性 SLE 患者よりも 2 倍高いことが報告されているものの [11]，SLE 患者の大半が女性であることから，LN 患者も多くは女性である。これらの患者は生産年齢人口の中心であ

り，出産適齢期とも重なることから，患者本人への影響に加えて，国の労働生産性又は人口政策への影響も懸念される。

SLE の有病率及び LN 発症率は，世界の様々な地域及び多様な人種・民族によって大きく異なる。Hanly らは，欧州，米国，カナダ，メキシコ，及びアジア全域の大規模な多民族コホートでの SLE 患者（1827 例）を対象とした試験を報告した[12]。SLE は米国リウマチ学会（ACR）基準に従って診断し，LN は ISN/RPS 組織分類により定義した[6,13,14]。LN を発症した SLE 患者の人種/民族別での割合は，白人 20.3%，アジア人 36.8%，アフリカ人 39.9%，ヒスパニック系 49.3%，及びその他 33.8%であった[12]。英国で実施した試験でも同様の所見が報告されており，LN を発症した SLE 患者は，白人 10%に対して，インド人 27%，アフロ・カリビアン系 58%であった[15]。

黒人及びヒスパニック系の SLE 患者では，白人の SLE 患者よりも早期に LN を発症し，死亡及び ESRD も含め，転帰が不良であることを示すエビデンスが得られている[1,16]。

以上より，LN は，ESRD 及び死亡のリスクが高い重篤な疾患と結論付けられる。

2.5.1.2　LN に対する標準的な治療

LN に対する現在の治療方法は，過去 10 年間ほとんど変わらず，高用量グルココルチコイドに加えて，ミコフェノール酸モフェチル（MMF），シクロホスファミド（CY），アザチオプリン（AZP），ミゾリビン（MZR），タクロリムス（TAC），又はシクロスポリン（CsA）などの免疫抑制剤からなる。

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[17]（以下，ガイドライン）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［0.5～1.0 mg/kg/日のプレドニゾロン（PSL）± mPSL のパルス療法］に加えて MMF 又は 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 患者にはグルココルチコイド（0.5 mg/kg/日の PSL）に加えて MMF が推奨され，状況に応じてグルココルチコイド高用量（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，必要最小限のグルココルチコイドに加えて MMF 又は 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，必要最小限のグルココルチコイドに加えて 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。なお，本邦では 2023 年 8 月にリツキシマブが「既存治療で効果不十分なループス腎炎」の効能・効果を取得したが，ガイドラインに LN 患者への具体的な使用方法は示されていない[17]。

CY は，欧州で一般的に使用されている低用量 CY 又は米国で最も一般的に使用されている NIH のレジメンのいずれかを用いて，IV 投与される。LN 患者 370 例を対象とした大規模二重盲検無作為化国際共同試験である Aspreva Lupus Management Study（ALMS 試験）では，MMF 及び CY（改良 NIH レジメン）の有効性が検討され，MMF + グルココルチコイドと CY + グルココルチコイドの有効性に差は認められなかった[18]。増殖性 LN 患者 90 例を対象とした Euro-lupus 試験では，低用量 CY の有効性は，高用量 CY と同程度であることが示されている[19]。CY に伴う毒性の懸念から，MMF は治療法として広く用いられている[1]。しかしながら，MMF の催奇形

性を考慮し，妊娠を希望する妊娠可能な女性には，AZP が使用される。

従来，LN 治療は，CY 又は MMF，及び高用量グルココルチコイドを投与する寛解導入治療，並びに忍容性を改善するため，すべての薬剤の用量を減量する寛解維持治療の 2 つのフェーズに分けられていた[7]。この治療パラダイムは，CY の月 1 回投与が標準治療として確立された，LN を対象とした初期の試験に由来する[20]。IVCY は，永続的な不妊，胚・胎児毒性などの重大な毒性を伴うため，長期投与には懸念がある。いくつかの研究では，CY 及びグルココルチコイドによる短期療法（3～6 ヵ月間）で寛解とした後，維持療法として，MMF 又は AZP を追加できることが示された[21,22]。

本邦のガイドラインでは寛解導入治療及び寛解維持治療に言及しているが，この 2 つのフェーズに明確な違いはない。寛解導入治療及び寛解維持治療の重要な違いの一つは，上述での CY の毒性の影響から，CY は寛解導入治療のみで推奨され，寛解維持治療では MMF 又は AZP が推奨されることである。しかし，寛解導入治療及び寛解維持治療に MMF を用いる場合の両治療間での免疫抑制剤の使用方法の違いは明示されていない。

本邦のガイドラインでは，LN に対するグルココルチコイド治療は，生命予後及び腎予後を改善させるが，大量投与及び長期投与により様々な副作用及び合併症が生じるため，必要最小限の投与量を最短期間，免疫抑制剤と併用しながら投与することが推奨されている。なお，グルココルチコイドの長期投与による副作用が明らかとなり，初期のパルス療法後は，低用量グルココルチコイドも，高用量グルココルチコイドと同程度の有効性が得られるという新たなエビデンスにより，EULAR/ERA-EDTA ガイドライン 2019 年版では，グルココルチコイドの累積投与量の減量が推奨されている。また，IV-mPSL の総投与量を 500～2500 mg とし，経口メチルプレドニゾンの開始用量 0.3～0.5 mg/日を最長 4 週間投与後，3～6 ヵ月後までに 7.5 mg/日以下に減量することが推奨されている[5]。

本剤の承認申請の根拠となる LN を対象とした臨床開発プログラムでは，ボクロスポリンと，基礎治療として MMF 及び漸減スケジュールに基づくグルココルチコイドを併用投与した。

2.5.1.3　開発を支持する科学的根拠

CNI の CsA 及び TAC[23]は，腎移植，肝移植，心移植，肺移植，膵移植，小腸移植を受けた患者での臓器拒絶反応の抑制，骨髄移植における拒絶反応，及び移植片対宿主病の抑制などを効能・効果として，本邦で承認されている[24,25]。CsA は，LN の適応は取得していないが，ネフローゼ症候群の適応を有するため[24]，同症状を呈する場合は，LN 患者にも使用される。TAC は，LN の適応を有するものの，添付文書「5. 効能又は効果に関連する注意」には，「〈ループス腎炎〉5.4 急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。」と記載されている[25]。

これらの CNI は，IL-2 の産生を阻害することにより，T 細胞を介して選択的かつ可逆的に免疫反応を抑制する。いくつかの研究[26,27]では，LN に対する標準治療に CNI を追加することにより，移植と同様に有益な効果が得られるという仮説が検討されている。T 細胞を介した作用に加えて，CNI は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[28]。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。

LN での TAC の有効性及び安全性は，中国人患者を対象とした臨床試験で広く検討されている。最大規模の無作為化比較試験では，6 ヵ月時点での腎の完全奏効を達成した患者の割合は，CY とグルココルチコイドの併用と比較して，MMF，グルココルチコイド，及び TAC の併用で有意に高かった[27]。

TAC 及び CsA による治療では，治療薬物モニタリング（TDM）が必要となる様々な副作用を伴う。血圧上昇及び急性腎血管運動作用は，CNI の潜在的な毒性としてよく知られており，用量と関連がありかつ可逆的で，治療薬の減量又は一時的な中断により回復する[29]。

また，TAC の国内における添付文書には，重篤な副作用（腎不全，心不全，感染症，全身痙攣，意識障害，脳梗塞，血栓性微小血管障害，汎血球減少症など）に対する警告，カリウム保持性利尿剤投与中の患者などへの投与禁忌，腎障害，高カリウム血症，高血糖，又は尿糖などの膵機能障害，心不全，不整脈，心筋梗塞，狭心症，又は心筋障害（心機能低下，壁肥厚を含む）など，高血圧，感染症などに対する重要な基本的注意が記載されており，また，LN を含む多くの適応症では，血中 TAC 濃度のモニタリングの必要性が記載されている[25]。

CsA の添付文書には，副作用（腎・肝・膵機能障害など），感染症，低マグネシウム血症，血圧上昇，他の免疫抑制剤との併用投与などに対する重要な基本的注意が記載されている。また，CsA の吸収には個人差があるため，状況に応じて血中 CsA 濃度のモニタリングを行うことが規定されている[24]。

ボクロスポリンは分子内のアミノ酸-1 残基の官能基の修飾を除き，CsA と構造的に類似している[30]。官能基の修飾によりボクロスポリンとカルシニューリンの結合が強化され，*in vitro* 及び *in vivo* の動物試験では，CsA と比較して効力を 2～4 倍増加させることが示されている[30,31,32]。また，官能基の修飾により CsA の主要代謝部位であるアミノ酸-1 からの代謝が変化した結果，代謝プロファイルが変化し，ボクロスポリンの代謝物の全身曝露が減少した。このように，官能基が修飾された結果，CsA 及び TAC と比較して，ボクロスポリンは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，PK/PD 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が不要となること，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[33,34]。現状の LN を対象としたボクロスポリンの臨床開発プログラムは，既存の CNI とボクロスポリンとの差別化が可能なエビデンスに基づき策定した。

2.5.1.4　臨床試験計画

LN を対象としたボクロスポリンの有効性及び安全性のエビデンスは，以下の 4 試験から得られている（表 2.5.1.4-1 参照）。

- 二重盲検プラセボ対照試験 2 試験［AUR-VCS-2016-01/AURORA 1 試験（資料番号 5.3.5.1-02）及び AUR-VCS-2012-01/AURA-LV 試験（資料番号 5.3.5.1-01）］：南北アメリカ，アジア，欧州，及び南アフリカなど 36 ヵ国で実施。
- 長期継続試験 1 試験［AUR-VCS-2016-02/AURORA 2 試験（資料番号 5.3.5.1-03）］：AURORA 1 試験を完了し，適格性基準を満たす被験者を組入れた。LN 患者での長期安全

性及び有効性データを提供。

- 小規模探索的非盲検試験 1 試験［AUR-VCS-2014-01/AURION 試験（資料番号 5.3.5.2-01）］：マレーシアの 2 施設で実施。有効性及び安全性の補完データを提供。当該試験の被験者 10 例から得られたデータの詳細は，AURION 試験の CSR に記載した。

上記 4 試験のうち，AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験には日本人が含まれる。なお，日本人健康成人のみを対象に，用量漸増によりボクロスポリンを単回及び反復経口投与した際の安全性，忍容性，PK，及び PD プロファイルを評価する AUR-VCS-2015-J01 試験（資料番号 5.3.3.3-01），並びにボクロスポリンの最終製剤での PK への食事の影響を検討する 348-102-00010 試験（資料番号 5.3.1.1-02）を実施した。

本項以降，試験の名称は，試験名を有する場合，試験番号（例：AUR-VCS-2016-01）ではなく，試験名（例：AURORA 1 試験）で表示した。

なお，AUR-VCS-2015-J01 試験において，当該治験の実施医療機関及び治験依頼者である Aurinia Pharmaceuticals Inc.にて保管している電子症例報告書（eCRF）に治験責任医師等の署名及び監査証跡が記録されていないことが国内申請準備の段階で判明した。Aurinia Pharmaceuticals Inc.及び申請者である大塚製薬は，本試験報告書を医薬品，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としての信頼性保証の適切性を検討した結果，本試験を参考資料とすることとした。

表 2.5.1.4-1　　LN を対象とした第 II/III 相試験の概要

Study	Dose Regimen in each Arm	Duration	No. Subjects in each Group[a]
AURA-LV	Voclosporin 23.7 mg BID + MMF + Corticosteroid Voclosporin 39.5 mg BID + MMF + Corticosteroid Placebo + MMF + Corticosteroid	48 Weeks	89 88 88
AURORA 1	Voclosporin 23.7 mg BID + MMF + Corticosteroid Placebo + MMF + Corticosteroid	52 Weeks	178 178
AURORA 2[b]	Voclosporin 23.7 mg BID + MMF + Corticosteroid Placebo + MMF + Corticosteroid	104 Weeks	116 100
AURION	Voclosporin 23.7 mg BID + MMF + Corticosteroid	48 Weeks	10
Total in Lupus Nephritis: Placebo/Voclosporin			266/365

[a] Number of subjects in the Safety Set: defined as all randomized subjects who received at least one dose of study medication.

[b] AURORA 2 is a double-blind, continuation study to AURORA 1. Note that subjects in AURORA 2 participated in AURORA 1 and are not unique.

LN に加えて，腎移植，尋常性乾癬，及び非感染性ぶどう膜炎を対象としたボクロスポリンの臨床開発プログラムが実施されており，これらの試験から，安全性を裏付けるデータが得られている（表 2.5.1.4-2 参照）。

表 2.5.1.4-2　　腎移植，尋常性乾癬，及び非感染性ぶどう膜炎を対象とした試験の概要

Study Number	Dose Regimen and Duration of Treatment	Country	No. Subjects in each Group[a]
Plaque Psoriasis			
ISA04-03	Placebo; VCS 0.2/0.3/0.4 mg/kg BID; 24 weeks	AMER	115/107/113/116
ISA05-02[b]	VCS 0.3 mg/kg BID; 36 weeks	AMER	296[b]
ISA05-25	Placebo; VCS 0.4 mg/kg BID; CsA 60 weeks	EU/AMER	128[c]/385/129
Total in Plaque Psoriasis: Placebo/Voclosporin			243/924[d]
Uveitis			
LX211-01	Placebo; VCS 0.2/0.4/0.6 mg/kg BID; 48 weeks	EU/AMER/Asia	28/64/64/61
LX211-02	Placebo; VCS 0.2/0.4/0.6 mg/kg BID; 50 weeks	EU/AMER/Asia	31/68/66/65
LX211-03	Placebo; VCS 0.2/0.4/0.6 mg/kg BID; 48 weeks	EU/AMER/Asia	14/35/29/30
LX211-11	Placebo; VCS 0.4 mg/kg BID; 24 weeks	EU/AMER	76/79
Total in Uveitis: Placebo/Voclosporin			149/561
Renal Transplant			
ISA05-01[e]	VCS 0.4/0.6/0.8 mg/kg BID; TAC 52 weeks	AMER	84/77/87/86
Total in Renal Transplant: Voclosporin			248

[a] Number of subjects in the Safety Set: defined as all randomized subjects who received at least one dose.

[b] ISA05-02 was a continuation study of ISA04-03. Not all subjects in ISA05-02 are unique subjects since some received voclosporin in ISA04-03.

[c] In study ISA05-25, subjects randomized to placebo received placebo for 12 weeks (timing of primary endpoint analysis) and were then switched to voclosporin.

[d] Includes only unique subjects who received voclosporin in the plaque psoriasis program.

[e] ISA05-01 also had a 36-month extension phase – the study was stopped early and 6 subjects received further long-term treatment in a special access program.

AMER = Americas; EU = Europe; VCS = voclosporin.

2.5.1.5　規制当局による助言

日本人健康成人を対象としてボクロスポリン用量漸増単回及び反復投与時の安全性，忍容性，PK，及び PD プロファイルを検討する国内第 I 相用量漸増単回及び反復投与試験である AUR-VCS-2015-J01 試験，並びに LN 患者を対象としてボクロスポリンの有効性及び安全性を検討する日本を含む第 III 相国際共同試験である AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験の実施に際しては，医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（オーファン以外）（#[redacted]），[redacted]相談（オーファン以外）（#[redacted]），及び[redacted]相談（オーファン以外）（#[redacted]）を行い，[redacted]した。[redacted]相談（オーファン以外）（#[redacted]）では，[redacted]について助言を得た。相談記録は 1.13.2 に添付した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発

初期の臨床試験では，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，中鎖トリグリセリド，及び無水エタノールを重量比で [redacted] に混合した経口液剤を使用した。この製剤を用いた第 I 相試験では，最大 4.5 mg/kg のボクロスポリンを投与した。

主要な LN 患者試験で使用された製剤及び市販予定製剤は，1 カプセルあたり 7.9 mg の原薬を含有する非水溶液を 5 号サイズの楕円形カプセルに充填した製剤である。ボクロスポリンの製剤処方は，臨床開発プログラムを通じて僅かに変更した。1 カプセルあたりの原薬の充填量は，初期の臨床薬理試験で使用されていた 10 mg から，現在の LN 適応症の 7.9 mg へと軽微な変更を加えた。また，1 カプセルあたりの総充填量（[redacted] mg）を同じに維持するため，ボクロスポリン含量に対する添加剤の比率を微調整した。また，ゼラチンカプセル成分及びインクの色についても軽微な変更を加えた。

ボクロスポリン 50 mg カプセルを用いて，経口液剤（カプセルに充填されていない製剤）とカプセルの生物学的同等性を検討する臨床試験（ISA04-01 試験）を実施した。このカプセルには，市販予定製剤とほぼ同じ組成の充填物が含まれ，充填物の量及びカプセルサイズを 5 倍とし（充填物の量 = 1 カプセルあたり [redacted] mg），識別のためにカプセル被膜に異なる着色剤を使用している。なお，前述のように市販予定製剤はボクロスポリン 7.9 mg カプセル（ルプキネスカプセル 7.9 mg）である。

2.5.2.2　分析法

ヒト全血中ボクロスポリン濃度の測定に用いた生体試料分析法は，感度，選択性，正確性，及び再現性に優れていた（2.7.1.1.5 参照）。

2.5.2.3　生物薬剤学試験

臨床使用時に考慮すべき生物薬剤学試験の主な結果は以下のとおりであり，2.7.1 に詳述している。

- リンゴジュース又は水に溶かした経口液剤（50 mg/mL 溶液）と，50 mg カプセル（50 mg/mL 溶液）は，100 mg の用量で投与したとき，生物学的に同等である（2.7.1.2.1 参照）。
- 臨床薬理試験で使用した 10 mg カプセルと 50 mg カプセルの充填物の組成は，経口液剤（50 mg/mL）と同じである。また，7.9 mg カプセルとその他のカプセルの充填物の組成は，ほぼ同じである。（2.7.1.3.1 参照）。
- 高脂肪食摂取後にボクロスポリンの市販予定製剤（ルプキネスカプセル 7.9 mg）を 23.7 mg 投与したとき，ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC は空腹時に対してそれぞれ 9%減少及び 14%上昇した。絶食投与時に対する食後投与時の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも FDA の食事の影響の評価に関するガイダンスで示されている equivalence limits（Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug

Administrations. Guidance Document: Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs — Clinical Pharmacology Considerations. Jun 2022.）である 0.8～1.25 の範囲外であったものの，その程度はわずかであったことから，ボクロスポリンの薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響は小さいと考えられる。したがって，用法において食前，食後の制限を設ける必要はないと考えられる。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

初期の忍容性試験及び臨床薬理試験の大部分では，ボクロスポリンは体重あたりの投与量で投与した。なお，第 III 相無作為化試験（AURORA 1 試験）で検証された 1 日用量である 23.7 mg BID は当該試験で実薬投与を受けた LN 患者の体重の中央値に基づくと，0.37 mg/kg BID の用量に相当する。本申請では推奨用法・用量は 23.7 mg BID であり，eGFR に応じて用量を 15.8 又は 7.9 mg BID に減量する。

2.5.3.1　ボクロスポリンの吸収，分布，及び消失

2.5.3.1.1　吸収

ボクロスポリンは経口投与すると速やかに吸収され，T_{max} の中央値は 1.5 時間（範囲：1.00～2.50 時間）であった（2.7.2.3.2 参照）。

食事との併用がボクロスポリンの吸収に与える影響は小さいと考えられる（2.7.1.3.2 参照）。

健康被験者では，検討した用量範囲（0.25～1.5 mg/kg BID）の下限側で用量と曝露量との間に線形性からの逸脱が認められたが，PK への影響はわずかであった。曝露量は用量比例的な増加よりもわずかに高い増加となる範囲内（概ね 1:2 以下）であり，T_{max} 及び $t_{1/2}$ に影響はなかった。一方，LN 患者においては，構築した母集団 PK モデルにてバイオアベイラビリティ及び CL/F に対して用量は有意な共変量にならず，検討した用量範囲で非線形性は認められなかった。（2.7.2.3.6 参照）。

2.5.3.1.2　分布

ボクロスポリンは赤血球に広範に分配し，全血と血漿間の分配は温度に依存した。したがって，ボクロスポリン濃度を測定するマトリックスとしては，全血が望ましい。ボクロスポリンは血漿タンパク結合率が 96.97%と高い（2.7.2.3.3 参照）。

母集団 PK 解析の結果，V_{ss}/F（VC/F + VP/F として算出）は 2154 L であった（2.7.2.3.3, 2.7.2.3.14 参照）。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが中程度～高いと仮定すると，血管外分布が広範に及ぶような，大きな分布容積を示すと推定される。

乳汁移行性試験では，授乳中の健康な女性被験者を対象に，ボクロスポリンの乳汁中への移行量を検討した。ボクロスポリン 23.7 mg を単回経口投与したとき，投与後 48 時間までにボクロスポリンは平均で 0.00472 mg 乳汁中に移行した。

母乳のみで育てられた乳児が摂取する乳汁量を 150 又は 200 mL/kg/日と仮定した場合の相対的乳児薬物投与量の最高値は 1.41%であった（2.7.2.3.3 参照）。

2.5.3.1.3　代謝

ボクロスポリンは主に CYP3A4 による肝代謝により消失し，酸化代謝物を生成する。ボクロスポリンは，^{14}C-ボクロスポリンを単回投与したときの主要な循環血中構成成分である。主要代謝物（IM9）がヒト全血中に認められ，総曝露量の 16.7%を占めた（2.7.2.2.1.4(3)参照）。IM9 は，リンパ球増殖アッセイにおいて未変化体の約 8 分の 1 の効力しか示さなかったため，ボクロスポリンの薬理活性に寄与しないと考えられる（2.6.3.2 参照）。

ボクロスポリンの定常状態における最終相 $t_{1/2}$ は 24.9～36.5 時間，CL/F は 41.0～87.2 L/h であった（2.7.2.3.5，2.7.2.3.12 参照）。

2.5.3.1.4　排泄

^{14}C-ボクロスポリン 70 mg を単回経口投与したとき，投与 168 時間後までに投与放射能の 94.8%が回収され，糞中に 92.7%（未変化体 5%を含む），尿中に 2.11%（未変化体 0.25%を含む）が排泄された（2.7.2.2.1.4 参照）。

2.5.3.2　健康被験者及び対象患者集団における薬物動態

健康被験者及び LN 患者におけるボクロスポリンの PK を単回投与及び反復投与により検討した。日本人健康被験者を対象にボクロスポリンを 0.25 及び 0.5 mg/kg BID を経口投与したときの PK パラメータを表 2.5.3.2-1 に示す。

表 2.5.3.2-1　日本人健康被験者にボクロスポリンを BID 反復投与したときのボクロスポリンの主要 PK パラメータ

Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (h)	AUC_{0-24}[b] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.25	70.3±19.6	1.57 (1.08-2.13)	372±104	27.1±4.27
0.5	160±56.7	1.56 (1.08-4.07)	921±399	29.6±4.58

平均値 ± SD

[a] T_{max}：中央値及び範囲を示す。

[b] Day 13 の朝の空腹時単回経口投与後 24 時間の AUC

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 11＞

健康被験者に反復投与したとき，約 6 日間反復投与後に定常状態に到達し，これは推定 $t_{1/2}$ が約 30 時間であることと一致しており，時間依存的な PK の挙動を示さなかった。ボクロスポリン 23.7 mg BID 投与時の AUC_{0-12} に基づく累積係数は約 2 であった（2.7.2.3.7 参照）。

また，相対的バイオアベイラビリティ試験（ISA04-01 試験）及びマスバランス試験（LX211-05 試験）を除いて，健康被験者を対象とした試験ではいずれも体重に基づく投与量（mg/kg）で投与したが，LN 患者を対象とした試験では 23.7 又は 39.5 mg の固定用量を投与した。したがって，LN 患者と健康被験者との比較は，定常状態で得られた CL/F を用いて行った。なお，第 II 相試験（AURA-LV 試験）及び第 III 相試験（AURORA 1 試験）のデータを含む母集団 PK モデル解析に基づき，CL/F の推定値を求めた。健康被験者と LN 患者で CL/F に一貫した差は認められなかったことから，同用量を投与した時の曝露量（AUC）は同程度と考えられる（表 2.5.3.2-2 参照）。このことから，健康被験者で認められた内因性及び外因性要因の影響は，LN 患者にも適用可能であると考えられる。

表 2.5.3.2-2　　健康被験者と LN 患者における投与量別のボクロスポリンの見かけのクリアランスの平均値の比較

Study	Dose[a] (mg)	Dose (mg/kg)	N	CL/F[b] (L/h)
Healthy Subjects				
ISA03-12	16.7	0.25	9	79.8
AUR-VCS-2015-J01	17.1	0.25	8	57.3±15.5
ISA05-03	21.4	0.3	37	58.9
LX211-06	26.5	0.4	11	87.2
LX211-08	27.5	0.4	23	55.3
ISA07-07	30.1	0.4	22	52.9
LX211-07	30.8	0.4	20	70.9
ISA03-12	33.7	0.5	9	41.0
ISA07-09	34.4	0.4	6	57.7
AUR-VCS-2015-J01	35.2	0.5	8	55.1±20.8
ISA05-03	35.7	0.5	36	42.5
Patients				
Population PK	23.7 or 39.5			41.2 (45)

[a] 健康被験者については，平均体重に基づいて計算された実際の投与量（BID の 1 回投与量）を示した。
[b] CL/F の個別値が報告されていない試験の場合，平均 AUC_{0-12} に基づいて計算された CL/F を示した。CL/F の個別値が存在する場合，平均値 ± SD で示すが，母集団 PK 解析では推定値の母集団平均（%CV）を示した。
＜表 2.7.2.3.12-1＞

健康被験者にボクロスポリン 0.25～1.5 mg/kg BID を反復経口投与したとき，C_{max} 及び AUC_{0-12} の個体間変動（%CV）は，それぞれ約 21%～53%及び 34%～48%であった。LN 患者でも同様の PK パラメータの個体間変動が認められた。母集団 PK 解析の結果，CL/F 及び VC/F の個体間変動はそれぞれ 45%及び 158%であった。認められた変動は，CYP3A4 基質の PK の個体間変動と一致していた。個体内変動は個体間変動よりも小さく，C_{max} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ約 16%及び 14%と推定された（2.7.2.3.8 参照）。

2.5.3.3　内因性要因（特定の患者集団における薬物動態）

健康被験者と LN 患者との間で PK に意味のある差はないと考えられるため，健康被験者で認められた内因性要因の影響は，LN 患者にも適用可能であると考えられる。

2.5.3.3.1　腎機能障害

LN 患者の臨床試験では，eGFR により腎機能をモニタリングし，治験実施計画書で規定された用量調節ガイダンスに基づいて用量を調節した。組入れられた被験者は，ベースラインの eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 より高かった。

腎臓は，ボクロスポリンのマイナーな消失経路である。単回及び反復投与したときの C_{max} 及び AUC は，腎機能正常者（CL_{cr} 90 mL/min 以上）と比較して，軽度（CL_{cr} 60～89 mL/min）及び中等度（CL_{cr} 30～59 mL/min）の腎機能障害者では同程度であった。高度腎機能障害者（CL_{cr} 30 mL/min 未満）にボクロスポリン 0.4 mg/kg を単回投与したとき，C_{max} 及び AUC は腎機能正常者と比較して，それぞれ 1.46 倍及び 1.74 倍に増加した（図 2.5.3.3.7-1 参照）。したがっ

て，高度腎機能障害者では，ボクロスポリンを 15.8 mg BID に減量することが推奨される。ボクロスポリンでは ESRD 患者を対象とした試験は実施していない（2.7.2.3.9.5 参照）。

2.5.3.3.2　肝機能障害

ボクロスポリンは主に肝臓で代謝されて消失する。軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者にボクロスポリンを投与したとき，ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC は，肝機能正常者と比較して，それぞれ約 1.5 倍及び 2 倍に増加した（図 2.5.3.3.7-1，2.7.2.2.2.2 参照）。軽度又は中等度の肝機能障害者に対する推奨用法・用量は 15.8 mg BID である。ボクロスポリンでは，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者を対象とした試験は実施しておらず，重度肝機能障害者への投与は推奨されない（2.7.2.3.9.6 参照）。

2.5.3.3.3　高齢者

第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いた母集団最終モデルにおいて，年齢はいずれのモデルパラメータにも影響しなかった。したがって，得られた年齢範囲（18～66 歳）において年齢はボクロスポリンの曝露量に影響を及ぼさないと考えられる。ただし，高齢者（65 歳以上）のデータは限られていることに留意する（2.7.2.3.9.1 参照）。

2.5.3.3.4　性別

第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いて母集団 PK 解析を実施し，ボクロスポリンの PK に及ぼす性別の影響を検討した（資料番号 5.3.3.5-01 参照）。男性被験者は少なく（11%），潜在的な影響を予測する検出力が低下していた。母集団 PK 最終モデルにおいて，性別は共変量として組込まれなかった。しかし，個々の予測 $AUC_{0\text{-}12}$ に基づくと，女性被験者と比較して男性被験者の曝露量は平均 17%低かった。$AUC_{0\text{-}12}$ のこの減少の臨床的意義は限定的であると考えられるため，男性被験者に対する用量調節は不要である（2.7.2.3.9.2 参照）。

2.5.3.3.5　人種

第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いた母集団 PK 解析において，ボクロスポリンの PK に及ぼす人種の影響を検討した。ボクロスポリン投与被験者 312 例の内訳は，37.5%が白人，9.3%が黒人（混血型を含む），43.0%がアジア人（インド亜大陸 13.5%，アジア人その他 29.5%），10.3%がその他の人種であった。

アジア人と非アジア人は，経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの有意な共変量であり，母集団 PK 最終モデルに組込んだ。アジア人被験者の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは，非アジア人被験者と比較して 26%高く，アジア人被験者における個々の予測 $AUC_{0\text{-}12}$ は，非アジア人被験者と比較して 22%高かった（図 2.5.3.3.7-1 参照）。この $AUC_{0\text{-}12}$ 増加の臨床的意義は限定的であると考えられるため，アジア人被験者に対する用量調節は不要である。

個々の予測 $AUC_{0\text{-}12}$ に基づくと，黒人被験者の曝露量は非黒人被験者と比較して 18%低かった（図 2.5.3.3.7-1 参照）。黒人被験者は全体の 9.3%を占めていたが，潜在的な影響を予測する検出力が低かったため，母集団 PK 最終モデルでは，黒人か非黒人かは共変量として組込まなかっ

た。この AUC_{0-12} 減少の臨床的意義は限定的であると考えられるため，黒人被験者に対する用量調節は不要である。

日本人健康被験者を対象とした試験及び非日本人健康被験者を対象とした試験での PK の比較では，1.0 及び 1.5 mg/kg 群では日本人被験者と比較して非日本人被験者の曝露量は約 1.5 倍高かったが，臨床用量付近である 0.25 及び 0.5 mg/kg 群での曝露量は同程度であった。

第 III 相試験（AURORA 1 試験）のデータを用いた追加 PK 解析において，日本人 LN 患者と非日本人 LN 患者でボクロスポリンのトラフ濃度（投与前値）及び投与 2 時間後の全血中濃度に明らかな違いは認められなかった（2.7.2.3.17 参照）。

以上の結果から，LN 患者における治療用量では，人種によるボクロスポリンの AUC_{0-12} の変化に対する臨床的意義は限定的であるため，人種に応じた用量調節は不要である（2.7.2.3.9.3 参照）。

2.5.3.3.6　　体重

第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いた母集団 PK 解析を実施し，ボクロスポリンの PK に及ぼす体重の影響を検討した（資料番号 5.3.3.5-01 参照）。ベースラインの体重は 37～133 kg であった。これらの試験では固定用量で投与していたが，体重はボクロスポリンの PK に影響を及ぼさなかった。このことは，体重が中央値を下回った被験者と上回った被験者の曝露量を比較したフォレストプロットにより判定した（図 2.5.3.3.7-1 参照）。体重は曝露量に重要な影響を及ぼさないと考えられる（2.7.2.3.9.4 参照）。

2.5.3.3.7　　内因性要因の影響のまとめ

LN 患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験のプール PK データを用いた母集団 PK 解析では，ボクロスポリンの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティに対する統計学的に有意な共変量としてアジア人が特定された。性別，体重，年齢，血清アルブミン，総ビリルビン，及び eGFR を含むその他の被験者背景因子は，母集団 PK モデルの PK パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさなさなかった。その他肝機能，腎機能障害者の臨床薬理試験結果を含めて図 2.5.3.3.7-1 に示した（2.7.2.3.14 参照）。

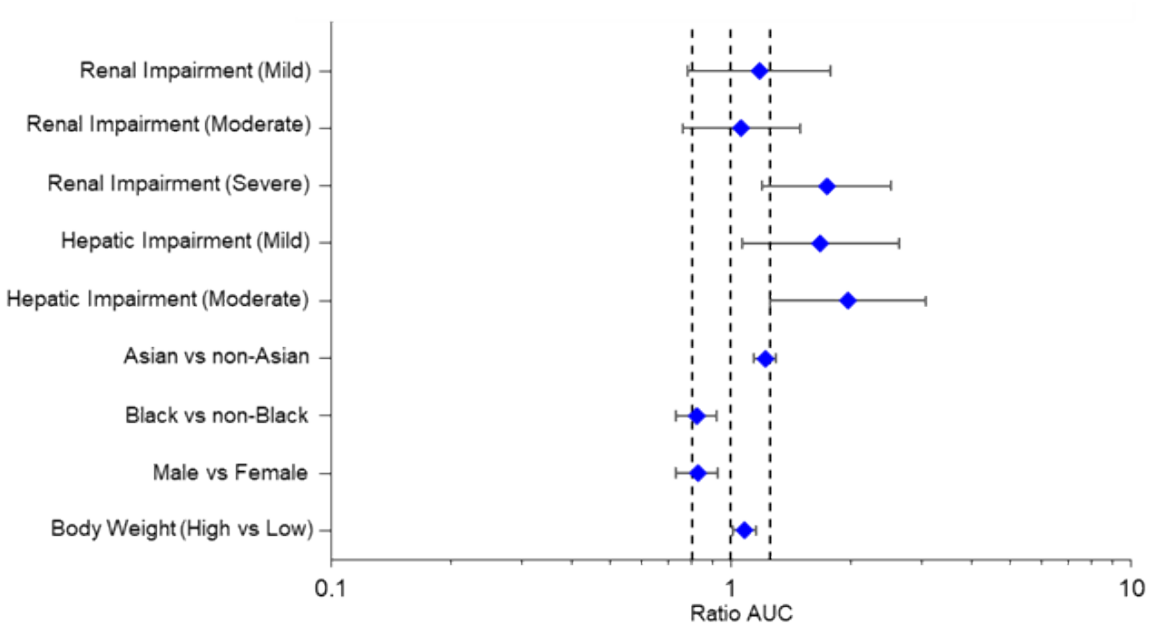


図 2.5.3.3.7-1　　ボクロスポリンの曝露量（AUC）に対する内因性要因の影響

AUC の幾何平均比及び 90% CI を示す。
縦点線は AUC の幾何平均比 0.8，1，及び 1.25 を表す（生物学的同等性の許容範囲は 0.8～1.25）。
非アジア人に対するアジア人，非黒人に対する黒人，女性に対する男性，体重の低値に対する高値の AUC 比は，LN を有する被験者における母集団 PK モデルにより予測された個々の $AUC_{0\text{-}12}$ に基づき 1 万回復元抽出を繰返して得られた $AUC_{0\text{-}12}$ を用いて算出した。アジア人のみを有意な共変量として母集団 PK 最終モデルに組込んだ。体重については，母集団 PK データセットの被験者の体重の中央値で層別した。腎機能障害及び肝機能障害については実際の臨床試験の結果から得られた $AUC_{0\text{-}12}$ を記載した。
Cockcroft-Gault 式で測定した CL_{cr} に基づく Renal impairment：Mild：CL_{cr} 60～89 mL/min，Moderate：CL_{cr} 30～59 mL/min，Severe：CL_{cr} 30 mL/min 未満。
Child-Pugh 分類に基づく Hepatic impairment：Mild：Child-Pugh 分類 A，Moderate：Child-Pugh 分類 B。
＜資料番号 5.3.3.3-02，5.3.3.3-03，5.3.3.5-01＞

2.5.3.4　　外因性要因（DDI 試験）

2.5.3.4.1　　他剤がボクロスポリンに与える影響

ボクロスポリンは主に CYP3A4 により代謝されて消失する。*In vitro* では，ボクロスポリンは P-gp の基質であり，BCRP，OATP1B1，又は OATP1B3 の基質ではないと考えられる。

ボクロスポリンは CYP3A4 の基質である。ボクロスポリンを反復投与時の PK に対する CYP3A4 の強い阻害薬［ケトコナゾール（本邦では経口薬は未承認）］及び中程度の阻害薬（ベラパミル）の併用の影響を別々の試験（LX211-06 試験及び LX211-07 試験）で検討した。ケトコナゾール及びベラパミルは P-gp の阻害薬でもあるため，PBPK モデルを用いて，観測された相互作用に対する CYP3A4 及び P-gp の相対的寄与を検討した（資料番号 5.3.3.5-02 参照）。その結果，これらの阻害作用は主に CYP3A4 阻害に起因するものであり，P-gp の阻害作用はわずかであった（2.7.2.3.15 参照）。したがって，ボクロスポリンと P-gp 阻害薬との間に臨床的に意味のある DDI は生じないと考えられ，ボクロスポリンを P-gp 阻害薬と併用する場合の用量調節は不要であると考える。

ボクロスポリンと強い CYP3A4 阻害薬との併用は禁忌である。ボクロスポリン単独投与と比較して，強い CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール併用下で，ボクロスポリンの曝露量は 18.55 倍に増加した。ボクロスポリンを中程度の CYP3A4 阻害薬と併用すると，ボクロスポリンの曝露量が 3 倍に増加するため，朝に 15.8 mg，夕方に 7.9 mg への減量が推奨される。ボクロスポリンを弱い CYP3A4 阻害薬と併用する場合，用量調節は不要である。弱い CYP3A4 阻害薬はボクロスポリンの曝露量をわずかに増加させるが（最大 1.25 倍），その影響は臨床的に重要ではないと考えられる（図 2.5.3.4.1-1，2.7.2.3.10.1 参照）。

CYP3A4 誘導薬と併用するとボクロスポリンの有効性が低下する可能性があるため，強い及び中程度の CYP3A4 誘導薬をボクロスポリンと併用することは推奨されない。リファンピシンの反復投与とボクロスポリンの単回投与を併用したとき，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 0.13 倍に減少した（図 2.5.3.4.1-1，2.7.2.3.10.1 参照）。反復投与条件では，リファンピシンは CYP3A4 及び P-gp/BCRP の強い誘導薬であり，OATP1B1/3 の阻害薬でもある。しかし，CYP3A4 阻害薬を用いた臨床試験の結果及び PBPK モデル解析による裏付けから，ボクロスポリンを単回投与したときの PK に対するリファンピシン反復投与の影響は CYP3A4 誘導に起因すると考えられる。中程度の CYP3A4 誘導薬であるエファビレンツと併用したとき，ボクロスポリンの曝露量は 70%減少すると予測された（図 2.5.3.4.1-1，2.7.2.3.10.1 参照）。

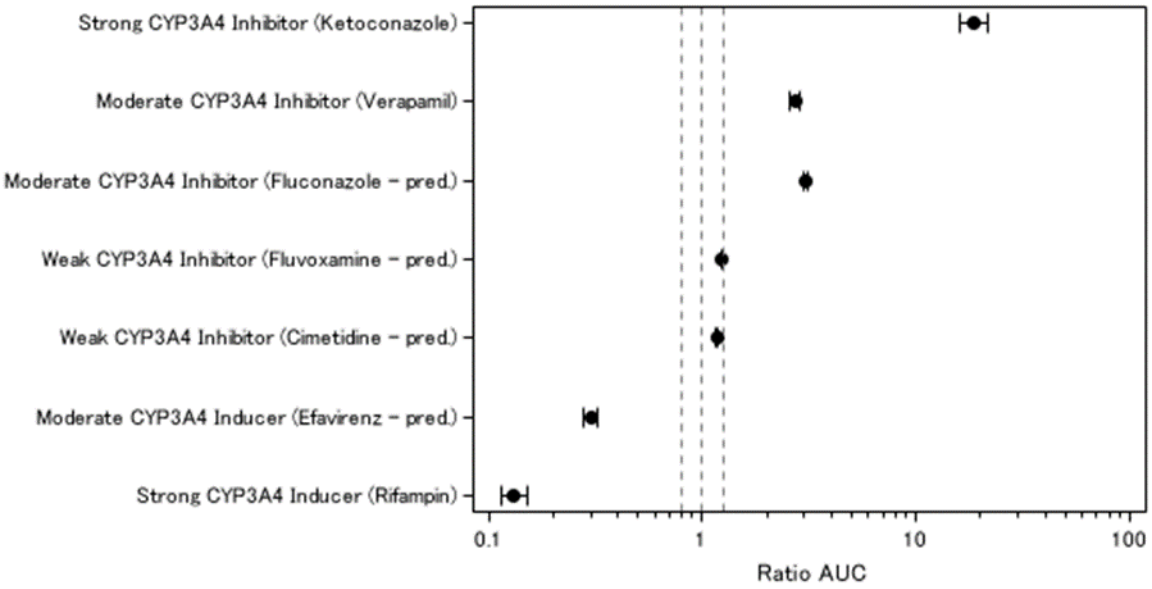


図 2.5.3.4.1-1　　ボクロスポリンの曝露量（AUC）に及ぼす外因性要因の影響

AUC の幾何平均比及び 90% CI で示す。
縦点線は AUC の幾何平均比 0.8，1，及び 1.25 を表す（生物学的同等性の許容範囲は 0.8～1.25）。
Pred. = PBPK モデルに基づく予測値。
＜資料番号 5.3.3.4-03，資料番号 5.3.3.4-04，資料番号 5.3.3.4-06，資料番号 5.3.3.5-02＞

2.5.3.4.2　　ボクロスポリンが他剤に与える影響

In vitro 試験では，ボクロスポリンは CYP3A4 基質であるミダゾラムの代謝阻害薬となる可能性が示唆されたが，健康被験者にミダゾラム（CYP3A4 の相互作用を受けやすい基質）の単回投与とボクロスポリン 0.4 mg/kg BID を併用しても，ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 0.89 倍及び 1.02 倍であり，顕著な影響は認められなかった（2.7.2.3.10.2 参照）。

In vitro 試験では，臨床用量の範囲内の濃度でボクロスポリンは CYP3A4，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，及び CYP2C19 を誘導しなかった。同様に，ボクロスポリンは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，及び CYP2D6 に対し，臨床上阻害作用を示さないと考えられる（2.7.2.1.1.4，2.7.2.3.10 参照）。

ボクロスポリンは弱い P-gp 阻害薬である。ボクロスポリンとジゴキシンの反復投与を併用すると，ジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ がそれぞれ 1.51 倍及び 1.25 倍に増加した（2.7.2.2.3.2(2)参照）。ジゴキシンは治療域が狭いとされていることから，ジゴキシンと併用する際は注意が必要である。臨床的に示され，ジゴキシン製品の添付文書に記載されているように，ジゴキシンの適切なモニタリングが推奨される。

ボクロスポリンは OATP1B1/3 の阻害剤である。ボクロスポリン 23.7 mg BID とシンバスタチン 40 mg 単回投与との併用により，OATP1B1/3 基質であるシンバスタチン酸（活性代謝物）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 3.10 倍及び 1.84 倍に増加した（2.7.2.2.3.2(4)参照）。このような OATP1B1/3 基質（すなわちスタチン）の曝露量の増加は臨床上問題となるものではなく，LN 患者試験におけるボクロスポリンの安全性の解析では，スタチンを投与されたボクロスポリン群とスタチンを投与されたプラセボ群との間に AE プロファイルに差は認められなかった（2.7.4.5.3.1(5)参照）。しかし，曝露量が増加することから，ボクロスポリンと併用する場合は，OATP1B1/3 基質の副作用のモニタリングが推奨される。

ボクロスポリン 23.7 mg BID とシンバスタチン 40 mg 単回投与との併用により，シンバスタチン（BCRP 基質）の C_{max} は 1.60 倍増加し，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 0.94 倍でシンバスタチン 40 mg 単独投与時と同程度であった（2.7.2.2.3.2(4)参照）。

ボクロスポリンは腎臓のトランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，及び MATE2-K の阻害薬ではなかった（2.7.2.3.10.2 参照）。

主要な試験（AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験）では，MMF を基礎治療としてボクロスポリンが投与された。臨床 DDI 試験（AUR-VCS-20[redacted]-01 試験）では，MMF 1 g BID とボクロスポリン 23.7 mg BID を併用しても，MMF 単独投与時と比較して活性代謝物であるミコフェノール酸（MPA）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ はそれぞれ 0.94 倍及び 1.09 倍であり，同程度であった。主要不活性代謝物である MPAG の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は，それぞれ 12%及び 27%増加した（2.7.2.2.3.2(3)参照）。

2.5.3.5　　薬力学

2.5.3.5.1　　カルシニューリン阻害に及ぼすボクロスポリンの影響

ボクロスポリンはカルシニューリンを直接的かつ用量依存的に阻害する。ボクロスポリン濃度とカルシニューリン阻害作用との間に強い相関が認められた。E_{max} はボクロスポリンの C_{max} と

相関しており，最高薬物濃度と最大カルシニューリン阻害作用との間には，ラグタイムがほとんど又は全くなかった。ボクロスポリンのカルシニューリン阻害作用は，E_{max} モデルに当てはまり，最高用量 1.0 mg/kg BID まで用量依存的な増加を示すと考えられる。これはイムノフィリン結合部位の飽和によるものと考えられる。健康被験者では，E_{max} モデルに基づき，ボクロスポリンの EC_{50} 値は Day 1 で 83.9 ± 9.9 ng/mL，Day 13 で 63.5 ± 8.3 ng/mL であった。ボクロスポリン 23.7 mg BID 投与時のカルシニューリン阻害率は，C_{trough} で 15.7%，C_{max} で 58.1%と算出され，C_{avg} における平均阻害率は 30.6%であった（2.7.2.3.13.2 参照）。*In vitro* 試験（ISA02-06 試験，ISA00-05 試験）において，ボクロスポリンは他の CNI と比較して強力であることが示されている（2.6.2.2.1 参照）。

2.5.3.5.2　ボクロスポリンの QT 間隔に及ぼす影響

ボクロスポリン 0.3，0.5，及び 1.5 mg/kg BID の反復投与が QTc 間隔に及ぼす影響を，健康被験者 31 例を対象とした無作為化，プラセボ及び実薬（モキシフロキサシン 400 mg）対照，クロスオーバー試験で検討した（ISA05-03 試験）。ボクロスポリン 0.3 及び 0.5 mg/kg 群（LN 治療量範囲）では，QTcF のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の最大値は，それぞれ 0.8 msec（95% CI の上限 4.7 msec），2.4 msec（95% CI の上限 6.2 msec）であった。治療用量を超える 1.5 mg/kg BID では，ΔΔQTcF の最大値は 2.8 msec（95% CI 上限 6.9 msec）であった。また，QTc 間隔に対するボクロスポリン 0.5，1.5，3.0 及び 4.5 mg/kg BID の単回投与の影響を，健康成人 240 例を対象としたプラセボ及び実薬（モキシフロキサシン 400 mg）対照，並行群間試験（ISA03-11 試験）で検討した。0.5 mg/kg を単回投与したときの ΔΔQTcF の最大値は 6.4 msec（95% CI の上限 11.6 msec）であった。

LN 患者を対象にボクロスポリン 23.7 又は 39.5 mg BID を投与した第 II 相試験（AURA-LV 試験）では，広範な ECG モニタリングを実施した。QTcF のベースラインからの変化量をプラセボで補正した回帰分析では，わずかな負の傾き（−0.065344 msec/ng/mL）が示され，傾き 0 と統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.1042）。ボクロスポリン 23.7 及び 39.5 mg BID を投与時の C_{max} における QTcF のベースラインからの変化量をプラセボで補正した推定変化量は，それぞれ−5.52 及び−8.63 msec であり，両側 90% CI の上限はそれぞれ 1.94 及び 1.51 msec であった。ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。QTcF の平均値のわずかな増加がボクロスポリン群及びプラセボ群の両方で認められ，投与群間で意味のある差は認められなかった（2.7.2.3.13.1 参照）。また，AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験からも，データに基づく全般的評価により，ボクロスポリン投与と関連した再分極異常の可能性がある，意味のあるシグナルはないと結論付けられた。これらの結果から，不整脈のリスクは全般的に低いと考えられる。

2.5.3.6　曝露－反応評価

健康被験者を対象に，ボクロスポリン 1.5 mg/kg BID までの忍容性を検討した（ISA03-12 試験，ISA05-03 試験，AUR-VCS-2015-J01 試験）。安全性を評価した結果，ボクロスポリンの忍容性は概ね良好であり，特に低用量（0.25，0.50，及び 1.0 mg/kg BID）を投与した被験者で良好であった。また，1.5 mg/kg BID 群の被験者で AE の発現頻度が最も高かった。臨床検査パラメー

タ，バイタルサイン，及び ECG に用量間で臨床的に重要な差は認められなかった。しかし，心拍数低下，血圧上昇，血中カリウム増加，血中マグネシウム減少，及びタンパク尿の AE は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群（主に 1.5 mg/kg 群）で高い頻度で認められた。血清マグネシウム濃度は，全般的にプラセボ群と比較してボクロスポリン群でベースラインからの低下が大きく，特に最高用量群（1.5 mg/kg BID）で顕著であった。しかし，これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられる。以上より，1.5 mg/kg BID は忍容性の上限に相当すると考えられる（2.7.2.3.16 参照）。

LN 患者に対する治療用法・用量は 23.7 mg BID（AURORA 1 試験で実薬を投与された被験者の体重の中央値に基づき 0.37 mg/kg BID）であり，これは，忍容性の上限と考えられる 1.5 mg/kg BID の約 4 分の 1 の用量である。

LN 患者におけるボクロスポリンの安全性は，AURORA 1 試験では 23.7 mg BID を 52 週間投与し，AURA-LV 試験では 23.7 及び 39.5 mg BID を 48 週間投与して検討されている。両試験とも，eGFR の減少及び血圧上昇を管理するために用量調節（減量又は中断）が実施された。AURA-LV 試験では，eGFR の値にかかわらず用量調節がベースラインからの eGFR の減少率に基づいて実施されたのに対し，AURORA 1 試験では，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 を下回った被験者に対してのみ用量調節が実施された。添付文書案に記載している使用上の注意の用量調節ガイダンスは，AURORA 1 試験の推奨事項と一致している。

AURA-LV 試験の安全性プロファイルを精査した結果，ボクロスポリン 39.5 mg BID では追加の安全性所見は認められず，この用量は LN の推奨用法・用量 23.7 mg BID と比較して 1.67 倍高い。

eGFR の減少がボクロスポリン曝露量の増加と関連しているかどうかを検討するため，母集団 PK モデルを用いて LN 患者で eGFR に関連した用量調節前の曝露量を推定した。23.7 及び 39.5 mg BID（AURA-LV 試験のみ）の両用法・用量について，治験実施計画書で規定された用量調節ガイダンスに従ってシミュレーションした PK パラメータを eGFR カテゴリー（60 mL/min/1.73 m^2 以上又は 60 mL/min/1.73 m^2 未満で，ベースラインからの低下が 20%以下，20%超～30%未満，又は 30%以上）別に要約した。その結果，eGFR に関連した用量調節基準を満たした被験者と，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者では，いずれの用法・用量においても，シミュレーションされた曝露量パラメータの C_{max}，C_{trough}，及び AUC_{0-12} に顕著な差は認められなかった（表 2.7.2.3.16-1 参照）。用量調節基準を満たす eGFR の減少が認められた被験者におけるボクロスポリンの曝露量は，用量調節基準を満たさない被験者の曝露量の範囲内であった。このことは，eGFR の減少は曝露量の増加によるものではないことを示唆しており，39.5 mg BID という高用量で投与しても eGFR の減少率が大きくならなかったことからも裏付けられる。

以上のことを考慮すると，薬物血中濃度モニタリングは eGFR の減少を予測する上で有用ではないと考えられる。上記に示した eGFR をモニタリングして用量調節を行うことは，ボクロスポリンを投与された LN 患者における eGFR 減少のリスクを管理する信頼性が高く簡便な方法である。

さらに，AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験における有効性を，曝露量（AUC_{0-12}）の四分位

群で分析した。1 年時点の CEC の判定に基づく腎奏効とプログラムに基づく腎部分奏効のプラセボに対するオッズ比（OR）を，曝露量の四分位群（23.7 mg BID 群のみ）で評価した。なお，投与間隔における平均曝露量は，母集団 PK 最終モデルに基づいて推定した。23.7 mg BID 群では，AUC と奏効率の間に相関は認められなかった（図 2.7.2.3.16-1 参照）。

以上のことから，ボクロスポリンを治療用量である 23.7 mg BID の少なくとも 1.67 倍の用量（及び関連する曝露）まで安全に使用できることが支持された。しかし，現時点で得られているデータに基づくと，他の既知の CNI の長期投与後に認められるような腎毒性の増加と，血管障害の発現頻度の上昇が，ボクロスポリンで認められる可能性は否定できない。したがって，LN 患者にボクロスポリンを投与する場合は，eGFR モニタリングを行い，eGFR の減少に基づいて用量調節を行い，血圧上昇についても管理する必要がある。このことは，添付文書案にも反映されている（1.8 参照）。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　試験デザイン及び方法

2.5.4.1.1　診断基準

LN 患者を対象としたボクロスポリンの 4 試験ではいずれも，国際的に認められた ACR[13,14] で定義された SLE の診断基準に基づき，被験者を組入れた。被験者の条件として，スクリーニング時の腎の組織分類が Class III，IV-S，IV-G（単独又は Class V との複合）又は Class V の LN であり，Class III/IV では尿タンパク/クレアチニン比（UPCR）が 1.5 mg/mg 以上，又は Class V では UPCR が 2.0 mg/mg 以上であることとした。この分類は ISN/RPS により定義された基準に基づき，全身性エリテマトーデス診療ガイドライン（2019 年）に準拠したものであり，Class III，IV 又は V の患者に対しては免疫抑制療法が必要とされている[6,17]。UPCR の最低要件により，十分に重症度の高い LN 患者のみが登録された。スクリーニング前の腎生検の実施期間は，AURA-LV 試験での 6 ヵ月を AURORA 1 試験では 2 年に延長した。AURORA 1 試験では，スクリーニング前 6 ヵ月～2 年の間に生検を受けた被験者は，過去 6 ヵ月以内に UPCR が 50%以上増加していることを条件に加え，活動性 LN であることを担保することで，この期間延長の実施を可能とした。また，スクリーニングの 6 ヵ月よりも前に生検を受けた被験者のデータは，医学モニターがレビューし，全身性免疫抑制療法の適格性を確認した。AURORA 1 試験において，スクリーニングの 6 ヵ月よりも前に生検を受けた被験者は 39 例（11%）であった。このうち大半はスクリーニング前 6～12 ヵ月に生検を受けており，スクリーニングの 12 ヵ月以上前に生検を受けた被験者は 12 例（3%）であった。スクリーニングの 6 ヵ月よりも前に実施した生検の時期は，投与群間で同程度（6 ヵ月超～12 ヵ月：ボクロスポリン群 13 例及びプラセボ群 14 例，12 ヵ月超：ボクロスポリン群 5 例及びプラセボ群 7 例）であった。被験者数が少ないことを考慮すると，試験間でのこの差の影響は重要ではないと考えられる。

2.5.4.1.2　治療期間

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験における 1 年間の治療期間は，LN 患者を対象とした他の試験に準拠している。AURA-LV 試験における主要評価項目の評価時期（6 ヵ月）は，6 ヵ月時点での腎奏効から疾患のアウトカムを予測できるという研究報告[35]に基づいて，当初，選択した。EMA 及び FDA との協議を経て，ボクロスポリンの持続的な効果の推定が可能となるよう，AURORA 1 試験における主要評価項目の評価時期は 1 年と設定した。

24 ヵ月間継続投与試験である AURORA 2 試験は，プラセボを対照とした二重盲検下でのボクロスポリンの長期投与時の安全性及び有効性を評価するために実施した。

2.5.4.1.3　LN 治験における基礎治療

LN に対する一般的な治療に沿って，ボクロスポリンを MMF 及びグルココルチコイドと併用投与した[17]。

使用した MMF の投与量は 2 g/日で，必要に応じて 3 g/日まで増量可能とした。また，被験者に mPSL（正確な投与量及び投与時期は，被験者の前治療及び臨床状態に依存したが，総投与量

1 g，又は体重 45 kg 未満の被験者では 0.5 g を超えないこととした）を IV 投与後，プレドニゾンを 1 日用量 25 mg（体重 45 kg 未満の被験者では 20 mg）を経口投与した。その後，治験実施計画書に規定されたスケジュールに従って，16 週間にわたり 2.5 mg まで漸減した。

LN 患者，患者支援団体，医師などからは，LN の基礎治療に関して，より穏やかに免疫抑制剤を使用する傾向があるとの見解が得られている。これは，有効性にはグルココルチコイドは高用量を必要としないという新たなエビデンス及びグルココルチコイドの投与によって生じる長期的な損傷のリスクという 2 つの要因からもたらされている。

いくつかの研究では，LN 患者に低用量のグルココルチコイドを投与することに成功している。主要な研究の 1 つである MYLUPUS 試験では，2 種類のグルココルチコイドのレジメン（標準投与及び減量投与）を比較している。LN 患者を MMF + プレドニゾンの標準投与（1 mg/kg，24 週目までに 5～10 mg/日に減量）又は MMF + プレドニゾンの減量投与（0.5 mg/kg，24 週目までに 2.5～5.0 mg/日に減量）に無作為に割付けた結果，有効性に有意な差は認められなかった。24 週時に完全寛解した被験者の割合は，両群で同程度（標準投与群 19.0%，減量投与群 20.5%）であったが，感染症の発現割合は，減量投与群（35.9%）と比較して標準投与群（57.1%）で高かった [36]。

同様に，LN 患者を対象とした臨床試験で，MMF とグルココルチコイドを併用したオビヌツズマブの有効性が検討された。グルココルチコイドの開始用量を 0.5 mg/kg（約 35 mg/日に相当）とし，12 週目までに 7.5 mg/日に漸減した。本試験での完全奏効率（奏効率は使用した奏効の定義による）は，プラセボ ＋MMF では 23%～26%であったのに対し，オビヌツズマブ ＋MMF では 35%～40%であった [37]。

この結果は，ALMS 試験及び AURA-LV 試験に組入れられた 63 対の被験者のデータをレトロスペクティブに傾向分析した結果から裏付けられ，すべての被験者で高用量のグルココルチコイドの投与は必要なかった可能性が示された [38]。高用量のグルココルチコイドを投与した ALMS 試験の被験者とマッチするグルココルチコイドを速やかに漸減して低用量で投与した AURA-LV 試験の被験者を比較した結果，両群の奏効率，寛解率，部分寛解率に臨床的に意義のある差は認められなかった。

グルココルチコイドの長期投与で報告されている重篤な感染症及び重大な臓器毒性のリスク及びグルココルチコイドを 50%減量し有効性に影響しないという公表されたエビデンスを考慮すると，本邦のガイドラインに記載されるとおり，疾患のコントロールに必要な最小限の用量で投与する目的で，より低用量での有効性を探索することは妥当である。

LN に関する本邦のガイドライン [17] 及び EULAR/ERA-EDTA ガイドライン 2019 年版に従い，被験者はヒドロキシクロロキンなどの抗マラリア薬，及び必要に応じて，スタチン，ARB，及び/又は ACE 阻害薬の服用も認められた。LN 統合集団の約半数は，抗マラリア薬を使用し，約 4 分の 1 はスタチンを使用していた（2.7.4.1.2.1(3)参照）。ARB 及び ACE 阻害薬はタンパク尿に影響を及ぼす可能性があることから，これらの薬剤の投与量は，試験開始前 4 週間から試験期間を通して維持することとした。試験期間中にこれらの薬剤の投与を開始及び/又は増量した被験者の割合は，LN 統合集団では，ボクロスポリン群及びプラセボ群で同程度（それぞれ 13.9%及び 16.2%）であり，ARB 及び ACE 阻害薬は UPCR の結果の解釈に影響を及ぼさないことが示唆さ

れた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T25CM.1.1.10.4 参照）。

2.5.4.1.4　　ボクロスポリンの用量の選択

先行する臨床試験に用いたボクロスポリン濃度の母集団 PK 解析（LN 被験者以外に，健康被験者，腎機能障害被験者，肝機能障害被験者，腎移植被験者及び尋常性乾癬被験者を含む）の結果，体重はボクロスポリンの PK に重要な影響を及ぼさないことが示された。したがって，AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験では，治療薬物モニタリングを用いずに，固定用量でボクロスポリンを投与した。

LN 患者を対象とした臨床プログラムで使用されたボクロスポリンの投与量は，健康被験者及びその他の自己免疫疾患の患者（腎移植，尋常性乾癬，非感染性ぶどう膜炎）でのボクロスポリンの投与経験に基づき，0.2～0.8 mg/kg BID の範囲とした。尋常性乾癬患者を対象とした用量設定試験（ISA04-03 試験）では，0.3 及び 0.4 mg/kg で有効性が認められたが，最低用量（0.2 mg/kg）ではプラセボとの差は認められなかった。これらの結果から，LN 患者を対象とした試験では，最低用量として 23.7 mg BID を選択した。この用量は，ISA04-03 試験での最小有効用量範囲である 0.3～0.4 mg/kg の用量範囲に相当する。AURA-LV 試験では，より高用量の 39.5 mg BID についても検討した。

AURA-LV 試験では，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群において，6 ヵ月時点及び 1 年時点で完全寛解が認められ，プラセボと比較して，統計学的に有意であり，臨床的に意義のあるボクロスポリンのベネフィットが示された。より高用量のボクロスポリン 39.5 mg BID 群では，プラセボ群と比較して 6 ヵ月時点では統計学的有意差は認められなかったが，1 年時点では有意差が認められた（表 2.7.3.2.3-1 参照）。

持続的完全寛解までの時間及び持続的早期完全寛解までの時間の解析では，いずれもボクロスポリン 39.5 mg BID 群と比較して，23.7 mg BID 群で統計学的に有意に早く，ベネフィットが示された。しかし，その他の評価項目では，ボクロスポリンの 2 用量の投与群間に統計学的な有意差は認められず（資料番号 5.3.5.1-01 参照），データ全体の検討から，23.7 mg BID が AURA-LV 試験でのボクロスポリンの最小有効用量であると結論付けた。その結果，第 III 相試験である AURORA 1 試験では，23.7 mg BID の 1 用量のみを選択した。

2.5.4.1.5　　有効性の主要評価項目

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験における有効性の主要評価項目は，腎奏効とした。両試験とも 6 ヵ月時点及び 1 年時点の両時点に腎奏効を評価し，主要評価時点は AURORA 1 試験では 1 年時点，AURA-LV 試験では 6 ヵ月時点とした。なお，AURA-LV 試験では，腎奏効として「完全寛解（complete remission）」という用語を用いているが，両試験の定義は類似しており，臨床的に大きな相違はない。

以下の基準をすべて満たした被験者を腎奏効と定義した。

- UPCR が 0.5 mg/mg 以下
- eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上であるか，又は eGFR のベースラインからの 20%を超える（AURA-LV 試験では 20%以上）低下が確認されない。

  注：腎奏効が不適格となるには，被験者が eGFR の測定値の 2 つの条件（eGFR が

60 mL/min/1.73 m^2 未満かつベースラインからの 20%を超える低下を確認）を満たさず，eGFR に影響を与える治療又は疾患に関連する有害事象を有する場合とした。

- LN のための救済薬投与を受けていない。
- 腎奏効評価前 8 週間に投与されたプレドニゾン量が 3 日間以上連続，又は合計 7 日以上（AURA-LV 試験では，連続 3 日間超/合計 7 日超）で 10 mg/日を超えていない。

最終評価を受ける前に試験を中止した被験者は，非奏効例と定義した。

AURORA 1 試験では，腎奏効の判定は盲検下で，独立委員会である CEC が行った。一方，AURA-LV 試験では，収集したデータに基づきプログラムのみで判定した。AURORA 1 試験において腎奏効のデータ判定を CEC が行うことは，治験実施計画書の最終化前の FDA からのフィードバックに基づいたものである。統合解析では，CEC は盲検下で AURA-LV 試験のデータをレトロスペクティブに判定した。

主要評価項目は，タンパク尿とともに，UPCR の反応が治験薬以外の薬剤と関連する要因（例：救済薬の投与）による可能性がある被験者，又は eGFR 測定に基づく腎機能により「奏効」の評価が否定される被験者（例：UPCR レベルが奏効基準に合致しているが，腎機能が大幅に低下しており，腎奏効とはみなせない被験者）を除外する方法を含めたその他の方法に基づいた。LN 患者を対象とした臨床プログラムでは，主要パラメータは早朝第一尿中のタンパクを用いて評価した。AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験の両試験において，この方法は，標準的な方法である 24 時間蓄尿との相関関係が示された（図 2.7.3.6.1-1 参照）。

すべての LN 患者を対象とする試験では，長期アウトカムの指標として，腎奏効を示す短期複合マーカーを用いた。定義は試験によって異なるが，いずれもタンパク尿の測定値を用い，血清クレアチニン及び/又は RBC/沈渣を用いる試験もあった。ボクロスポリンの LN 患者を対象とした臨床プログラムでの腎奏効の定義に用いたタンパク尿のカットオフ値は，UPCR が 0.5 mg/mg 以下と設定した。このカットオフ値は，ALMS 試験，MYLUPUS 試験，LUNAR 試験，及びオビヌツズマブ試験[18,36,37,39]で，完全寛解/奏効に用いられたタンパク尿のカットオフ値と一致している。

臨床試験の設定では，尿沈渣の分析の均一な実施を保証することが不可能であるため，AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験の主要評価項目には，尿沈渣の評価を含めなかった。観察された RBC 又は円柱の量は，遠心分離時間の長さ，及び遠心管の底部にあるペレットの上清との再懸濁時の激しさの程度に影響を受ける。また，検体採取から分析実施までの経過時間が沈渣，特に RBC 円柱に影響を及ぼす可能性がある。これは，多施設で試験を行う場合，一貫性を確保するために，検体を中央検査機関に長距離輸送する必要がある臨床試験の設定において特に重要となる。主に女性の母集団から採取した尿サンプルには，糸球体疾患に特異的な変形 RBC 及び下部尿路由来の均一 RBC の両方が含まれる。ほとんどの一般的な検査機関では，変形 RBC 数に焦点を当てるのではなく，両方の種類の RBC 数を測定する自動システムを使用している。変形 RBC 数を適切に計数することは困難であり，尿沈渣が長期的な腎転帰の予測因子であるというエビデンスが得られていないことから，多くの腎臓専門医は，血尿の評価を臨床試験における効果判定基準に加えるべきでないとしている[40,41]。

安定した腎奏効の定義には，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上であること及びベースラインから

20%を超える低下が確認されないことが含まれるが，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の要件が主要評価項目の結果に何らかの影響を及ぼすか否かを評価するために，事後解析を実施した（2.5.4.3.1.5 参照）。

SLE 患者の長期追跡において，Reich らは，持続的な時間平均タンパク尿により腎機能低下の進行速度の予測が可能であることを実証した[42]。同様に，Euro Lupus Nephritis 試験の長期追跡（最短 7 年）のデータ解析では，無作為化後 12 ヵ月のタンパク尿値が 0.8 g/日未満であることが，長期にわたる良好な腎機能を予測する唯一最良の予測因子であった[40]。複合予測因子への血清クレアチニンの追加は，腎機能低下の予測において最低限のベネフィットしかなかった。このことから，活動性 LN 再燃後 1 年時点の血清クレアチニン（ひいては，GFR）により評価した腎機能は，長期予後の解釈にタンパク尿減少以上のものはもたらさないことが示唆された。12 ヵ月時点の複合予測因子としてタンパク尿に尿中 RBC を加えると，タンパク尿の適中率が有意に低下した。尿中 RBC が 12 ヵ月の複合奏効指標に含まれている場合は，長期予後が良好な被験者の約半数は非奏効例とみなされた[40]。

LN の維持療法としてアザチオプリンと MMF を比較した MAINTAIN 試験の長期追跡の解析でも，予測因子としてのタンパク尿の重要性が確認された[41,43]。著者らは，奏効を 3 種類の基準（タンパク尿のみ，タンパク尿 + 血清クレアチニン，タンパク尿 + 血清クレアチニン + 尿中 RBC）を用いて検討し，12 ヵ月時点のタンパク尿の減少が良好な 10 年間予後の主要因子であることを実証した[43]。

Euro-Lupus Nephritis 試験及び MAINTAIN 試験によって示された長期予後の予測におけるタンパク尿の早期減少の重要性は，Ugolini-Lopes らによる独立した実生活での試験[44]で検証された。彼らは 24 時間のタンパク尿が 0.8 g 未満であることは，高度腎炎に罹患している民族的に多様な患者群における良好な長期予後の唯一最良の予測因子であり，明確な組織学的分類，人種，性別及び anti-dsDNA プロファイルについての有効なパラメータであることを実証した。

Euro-Lupus Nephritis 試験，MAINTAIN 試験，及び独立した実生活での試験により，LN での容認された評価項目として，タンパク尿による腎奏効の使用を支持する検証データが示されている（表 2.5.4.1.5-1 参照）。

表 2.5.4.1.5-1　3 試験から得られた腎予後データの長期予測因子としてのタンパク尿のパラメータ性能及びカットオフ値

Study	Proteinuria cut-off	Time period	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
Euro-Lupus[40]	< 0.8 g/day at 12 months	7 years	81%	78%	88%	67%
MAINTAIN[41]	< 0.7 g/day at 12 months	7 years	71%	75%	94%	29%
Real-life situation[44]	< 0.8 g/day	7 years	90%	78%	67%	94%

結論として，AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験における主要な有効性パラメータは，適切かつ臨床的な関連があり，タンパク尿の減少が腎の長期予後予測の重要な因子であることを実証した最近のデータと一致していると考えられる。eGFR を「安定（success）」と判断するのに必要な基準［eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上，又は eGFR のベースラインからの 20%を超える（AURA-LV 試験では 20%以上）低下が確認されない］は，タンパク尿の減少による腎機能への負荷がないことを示している。また，被験者に救済薬が投与されなかったことを要件とし，プレドニゾンの投与量に制限を設けることは，有効性評価指標をさらに強化するものと考える。

2.5.4.1.6　　統計学的考察

ボクロスポリンの臨床プログラムに用いた統計解析は，LN 治療におけるボクロスポリンの有効性及び安全性を評価するために適切と考えられる。

本剤の承認申請に用いたデータは，個々の LN 試験（AURORA 1 試験，AURA-LV 試験）に焦点を当てており，適切な場合には，2 試験を合わせた（LN 統合集団）有効性及び安全性データの統合解析に焦点を当てている。AURA-LV 試験のボクロスポリン 39.5 mg BID 群は当該試験のみで実施されたため，統合解析に用いるのは適切ではないと考え，統合解析の有効性又は安全性には含めなかった。この投与群から得られた関連データは 2.7.3.2.3 及び 2.7.4.2.1.6 で考察する。

乾癬及びぶどう膜炎を対象としたボクロスポリンの試験からは，追加の裏付けデータが得られている（表 2.5.4.1.6-1 参照）。

LN 患者におけるボクロスポリンの長期安全性及び有効性を評価するため，24 ヵ月間継続投与試験である AURORA 2 試験のデータを解析した。AURORA 2 試験における主要評価項目は安全性とした。腎奏効は主な副次的評価項目であり，AURORA 1 試験と同じ基準を用いて 6 ヵ月ごとにプログラムに基づいて評価した。

表 2.5.4.1.6-1　　統合解析対象集団

	Analysis Set	
Population	ITT	Safety
Pooled LN	AURORA 1 AURA-LV[a]	AURORA 1 AURA-LV[a]
PsU	Not applicable	ISA04-03, ISA05-02, ISA05-25, LX211-01, LX211-02, LX211-03, LX211-11

[a] Integrated analysis includes 23.7 mg BID group only

Notes: For the Pooled LN populations the Intent-to-treat (ITT) analysis set was defined as all subjects who were randomized to treatment and the Safety Set was defined as all subjects who received at least one dose of study treatment.

2.5.4.2　　試験対象集団

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験に組入れられた被験者集団は，一般的な LN 患者を代表する集団であり，申請効能・効果を裏付けるのに適切であると考える。

2.5.4.2.1　被験者の内訳

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験の完了は，治験薬の投与中止にかかわらず，すべての visit が終了した場合と定義した。いずれの試験においても，被験者は治療を中止しても試験に残り，すべての試験 visit 時に来院し，手順を経ることができた。

2 つの試験において，試験を完了した被験者の割合は，プラセボ群（81.6%）と比較して，ボクロスポリン群（88.1%）で高かった。最も多かった試験の中止理由は同意撤回であり，ボクロスポリン群（3.7%）と比較して，プラセボ群（7.1%）で多かった（表 2.5.4.2.1-1 参照）。

治験薬の投与を完了した被験者の割合は，プラセボ群（68.0%）と比較して，ボクロスポリン群（73.1%）で高かった。治験薬の投与中止理由は，ボクロスポリン群とプラセボ群間で概ね均衡が保たれており，両群間で差が最も大きかったのは有効性の欠如による中止であった（ボクロスポリン群 2.2%，プラセボ群 8.6%）（表 2.5.4.2.1-1 参照）。

試験又は治験薬の投与を中止した被験者の割合は，大きな懸念事項ではない。試験期間（1 年）及び原疾患の重症度を考慮すると，このように高い割合の被験者が試験に残り，治験薬の投与を継続したことは特筆すべき点である。

表 2.5.4.2.1-1　試験又は治験薬の投与を中止した被験者（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Parameter	Category	Placebo (N=266) n (%)	23.7 mg BID (N=268) n (%)	Overall (N=534) n (%)
Study Completed	Yes	217 (81.6)	236 (88.1)	453 (84.8)
	No	49 (18.4)	32 (11.9)	81 (15.2)
Reason for Withdrawal from Study	Adverse Event	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
	Death	6 (2.3)	11 (4.1)	17 (3.2)
	Withdrew Consent	19 (7.1)	10 (3.7)	29 (5.4)
	Protocol Non-Compliance	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
	Pregnancy	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
	Lost to Follow-up	6 (2.3)	2 (0.7)	8 (1.5)
	Physician Decision	8 (3.0)	3 (1.1)	11 (2.1)
	Prohibited Medication Required	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
	Lack of Efficacy	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Other	8 (3.0)	1 (0.4)	9 (1.7)
Treatment Completed	Yes	181 (68.0)	196 (73.1)	377 (70.6)
	No	85 (32.0)	72 (26.9)	157 (29.4)
Reason for Treatment Discontinuation	Adverse Event	33 (12.4)	38 (14.2)	71 (13.3)
	Death	3 (1.1)	6 (2.2)	9 (1.7)
	Withdrew Consent	10 (3.8)	8 (3.0)	18 (3.4)
	Protocol Non-Compliance	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
	Pregnancy	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
	Lost to Follow-up	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
	Physician Decision	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
	Prohibited Medication Required	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
	Lack of Efficacy	23 (8.6)	6 (2.2)	29 (5.4)
	Other	8 (3.0)	4 (1.5)	12 (2.2)

＜表 2.7.3.3.1-3，表 2.7.3.3.1-5＞

2.5.4.2.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験に組入れられた被験者集団は，一般的な LN 患者を代表する集団と一致している（表 2.5.4.2.2-1 参照）。

2 つの試験で登録された集団間の主な人口統計学的な差異は，試験が実施された国の違いに関係している。AURA-LV 試験はバングラデシュ，スリランカ，及びフィリピンを含み，インド人は 22.6%であった。一方，AURORA 1 試験では，バングラデシュ及びスリランカは含まれず，インド人はいなかった。

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験に組入れられた被験者はいずれも，ACR 基準により定義される SLE の国際的に認められた診断基準[13,14]を満たしていた。被験者の生検結果は，多く（62.2%）が増殖性の Class III/IV，23.8%が混合型の Class V，14.0%が pure Class V の LN であった（表 2.5.4.2.2-2 参照）。

統合解析では，重要なベースライン時の疾患特性に，投与群間での偏りは認められなかった。ベースライン時のいずれの特性（年齢，性別，LN 及び SLE の罹病期間，最初の重度なタンパク尿からの期間，組織分類，スクリーニング時の MMF 服用，ベースライン時の eGFR，ベースライン時の UPCR）においても，ボクロスポリン群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。ベースライン時の UPCR 及び eGFR の平均値は，被験者が治療を必要とするほど高度の LN であることを示しており（表 2.5.4.2.2-2 参照），全被験者の約半数がベースライン時に MMF を服用していた。

AURORA 1 試験では，ベースライン時の疾患特性に，投与群間での偏りは認められなかったが，AURA-LV 試験では，投与群間に若干の差が認められた。すなわち，ボクロスポリン 39.5 mg 群及びプラセボ群と比較して，ボクロスポリン 23.7 mg 群で疾患の重症度は高く，eGFR（平均値）は低く，UPCR（平均値）は高く，罹病期間及び最初の重度なタンパク尿からの期間も長かった。この差を検討した結果，GDP が低い国（バングラデシュ，スリランカ，フィリピン）で無作為化された被験者がボクロスポリン 23.7 mg 群に多く，地域的な不均衡が生じていた。GDP が低い国で無作為化された被験者の割合は，ボクロスポリン 23.7 mg 群で 47.2%であったのに対し，ボクロスポリン 39.5 mg 群で 37.5%，プラセボ群で 31.8%であった。ボクロスポリン 23.7 mg 群とプラセボ群間では，統計学的な有意差が認められたが（$p = 0.0365$），ボクロスポリン 39.5 mg 群とプラセボ群間では，統計学的な有意差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01 参照）。

AURA-LV 試験における投与群間の無作為化による地域的な不均衡の影響は，2.5.5.5.1 でさらに考察した。

表 2.5.4.2.2-1　　人口統計学的特性（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Demographic Variable	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=268)	Overall (N=534)
Age (years)			
n	266	268	534
Mean (SD)	33.5 (10.67)	32.3 (11.22)	32.9 (10.95)
Median (Min, Max)	32.0 (18, 72)	30.0 (18, 66)	31.0 (18, 72)
Sex n (%)			
Male	41 (15.4)	31 (11.6)	72 (13.5)
Female	225 (84.6)	237 (88.4)	462 (86.5)
Race n (%)			
White	103 (38.7)	98 (36.6)	201 (37.6)
Asian: Indian Subcontinent[a]	18 (6.8)	22 (8.2)	40 (7.5)
Asian: Other[a]	74 (27.8)	83 (31.0)	157 (29.4)
Black (inc. mixed Black)	24 (9.0)	29 (10.8)	53 (9.9)
Other (inc. mixed race)[b]	47 (17.7)	36 (13.4)	83 (15.5)
Ethnicity n (%)			
Hispanic or Latino	72 (27.1)	66 (24.6)	138 (25.8)
Not Hispanic or Latino	193 (72.6)	202 (75.4)	395 (74.0)
Unknown	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Region, n (%)			
Americas	93 (35.0)	87 (32.5)	180 (33.7)
Europe/South Africa	86 (32.3)	77 (28.7)	163 (30.5)
Asia (Low GDP)[c]	47 (17.7)	61 (22.8)	108 (20.2)
Asia (High GDP)[d]	40 (15.0)	43 (16.0)	83 (15.5)

[a] Subjects of Asian race were divided into two groups based on their region of origin: Asian-Indian Subcontinent (Bangladesh, Sri Lanka) and Asian - Other (all other countries). Note that AURORA 1 did not enroll subjects from Bangladesh and Sri Lanka.

[b] In AURORA 1 “Other” predominantly consisted of mixed-race subjects, mainly Latin American/White. Race was missing/unknown for 1 subject in AURA-LV (placebo) and 1 subject in AURORA 1.

[c] Asia (Low GDP) = Bangladesh, Sri Lanka, Philippines, Vietnam. Threshold for 'Low GDP' is approximately USD $5,000 per capita.

[d] Asia (High GDP) = Hong Kong, Japan, Korea, Malaysia, Taiwan, Thailand

ITT = intent-to-treat defined as all randomized subjects.

＜表 2.7.3.3.1-7，表 2.7.3.3.1-8＞

表 2.5.4.2.2-2　　ベースライン時の疾患特性（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Statistic	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=268)	Overall (N=534)
Time since initial LN diagnosis (years)			
n	266	267	533
Mean (SD)	4.51 (4.608)	4.68 (5.085)	4.59 (4.849)
Median (Min, Max)	2.20 (0.6, 28.0)	2.21 (0.6, 32.3)	2.21 (0.6, 32.3)
Biopsy Class n (%)			
Non-Class V	165 (62.0)	167 (62.3)	332 (62.2)
Class V Mixed	63 (23.7)	64 (23.9)	127 (23.8)
Pure Class V	38 (14.3)	37 (13.8)	75 (14.0)
MMF use at screening n (%)			
Yes	127 (47.7)	129 (48.1)	256 (47.9)
No	139 (52.3)	139 (51.9)	278 (52.1)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
n	266	267	533
Mean (SD)	93.62 (28.621)	93.18 (29.694)	93.40 (29.137)
Median (Min, Max)	98.00 (25.0, 153.0)	92.00 (39.0, 168.0)	95.00 (25.0, 168.0)
Baseline UPCR (mg/mg)			
n	266	267	533
Mean (SD)	4.05 (2.823)	4.48 (3.290)	4.26 (3.071)
Median (Min, Max)	3.10 (0.8, 19.3)	3.54 (0.2, 29.7)	3.31 (0.2, 29.7)

＜表 2.7.3.3.1-11＞

2.5.4.3　有効性成績

- 有効性のデータは，ループス腎炎の適応症を支持するものであった。
- 大規模な二重盲検無作為化試験である AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験の 2 試験において，プラセボと比較して，ボクロスポリンで統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性を示した。
- データの頑健性は，2 試験での一貫した奏効率により明確に示されており，AURORA 1 試験において，Hochberg 法を用いて多重性を調整した場合，事前に定義された主な副次的評価項目がすべて統計学的に有意であったことからも裏付けられた。
- LN 統合集団における腎奏効を達成したオッズは，プラセボと比較して，ボクロスポリンで 2.76 倍高かった（95% CI：1.88，4.05；$p < 0.0001$）。
- LN 統合集団において，すべての部分集団（性別，年齢，人種，地域，民族，組織分類，スクリーニング時の MMF 服用，ベースライン時の eGFR 及び UPCR，体重）での CEC の判定に基づく腎奏効は，プラセボと比較して，ボクロスポリンで治療ベネフィットを認めた。
- ボクロスポリンは，活動性の高い，新たに発症した，治療抵抗性の LN 被験者に有効であった。
- 6 ヵ月及び 1 年のいずれの時点においても，低用量ステロイド（2.5 mg/日以下）の併用下で，腎奏効を達成した被験者の割合が，ボクロスポリン群で統計学的に有意に高く，LN の治療におけるボクロスポリンの効果の頑健性が強調された。

- AURORA 2 試験のデータを解析した結果，ボクロスポリンを最長 3 年投与したとき，プラセボを上回るボクロスポリンの臨床的に意義のあるベネフィットを確認した。

2.5.4.3.1 腎奏効

2.5.4.3.1.1 CEC の判定に基づく腎奏効

AURORA 1 試験での主要評価項目である 52 週時点の CEC の判定に基づく腎奏効は，ボクロスポリンで望ましい，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性が認められ，腎奏効を達成したオッズは，プラセボと比較して，ボクロスポリンで 2.65 倍高かった（95% CI：1.64，4.27；$p < 0.001$）（表 2.5.4.3.1-1 参照）。LN 統合集団を対象とした CEC の判定に基づく腎奏効の解析でも，同様に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性が認められ，プラセボと比較して，ボクロスポリンが良好であった（表 2.5.4.3.1-1 参照）。

表 2.5.4.3.1-1 AURORA 1 試験及び LN 統合集団での CEC の判定に基づく腎奏効（ITT 解析対象集団）

	AURORA 1		Pooled LN Population	
	Placebo (N=178)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=179)	Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)
Renal Response at 1 Year[a]				
Renal Responders n (%)	40 (22.5)	73 (40.8)	62 (23.3)	117 (43.7)
Adjusted Odds Ratio		2.65		2.76
95% CI		1.64, 4.27		1.88, 4.05
p-value		<0.001*		<0.0001*
Renal Response at 6 Months				
Renal Responders n (%)	35 (19.7)	58 (32.4)	54 (20.3)	85 (31.7)
Adjusted Odds Ratio		2.23		2.01
95% CI		1.34, 3.72		1.34, 3.01
p-value		0.002*		0.0008*

* Statistically Significant

[a] Primary endpoint in AURORA 1

Notes: For pooled LN, the adjusted analysis used a logistic regression model with terms for study, treatment group, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at screening, and region. For AURORA 1, the model was based on a logistic regression with terms for treatment, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at baseline, and region. Odds ratios greater than unity indicate benefit of voclosporin.

＜表 2.7.3.3.2-3，表 2.7.3.3.2-4＞

6 ヵ月時点の腎奏効を達成した被験者の割合は，1 年時点の解析と同様に，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で統計学的に有意に高く，ベネフィットを示した。治療時間がより短いことから予測されるように，奏効例の割合は，ボクロスポリン群及びプラセボ群ともに，1 年時点と比較して 6 ヵ月時点で低かった。6 ヵ月時点から 1 年時点までに腎奏効を達成した被験者数は，プラセボ群（8 例）と比較して，ボクロスポリン群（32 例）で多かったことは注目に値する。このことから，ボクロスポリンは，1 年間の治療期間を通して，標準治療を上回る付加的なベネフィットの持続を示した。

AURORA 1 試験の主要解析の頑健性を探索するため，tipping point analysis を行った。治験実施

計画書に規定された腎奏効の主要解析では，52 週以前に試験を中止した被験者を非奏効例とみなした。Tipping point analysis では，52 週以前に中止した被験者を「非奏効例」から「奏効例」に段階的に再分類した場合，どのような結果が得られるかを探索した。この解析により，AURORA 1 試験での主要評価項目は，頑健性を有することが確認された。例えば，ボクロスポリン群の全例で非奏効例が真の非奏効例であると仮定した場合でも，統計学的有意性が否定されるには，プラセボ群の 65%で非奏効例が真の奏効例である必要がある。観察されたプラセボ群の奏効率が 22.5%であることを考慮すると，中止例の実際の奏効率が 65%に近づく可能性は低いと考えられる（表 2.5.4.3.1-2 参照）。

表 2.5.4.3.1-2　　AURORA 1 試験における 52 週時点での CEC の判定に基づく腎奏効の Tipping Point Analysis（ITT 解析対象集団）

	Voclosporin Response Rate (X)																				
Y	0	0.05	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.9	0.95	1
1	0.7605	0.7085	0.6634	0.6263	0.5653	0.5176	0.4500	0.3901	0.3439	0.2857	0.2446	0.2117	0.1766	0.1448	0.1173	0.0927	0.0765	0.0652	0.0492	0.0410	0.0338
0.95	0.5789	0.5331	0.4951	0.4646	0.4123	0.3744	0.3206	0.2751	0.2377	0.1921	0.1597	0.1357	0.1107	0.0887	0.0710	0.0561	0.0461	0.0385	0.0292	0.0239	0.0193
0.9	0.4150	0.3776	0.3475	0.3247	0.2817	0.2525	0.2116	0.1790	0.1511	0.1188	0.0967	0.0816	0.0650	0.0505	0.0400	0.0311	0.0255	0.0210	0.0157	0.0128	0.0101
0.85	0.3074	0.2769	0.2536	0.2371	0.2031	0.1814	0.1506	0.1269	0.1060	0.0819	0.0653	0.0544	0.0423	0.0326	0.0257	0.0200	0.0163	0.0133	0.0098	0.0078	0.0060
0.8	0.2136	0.1906	0.1740	0.1619	0.1353	0.1195	0.0974	0.0816	0.0682	0.0521	0.0407	0.0339	0.0261	0.0192	0.0150	0.0115	0.0092	0.0073	0.0052	0.0041	0.0032
0.75	0.1449	0.1285	0.1158	0.1075	0.0898	0.0793	0.0630	0.0512	0.0425	0.0315	0.0235	0.0194	0.0146	0.0105	0.0080	0.0061	0.0047	0.0036	0.0026	0.0021	0.0017
0.7	0.0875	0.0763	0.0686	0.0636	0.0522	0.0455	0.0354	0.0284	0.0232	0.0167	0.0125	0.0101	0.0072	0.0051	0.0039	0.0030	0.0022	0.0017	0.0011	0.0009	0.0007
0.65	0.0558	0.0481	0.0430	0.0402	0.0324	0.0277	0.0214	0.0167	0.0135	0.0095	0.0070	0.0056	0.0039	0.0026	0.0019	0.0015	0.0011	0.0008	0.0005	0.0004	0.0003
0.6	0.0348	0.0300	0.0268	0.0249	0.0195	0.0164	0.0127	0.0098	0.0078	0.0054	0.0039	0.0031	0.0021	0.0013	0.0010	0.0008	0.0005	0.0004	0.0003	0.0002	0.0001
0.55	0.0217	0.0183	0.0168	0.0159	0.0122	0.0102	0.0082	0.0065	0.0051	0.0035	0.0026	0.0021	0.0014	0.0009	0.0007	0.0005	0.0003	0.0003	0.0001	0.0001	<.0001
0.5	0.0151	0.0125	0.0114	0.0107	0.0079	0.0069	0.0056	0.0044	0.0035	0.0024	0.0017	0.0013	0.0009	0.0006	0.0004	0.0003	0.0002	0.0002	<.0001	<.0001	<.0001
0.45	0.0083	0.0068	0.0062	0.0057	0.0041	0.0035	0.0027	0.0022	0.0017	0.0012	0.0008	0.0007	0.0005	0.0003	0.0002	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
0.4	0.0042	0.0034	0.0030	0.0028	0.0020	0.0016	0.0013	0.0010	0.0008	0.0005	0.0004	0.0003	0.0002	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
0.35	0.0023	0.0018	0.0015	0.0014	0.0010	0.0008	0.0006	0.0005	0.0004	0.0002	0.0002	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
0.3	0.0013	0.0010	0.0009	0.0008	0.0006	0.0005	0.0004	0.0003	0.0002	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
0.25	0.0008	0.0006	0.0005	0.0005	0.0003	0.0003	0.0002	0.0001	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
0.2	0.0005	0.0004	0.0003	0.0003	0.0002	0.0002	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
0.15	0.0004	0.0003	0.0003	0.0002	0.0002	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
0.1	0.0002	0.0002	0.0001	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
0.05	0.0002	0.0001	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
0	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

Notes: Y = Placebo Response Rate. The shaded portion of the table defines the area where statistically significant treatment difference is lost (p>0.05).
＜表 2.7.3.3.2-5＞

2.5.4.3.1.2　プログラムに基づく腎奏効

AURA-LV 試験の主要パラメータは，プログラムに基づく 6 ヵ月時点の腎奏効であり，1 年時点の腎奏効は副次的評価項目とした。6 ヵ月及び 1 年の両時点でボクロスポリンのプラセボに対する統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが認められた（表 2.5.4.3.1-3 参照）。AURORA 1 試験の副次的評価項目及び LN 統合集団の解析に，プログラムに基づく腎奏効を使用し，AURORA 1 試験及び LN 統合集団の 1 年時点及び 6 ヵ月時点に腎奏効を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で統計学的に有意に高く，ベネフィットが認められた（表 2.5.4.3.1-3 参照）。

プログラムに基づく腎奏効の結果は，CEC の判定に基づく腎奏効とほぼ一致した。また，独立した専門家委員会である CEC による判定は，救済薬の使用又は eGFR の変化などの潜在的交絡因子を評価するために，臨床的判断を適用するようにデザインした。純粋に客観的な方法と主観性を持たせた方法は一致しており，結果の頑健性を保証し，強化するものであった。

表 2.5.4.3.1-3　　1 年時点及び 6 ヵ月時点のプログラムに基づく腎奏効（LN 統合 ITT 解析対象集団）

	AURORA 1		AURA-LV		LN Population	
Renal Response	Placebo (N=178)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=179)	Placebo (N=88)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=89)	Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)
1 Year						
Response n (%)	39 (21.9)	72 (40.2)	21 (23.9)	44 (49.4)	60 (22.6)	116 (43.3)
Adjusted Odds Ratio		2.65		3.21		2.83
95% CI		1.64, 4.28		1.68, 6.13		1.93, 4.17
p-value		<0.001*		<0.001*		<0.0001*
6 Months[a]						
Response n (%)	35 (19.7)	59 (33.0)	17 (19.3)	29 (32.6)	52 (19.5)	88 (32.8)
Adjusted Odds Ratio		2.26		2.03		2.20
95% CI		1.36, 3.74		1.01, 4.05		1.47, 3.31
p-value		0.002*		0.045*		0.0001*

* Statistically Significant

[a] Primary endpoint in AURA-LV

Notes: For pooled LN, the adjusted analysis used a logistic regression model with terms for study, treatment group, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at screening, and region. For AURORA 1, the model was based on a logistic regression with terms for treatment, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at baseline, and region. For AURA-LV, adjusted models were adjusted for the randomization stratification factors of biopsy classification (Class V only vs Others) and MMF use at screening. Odds ratios greater than unity indicate benefit of voclosporin.

＜表 2.7.3.3.2-6，表 2.7.3.3.2-7＞

腎の部分奏効（UPCR のベースラインからの 50%の減少と定義）の解析では，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群の統計学的に有意な結果が示された。1 年時点の腎の部分奏効を達成したオッズは，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で 2.58 倍高かった（95% CI：1.79，3.71；$p < 0.0001$）（表 2.7.3.3.2-8 参照）。

2.5.4.3.1.3　CEC の判定及びプログラムに基づく腎奏効の要素

LN 統合集団を対象とした 1 年時点の CEC の判定に基づく腎奏効の 5 つの要素について，ロジスティック回帰分析を行った結果，CEC の判定に基づく腎奏効において，LN 統合集団の 2 群間で有意差が認められた要素は，UPCR が 0.5 mg/mg 以下（OR：3.05；95% CI：2.09，4.46；$p < 0.0001$）のみであった（2.7.3.3.2.2 参照）。eGFR の安定（eGFR success），救済薬の使用，1 年時点の中止及び許容された用量のステロイド投与では，統計学的な有意差は認められなかった。

1 年時点のプログラムに基づく腎奏効について，ロジスティック回帰分析を行った結果，LN 統合集団において，2 群間で有意差が認められた要素は，UPCR が 0.5 mg/mg 以下（OR：3.13；95% CI：2.14，4.60；$p < 0.0001$）のみであった（2.7.3.3.2.3 参照）。CEC の判定に基づく腎奏効と同様に，救済薬の使用，1 年時点の中止及び許容された用量のステロイド投与では，統計学的な有意差は認められなかった。

救済薬及びステロイド投与が腎奏効に影響を及ぼさなかったことから，ステロイド投与のレジメンが適切であり，対照群（標準治療）では投与量が不足していなかったことが示された。このことは，これらの試験で用いられた低用量ステロイドレジメンの裏付けとなり，LN を治療する際に，このレジメンが有効であることを示している。

2.5.4.3.1.4　低用量ステロイド併用下でのプログラムに基づく腎奏効

低用量グルココルチコイドの併用下で，ボクロスポリンの統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが認められた（図 2.5.4.3.1-1 参照）。

LN 統合集団の大半の被験者（約 80%）は，16 週時点までにグルココルチコイドの用量が 2.5 mg/日以下に良好に漸減しており，ボクロスポリンが LN 治療に有効であることを示すデータの頑健性が示された（表 2.5.4.3.1-4 参照）。低用量グルココルチコイドの服薬遵守状況は 1 年時点でも維持され，試験終了時にも約 4 分の 3 の被験者が低用量で服用していた。ステロイドのリスクはよく知られているが，グルココルチコイドの使用を最小限に抑えながら，標準療法を上回り，奏効率を改善させる効果は，LN の治療に実質的な改善をもたらす。

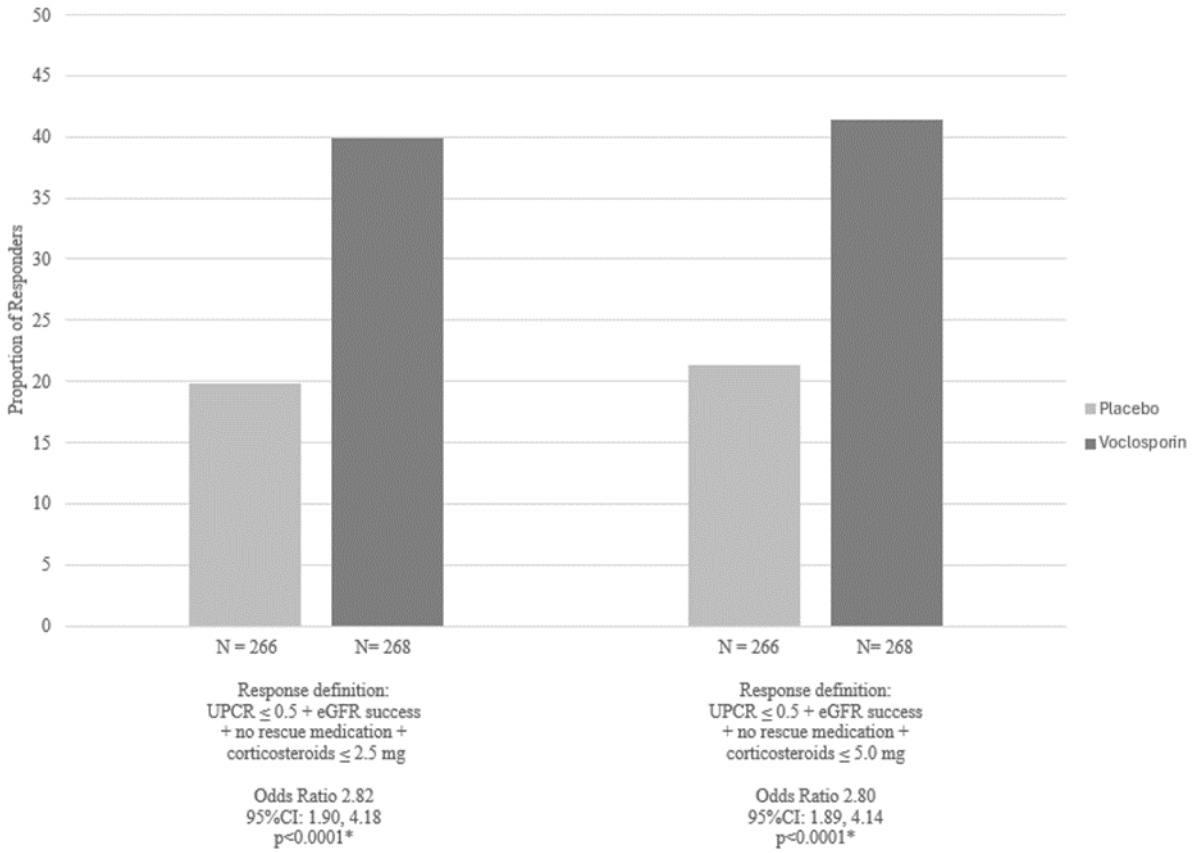


図 2.5.4.3.1-1　　1 年時点の低用量グルココルチコイド併用下でのプログラムに基づく腎奏効（LN 統合 ITT 解析対象集団）

* Statistically Significant

＜表 2.7.3.3.2-9＞

表 2.5.4.3.1-4　　経口グルココルチコイド漸減に対する遵守状況（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Visit	Dose	Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)
Study Day 118	> 2.5 mg	48 (19.6)	42 (16.9)
(last possible day of Week 16)	≤ 2.5 mg	197 (80.4)	207 (83.1)
Study Day 168	> 2.5 mg	36 (15.0)	40 (16.8)
(6 months)	≤ 2.5 mg	204 (85.0)	198 (83.2)
Study Day 336	> 2.5 mg	53 (26.1)	51 (24.2)
(1 year - allowing for AURA-LV)	≤ 2.5 mg	150 (73.9)	160 (75.8)

Notes: Steroid doses normalized to prednisone.

Percentages calculated based on number of subjects still on study at time point.

＜表 2.7.3.3.1-18＞

2.5.4.3.1.5　AURORA 1 試験における腎奏効：安定した腎機能の代替定義

AURORA 1 試験における有効性の主要パラメータ（腎奏効）は，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上，又はベースラインからの 20%を超える eGFR の減少がない安定した腎機能を有することを要件とした。

20[redacted] 年の Scientific Advice procedure に従い，EMA は，[redacted]推奨した。したがって，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の要件を取り除くことによる主要評価項目のアウトカムへの影響を検討するために，事後解析を実施した。

事後解析では，AURORA 1 試験において，eGFR がベースライン時から 10%，15%又は 20%超の低下が確認されなかった場合を安定した腎機能と定義した。いずれの設定においてもプラセボと比較して，ボクロスポリンで統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性が示された（表 2.5.4.3.1-5 参照）。

表 2.5.4.3.1-5　AURORA 1 試験における 1 年時点の腎奏効：安定した腎機能の代替定義

Definition of Stable Renal Function	Parameter	Placebo (N=178)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=179)
No confirmed decrease from baseline of >10% in corrected eGFR	Renal Responders n (%)	38 (21.3)	62 (34.6)
	Adjusted Odds Ratio (95% CI)		2.11 (1.30, 3.43)
	p-value		0.0026*
No confirmed decrease from baseline of >15% in corrected eGFR	Renal Responders n (%)	38 (21.3)	65 (36.3)
	Adjusted Odds Ratio (95% CI)		2.31 (1.42, 3.75)
	p-value		0.0008*
No confirmed decrease from baseline of >20% in corrected eGFR	Renal Responders n (%)	39 (21.9)	67 (37.4)
	Adjusted Odds Ratio (95% CI)		2.34 (1.44, 3.78)
	p-value		0.0006*

* Statistically Significant

Notes: The definition of Renal Response is as per the primary endpoint in AURORA 1 (adjudicated renal response) with the exception that the requirement for estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥60 mL/min/1.73 m^2 has been removed and stable renal function is solely defined based on no confirmed decrease in corrected eGFR of >10%, 15% or 20%. Note that urine protein-creatinine ratio (UPCR) ≤0.5, no rescue medication and corticosteroid use were all adjudicated as per the primary endpoint but eGFR was programmatically defined.

Adjusted analysis uses a logistic regression model with terms for study, treatment group, baseline UPCR, biopsy class, mycophenolate mofetil (MMF) use at screening and region. Odds ratios greater than unity indicate benefit of voclosporin.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table AH049.2.1，Table AH049.2.2，Table AH049.2.3＞

2.5.4.3.2　　UPCR の解析

LN 統合集団を対象に UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間を解析した結果，ボクロスポリン群では 64.6%，プラセボ群では 41.7%が，臨床的に意義のある評価項目である UPCR 0.5 mg/mg 以下を達成した。UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間の中央値は，ボクロスポリン群で 169 日であった［ハザード比（HR）：2.14；95% CI：1.68，2.72；$p < 0.0001$］。プラセボ群では，50%に達することなくデータが 392 日で打ち切りとなったため，中央値は算出できなかった（図 2.5.4.3.2-1，表 2.7.3.3.2-10 参照）。UPCR が 50%減少するまでの時間も，UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間と同様であり，50%減少するまでの時間の中央値は，ボクロスポリン群では 29 日，プラセボ群では 58 日であった（HR：1.96；95% CI：1.62，2.38；$p < 0.0001$）（表 2.7.3.3.2-11 参照）。タンパク尿の早期改善が LN の良好な長期アウトカムの重要な予測因子であると示されていることから，これらのデータは臨床的に重要である[40,42,43,44]。

以上のように，UPCR が 0.5 mg/mg 以下を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で高かった。UPCR が 0.5 mg/mg 以下を達成した後は，両群ともに大半の被験者（ボクロスポリン群 173 例のうち 59.5%，プラセボ群 111 例のうち 57.7%）で維持された（表 2.7.3.3.2-12 参照）。この知見は，UPCR が 0.5 mg/mg 以下の評価項目の頑健性及び安定性を強く支持するものである。

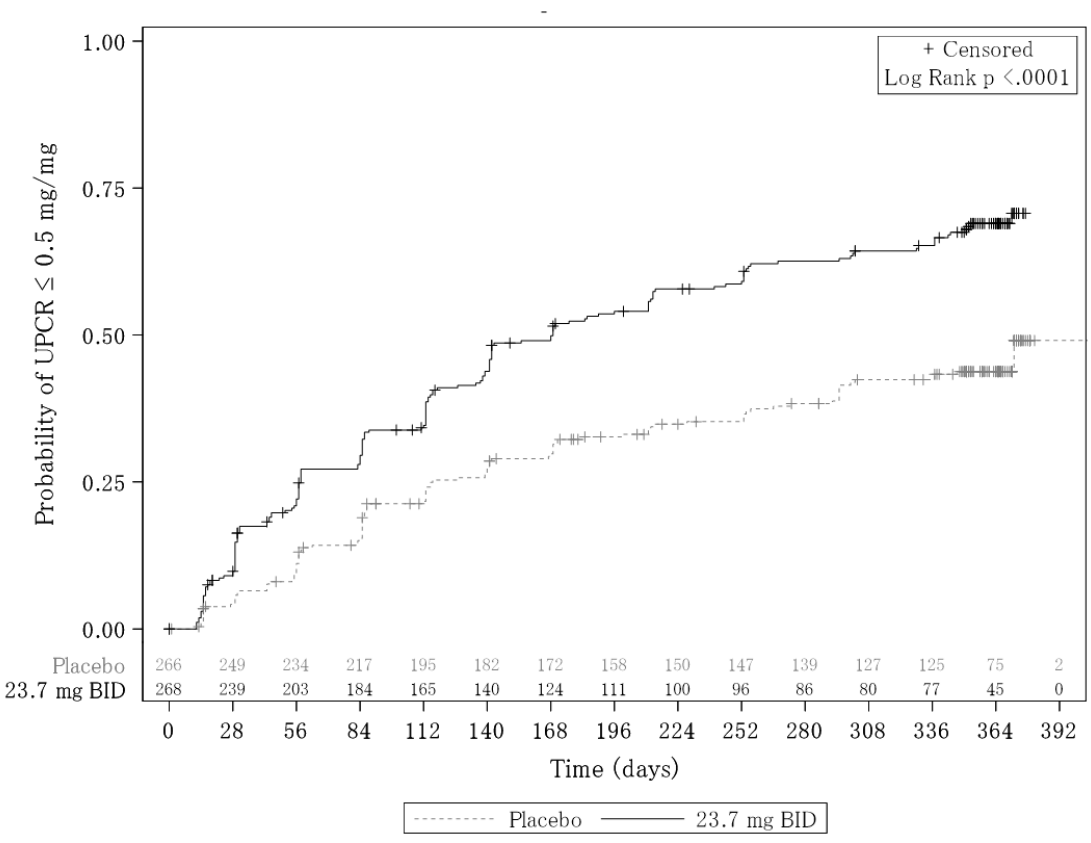


図 2.5.4.3.2-1　　UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間（日）の Kaplan-Meier 曲線（LN 統合 ITT 解析対象集団）

＜図 2.7.3.3.2-1＞

UPCR が 0.5 mg/mg 以下を達成した被験者の割合は，1 年間の治療期間中の各評価時点において，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で統計学的に有意に高かった（図 2.5.4.3.2-2 参照）。

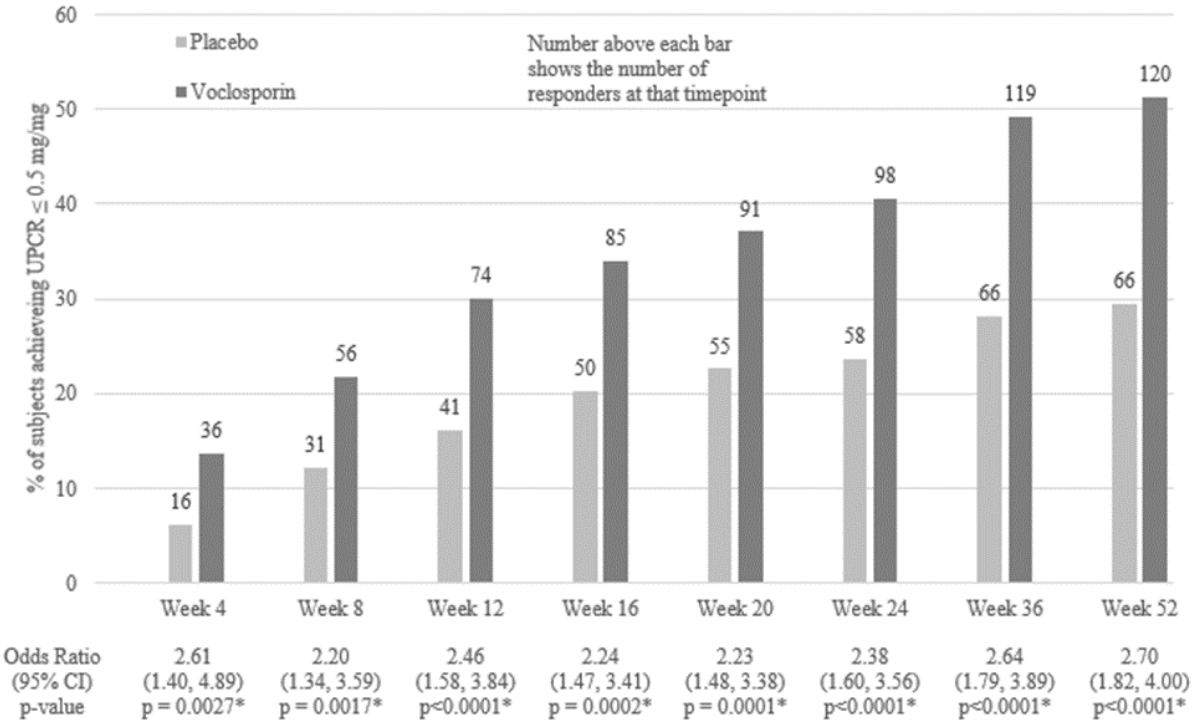


図 2.5.4.3.2-2　　UPCR が 0.5 mg/mg 以下に減少した被験者の割合（LN 統合 ITT 解析対象集団）

* Statistically Significant

Notes: Adjusted analysis used a logistic regression model with terms for study, treatment group, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at screening, and region. Odds ratios greater than unity indicate benefit of voclosporin.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.13.5.1～Table T35EF.1.2.10.13.5.8＞

LN の統合解析では，いずれの投与群も早期（4 週時点）に UPCR の平均値の減少が認められ，52 週時点まで持続した。すべての評価時点において，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で統計学的に有意な減少が認められた（表 2.7.3.3.2-14 参照）。

2.5.4.3.3　　部分集団における有効性

すべての部分集団（性別，年齢，人種，地域，民族，組織分類，スクリーニング時の MMF 服用，ベースライン時の eGFR 及び UPCR，体重）での CEC の判定に基づく腎奏効において，ボクロスポリンの治療ベネフィットが認められ，すべての集団で OR が 1 を超えていた（図 2.5.4.3.3-1 参照）。なお，一部の部分集団［男性，アジア人種（インド亜大陸），組織分類が pure Class V，ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満］では，95% CI の下限値が 1 を下回ったが，いずれも被験者数が少ない部分集団（合計 100 例未満）であったことから，CI の幅が広くなったと考える。すべての部分集団において，ボクロスポリンの治療ベネフィットは，プ

ログラムに基づく腎奏効，部分奏効，及び UPCR が 50%減少するまでの時間について同様に認められた。

図 2.5.4.3.3-1 に示すように，スクリーニング時の MMF 服用の有無にかかわらず，ボクロスポリンは有効であった。スクリーニング時に MMF を服用していなかった被験者群では OR が小さかったが，これはプラセボ群での奏効率が高いことによるものであった。この知見は，MMF の服用を開始したばかりの被験者は，MMF をしばらく服用していた被験者よりもプラセボ群での奏効率が高くなることが予測されるため，驚くべきことではない（表 2.5.4.3.3-1 参照）。ボクロスポリン群での奏効した被験者の割合は，スクリーニング時に MMF を服用していた被験者と服用していなかった被験者で同程度であった。

表 2.5.4.3.3-1　スクリーニング時に MMF を服用していた/使用していなかった部分集団での CEC の判定に基づく腎奏効（LN 統合 ITT 解析対象集団）

		Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)
MMF use at screening	Renal Responders n (%)	22 (17.3)	58 (45.0)
	Adjusted Odds Ratio (95% CI)		3.93 (2.21, 6.99)
	p-value		<0.0001
No MMF use at screening	Renal Responders n (%)	40 (28.8)	59 (42.4)
	Adjusted Odds Ratio (95% CI)		1.82 (1.10, 3.00)
	p-value		0.0187*

* Statistically Significant

Notes: For pooled LN, the adjusted analysis used a logistic regression model with terms for study, treatment group, MMF use at screening and treatment by MMF interaction. Odds ratios greater than unity indicate benefit of voclosporin.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.45.1.3＞

ボクロスポリンの治療ベネフィットは，低用量グルココルチコイドを服用している被験者群で認められ，プログラムに基づく腎奏効率は，すべての部分集団で，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で一貫して高かった（図 2.5.4.3.3-2 参照）。

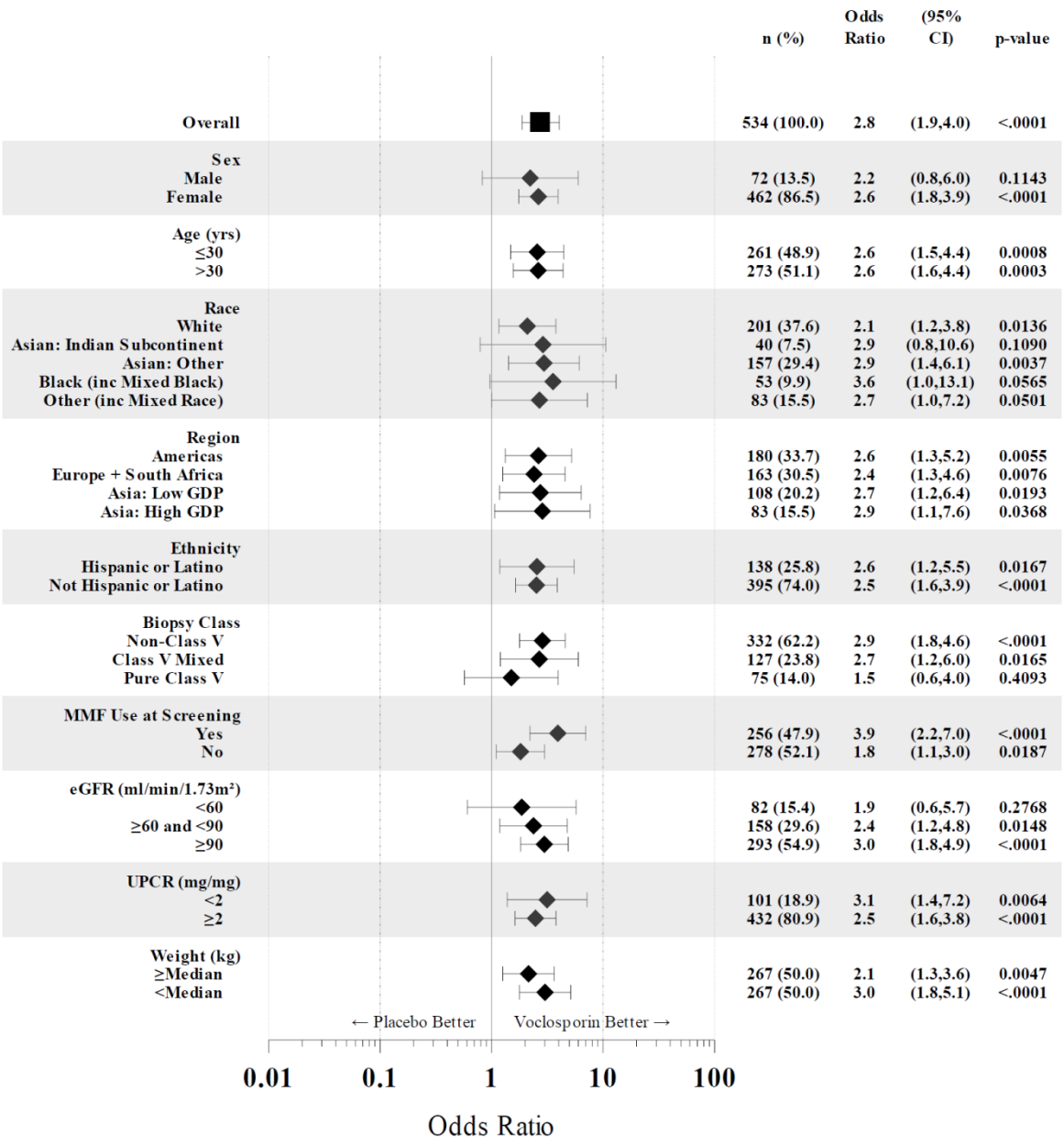


図 2.5.4.3.3-1　　1 年時点での CEC の判定に基づく腎奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Response: UPCR ≤ 0.5 + eGFR success + No Rescue Medication + Acceptable Steroids

eGFR success defined as: ≥60 or no confirmed decrease from baseline of >20% or no trt./disease related AE impacting eGFR.

Notes: Analysis used a logistic regression model with terms for study, treatment group, sub-group, and treatment by sub-group interaction.

＜図 2.7.3.3.3-1＞

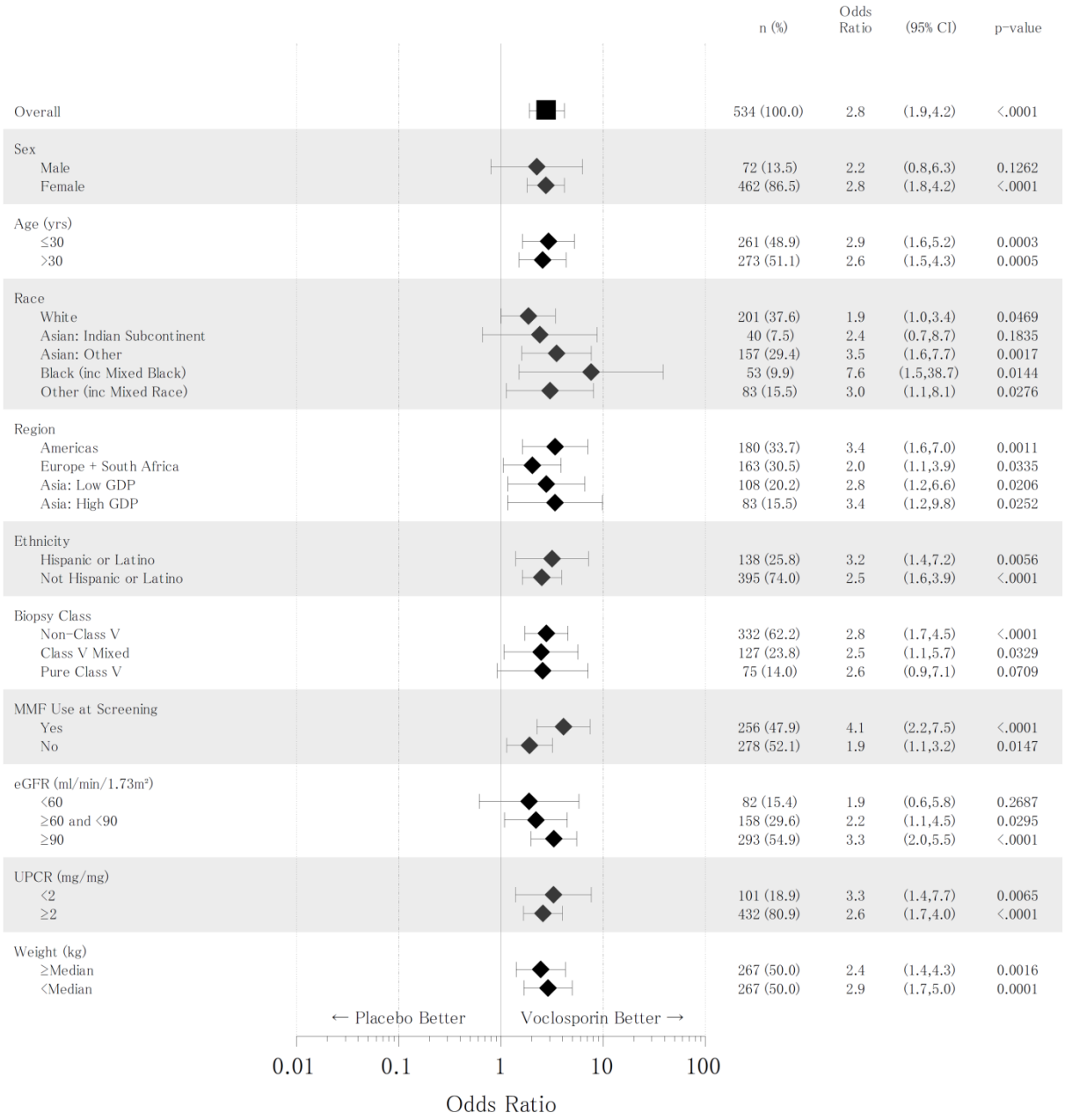


図 2.5.4.3.3-2　　プレドニゾン換算で 2.5 mg 以下の低用量ステロイド併用時の 1 年時点でのプログラムに基づく腎奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Response: UPCR ≤ 0.5 + eGFR success + No Rescue Medication + Acceptable Steroids
eGFR success defined as: ≥60 or no confirmed decrease from baseline of >20% or no trt./disease related AE impacting eGFR.
Notes: Analysis used a logistic regression model with terms for study, treatment group, sub-group, and treatment by sub-group interaction.
＜図 2.7.3.3.3-9＞

一般的に治療がより困難であると考えられている部分集団でのボクロスポリンの効果について，以下の定義に基づく事後解析により検討した。

- 活動性の高い LN：組織分類 Class III 又は IV かつ活動性又は活動性/慢性の病変部位を有する，及びベースライン時の UPCR が 3 mg/mg 超
- 新たに発症した LN：LN の診断が無作為化前 12 ヵ月以内
- 治療抵抗性 LN：アザチオプリン，MMF，又は IV シクロホスファミドの開始日が無作為化前 6 ヵ月より前，及び UPCR が 1.5 mg/mg 超

活動性の高い LN 及び新たに発症した LN では，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが認められた（表 2.5.4.3.3-2 参照）。治療抵抗性 LN では統計学的な有意性は認められなかったが，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で良好な傾向が認められた。試験における治療抵抗性 LN を有する被験者数が少なかったことを考慮すると，統計学的な有意性が認められなかったことは驚くべきことではない。これらの部分集団での OR は，集団全体における CEC の判定に基づく腎奏効を達成した OR（OR：2.76；95% CI：1.88，4.05；$p < 0.0001$）と同程度であった。

すべての部分集団で一貫して効果が認められたことは，LN 患者を対象とした臨床プログラムにおける結果の頑健性をさらに強調するものである。このことは，治療がより困難であると考えられる活動性の高い LN を有する被験者において，特に注目すべきである。

表 2.5.4.3.3-2　活動性の高い，新たに発症した，及び治療抵抗性の LN ごとの 1 年時点の CEC の判定に基づく腎奏効のロジスティック回帰（LN 統合 ITT 解析対象集団）

LN Disease Category		Placebo	Voclosporin 23.7 mg BID
Floridly Active			
Adjudicated Renal Response	Yes n (%)	19 (17.1)	46 (39.7)
	No n (%)	92 (82.9)	70 (60.3)
	Odds ratio (95% CI) vs Placebo		3.20 (1.72, 5.95)
	p-value vs Placebo		0.0002*
Non-Floridly Active			
Adjudicated Renal Response	Yes n (%)	43 (27.7)	71 (46.7)
	No n (%)	112 (72.3)	81 (53.3)
	Odds ratio (95% CI) vs Placebo		2.29 (1.42, 3.68)
	p-value vs Placebo		0.0007*
New Onset			
Adjudicated Renal Response	Yes n (%)	35 (27.8)	62 (49.6)
	No n (%)	91 (72.2)	63 (50.4)
	Odds ratio (95% CI) vs Placebo		2.58 (1.53, 4.37)
	p-value vs Placebo		0.0004*
Non-New Onset			
Adjudicated Renal Response	Yes n (%)	27 (19.3)	55 (38.5)
	No n (%)	113 (80.7)	88 (61.5)
	Odds ratio (95% CI) vs Placebo		2.60 (1.52, 4.46)
	p-value vs Placebo		0.0005*
Refractory			
Adjudicated Renal Response	Yes n (%)	10 (17.2)	19 (32.2)
	No n (%)	48 (82.8)	40 (67.8)
	Odds ratio (95% CI) vs Placebo		2.27 (0.95, 5.43)
	p-value vs Placebo		0.0662
Non-Refractory			
Adjudicated Renal Response	Yes n (%)	52 (25.0)	98 (46.9)
	No n (%)	156 (75.0)	111 (53.1)
	Odds ratio (95% CI) vs Placebo		2.66 (1.75, 4.03)
	p-value vs Placebo		<0.0001*

* Statistically significant

Notes: Floridly Active Disease = Biopsy Class III or IV with Active or Active/Chronic activity and baseline UPCR >3 mg/mg.
New Onset Disease = Diagnosis of LN within 12 months of randomization.
Refractory Disease = Start date of azathioprine, MMF or IV cyclophosphamide >6 months prior to randomization and UPCR>1.5 mg/mg.

<表 2.7.3.3.3-2>

日本の部分集団

日本の被験者集団での有効性の詳細は 2.7.3.3.3.2 に示した。

AURORA 1 試験の主要評価項目である 52 週時点での CEC の判定に基づく腎奏効の全体及び日本の被験者集団の結果を表 2.5.4.3.3-3 に示した。日本の被験者集団は 13 例（ボクロスポリン群 8 例，プラセボ群 5 例）と少数であったが，52 週時点での CEC の判定に基づく腎奏効の OR は 1 を超えており，全体と同様にボクロスポリン群で有効であった。

図 2.5.4.3.3-1 に示したように，人種及び地域別の各部分集団での 1 年時点の腎奏効の OR は，いずれも 1 を超えており，人種及び地域によらず，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で

有効であることが示唆されたことから，日本の被験者に対してもボクロスポリンが有効であると考えられる。

表 2.5.4.3.3-3　　52 週時点の腎奏効（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)
Renal Responders n (%)	40 (22.5)	73 (40.8)	1 (20.0)	3 (37.5)
Adjusted Odds Ratio	-	2.65	-	2.37
95% CI	-	1.64, 4.27	-	0.17, >9.99
p-value	-	<0.001	-	0.520

Note: Adjusted analysis uses a logistic regression model with terms for treatment, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at baseline and region in Overall population, and with terms for treatment group and baseline UPCR in Japanese population. Odds ratios greater than unity indicate benefit of voclosporin.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Tables 28，資料番号 5.3.5.3-02：Table AH092.1.1.J.1.1.2＞

2.5.4.3.4　　長期間の有効性

長期継続試験である AURORA 2 試験のデータより，1 年時点でのプラセボに対するボクロスポリンのベネフィットは，長期間の投与を通じて持続されることが示された。

2.5.4.3.4.1　試験対象集団及び内訳

AURORA 1 試験で 52 週間の治験薬投与を完了した被験者は，AURORA 2 試験でさらに最長 24 ヵ月間（すなわち，合計最長 36 ヵ月間の投与），AURORA 1 試験で無作為化された治療を継続した。

216 例が AURORA 2 試験に移行し，その内訳はボクロスポリン群 116 例，プラセボ群 100 例であった。全体で 186 例（86.1%）が AURORA 2 試験を完了し，その内訳はボクロスポリン群 101 例（87.1%），プラセボ群 85 例（85.0%）であった。

AURORA 2 試験に移行した 216 例の人口統計学的特性（AURORA 1 試験の開始時に記録された）は，AURORA 1 試験の全集団の特性を反映していた（2.7.3.5.1 参照）。

予測されたように，AURORA 2 試験に移行した被験者のうち，AURORA 1 試験の終了時に腎奏効を達成していた被験者の割合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で高かった（プログラムに基づく腎奏効：ボクロスポリン群 52.6%，プラセボ群 34.0%）。AURORA 2 試験での両群の被験者の大半は，AURORA 1 試験終了時に，腎の部分奏効（すなわち，UPCR のベースラインからの 50%の減少）を達成していた（ボクロスポリン群 89.7%，プラセボ群 70.0%）（資料番号 5.3.5.1-03，Table 15 参照）。AURORA 2 試験への移行時に腎奏効の基準を満たした被験者の割合の差は，継続試験の性質と一致している。AURORA 2 試験は，治験実施医療機関のスタッフ及び被験者に対して盲検化を維持されたままであり，評価項目は臨床検査評価に基づくため，客観的である。AURORA 2 試験は，ボクロスポリン長期投与時の安全性及び有効性を判定するための有効な方法である。

2.5.4.3.4.2　腎奏効

AURORA 2 試験のプログラムに基づいた腎奏効の結果より，腎奏効のオッズは，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で 1.74～2.30 倍高かった（表 2.5.4.3.4-1 参照）。試験自体に統計学的な有意差を検証する検出力はなかったにもかかわらず，36 ヵ月時点（p = 0.051）を除くすべての評価時点で，プラセボ群と比較して，統計学的な有意差が認められた（p < 0.05）。これらの結果より，ボクロスポリンを最長 3 年間投与した場合，プラセボを上回る臨床的に意義のあるベネフィットが確認された。

表 2.5.4.3.4-1　　Visit ごとのプログラムに基づく腎奏効－ロジスティック回帰分析（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

	Placebo (N = 100)	Voclosporin (N = 116)	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)	p-value
Month 6 (AURORA 1)				
Yes n (%)	26 (26.0)	47 (40.5)	2.19 (1.19, 4.04)	0.012
No n (%)	74 (74.0)	69 (59.5)		
Month 12 (End of AURORA 1)				
Yes n (%)	34 (34.0)	61 (52.6)	2.30 (1.30, 4.05)	0.004
No n (%)	66 (66.0)	55 (47.4)		
Month 18 (AURORA 2)				
Yes n (%)	46 (46.0)	74 (63.8)	2.19 (1.25, 3.83)	0.006
No n (%)	54 (54.0)	42 (36.2)		
Month 24 (AURORA 2)				
Yes n (%)	43 (43.0)	65 (56.0)	1.81 (1.04, 3.16)	0.035
No n (%)	57 (57.0)	51 (44.0)		
Month 30 (AURORA 2)				
Yes n (%)	42 (42.0)	69 (59.5)	2.24 (1.28, 3.92)	0.005
No n (%)	58 (58.0)	47 (40.5)		
Month 36 (End of AURORA 2)				
Yes n (%)	39 (39.0)	59 (50.9)	1.74 (1.00, 3.03)	0.051
No n (%)	61 (61.0)	57 (49.1)		

Notes: The model is based on a logistic regression with terms for treatment, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at baseline and region.
Subjects who withdrew from the study prior to the visit assessments and thus provide insufficient visit data were defined as non-responders.
＜表 2.7.3.5.2-1＞

腎の部分奏効（UPCR のベースラインからの 50%の減少と定義）の解析では，30 ヵ月時点までの各時点で，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で統計学的に有意な結果が認められた。30 ヵ月時点で腎の部分奏効を達成したオッズは，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で 1.86 倍高かった（95% CI：1.03，3.34；p = 0.040）（表 2.7.3.5.3-1 参照）。

2.5.4.3.4.3　UPCR の解析

UPCR のベースラインからの変化の算出には，AURORA 1 試験のベースライン値を用いた。AURORA 2 試験で投与を継続している被験者では，投与開始 12 ヵ月に認められた UPCR の改善が，投与を継続している期間中持続した（図 2.5.4.3.4-1 参照）。

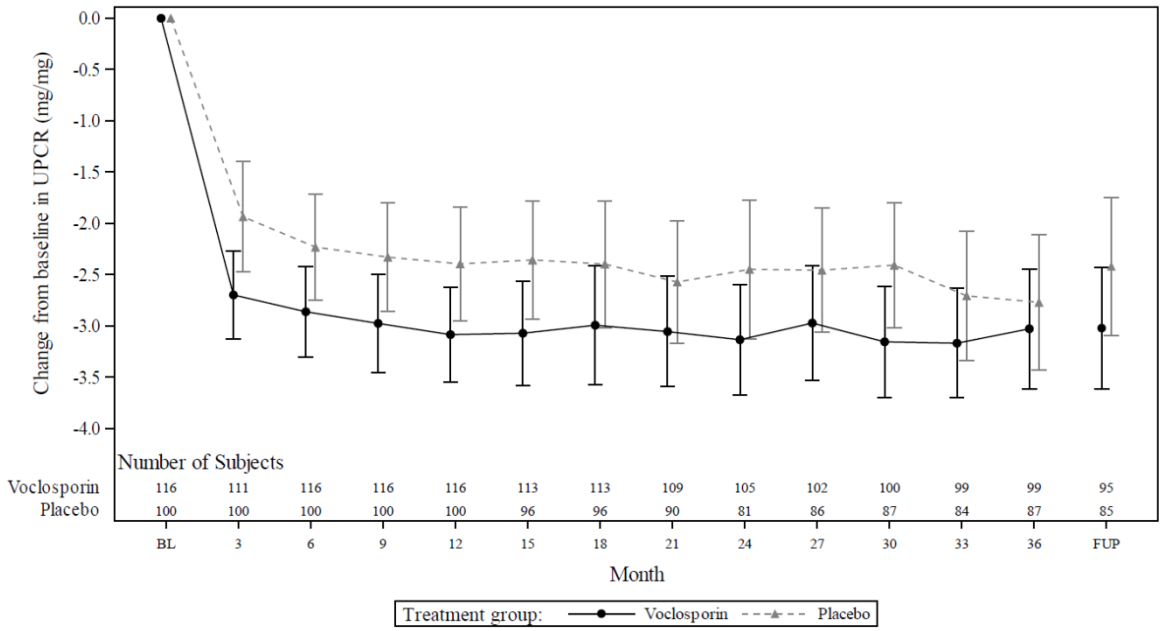


図 2.5.4.3.4-1　　Visit ごとの UPCR の AURORA 1 試験のベースラインからの平均変化量（mg/mg）（± 95%CI）（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

＜図 2.7.3.5.5-1＞

利用可能なデータを用いて MMRM 解析を実施した結果，33 ヵ月時点までの各時点で，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で UPCR のベースラインからの変化量の統計学的に有意な減少が認められた（表 2.5.4.3.4-2 参照）。

表 2.5.4.3.4-2　　UPCR の AURORA 1 試験のベースラインからの変化量（mg/mg）－MMRM 解析（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

Visit (n/n)	Placebo (N = 100) LS Mean (95% CI)	Voclosporin (N = 116) LS Mean (95% CI)	LS Mean Difference vs. Placebo (95% CI)	p-value
Month 3　(100/116)	-2.06 (-2.43, -1.68)	-2.71 (-3.06, -2.35)	-0.65 (-1.09, -0.20)	0.004
Month 6　(100/116)	-2.35 (-2.68, -2.02)	-2.95 (-3.26, -2.64)	-0.59 (-0.96, -0.22)	0.002
Month 9　(100/116)	-2.45 (-2.78, -2.12)	-3.06 (-3.37, -2.75)	-0.61 (-0.98, -0.24)	0.001
Month 12 (100/116)	-2.52 (-2.86, -2.17)	-3.17 (-3.49, -2.85)	-0.65 (-1.05, -0.26)	0.001
Month 15 (96/113)	-2.47 (-2.85, -2.08)	-3.14 (-3.49, -2.78)	-0.67 (-1.12, -0.21)	0.004
Month 18 (96/113)	-2.42 (-2.88, -1.96)	-3.05 (-3.48, -2.63)	-0.63 (-1.20, -0.07)	0.029
Month 21 (90/109)	-2.48 (-2.90, -2.06)	-3.11 (-3.50, -2.72)	-0.63 (-1.14, -0.12)	0.017
Month 24 (81/105)	-2.41 (-2.81, -2.01)	-3.18 (-3.55, -2.81)	-0.77 (-1.24, -0.29)	0.002
Month 27 (86/102)	-2.30 (-2.71, -1.89)	-3.14 (-3.52, -2.76)	-0.84 (-1.33, -0.34)	<.001
Month 30 (87/100)	-2.21 (-2.67, -1.74)	-3.12 (-3.55, -2.68)	-0.91 (-1.49, -0.33)	0.002
Month 33 (84/99)	-2.53 (-2.93, -2.14)	-3.15 (-3.52, -2.78)	-0.62 (-1.09, -0.15)	0.011
Month 36 (87/99)	-2.52 (-2.98, -2.05)	-3.00 (-3.44, -2.56)	-0.48 (-1.06, -0.10)	0.106

Notes: Results are based on a Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM) analysis with Change from baseline at each visit as the response variable, while treatment arm, visit, treatment by visit interaction, biopsy class, MMF use at baseline, region and baseline UPCR are included effects in the model. Model is using unstructured covariance structure. Baseline UPCR is defined as the average of the latest 2 pre-randomization values.

2.5.5　安全性の概括評価

- LN 統合集団及びそれを支持する試験でのボクロスポリンへの曝露量は，本剤の承認申請での安全性評価のために十分であると考える。データベースにはボクロスポリンを投与された 2713 例の安全性データが含まれ，このうち 365 例は LN 患者であり，1733 例は乾癬患者，ぶどう膜炎患者及び腎移植患者で，これらは LN での安全性を支持するデータとして用いた。
- ボクロスポリンは忍容性が高く，新規又は予測できない安全性の徴候は認められなかった。
- CNI で予測されたとおり，ボクロスポリンは，eGFR に対して急性の血行力学的効果を示した。ほとんどの場合，eGFR の減少は小さく，及び/又は一過性であり，ボクロスポリンの投与を終了すると回復した。eGFR 減少時の管理として，治験薬の減量又は中断を事前に規定した。LN の添付文書案には，eGFR に基づく用量調整に関して記載した。
- ボクロスポリン投与開始後 4 週間は，平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧の一時的な上昇が認められ，その後，血圧は試験終了時までに経時的に正常範囲内まで低下した。LN の添付文書案には，医師による血圧のモニタリング及び治療に関して記載した。
- 長期継続試験である AURORA 2 試験のデータでは，長期投与において懸念される新たな有害事象は認められていない。ボクロスポリンを最長 36 ヵ月間投与された被験者での TEAE プロファイルでは，慢性的な腎毒性又は腎臓に対する長期的な有害作用は認められなかった。

2.5.5.1　はじめに

ボクロスポリンの安全性は，以下の解析集団を対象として評価した。

- LN 統合集団：AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験の統合解析
- AURORA 2 試験：継続試験における長期投与時の安全性
- 乾癬及びぶどう膜炎（PsU）集団：7 試験（乾癬患者を対象とした 3 試験及びぶどう膜炎患者を対象とした 4 試験）の統合解析

腎移植患者を対象とした試験で得られた追加の安全性データは，移植での有害事象及び併用薬のプロファイルが 3 つの自己免疫疾患と異なるため，別途記載した。これらの試験に関する詳細は，表 2.5.1.4-2 に示した。

2.5.5.2　曝露状況

LN 統合集団並びに腎移植患者，非感染性ぶどう膜炎患者及び尋常性乾癬患者を対象とした LN を支持する試験におけるボクロスポリンへの曝露量は，本剤の承認申請を裏付けるのに十分であると考える。

本申請資料では，ボクロスポリンを投与された被験者 2713 例の安全性データを示す。このデータには，ボクロスポリンを投与された LN を有する被験者 365 例のデータに加え，LN を支持するデータとして，ボクロスポリンを投与された乾癬を有する被験者 924 例，ぶどう膜炎を有す

る被験者 561 例及び腎移植の被験者 248 例から得られたデータも含む。第 II 相試験及び第 III 相試験での被験者の内訳を表 2.5.1.4-2 に，解析対象集団を表 2.5.4.1.6-1 に示した。なお，第 I 相試験では 615 例の被験者にボクロスポリンが投与された。

LN 統合集団（267 例）でのボクロスポリンの平均 1 日総投与量は 40.6 mg であり，治験実施計画書で規定された 1 日総投与量 47.4 mg（23.7 mg BID）よりも低かった。この結果は想定されていたものであり，eGFR 減少，高血圧又はその他の有害事象を管理するために推奨され，治験実施計画書に規定した用量調節（減量又は一時的な中断を含む）を反映している。ボクロスポリンを投与された被験者の約半数（46.8%）の平均 1 日総投与量は 47.4 mg（23.7 mg BID）であり，平均 1 日総投与量が 31.6 mg 超 47.4 mg 未満の被験者は 35.2%，31.6 mg 以下の被験者は 18%であった（2.7.4.1.2.1(2)(a)参照）。

LN 統合集団でのボクロスポリンとプラセボへの曝露は，ボクロスポリン群（n = 267）が 219.7人・年，プラセボ群（n = 266）が 215.6 人・年であった。平均治療日数は，両群間で同様であった（ボクロスポリン群 300 日，プラセボ群 296 日）。なお，AURA-LV 試験の 39.5 mg BID 群 88 例は LN 統合集団には含まれず，この用量のグループの平均 1 日総投与量は 50.8 mg であった。当該高用量群のデータは，別途記述する。

AURORA 2 試験の被験者集団（0～36 ヵ月）でのボクロスポリンとプラセボへの曝露は，ボクロスポリン群（n = 116）が 318.6 人・年，プラセボ群（n = 100）が 271.0 人・年であった。平均治療日数は，両群間で同様であった（ボクロスポリン群 1003.1 日，プラセボ群 989.9 日）。投与を 33 ヵ月以上継続した被験者は，ボクロスポリン群では 80%以上であったのに対し，プラセボ群では 75%であった（表 2.7.4.1.2-3 参照）。

乾癬患者及びぶどう膜炎患者を対象とした試験で用いられた投与量は，0.2～0.6 mg/kg BID であった。なお，0.3～0.4 mg/kg BID の用量範囲は，LN に対するボクロスポリンの推奨用量（23.7 mg BID）に相当する。PsU 集団のうち 1192 例では，ボクロスポリン 0.3 mg/kg 又は 0.4 mg/kg BID が投与された。

腎移植を対象とした試験（ISA05-01 試験）では，LN 統合集団及び PsU 集団よりさらに高用量が曝露され，248 例にボクロスポリン 0.4～0.8 mg/kg BID が投与された。

以上より，LN のような発症頻度の低い疾患に対するボクロスポリンへの曝露の範囲は十分であると考える。複数の適応症では，LN に対する推奨用量の範囲を超えて検討されている。AURORA 2 試験の結果から，ボクロスポリンに最長 36 ヵ月間曝露された LN を有する被験者の長期安全性プロファイルに関する情報が得られている。また，LN におけるボクロスポリンの安全性プロファイルは，PsU を有する被験者の，より大規模なデータセットによって支持されている。

2.5.5.3　有害事象

2.5.5.3.1　LN 統合集団における比較的よくみられる有害事象

LN 統合集団での TEAE の重みづけ発現割合は，ボクロスポリン群 91.4%及びプラセボ群 87.2%と同程度であった。多臓器に影響を及ぼす疾患で予測されるように，報告された SOC は多岐にわたり，SLE/LN 患者で発現の可能性が高い事象と同様であった。

両群で最も多く発現した SOC は「感染症および寄生虫症」であり，被験者が MMF 及びグルココルチコイドを含む免疫抑制剤を長期間服用していたことを強調するものであった。この SOC で報告された個々の TEAE は様々であり，被験者に高い割合で発現した特定の感染症は認められなかった。高度の「感染症および寄生虫症」の発現割合は，ボクロスポリン群 6.0%及びプラセボ群 3.8%であり，最も高い頻度で報告された高度の TEAE は肺炎であった（各群 2.6%）。

「胃腸障害」も，ボクロスポリン群及びプラセボ群でよく認められた事象であった。これは，ボクロスポリンによる治療及び胃腸関連の TEAE を引起こすといわれる薬剤である MMF による基礎治療を反映している可能性が高い。「胃腸障害」の大半（> 98%）は軽度又は中等度であった。

SOC にかかわらない個々の TEAE の発現割合を検討した結果，最も多く発現した TEAE は GFR 減少，次いで高血圧であった（表 2.5.5.3.1-1 参照）。これらの TEAE は CNI の作用として知られており，予測された事象であった。治験実施計画書には，降圧薬の使用及び治験薬の中断・減量の管理規定に加え，eGFR 及び血圧を詳細にモニタリングするためのガイダンスを記載した。これらの TEAE については，2.5.5.4.1.1 及び 2.5.5.4.1.2 で詳細に考察した。

TEAE の重症度は被験者の大半で軽度から中等度であり，高度の TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 19.8%及びプラセボ群 13.9%であった。

曝露期間で調整した有害事象の発現割合（EAIR）の経時変化を解析した結果，TEAE は両群ともに試験の早期に発現する傾向が認められ，投与開始後 4 週間以内及び 4～12 週目の TEAE の発現割合は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で統計学的に有意に高かった。12 週目以降，両群とも TEAE の発現割合は低下し，12～26 週目及び 26 週目以降は，両群間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.4.2.1-7 参照）。

表 2.5.5.3.1-1　　プラセボ群と比較しボクロスポリン群での発現割合が 2%以上高い PT 別 TEAE の発現割合（LN 統合安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E	23.7 mg BID (N=267) n (%) E
糸球体濾過率減少	25 (9.4) 32	70 (26.2) 112
高血圧	23 (8.6) 27	51 (19.1) 58
下痢	35 (13.2) 37	50 (18.7) 62
頭痛	22 (8.3) 29	40 (15.0) 47
貧血	16 (6.0) 18	33 (12.4) 36
咳嗽	6 (2.3) 6	29 (10.9) 29
尿路感染	17 (6.4) 21	26 (9.7) 35
上腹部痛	6 (2.3) 7	19 (7.1) 19
脱毛症	7 (2.6) 7	17 (6.4) 17
消化不良	7 (2.6) 7	16 (6.0) 16
腎機能障害	7 (2.6) 8	15 (5.6) 18
腹痛	5 (1.9) 7	14 (5.2) 16
口腔内潰瘍形成	3 (1.1) 3	11 (4.1) 13
疲労	3 (1.1) 3	10 (3.7) 12
振戦	2 (0.8) 2	9 (3.4) 10
急性腎障害	2 (0.8) 2	9 (3.4) 10
食欲減退	3 (1.1) 3	9 (3.4) 9
歯肉炎	0 (0.0) 0	6 (2.2) 6
多毛症	0 (0.0) 0	6 (2.2) 6

E = events.

＜表 2.7.4.2.1-3＞

2.5.5.3.2　　AURORA 2 長期継続試験における有害事象

長期継続試験である AURORA 2 試験の成績を検討した結果，治験薬投与 2 年目及び 3 年目に発現した SOC 別有害事象は，治験薬投与 1 年目のものと同様であった。長期投与の期間に新たに認められた懸念される有害事象はなかった（表 2.5.5.3.2-1 参照）。

すべての TEAE の発現割合，特に GFR 減少及び高血圧の発現割合は，治療期間中，年を経過するごとに低下した。最長 36 ヵ月までボクロスポリンを投与された被験者で認められた TEAE のプロファイルでは，慢性腎毒性又は腎臓に対する長期の有害作用の徴候は認められていない。また，AURORA 2 試験期間中，慢性腎臓病，ESRD，又は腎不全の TEAE は報告されていない（表 2.5.5.3.2-2 参照）。

表 2.5.5.3.2-1　　治験薬投与 2 年目又は 3 年目の TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 5%以上，AURORA 2 試験集団，12～36 ヵ月）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) n (%)	E	Voclosporin (N = 116) n (%)	E
Any TEAE	80 (80.0)	291	100 (86.2)	488
感染症および寄生虫症	43 (43.0)	82	57 (49.1)	132
尿路感染	8 (8.0)	10	15 (12.9)	24
上気道感染	3 (3.0)	6	10 (8.6)	12
ウイルス性上気道感染	4 (4.0)	6	10 (8.6)	10
コロナウイルス感染	12 (12.0)	14	7 (6.0)	8
胃腸炎	3 (3.0)	3	6 (5.2)	7
帯状疱疹	7 (7.0)	7	4 (3.4)	4
胃腸障害	15 (15.0)	25	28 (24.1)	50
下痢	5 (5.0)	5	10 (8.6)	15
悪心	5 (5.0)	6	3 (2.6)	3
筋骨格系および結合組織障害	23 (23.0)	33	27 (23.3)	37
関節痛	4 (4.0)	5	7 (6.0)	7
全身性エリテマトーデス	9 (9.0)	12	6 (5.2)	6
臨床検査	16 (16.0)	20	24 (20.7)	35
糸球体濾過率減少	5 (5.0)	5	12 (10.3)	15
皮膚および皮下組織障害	9 (9.0)	10	21 (18.1)	34
腎および尿路障害	10 (10.0)	14	21 (18.1)	25
ループス腎炎	4 (4.0)	4	10 (8.6)	11
血液およびリンパ系障害	9 (9.0)	14	16 (13.8)	23
貧血	0	0	7 (6.0)	7
好中球減少症	5 (5.0)	5	6 (5.2)	8
傷害、中毒および処置合併症	9 (9.0)	11	15 (12.9)	21
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (13.0)	15	14 (12.1)	22
末梢性浮腫	8 (8.0)	9	4 (3.4)	4
神経系障害	8 (8.0)	10	14 (12.1)	22
頭痛	5 (5.0)	6	8 (6.9)	12
代謝および栄養障害	8 (8.0)	9	12 (10.3)	16
血管障害	13 (13.0)	13	10 (8.6)	11
高血圧	7 (7.0)	7	10 (8.6)	10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.0)	10	9 (7.8)	13
眼障害	6 (6.0)	8	9 (7.8)	12

E = events.

＜表 2.7.4.2.1-5＞

表 2.5.5.3.2-2　　PT 別投与年別 TEAE（抜粋）の発現割合（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

	Year 1		Year 2		Year 3	
Preferred Term	Placebo (N=100) n (%) E	23.7 mg BID (N=116) n (%) E	Placebo (N=100) n (%) E	23.7 mg BID (N=116) n (%) E	Placebo (N=85) n (%) E	23.7 mg BID (N=103) n (%) E
糸球体濾過率減少	6 (6.0) 8	22 (19.0) 32	3 (3.0) 3	10 (8.6) 11	2 (2.4) 2	4 (3.9) 4
高血圧	6 (6.0) 7	24 (20.7) 27	5 (5.0) 5	7 (6.0) 7	2 (2.4) 2	3 (2.9) 3
貧血	5 (5.0) 6	11 (9.5) 11	0 (0.0) 0	4 (3.4) 4	0 (0.0) 0	3 (2.9) 3
ループス腎炎	2 (2.0) 2	0 (0.0) 0	2 (2.0) 2	7 (6.0) 8	2 (2.4) 2	3 (2.9) 3
腎機能障害	1 (1.0) 2	5 (4.3) 8	1 (1.0) 1	3 (2.6) 3	1 (1.2) 1	0 (0.0) 0
蛋白尿	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	1 (1.0) 2	3 (2.6) 3	1 (1.2) 1	3 (2.9) 3
急性腎障害	0 (0.0) 0	3 (2.6) 4	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

E = events.

＜表 2.7.4.2.1-9＞

2.5.5.3.3　用量変更に至った有害事象

LN 患者を対象とした試験の治験実施計画書には，eGFR 減少，高血圧又はその他の有害事象が発現した場合に，治験薬を減量又は中断するための具体的なガイダンスを記載した。LN 統合集団で治験薬の用量変更（又は一時中断）に至った TEAE の発現割合は，プラセボ群（25.2%）と比較して，ボクロスポリン群（46.1%）で高く，治験実施計画書の投与ガイダンスから予測されるように，GFR 減少は，最も発現割合の高い用量変更に至った TEAE であった（ボクロスポリン群 23.6%，プラセボ群 6.8%）（2.7.4.2.1.4(1)参照）。

用量変更の結果，LN 統合集団でのボクロスポリンの平均 1 日総投与量は 40.6 mg であり，治験実施計画書で規定された投与量 47.4 mg（23.7 mg BID）よりも低かった。試験期間中，ボクロスポリンを投与された被験者の約半数（125/267 例）は，投与量 23.7 mg BID を維持し，平均 1 日投与量が 31.6 mg 超 47.4 mg 未満の被験者は 35.2%であった。

AURORA 2 試験で，治験薬投与 2 年目及び 3 年目に発現した用量変更（又は一時中断）に至った TEAE の発現割合は，プラセボ群（19.0%）と比較して，ボクロスポリン群（30.2%）で高かった（表 2.7.4.2.1-20 参照）。LN 統合集団と同様に，ボクロスポリン群で最も高頻度に発現した用量変更に至った TEAE は，GFR 減少であった［ボクロスポリン群 11 例（9.5%），プラセボ群 2例（2.0%）］。

2.5.5.3.4　AURA-LV 試験における投与量別の有害事象

ボクロスポリン 2 用量（23.7 mg BID，39.5 mg BID）での有効性及び安全性を検討した AURA-LV 試験での安全性プロファイルにおいて，LN に対する治療の推奨用量の約 1.67 倍に相当する高用量の投与で新たな安全性所見は認められなかった。

用量反応関係を示した TEAE は，ボクロスポリン及び CNI の既知の作用に基づいたものであり，予測されたとおりであった（表 2.7.4.2.1-33 参照）。注目すべきことに，GFR 減少（23.7 mg BID 群 30.3%，39.5 mg BID 群 30.7%，プラセボ群 13.6%）及び高血圧（それぞれ 16.9%，18.2%，9.1%）で，用量反応関係は認められなかった（2.7.4.2.1.6 参照）。

2.5.5.3.5　日本の部分集団の結果

AURORA 1 試験における全体集団及び日本の被験者集団における TEAE の要約を表 2.5.5.3.5-1 に示した。全体集団と日本の被験者集団の間に特筆すべき差異は認められなかった。

表 2.5.5.3.5-1　TEAE の要約（AURORA 1 試験：全体及び日本）（安全性解析対象集団）

	Overall		Japan	
	Placebo (N = 178)	Voclosporin (N = 178)	Placebo (N = 5)	Voclosporin (N = 8)
Parameter	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E
Any TEAE	158 (88.8) 800	162 (91.0) 1023	5 (100.0) 32	8 (100.0) 71
Any Treatment-Related TEAE	45 (25.3) 83	80 (44.9) 171	2 (40.0) 4	6 (75.0) 11
Any Serious TEAE	38 (21.3) 57	37 (20.8) 62	0	2 (25.0) 3
Any Treatment-Related Serious TEAE	8 (4.5) 8	8 (4.5) 10	0	1 (12.5) 1
TEAE Leading to Drug Discontinuation	26 (14.6) 27	20 (11.2) 25	0	2 (25.0) 2
Treatment-Related TEAE Leading to Drug Discontinuation	5 (2.8) 5	9 (5.1) 9	0	1 (12.5) 1
TEAE Leading to Death	3 (1.7) 4	0	0	0
Treatment-Related TEAE Leading to Death	0	0	0	0

E = events.
＜資料番号 5.3.5.3-02：Table T40AE.1.1.10.1.J.1.2.1，Table T40AE.1.1.10.1.J.1.2.2＞

日本の被験者集団において，ボクロスポリン群又はプラセボ群で 2 例以上に発現した TEAE を 2.7.4.5.2.2(4)に示した。

日本の被験者集団のボクロスポリン群において 2 例以上に報告された TEAE の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，治験薬の投与量には影響しなかった。全体集団と比較して日本の被験者集団において特筆すべき懸念は認められなかった。

また，LN 統合安全性解析集団において発現した TEAE を人種及び地域別に検討し，2.7.4.5.1.1(1)及び 2.7.4.5.2.1(1)に示した。

LN 統合安全性解析対象集団における人種別の部分集団解析では，TEAE の発現割合に人種間で特筆すべき差異はなかった。「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」が，一貫して各人種で最も高頻度に発現した SOC であり，TEAE の種類は，いずれの人種でも概ね同様であった。さらに，地域別の部分集団解析でも，TEAE の発現割合に特筆すべき差異はなかった。

これらの結果より，ボクロスポリンの安全性は，人種及び地域により大きく異ならず，日本の被験者でもボクロスポリンの安全性に大きな問題はないと考える。

2.5.5.4　特に注目すべき有害事象

2.5.5.4.1　腎機能

2.5.5.4.1.1　有害事象

LN 統合集団の腎機能に関する TEAE について，2 つの異なる方法で解析した。

- 急性腎不全及び慢性腎臓病に対する SMQ を用いた PT の特定

- 治験依頼者による腎臓に関連する有害事象の評価

これらの解析から得られた結果は一致しており，懸念点は特定されなかった。確認された TEAE の大半は，eGFR に対するボクロスポリンの一時的な血行力学的効果に関連していた。AURORA 2 試験の結果から，ボクロスポリンを最長 36 ヵ月まで投与された被験者での TEAE のプロファイルでは，慢性腎毒性又は腎臓に対する長期的な有害作用は認められなかった。

(1) 急性腎不全（SMQ）

LN 統合集団での「急性腎不全」SMQ の TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 33.3%及びプラセボ群 17.7%であった（2.7.4.2.1.5(1)参照）。これらの被験者の大半で GFR 減少（ボクロスポリン群 26.2%，プラセボ群 9.4%，以下同順）が認められ，治験薬の中断又は用量変更（23.6%，6.8%）により効果的に管理された。GFR 減少が認められた被験者のうち，ボクロスポリン群及びプラセボ群各 1 例が重篤と判断された。

GFR 減少以外で，「急性腎不全」SMQ で最も高頻度に発現した TEAE（PT）は，腎機能障害，急性腎障害及び蛋白尿であった。腎機能障害は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で発現割合が高く（5.6%，2.6%），ボクロスポリン群 3 例（1.1%）及びプラセボ群 1 例（0.4%）が重篤と判断された。腎機能障害とは，他のより具体的な事象名によって，より正確に様々な TEAE に分類できる事象の総称である。「腎機能障害」として記述される事象を理解するために設定された，治験依頼者による評価は 2.5.5.4.1.1(3)で考察する。

急性腎障害は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で発現割合が高く（3.4%，0.8%），ボクロスポリン群 8 例（3.0%）及びプラセボ群 2 例（0.8%）が重篤と判断された。蛋白尿はプラセボ群（3.8%）のみで認められ，腎奏効及び UPCR における統計学的及び臨床的に意味のある改善が，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で観察されたことと一致した。

長期継続試験である AURORA 2 試験の結果から，長期投与による「急性腎不全」SMQ の TEAE の増加は認められていない。AURORA 2 試験で報告された TEAE の種類は，プラセボ群で報告された 1 件の中毒性ネフロパシーの TEAE を除いて，投与 1 年目で観察された事象と類似していた。この中毒性ネフロパシーは重篤であったが，治験薬との因果関係は関連なしと判断された（2.7.4.2.1.5(1)参照）。

(2) 慢性腎臓病（SMQ）

LN 統合集団での「慢性腎臓病」SMQ の TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 30.0%及びプラセボ群 22.9%であった（2.7.4.2.1.5(2)参照）。GFR 減少を除き，大半の TEAE はプラセボ群で認められた（ボクロスポリン群 19 件，プラセボ群 43 件）。LN（LN の悪化/増悪）が最も高頻度に発現した TEAE であり，ボクロスポリン群 2 例（0.7%）及びプラセボ群 15 例（5.6%）であった。この SMQ での重篤な TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 1.1%及びプラセボ群 2.6%であった。

AURORA 2 試験では，投与 2 年目又は 3 年目の「慢性腎臓病」SMQ の TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 24.1%及びプラセボ群 16.0%であった（表 2.7.4.2.1-25 参照）。TEAE の種類は LN 統合集団と同様であり，最も高頻度に発現した TEAE は GFR 減少（ボクロスポリン群 10.3%，プラセボ群 5.0%）及び LN（ボクロスポリン群 8.6%，プラセボ群 4.0%）であった。

この SMQ における重篤な TEAE は，ボクロスポリン群 3 例（LN 2 例，GFR 減少 1 例）及びプラセボ群 5 例（LN 3 例，ネフローゼ症候群 1 例，中毒性ネフロパシー1 例）であった。これらの重篤な TEAE は，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断され，新たな安全性の懸念は示されなかった。

(3)　治験依頼者による腎イベントの評価

治験責任医師による有害事象の報告は標準化されておらず，解析を可能にするため事象名は PT で分類されているが，類似した臨床検査値や症状を報告された実際の症例報告書用語は様々である。ボクロスポリン投与に関連する可能性がある腎臓の TEAE の性質及び重症度をより理解するため，治験依頼者は，AURA-LV 試験，AURORA 1 試験，及び AURORA 2 試験で発現した腎臓の TEAE として GFR 減少，急性腎障害/急性腎不全，慢性腎臓病，腎不全/ESRD，及び腎機能障害を評価した。同じ PT で表現される TEAE の臨床症状に考慮すべき違いがあるため，治験依頼者は，公表されたガイドラインに基づき標準的な定義を適用し，eGFR 減少，急性腎障害，急性腎臓病，慢性腎臓病，腎不全/ESRD のいずれかに事象を再分類した。各事象の分類定義は 2.7.4.1.1.3(1)(c)で詳細に記載し，治験依頼者による評価は，AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験については表 2.5.5.4.1-1，AURORA 2 試験については表 2.5.5.4.1-2 に示した。

表 2.5.5.4.1-1　　治験依頼者による腎臓に関連する TEAE の評価（AURA-LV 試験，AURORA 1 試験）

	Investigator Report			Sponsor Evaluation		
Term[a]	Placebo (N=266) n (%) E	Voclosporin 23.7 mg BID (N=267) n (%) E	Voclosporin 39.5 mg BID (N=88) n (%) E	Placebo (N=266) n (%) E	Voclosporin 23.7 mg BID (N=267) n (%) E	Voclosporin 39.5 mg BID (N=88) n (%) E
(e)GFR 減少	25 (9.4) 32	70 (26.2) 112	27 (30.7) 40	21 (7.9) 25	50 (18.4) 68	20 (22.7) 26
急性腎障害	2 (0.8) 2	9 (3.4) 10	8 (9.1) 9[b]	0	11 (4.1) 12	5 (5.7) 5[b]
急性腎臓病	0	0	0	5 (1.9) 5	25 (9.4) 26	9 (10.2) 11
慢性腎臓病	1 (0.4) 1	0	0	8 (3.0) 8	11 (4.1) 12	0
腎機能障害	7 (2.6) 8	15 (5.6) 18	0	NA[c]	NA[c]	NA[c]
腎不全/ESRD	1 (0.4) 1	2 (0.7) 2	0	2 (0.8) 2	3 (1.1) 3	1 (1.1) 1
有害事象に該当しない[d]	NA	NA	NA	4 (1.5) 4	16 (6.0) 21	5 (1.1) 6

[a] Terms are based on the original MedDRA preferred term (v17.0 for AURA-LV and v20.0 for AURORA 1) of Investigator-reported verbatim terms (Investigator report columns) or the standardized definitions developed by the Sponsor according to published guidelines (Sponsor evaluation columns).

[b] Includes one AE that occurred 130 days after stopping voclosporin treatment, which was reported in the AURA-LV CSR as a TEAE.

[c] A standardized definition for renal impairment could not be established by the Sponsor; all of these Investigator-reported TEAEs met the standardized definitions for other terms and were .therefore re-classified to another, more precise, term.

[d] “No Adverse Event” consists of events which did not meet the criteria for any of the categories because the eGFR decrease was <20% or cases where two events overlapped which were more accurately covered by one preferred term.

E = events.

＜表 2.7.4.2.1-26＞

治験依頼者による評価の結果，eGFR 減少として報告された一部の TEAE は，臨床検査プロファイル及び時間経過に基づき，急性腎障害又は急性腎臓病のより正確な事象名に再分類された。また，いくつかの事象は，eGFR 減少率が比較的低く（20%未満），かつ他の所見を伴わないことから臨床的に重要でないと判断され，「有害事象ではない」に再分類された。特に注目すべきこととして，「腎機能障害（PT）」は除いた。この事象名は明確な定義がなく，様々な症例報告書用語で報告されたため，標準的な 5 つの定義（eGFR 減少，急性腎障害，急性腎臓病，慢性腎臓病，腎不全/ESRD）のうち 1 つを選択してより正確に定義された。なお，添付文書案には，広義な用語である「腎機能障害」ではなく，「急性腎障害」及び「急性腎臓病」として記載した（1.8 参照）。

治験依頼者の評価における慢性腎臓病の発現割合は，治験責任医師の報告よりも高かったものの，その発現割合自体は低かった。また，発現割合はボクロスポリン群及びプラセボ群間で同程度であり，疾患関連の有害事象の発現割合と一致していた。LN が重度かつ患者を衰弱させる慢性の腎臓疾患であることを考慮すると，これらの事象は想定内であり，また，腎臓の構造又は機能の 3 ヵ月を超える異常と定義[45]される慢性腎臓病は，ボクロスポリンの作用機序からボクロスポリン投与との関連性はないと推察された。

AURORA 2 試験の治験依頼者による腎イベントの評価は，LN 統合集団における所見と一致していた（表 2.5.5.4.1-2 参照）。

結論として，この LN 統合集団での腎臓に関連する有害事象の評価では，ボクロスポリン投与に関連する慢性的な腎毒性の徴候はなかった。

表 2.5.5.4.1-2　　治験薬投与 2 年目又は 3 年目の腎関連 TEAE の治験依頼者による評価（AURORA 2 試験，12～36 ヵ月）

	Investigator Report		Sponsor Evaluation	
Term[a]	Placebo (N=100) n (%) e	Voclosporin (N=116) n (%) e	Placebo (N=100) n (%) e	Voclosporin (N=116) n (%) e
(e)GFR 減少	5 (5.0) 5	12 (10.3) 15[a]	5 (5.0) 5	9 (7.8) 10
腎機能障害	2 (2.0) 2	4 (3.4) 4	0	0
急性腎障害	0	0	0	0
急性腎臓病	0	0	0	6 (5.2) 6
慢性腎臓病	0	0	2 (2.0) 2	1 (0.9) 1
腎不全/ESRD	0	0	0	0
有害事象に該当しない	NA	NA	0	2 (1.7) 2

[a] Three subjects each recorded 2 events of eGFR decrease by investigator report. Sponsor assessment was 4 eGFR decreases in 3 subjects, one event of AKD and one event was not an AE.

e = events.

＜表 2.7.4.2.1-27＞

2.5.5.4.1.2　eGFR に対する作用

LN 統合集団でのベースラインの平均補正 eGFR は，両群間で同程度であった（ボクロスポリ

ン群 79.0 mL/min/1.73 m^2，プラセボ群 79.1 mL/min/1.73 m^2）。LN 統合集団を対象に，補正 eGFR のベースラインからの変化量を解析した結果，ボクロスポリン群では，臨床的には重要でないわずかな減少（3.4 mL/min/1.73 m^2）が 4 週目に認められたものの，その後の visit では eGFR 値は安定していた。プラセボ群では，52 週目までのすべての時点において，平均補正 eGFR はベースライン値を約 2～3.5 mL/min/1.73 m^2 上回っていた。

LN 統合集団でのボクロスポリン群における eGFR の平均値のわずかな減少は，臨床反応との関連性が認められなかったことから，腎機能の悪化の真の指標ではなく，ボクロスポリン投与開始に伴う血行力学的効果の影響によるものであることが示唆された（図 2.5.5.4.1-1 参照）。

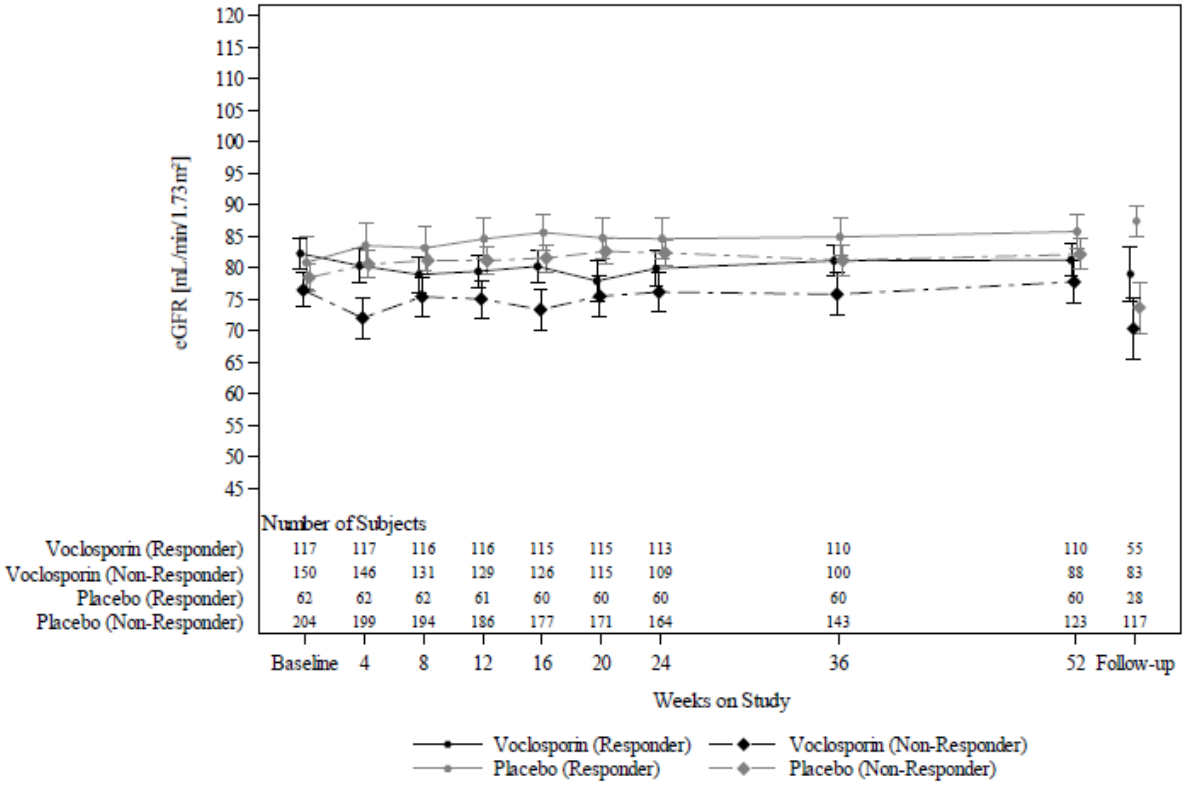


図 2.5.5.4.1-1　52 週時点の CEC 判定に基づく腎奏効別の補正 eGFR（平均値 ± 95% CI）の経時的変化（LN 統合安全性解析対象集団）

Notes: Normal range is > 60 mL/min/1.73 m^2. Least squares mean and 95% CI are shown.
＜図 2.7.4.3.1-3a＞

AURORA 2 試験で投与を継続した被験者では，AURORA 1 試験の治験薬投与開始前の平均補正 eGFR は両群で同程度であった（ボクロスポリン群 79.0 mL/min/1.73 m^2，プラセボ群 78.7 mL/min/1.73 m^2）（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.5.1 参照）。治療開始後の最初の 3 ヵ月間では，平均補正 eGFR はボクロスポリン群では安定していたのに対し，プラセボ群ではわずかな増加が認められた。両群間のわずかな差は 27 ヵ月まで持続し，その後，平均補正 eGFR 値はボクロスポリン群でわずかに増加し，プラセボ群では減少し始めた（図 2.5.5.4.1-2，図 2.5.5.4.1-3 参照）。

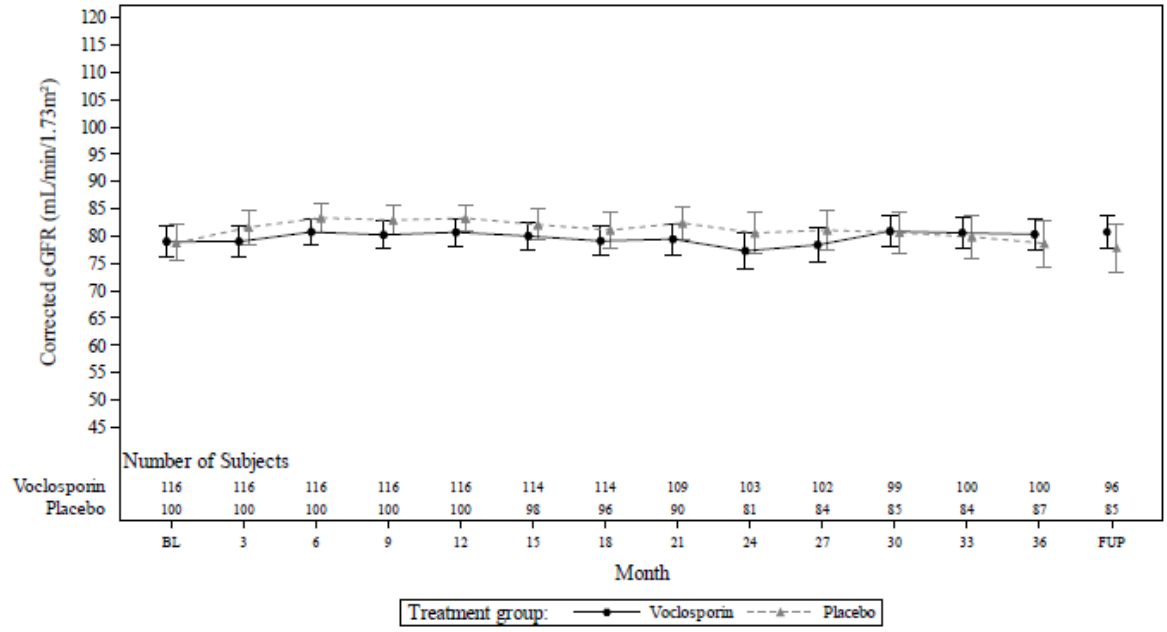


図 2.5.5.4.1-2　　Visit ごとの補正 eGFR（mL/min/1.73 m^2，平均値 ± 95% CI）（AURORA 2 試験，0～36 ヵ月）

Notes: Normal range is > 60 mL/min/1.73 m^2. Least squares mean and 95% CI shown. Month 0 = start of study treatment in AURORA 1.

BL = Baseline; FUP = Follow-up.

＜図 2.7.4.3.1-1＞

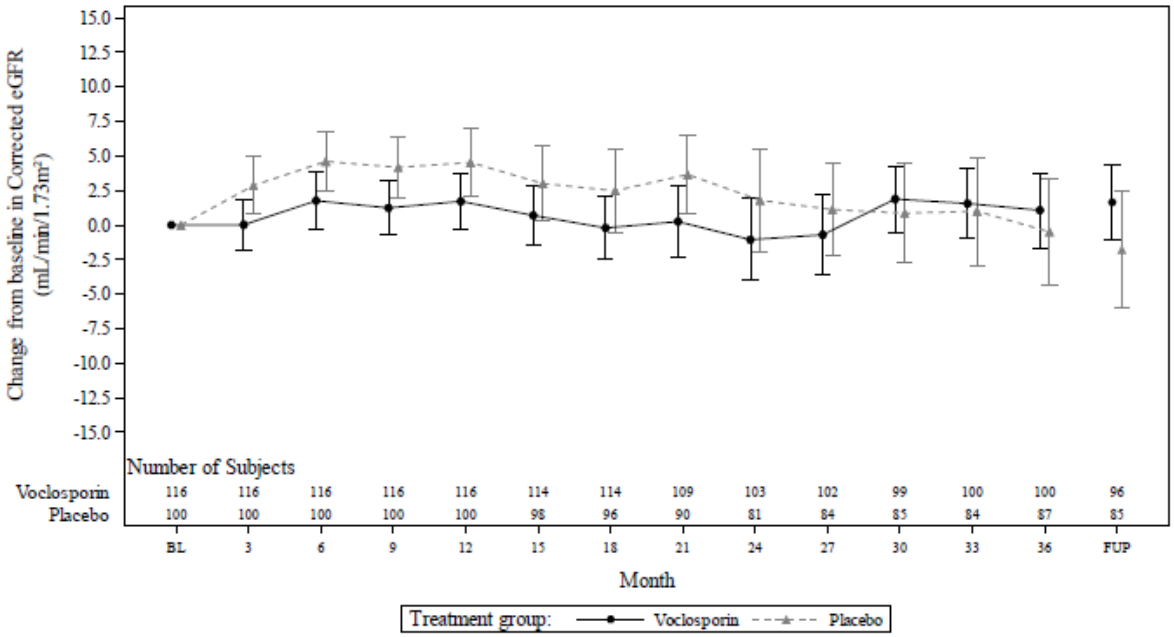


図 2.5.5.4.1-3　　AURORA 1 試験のベースラインからの visit ごとの補正 eGFR（mL/min/1.73 m^2）の変化量（平均値 ± 95% CI）（AURORA 2 試験，0～36 ヵ月）

BL = Baseline; FUP = Follow-up.

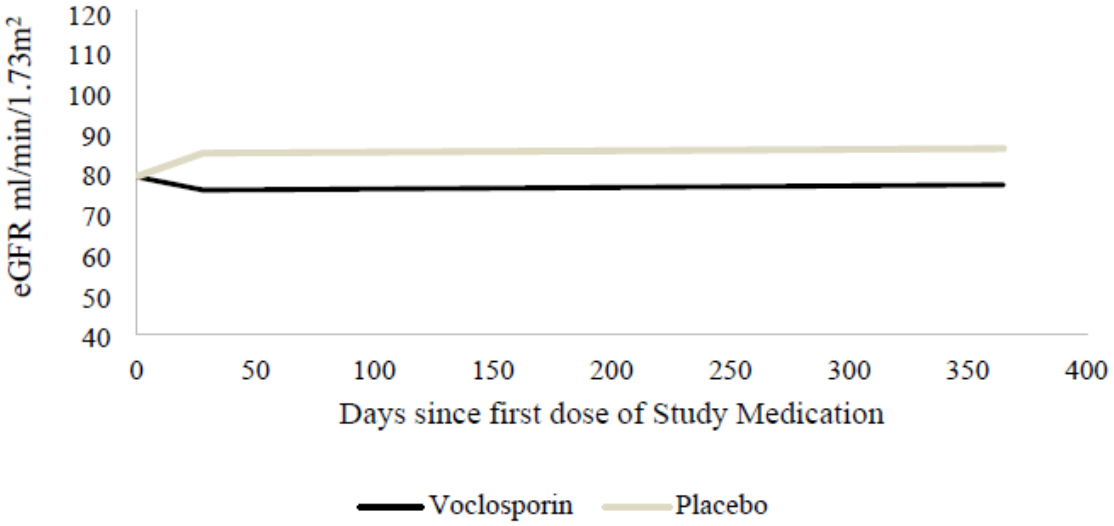
＜図 2.7.4.3.1-2＞

eGFR の変化は，治療を完了した被験者を対象に，変化の傾きを算出することによる解析も行った。対象は，LN 統合集団のうち，投与 1 年を完了した被験者 377 例及び投与 1 年完了後に AURORA 2 試験へ移行した被験者 216 例とした。

LN 統合集団でのボクロスポリン群の eGFR の変化の傾きを解析した結果，ベースラインから 4 週目までは負の傾き［−42.5（95% CI：−73.0，−12.0）］を示し，その後 52 週目まで変動は認められなかった［1.4（95% CI：−0.2，3.0）］（表 2.5.5.4.1-3，図 2.5.5.4.1-4 参照）。一方，プラセボ群では 4 週目まで正の傾きを示し，その後 52 週目まで変動は認められなかった。これらの解析結果は，前述の eGFR のベースラインからの平均変化量の結果を反映している。すなわち，ボクロスポリン群では，投与開始時に臨床的に重要ではないわずかな eGFR の減少が認められ，その後，投与期間中には安定していた。

AURORA 2 試験で治療を継続している被験者に対し，ボクロスポリン群の eGFR の変化の傾きを解析した結果，eGFR はボクロスポリン投与の 3 年間を通して安定していた（表 2.5.5.4.1-3，図 2.5.5.4.1-4 参照）。対照的に，プラセボ群の eGFR の傾きは 2 年目から 3 年目にかけて減少し，疾患の自然進行を反映していると考えられる。ボクロスポリンの長期投与時の eGFR の安定は，ボクロスポリンが腎機能に有害な影響を与えないという安心材料を提供するものである。

(a)



(b)

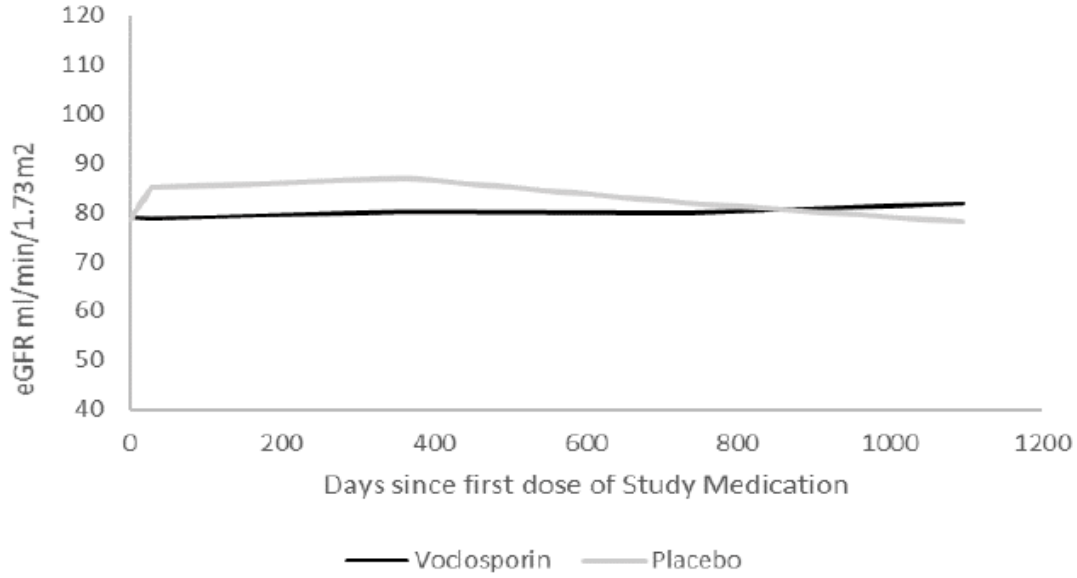


図 2.5.5.4.1-4　　補正 eGFR の経時的変化の傾きの解析［（a）LN 統合安全性解析対象集団で治療を完了した被験者，（b）AURORA 2 試験の被験者］

Notes: Analysis of eGFR slopes based on general linear model analysis of individual subject slopes calculated from data within the given window, measured in mL/min/1.73 m^2 per year.

＜図 2.7.4.3.1-4＞

表 2.5.5.4.1-3　　LN 統合集団で治療を完了した被験者及び AURORA 2 試験の被験者での補正 eGFR の経時的変化の傾き解析

	Placebo		Voclosporin	
Time Window	n	LS Mean (95% CI)	n	LS Mean (95% CI)
LN Population Treatment Completers				
From Baseline to Week 4	181	75.5 (43.8, 107.2)	196	-42.5 (-73.0, -12.0)
From Week 4 to Week 52	181	1.2 (-0.5, 2.9)	196	1.4 (-0.2, 3.0)
AURORA 2 Population				
From Baseline to Week 4	100	84.1 (41.7, 126.6)	116	-1.6 (-41.0, 37.8)
From Week 4 to Month 12	100	1.9 (-0.4, 4.2)	116	1.3 (-0.8, 3.4)
From Month 12 to Month 36	100	-5.4 (-8.4, -2.3)	114	-0.2 (-3.0, 2.7)
From Week 4 to Month 36	100	-1.7 (-2.9, -0.5)	116	-0.3 (-1.4, 0.8)

＜表 2.7.4.3.1-2＞

30%以上の eGFR 減少が確認された被験者の割合は，eGFR 減少の平均値が最も大きかった 4週目も含め，投与期間を通して低かった。4 週目に補正 eGFR が 30%以上減少した被験者は，プラセボ群 2.3%に対してボクロスポリン群 4.9%であった。その後，8 週目以降 52 週目までの各時点において，補正 eGFR の減少が確認された被験者は，ボクロスポリン群では 10 例以下（5%未満）及びプラセボ群では 5 例以下（2%未満）であり，いずれの時点でも両群間で有意な差は認められなかった（2.7.4.3.1.1(1)参照）。

30%以上の eGFR 減少は，腎機能の重要な変化に対するマーカーと考えられるが，eGFR に対して急性の血行力学的効果をもたらすボクロスポリンなどの薬剤では，有用性が低いことが指摘されている [46]。純粋な血行力学的効果の影響を除外するため，LN を対象とした臨床プログラムには，臨床的に重要な腎機能の低下が認められた被験者を評価する項目を追加した。この評価項目は，臨床的に重要なカリウムの増加又はマグネシウムの減少を一時的に伴う 30%以上の eGFR 減少と定義した。カリウムの増加は，カリウム濃度が CTCAE の Grade で 1 以上悪化し，CTCAE Grade 2（> 5.5 mmol/L）以上となった場合，マグネシウムの減少は，マグネシウム濃度が CTCAE の Grade で 1 以上悪化し，CTCAE Grade 3（< 0.4 mmol/L）以上となった場合と定義した。

これらの確認された eGFR 減少の多くは，臨床的に意味のないものと考えられた。治験薬投与開始から 52 週目までに，カリウム又はマグネシウムの変化を一時的に伴う 30%以上の eGFR 減少が確認された被験者は，ボクロスポリン群 7 例及びプラセボ群 1 例であった。治験実施計画書に規定されているとおり，これらの被験者は治験薬の投与を直ちに中止し，eGFR の回復をモニタリングした。ボクロスポリン群の 1 例は，治験薬の投与を再開し，AURORA 2 試験での投与を継続した。ボクロスポリン群の 2 例は，同用量又は減量して治験薬の投与を再開したものの，eGFR の減少が再度認められたため，治験薬の投与を中止した。ボクロスポリン群の 4 例は，治験薬の投与は再開しなかったが試験は完了した。このうち 2 例は，LN の TEAE が認められており，eGFR の減少は疾患の進行に関連することが示唆された。プラセボ群の 1 例は，治験薬の投与を再開しなかったが追跡調査を完了した。この被験者では，腎機能障害の TEAE が認められた。

AURORA 2 試験で投与を継続した被験者では，3 年間の観察期間のいずれの時点でも，カリウム又はマグネシウムの変化を伴う補正 eGFR の 30%以上の減少が確認された被験者はいなかった

（2.7.4.3.1.1(1)参照）。

eGFR 解析の結果，ボクロスポリンによる eGFR の変化は血行力学的効果等と一致しており，ほとんどがわずかかつ/又は一過性であると結論付けられる。また，AURA-LV 試験の解析から，ボクロスポリンの投与を終了した場合，eGFR の変化は可逆的であることが確認されており，最終 on-treatment 値から最終利用可能な off-treatment 値まで（ほとんどの被験者で約 2 週間）の平均補正 eGFR の変化は，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群では 3.7 mL/min/1.73 m^2 増加したが，プラセボ群では 1.4 mL/min/1.73 m^2 減少した。さらに，AURA-LV 試験でのより高用量の 39.5 mg BID のデータレビューでも，eGFR の変化は可逆的であるとのエビデンスが示された［ボクロスポリン群の平均 eGFR 値は，48 週時点の最終 visit（78.9 mL/min/1.73 m^2）から 50 週時点の追跡調査による visit（83.6 mL/min/1.73 m^2）まで増加］（2.7.4.5.7 参照）。

AURORA 1 試験の off-treatment 値は，治験薬投与を中止又は AURORA 2 試験へ移行しないことを選択した被験者（AURORA 1 試験の被験者 356 例のうち 216 例が AURORA 2 試験に移行）でのみ利用可能であるが，AURA-LV 試験及び AURORA 2 試験に移行しなかった AURORA 1 試験の被験者からの LN 統合集団の結果は，AURA-LV 試験単独の結果と同様であった。最終 on-treatment 値から最終利用可能な off-treatment 値までの平均補正 eGFR の変化量は，ボクロスポリン群で 3.6 mL/min/1.73 m^2 増加，プラセボ群で 3.5 mL/min/1.73 m^2 減少であった（2.7.4.5.7 参照）。

AURORA 2 試験に移行した被験者における最終 on-treatment 値から最終利用可能な off-treatment 値までの平均補正 eGFR の解析の結果は，AURA-LV 試験及び AURORA 2 試験に移行しなかった AURORA 1 試験の被験者で認められた結果と同様のパターンを示した。AURORA 2 試験で治験薬投与を終了したときの補正 eGFR の最小二乗（LS）平均値は，ボクロスポリン群で 1.4 mL/min/1.73 m^2 増加，プラセボ群で 3.3 mL/min/1.73 m^2 減少し，投与群間差は 4.8 mL/min/1.73 m^2（95% CI：2.1，7.4；p = 0.0005）であった（2.7.4.5.7 参照）。

これらの解析結果から，投与終了後，eGFR に対するボクロスポリンの小さな血行動態作用は速やかに消失することが示され，通常は臨床的に重要ではないわずかな血行力学的効果と一致することが示された。

2.5.5.4.2　高血圧

高血圧イベントを示唆する PT は，「高血圧」SMQ を用いて特定した。LN 統合集団では，「高血圧」SMQ の TEAE の発現割合は，プラセボ群 10.5%と比較してボクロスポリン群 21.0%であった。特定された事象のほとんどは，高血圧の TEAE であった（ボクロスポリン群 58/69 件，プラセボ群 27/37 件）。「高血圧」SMQ の重篤な TEAE は，ボクロスポリン群 6 例（2.2%）及びプラセボ群 3 例（1.1%）に認められた（2.7.4.2.1.5(4)参照）。

LN 統合集団では，曝露期間で補正した高血圧の発現割合は，投与 4 週目が最も高く，その後，両群とも経時的に低下した。ボクロスポリン群とプラセボ群との群間差は，両群間の発現割合が同程度になる 26 週目まで持続的に減少した［0～4 週後：EAIR 群間差 109.1（95% CI：51.5，166.7），26 週超：EAIR 群間差−0.3（95% CI：−5.8，5.2）］（表 2.7.4.2.1-7 参照）。

LN を有する集団で予測されたように，ベースライン時の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は，LN 統合集団の両群とも正常範囲を上回っており，ボクロスポリン群では投与 4 週目に，収

縮期血圧で約 4 mmHg，拡張期血圧で約 2 mmHg の一過性の上昇が認められた。その後，試験終了時までに血圧は経時的に低下し，平均血圧はベースラインを下回って正常範囲内となった。プラセボ群の平均血圧はベースラインから低下し，ボクロスポリン群と同様に，試験終了時までに正常範囲内となった。

長期の AURORA 2 試験では，長期投与時の高血圧の発現割合に投与群間で意味のある差は認められなかった。治験薬投与 2 年目及び 3 年目に報告された「高血圧」SMQ の TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 8.6%（10 例 10 件）及びプラセボ群 8.0%（8 例 8 件）であった（2.7.4.2.1.5(4)参照）。ボクロスポリン群で治験薬との因果関係が関連ありと判断された TEAE はなかった。

LN を対象とした試験の治験実施計画書には，血圧のモニタリング及び管理に関するガイダンスを記載した。治験責任医師は，降圧薬の投与量を増量又は調節することにより，血圧を 130 mmHg/80 mmHg（収縮期/拡張期）以下に維持することとした。収縮期血圧 165 mmHg/拡張期血圧 105 mmHg を超える血圧上昇が認められた場合，ボクロスポリンの投与を保留し，治験薬投与の再開について医学モニターと協議することとした。

LN 統合集団では，ボクロスポリン群の 2 例（0.8%）が高血圧の TEAE によりボクロスポリンの投与を永続的に中止し，6 例（2.2%）が高血圧により治験薬を用量変更又は一時中断した。プラセボ群では，高血圧による治験薬の投与中止又は用量変更はなかった。

AURORA 2 試験では，ボクロスポリン群の 1 例及びプラセボ群の 1 例が，高血圧の TEAE により治験薬の投与を永続的に中止し，プラセボ群の 1 例が高血圧により治験薬を用量変更又は一時中断した。ボクロスポリン群では，高血圧による用量変更はなかった。

これらの結果により，LN 患者を対象とした試験では，治験実施計画書で規定した血圧変化のモニタリング及び管理が良好であったことが確認された。LN 統合集団では，試験終了時の平均血圧は，ボクロスポリン群及びプラセボ群ともにベースラインと比較して改善し，ボクロスポリンの投与を永続的に中止した被験者は 2 例（0.8%）のみであった。AURORA 2 試験では，投与 2 年目及び 3 年目の平均血圧は，投与 1 年目の平均血圧と一致しており，ボクロスポリンの長期投与に伴う血圧上昇の増加は認められなかった。LN の添付文書案には，血圧のモニタリングと治療に関する医師向けのガイダンスを含めた（2.5.6.3(2)参照）。

2.5.5.4.3　日和見感染

2.5.5.3.1 で述べたように，両群で最も多く発現した SOC は「感染症および寄生虫症」であり，被験者が MMF 及びグルココルチコイドを含む免疫抑制剤を長期間服用していたことを明らかにするものであった。

LN 統合集団では，日和見感染の発現割合は，ボクロスポリン群 1.1%とプラセボ群 0.8%と同程度であった。発現した感染症には，サイトメガロウイルス又はヘルペスウイルス科の皮膚/播種性又は眼症状が含まれていた。プラセボ群の 1 例で重篤な日和見感染（播種性帯状疱疹）が認められた。発現した日和見感染はすべて，MMF の既知の合併症であり，MMF はボクロスポリン群及びプラセボ群ともに，治験薬投与のレジメンの一部であった（表 2.7.4.2.1-31 参照）。

日和見感染のリスクは，ボクロスポリンの長期投与でも増加しないことが示されている。AURORA 2 試験では，治験薬投与 2 年目及び 3 年目に，日和見感染は各群で 1 例のみ報告された

（2.7.4.2.1.5(6)参照）。

LN を対象とした臨床プログラムの結果により，MMF 及びグルココルチコイドに併用してボクロスポリンを投与した場合も，日和見感染及び重篤な日和見感染のリスクは増大しないことが示された。この結論は，高度な免疫不全の患者集団にボクロスポリンを投与した過去の移植を対象とした臨床プログラムデータによって支持されている。移植患者集団の結果からは，12 ヵ月間投与による重篤な日和見感染の発現割合は低く（ボクロスポリン群：10%～13%），被験者あたりの重篤な日和見感染の発現件数とボクロスポリンの投与量との間に関連性は認められなかった。

2.5.5.4.4　悪性腫瘍

悪性腫瘍は，長期的な免疫抑制のリスクとして知られており，これは形質転換細胞の免疫監視能が低下するためである。悪性腫瘍の事象は，最も広い範囲の事象を把握するため，「悪性疾患」SMQ（すべての下位層を含む）を用いて特定した。LN 統合集団では悪性疾患の TEAE が 4 例報告され，すべてがボクロスポリン群（1.5%）であった。これらの TEAE には多くの種類の悪性疾患が含まれており，各 TEAE（子宮頚部癌第 0 期，皮膚の新生物，壊疽性膿皮症，乳房腫瘍切除）について報告された発現件数は 1 件のみであり，いずれの TEAE もボクロスポリンとの因果関係は関連なしと判断された。重篤な悪性疾患は子宮頚部癌第 0 期のみであった。

ボクロスポリンの投与が最長 3 年間継続された AURORA 2 試験では，悪性疾患は報告されなかった（2.7.4.2.1.5(7)参照）。

2.5.5.5　死亡，重篤な有害事象及び有害事象による中止

2.5.5.5.1　死亡及び重篤な有害事象

LN を対象とした臨床プログラムでは，23 例が死亡した。死亡の割合はボクロスポリン群とプラセボ群で同程度であった（表 2.5.5.5.1-1 参照）。

表 2.5.5.5.1-1　LN を対象とした臨床プログラムでの試験・投与群別の死亡例数（死亡時期を問わない）

Study (N, Safety Population)	Placebo n / n (%)	Voclosporin 23.7 mg BID n / n (%)	Voclosporin 39.5 mg BID n / n (%)
AURORA 1 (N=356)	5 / 178 (2.8%)	1 / 178 (0.6%)	-
AURORA 2 (N=216)	4 / 100 (4.0%)	0 / 116	-
AURA-LV (N=265)	1 / 88 (1.1%)	10 / 89 (11.2%)	2 / 88 (2.3%)
AURION (N=10)	-	0 / 10	-
Total LN Subjects (N=631)	10 / 266 (3.8%)	13 / 365 (3.6%)	

Note: Includes all deaths post-randomization until completion of study follow-up.

AURORA 2 enrolled subjects who completed treatment in AURORA 1.

＜表 2.7.4.2.1-13＞

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験からのボクロスポリン 23.7 mg BID 群を含む LN 統合集団では，17 例（23.7 mg BID 群 11 例，プラセボ群 6 例）が死亡した（表 2.5.5.5.1-2 参照）。

23.7 mg BID 群 11 例のうち 8 例，プラセボ群 6 例のうち 4 例は，試験治療下での発現（すなわち，治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に死亡）であった。死亡理由はすべて，LN 患者を対象とした集団で予測される併存疾患及び合併症の事象と一致しており（表 2.5.5.5.1-2 参照），いずれの死亡も治験薬との因果関係は関連なしと判断された。23.7 mg BID 群の 3 例及びプラセボ群の 2 例は，治験薬の最終投与から 30 日以上経過後に発現した有害事象により死亡した（2.7.4.2.1.2 参照）。

AURORA 2 試験では 4 例の死亡が報告されており，いずれもプラセボ群であった。これらのうち 3 例は試験治療下での発現であり，1 例が肺塞栓症，2 例がコロナウイルス感染による死亡であった。他の 1 例は，試験完了の 1 ヵ月後に発現した，コロナウイルス感染による死亡であった（資料番号 5.3.5.1-03，12.3 参照）。

AURA-LV 試験では，投与群間で死亡例の偏りが認められた（ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 10 例，ボクロスポリン 39.5 mg BID 群 2 例，プラセボ群 1 例）。AURA-LV 試験における死亡例の広範囲の調査及び解析により，23.7 mg BID 群の死亡例の発現割合が高かったことと，被験者を無作為化した国との間に関連性があると結論付けられた。ボクロスポリン 23.7 mg BID 群及びプラセボ群での各 1 例を除いた死亡は，低 GDP の 3 ヵ国（バングラデシュ，スリランカ，フィリピン）で認められた。これら 3 ヵ国で無作為化された被験者は，ベースライン時により高度の疾患活動性を有しており，無作為化時の地域による不均衡のため，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群に多く含まれていた。

LN を対象とした臨床プログラムにおける死亡例は，死亡数及びその理由のいずれについても，LN を対象とした他の試験で報告されている死亡例と同様であり［資料番号 5.3.5.1-01，Table 60，資料番号 5.3.5.1-01，Unnumbered Appendices（Mortality Analysis - AURA-LV Clinical Trial (AUR-VCS-2012-01). Version 3.0, 25 July 2017）参照］，LN が重篤で生命を脅かす疾患であるという事実を反映していた。感染症及び血栓塞栓症は，ネフローゼ症候群の最も重大な合併症であると広く考えられており [47]，これらの試験で認められた肺炎及び肺塞栓症による死亡は，このリスクを反映している。死亡に至った有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断され，ボクロスポリンとの用量反応関係を示すエビデンスは認められなかった。

死亡に対する逆用量反応関係は科学的に妥当ではなく，AURORA 1 試験では不均衡がみられなかったという事実とともにデータを十分に評価すると，AURA-LV 試験でのボクロスポリン 23.7 mg BID を投与された被験者における死亡例の不均衡は，ボクロスポリン投与とは関連していないことを示唆している。

表 2.5.5.5.1-2　死亡に至った SOC 及び PT 別 TEAE の発現割合（LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E	23.7 mg BID (N=267) n (%) E
Any AE Leading to Death	6 (2.3) 7	11 (4.1) 11
TEAE Leading to Death	4 (1.5) 5[a]	8 (3.0) 8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0) 0	5 (1.9) 5
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0) 0	2 (0.7) 2
肺塞栓症	0 (0.0) 0	2 (0.7) 2
肺胞出血	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1
感染症および寄生虫症	2 (0.8) 3	2 (0.7) 2
肺炎	2 (0.8) 2	1 (0.4) 1
結核性心膜炎	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1
敗血症性ショック	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1
多臓器機能不全症候群	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1
神経系障害	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0
脳血管発作	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0
腎および尿路障害	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0
ループス腎炎	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0

[a] One subject had 2 serious TEAEs reported as the cause of death, thus there are more events than subjects.

E = events.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T45DT.1.1.10.1，表 2.7.4.2.1-14＞

LN を対象とした臨床プログラムにおける重篤な有害事象の発現割合は，両群間で同程度（ボクロスポリン群 22.8%，プラセボ群 18.8%；OR：1.3；95% CI：0.8，1.9；p = 0.25）であり，LN を対象とした他の試験で報告された数値と一致していた[18,48,49]（資料番号 5.3.5.1-01，Table 59 参照）。ボクロスポリン群及びプラセボ群で発現した重篤な TEAE は，臨床診療において LN 患者で認められる典型的な合併症，又は免疫抑制療法との関連が知られている合併症と概ね一致していた。免疫不全の患者集団で予測されたように，最も高頻度に発現した重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり，両群ともに被験者の約 10%が重篤な感染症を発現した。

重篤な日和見感染は，ボクロスポリン群では認められなかった。非重篤を含む日和見感染の発現割合は，両群間で同程度であった（ボクロスポリン群 1.1%，プラセボ群 0.8%）。日和見感染は，MMF の既知の合併症であり，MMF はボクロスポリン群及びプラセボ群それぞれの治療レジメンの一部であった。これらの結果から，グルココルチコイド及び MMF も服用している LN を有する被験者において，重篤な日和見感染のリスクは，ボクロスポリンの追加投与により有意に増加しないことを示している。

重篤な「腎および尿路障害」の発現割合は，両群ともに低かった（ボクロスポリン群 4.9%，プラセボ群 3.4%）。GFR 減少は，試験対象集団ではよく認められた事象であり，ボクロスポリン投与例でより高頻度に報告されたが，重篤と報告されたのは各投与群で 1 例のみであった。

AURORA 2 試験における重篤な有害事象のプロファイルから，ボクロスポリンの長期曝露に関する安全性上の懸念は示されなかった。重篤な有害事象はボクロスポリン群の 18.1%及びプラセ

ボ群の 23.0%の被験者で報告されており，重篤な有害事象のパターンは，LN 統合集団で報告された重篤な有害事象のパターンと一致していた（表2.7.4.2.1-16 参照）。

2.5.5.5.2　有害事象による中止

LN 統合集団での治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は，両群間で同程度であった（ボクロスポリン群 13.5%，プラセボ群 13.2%）。治験薬の投与中止に至った個々の TEAE の詳細は，2.7.4.2.1.4(2)に示した。

長期投与の AURORA 2 試験では，治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群（11 例）と比較してプラセボ群（17 例）で多かった。

2.5.5.6　臨床検査値及びバイタルサイン

2.5.5.6.1　臨床検査値

血液生化学検査及び血液学的検査を含む臨床検査データでは，LN 統合集団及び AURORA 2 試験のいずれにおいても，安全性上の懸念は認められなかった。

高脂血症は LN を有する被験者でよく認められる併存疾患であり，代謝障害は CNI の重大な副作用と認識されていることを考慮すると，脂質及びグルコースの検査値も考察する価値がある。TAC の添付文書では，高血糖，糖尿病，及び糖尿病の悪化が重大な副作用として，高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症がその他の副作用としてリストされている。CsA の添付文書では，糖尿・高血糖及び高脂血症がその他の副作用としてリストされている。

LN 統合集団で予測されたとおり，総コレステロール，LDL 及びトリグリセリドの平均値は，両群ともにベースライン時に正常範囲を超えていた（HDL は正常範囲内）。

総コレステロール，LDL 及びトリグリセリドは，両群ともに改善し，HDL 濃度は試験期間中安定していた。52 週時には，プラセボ群と比較してボクロスポリン群の総コレステロール及び LDL が統計学的に有意に改善した。同様に，プラセボ群と比較してボクロスポリン群のトリグリセリド値が大幅に低下し，24 週時の両群間の差は統計学的に有意であったが，52 週時には統計学的に有意な差は認められなかった。コレステロール，LDL 及びトリグリセリドの平均値は，両群ともに正常範囲又はほぼ正常範囲内に戻ったが，投与 1 年終了時でのボクロスポリン群の平均値はプラセボ群よりも一貫して低かった。

AURORA 2 試験の被験者（0～36 ヵ月）では，治験薬投与の 1 年目にすべての脂質パラメータの平均濃度が両投与群で低下し，プラセボ群と比較してボクロスポリン群でより大きな低下が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.2.1 参照）。その後 2 年間，コレステロール値は多くの場合安定していたが，平均トリグリセリド値はわずかに上昇した（資料番号 5.3.5.1-03，Figure 20～Figure 23 参照）。全体として，ボクロスポリンの投与は脂質パラメータに対する有益な効果があると考えられる。3 年間の観察期間中に脂質が高値から正常値に変化した被験者は，プラセボ群よりボクロスポリン群で多かった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.2.2 参照）。

LN 統合集団では，両群ともに平均血糖値はすべての時点で正常範囲内（60～115 mg/dL）であり，試験期間を通じて臨床的に意味のある変化は認められなかった。正常値を超えるシフトが認められた被験者は，両群で同程度であった（ボクロスポリン群 10 例，プラセボ群 13 例）。

Grade 3 の高血糖へのシフトがボクロスポリン群の 2 例に認められたが，プラセボ群では認められなかった。ボクロスポリン群での血糖値の Grade 3 へのシフトは，散発的な visit（8 週時点及び 20 週時点）に異なる被験者で認められ，いずれも持続しなかった。

血糖値に長期的な変化が認められなかったことは，HbA1c の検査結果から支持されている。両群ともに，HbA1c の平均値はすべての時点で正常範囲内であり，試験期間中にベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。これらの臨床検査結果は，TEAE プロファイルと一致している。

AURORA 2 試験の被験者（0～36 ヵ月）では，平均血糖値は AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験の期間中に両群でわずかに上昇した。しかし，平均血糖値は両群のすべての時点で正常範囲内（60～115 mg/dL）であり，この変化は臨床的に重要ではなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.2.1 及び Figure 18 参照）。

AURORA 2 試験で臨床的に重要な血糖値への影響が認められなかったことは，3 年間の試験期間で HbA1c 検査の結果（資料番号 5.3.5.1-03，Figure 19 参照）にボクロスポリン群とプラセボ群の差が認められないことによって裏付けられており，各投与群の 3 例の被験者で HbA1c 値の正常から高値へのシフトが認められた（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.2.2 参照）。

結論として，ボクロスポリンは，試験期間を通じて総コレステロール，LDL 及びトリグリセリドの平均値を改善し，HDL 濃度は安定していた。ボクロスポリンの臨床プログラムで糖尿病及び血糖コントロールに関連した TEAE を検討したところ，プラセボ群と比較してボクロスポリン群ではこれらの有害事象の増加はなかった。

2.5.5.6.2　　バイタルサイン及び ECG

血圧上昇は LN 及び CNI と関連している可能性があり，2.5.5.4.2 で考察したように，LN 患者を対象とした試験における血圧変動のモニタリング及び管理に関して，治験実施計画書で規定したガイダンスが有用であった。

AURORA 2 試験の被験者では，3 年間の試験期間中，いずれの投与群においても臨床的に意味のある血圧の変化は認められなかった。

AURA-LV 試験，AURORA 1 試験，及び AURORA 2 試験における ECG 所見の解析では，重大な安全性上の懸念を示すエビデンスは認められなかった（2.7.4.4.2 参照）。

2.5.5.7　　妊娠

プログラム全体での妊娠の解析では，臨床試験で用いられた用量でのボクロスポリンの曝露による母体又は胎児への有害な影響は示されなかった（2.7.4.5.4 参照）。妊婦を対象としたボクロスポリンの適切，又は十分に管理された試験は実施されていない。妊婦でのボクロスポリンの投与に関する利用可能なデータは，重大な先天異常又は流産に対する薬物関連リスクがあるかどうかを判断するには不十分である。母体及び胎児には，SLE に関連するリスクもある。

2.5.5.8　他の適応症についての安全性データ

2.5.5.8.1　乾癬及びぶどう膜炎

尋常性乾癬及びぶどう膜炎（PsU 集団）を対象としたプログラムにおける TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群及びプラセボ群の両群ともに LN 統合集団と比較して低かった。この結果は予想されたもので，LN がより重篤な疾患であること，関与する臓器が異なること，及び LN 被験者が服用している併用薬の範囲が広いことが影響している。

PsU 集団での GFR 減少の重みづけ発現割合は，ボクロスポリン群及びプラセボ群のいずれにおいても LN 統合集団と比較して低かった（PsU 集団：ボクロスポリン群 7.6%，プラセボ群 3.6%，LN 統合集団：それぞれ 26.2%，9.4%）。これは，LN 被験者が腎障害を有することを考慮すると予測されることである。また，PsU 集団では，GFR 減少に対して明確な用量反応関係が認められ，0.6 mg/kg BID 群での重みづけ発現割合は 30.1%であったのに対し，0.2，0.3，及び 0.4 mg/kg BID 群ではそれぞれ 5.0%，1.7%，及び 8.3%であった。この用量関係を整理すると，LN 治療で推奨する固定用量 23.7 mg BID は，0.3 及び 0.4 mg/kg BID 群で投与された用量の範囲内に収まると考えられる。

LN 統合集団での高血圧の重みづけ発現割合は，両群ともに PsU 集団と比較して高かった（LN 統合集団：ボクロスポリン群 19.1%，プラセボ群 8.6%，PsU 集団：それぞれ 14.3%，3.5%）。LN 統合集団で高かったことは，LN における既知の交絡因子を反映している。

その他のいくつかの有害事象の発現割合は，PsU 集団と LN 統合集団の 2 つの集団間で同程度であり，一例として頭痛の発現割合は，LN 統合集団ではボクロスポリン群 15.0%及びプラセボ群 8.3%に対して，PsU 集団ではそれぞれ 14.6%及び 8.3%であった。これら疾患との関連がない有害事象は各集団共通のアンカーポイントとなり，PsU 集団の安全性データは，本剤の承認申請での LN 統合集団の安全性データの補足となり得る。PsU 集団の詳細な情報は 2.7.4.2.2 に示す。

PsU 集団では，3 例（ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID を投与された被験者 2 例，プラセボを投与された被験者 1 例）が死亡した。ボクロスポリン群の 1 例は事故により死亡（ボクロスポリンとの因果関係なし）し，ボクロスポリン及び過去に免疫抑制生物学的製剤を投与されたもう 1 例は胆管癌で死亡した（ボクロスポリンとの因果関係はほとんどなし）。プラセボ群の 1 例は，治験薬投与中止後に転移性悪性新生物により死亡した。

PsU 集団での重篤な TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群（4.6%）及びプラセボ群（2.1%）ともに LN 統合集団と比較してかなり低かった。これは，尋常性乾癬及びぶどう膜炎は，LN とは異なり，通常は生命を脅かす疾患を合併していないことによるものと考えられる。

2.5.5.8.2　腎移植

腎移植患者を対象とした非盲検後期第 II 相試験（ISA05-01 試験）の安全性データからは，重度の免疫抑制状態にある集団及び LN 治療に必要とされる用量よりも高用量の投与でのボクロスポリンの安全性プロファイルに関する情報が得られている。被験者には，3 用量のボクロスポリン（0.4，0.6，又は 0.8 mg/kg BID）のいずれか又は TAC の投与に加え，MMF，グルココルチコイド，及びダクリズマブ又はバシリキシマブのいずれかが投与された（2.7.4.1.2.3 参照）。

治験薬投与から 12 ヵ月間にわたる有害事象又は重篤な有害事象の全体的な発現割合は，ボク

ロスポリン群及びTAC群で同程度であり，本試験で認められた有害事象の発現件数，種類，及び重症度は，日常診療の同様の患者で想定されるものと一致していた（2.7.4.2.3参照）。ボクロスポリン群で最も高頻度に発現した有害事象は，LN統合集団よりも発現割合が高かった。これは，腎移植患者では免疫抑制の程度が大きいこと，及び腎移植試験で用いられたボクロスポリンの用量が高かったこと（腎移植試験での最低用量0.4 mg/kg BIDは，LN統合集団での固定用量23.7 mg BIDと最も近似した用量）に起因する可能性が高い。

試験期間中に3例が死亡した（ボクロスポリン0.8 mg/kg BID群1例：尿路性敗血症，TAC群2例：心停止，腎静脈血栓症）。また，長期継続投与試験では，ボクロスポリン0.4 mg/kg BID群2例に死亡（脂肪肉腫，呼吸停止を伴う腺癌）が認められた。

腎移植後の状態は，LN集団とは異なる独自のリスク及び腎機能プロファイルと関連している。ボクロスポリンの投与量の違いに加えて，IL-2阻害薬であるダクリズマブ又はバシリキシマブを投与しているというプロファイルの違いによって，本試験から確固たる結論を導き出すことは困難である。しかし，本試験で用いられた高用量のボクロスポリンを投与した場合でも，安全性に懸念をもたらすような異常又は予期せぬ所見は認められなかった。

2.5.5.9　市販後のデータ

ボクロスポリン（ルプキネス™）は，2021年1月22日に米国で承認された。2022年7月21日までに，米国では推定1967人の患者にルプキネス™が実地診療下で処方された（処方箋により調剤された患者数に基づく）。ルプキネス™の市販後使用に関する予備報告では，安全性プロファイルは臨床試験で観察されたものと一貫しており，LN患者では良好なベネフィット/リスクがあることが示されている。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

LN は，重篤かつ衰弱性で，生命を脅かす可能性のある疾患である。LN 患者の約 10%～30%が ESRD を発症すると推定されており，ESRD を発症した LN 患者では，死亡リスクが 26 倍増加することと関連している [1,4]。治療の進歩にもかかわらず，LN に起因する ESRD の発症率は，ここ数十年ほとんど変化していない [2,3,50]。

ESRD の発症リスクは組織分類によって異なり，増殖性 LN 患者で最も高く，LN 患者のシステマティックレビュー（1971 年～2015 年）では，15 年間の ESRD 発症リスクは，Class IV の LN 患者が 44%（95% CI：32%～56%）に対して，Class V の LN 患者は 20%（95% CI：13%～28%）であった [3]。

疾患及び治療の両方による損傷の経時的な蓄積は，罹患率及び死亡率が高い一因となっている [51]。ネフロンの損傷を防ぎ，最終的に転帰を改善するためには，早期の治療がきわめて重要である。これらの要因については，LN 治療に用いられている現行の治療法，及びグルココルチコイドの治療に起因する臓器障害に伴い，期待されるレベルよりも有効性が低いことから生じるアンメットニーズを次項で検討し，さらに考察する。

2.5.6.1.2　現行の治療

2.5.1.2 及び 2.5.4.1.3 で述べたように，本邦のガイドラインでは，LN 治療として，免疫抑制剤（MMF 又は CY）とグルココルチコイドの併用投与が推奨されている [17]。CY に伴う毒性の懸念から，治療法として MMF が広く使用されている [1]。

LN に対する治療効果は依然として不十分であり，大規模二重盲検多施設共同試験である ALMS 試験では，24 週時点のタンパク尿が 0.5 g/日以下に減少した被験者は，MMF + グルココルチコイドを投与された被験者の約 1/4 のみであった [18]。グルココルチコイドの 2 つのレジメン（標準治療及び減量治療）を比較した MYLUPUS 試験でも，同様の結果が報告されており，LN 患者を MMF + プレドニゾン標準用量群（1 mg/kg，24 週までに 5～10 mg/日に減量）又は MMF + プレドニゾン減量群（0.5 mg/kg，24 週までに 2.5～5.0 mg/日に減量）に無作為に割付けた場合，有効性の結果で有意な差は認められなかった。24 週時点の完全寛解を達成した被験者の割合は，両群で同程度であったが（標準用量群 19.0%，減量群 20.5%），感染症の発現率は，減量群と比較して，標準用量群で高かった（標準用量群 57.1%，減量群 35.9%）[36]。

既存治療では効果が不十分であることに加えて，LN 治療で使用されるグルココルチコイドが実質的な副作用の原因とのエビデンスがある。グルココルチコイドは，高脂血症，高血圧，骨粗鬆症，糖尿病，及び加速性アテローム性動脈硬化症を含む重症度の高い副作用をもたらす可能性がある [51,52,53]。SLE の診断 15 年後には，永続的な臓器損傷の大部分は，グルココルチコイドの使用に起因している可能性がある [51]。

最近のシステマティックレビュー及びネットワークを介したメタアナリシスにより，LN における重篤な感染症のリスクが検討された。無作為化比較試験 32 試験及び 2611 例の患者が含ま

れ，高用量グルココルチコイド（IV-mPSL のパルス投与，及び 1 mg/kg/日から開始後 1 年間にわたり緩徐に漸減する経口投与）を投与された患者は，TAC を投与された患者と比較して，重篤な感染症報告の可能性が 13 倍高いことが示された [54]。

英国をベースに SLE 患者を 21 年間追跡した前向きコホート研究により，治療及び過去の損傷で調整した結果，活動性疾患がより多くの損傷の発生と関連していることが示された [55]。本研究では，SLE 患者は，疾患の後期（5 年超）よりも早期（5 年以下）に損傷を受けやすいことが明らかにされた。これは，グルココルチコイドの用量を漸減した後期と比較して，高用量グルココルチコイドを投与した早期での損傷に起因する可能性がある。同研究では，CY 及びグルココルチコイドへの曝露は，疾患活動性を調整した後でも，損傷の発生と独立して関連していることが明らかにされた [55]。

Systemic Lupus International Collaborating Clinics（SLICC）Inception Cohort の患者 1722 例を対象とした 12 年間の追跡調査データ解析により，グルココルチコイドは損傷の発生に影響を及ぼすだけでなく，新たな損傷に対して疾患活動性とグルココルチコイド療法の間に相互作用を有することが明らかとなり，これらはともに，不可逆的な臓器変化の発生を促進することが示唆された [56]。疾患活動性のレベル，グルココルチコイドの使用及び高血圧はすべて，損傷の発生に大きく影響した。LN では，これらの因子を変更することにより，長期投与時の転帰が改善すると考えられる。Bruce らは，「SLE に対する新たな治療法により，より良好な疾患コントロール及びグルココルチコイドの減量/無投与が達成できれば，この『二重ベネフィット』は，損傷の発生に対する著しい効果に結びつく可能性がある」と記した [56]。

EULAR/ERA-EDTA の作業部会では，グルココルチコイド長期投与時の副作用が明らかになったこと，低用量グルココルチコイドも高用量と同程度に有効である可能性があることから，より迅速な漸減を伴う低用量グルココルチコイドの投与を推奨することとした [5]。欧州の LN ガイドラインでは，経口プレドニゾンの開始用量を 0.3～0.5 mg/kg/日とし，3～6 ヵ月後までに 7.5 mg/日以下に減量することを推奨している。推奨用量に則り，ボクロスポリンの臨床開発プログラムで使用する経口プレドニゾンの用量として，開始用量は 25 mg/日（約 0.39 mg/kg）とし，その後，事前に規定したスケジュールに従い，16 週間にわたって 2.5 mg/日まで漸減することとした。

本邦では，LN の治療に CNI である TAC 又は CsA が使用されることもあるが，TAC では血糖値上昇及び糖化ヘモグロビン増加などの有害事象が，CsA では脂質異常症などの有害事象が発現することが報告されており，これらの有害事象が LN の治療における CNI の使用の障害となっている。このような障害から，CNI による治療が必要であるにもかかわらず，これまで治療の受けられない患者が存在した。しかし，本剤はこれらの問題を解決できる CNI であることから，これまで TAC 又は CsA の使用を希望しても使用することができなかった患者においても，本剤は使用されることが想定される。

LN での明確なアンメットニーズを以下に要約する。

- 全体，異なる人種/民族，及びいずれの LN の組織分類でも，奏効率及び寛解率を改善すること。
- 活動性疾患の早期かつ効果的なコントロールを誘導すること。

- 高用量グルココルチコイドの使用を最小限にし，臓器障害を予防又は軽減すること。
- 他の CNI 使用時に懸念される問題点を軽減すること。

2.5.6.2 ベネフィット

ボクロスポリンの主要なベネフィットを以下に挙げる。これらは，LN でのアンメットニーズへ対応する手段になると考える。

(1) ボクロスポリンは，LN 統合集団で統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

二重盲検プラセボ対照試験 2 試験（AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験）において，プラセボに対するボクロスポリンの優位性を支持する，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある効果が示された。データの頑健性は，2 試験間で腎奏効率が一貫していることによって明白であり，また，AURORA 1 試験で事前に定義したすべての主な副次評価項目が，Hochberg 法を用いた多重性調整後に統計学的に有意であった。

LN 統合集団では，ボクロスポリン群における 1 年時点での CEC の判定に基づく腎奏効のオッズは，プラセボ群の 2.76 倍であった（95% CI：1.88，4.05；$p < 0.0001$）。ボクロスポリン群とプラセボ群との差は臨床的に意義があり，両群ともに MMF 及びグルココルチコイドが投与されていたことを考慮すると，特に注目すべき点である。また，LN 統合集団での CEC の判定に基づく腎奏効では，すべての部分集団（性別，年齢，人種，地域，民族，組織分類，スクリーニング時の MMF の服用，ベースライン時の eGFR 及び UPCR，体重）において，プラセボを上回るボクロスポリンの治療効果が認められた（図 2.5.4.3.3-1 参照）。これら部分集団のうち，特に人種及び組織分類について，以下に考察する。

LN 統合集団において，CEC の判定に基づく腎奏効を人種別に解析した結果，検討したすべての人種で OR が 1 を超え，白人（OR：2.1；95% CI：1.2，3.8；$p = 0.0136$）及びアジア人（その他）（OR：2.9；95% CI：1.4，6.1；$p = 0.0037$）では，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で統計学的に有意な差が認められた。被験者数が少なかったため人種間の差を示す検出力はなく，黒人，インド人，又はその他（混合人種を含む）のカテゴリーに属する被験者では，統計学的に有意な差は認められなかった。しかしながら，これら 3 つの人種カテゴリーでは，すべての OR が同程度であったことは注目に値する［黒人（OR：3.6；95% CI：1.0，13.1；$p = 0.0565$），インド人（OR：2.9；95% CI：0.8，10.6；$p = 0.1090$），その他（混合人種を含む）（OR：2.7；95% CI：1.0，7.2；$p = 0.0501$）］。この一貫した傾向は，人種にかかわらず，ボクロスポリンが有効である可能性を示している。

LN 統合集団の約 2/3 は増殖性 LN を有する被験者（332 例，62.2%）であった。LN 統合集団での CEC の判定に基づく腎奏効を組織分類別に解析した結果，ボクロスポリンは，より治療困難な組織分類カテゴリーで有効であることが示された。すなわち，non-Class V では，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で臨床的に意義があり，かつ統計学的に有意な効果が認められた（OR：2.9；95% CI：1.8，4.6；$p < 0.001$）（図 2.5.4.3.3-1 参照）。Pure Class V では，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で治療効果が示されたが，統計学的な有意差は認められなかった（OR：1.5；95% CI：0.6，4.0；$p = 0.4093$）。なお，Pure Class V の被験者数は相対的

に少なかったことを考慮すると（両群で計 75 例），統計学的に有意な差が認められなかったことは予測されたことである。

LN の組織分類別で得られたデータは，活動性 LN を有する被験者［LN 統合集団（OR：3.20；95% CI：1.72，5.95；p = 0.0002）］及び新規に LN を発症した被験者［LN 統合集団（OR：2.58；95% CI：1.53，4.37；p = 0.0004）］でもボクロスポリンは有効であったという所見により支持される。また，治療抵抗性 LN を有する被験者での腎奏効は，各群の被験者数が少なかったため，統計学的な有意差は認められなかったが，他の 2 つのカテゴリーでの腎奏効の結果と一致した（OR：2.27；95% CI：0.95，5.43；p = 0.0662）。

(2)　ボクロスポリンのベネフィットは治療初期に認められ，維持された。

LN 統合集団では，6 ヵ月という早期におけるボクロスポリン群での CEC の判定に基づく腎奏効のオッズは，プラセボ群の 2.01 倍であった（95% CI：1.34，3.01；p = 0.0008）。腎奏効の重要な要素であるタンパク尿も同様に，速やかに改善した。UPCR が 50%減少するまでの時間の中央値は，プラセボ群が 58 日に対して，ボクロスポリン群は 29 日であった（HR：1.96；95% CI：1.62，2.38；p < 0.0001）。同じく，UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間は，プラセボ群が 392 日超に対して，ボクロスポリン群は 169 日であった（HR：2.14，95% CI：1.68，2.72；p < 0.0001）。これらのデータは，タンパク尿減少までの時間が半減したことを示し，臨床的に意義がある。

タンパク尿の速やかな減少の重要性は，2.5.4.1.5 で考察した。いくつかの長期投与試験データにより，タンパク尿が速やかに減少する場合，LN の腎臓での長期的かつ良好な予後を強く予測できることが，一貫して明確に示されている [40,41,42,43,44]。タンパク尿が LN 予後の予測因子となることを示すこれらの研究のデータは，他の腎疾患のデータと一貫しており，タンパク尿が持続する場合，原発性糸球体腎炎での腎機能の低下が予測できる最も重要な因子として，長い間認識されてきた [57,58]。

タンパク尿が予測因子となることに加えて，Reich らは，時間平均タンパク尿及びコレステロールが腎機能低下の進行に対して重要かつ相互に関連し，修復可能なリスク因子であることを示した [42]。LN 統合集団での T-Cho 及び LDL が，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で統計学的に有意に低下したため，この研究データは，ボクロスポリンの臨床開発プログラムにおいて興味深い。

基礎治療としての免疫抑制療法にボクロスポリンを追加した場合，速やかに腎奏効が得られることに加えて，AURORA 2 試験の解析では，長期投与による明確な効果が確認された。AURORA 2 試験では，統計学的な有意差を検証する検出力はなかったが，36 ヵ月時点を除くすべての評価時点で，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で統計学的に有意な差が認められた（p < 0.05，36 ヵ月時点：p = 0.051）。これらの結果から，ボクロスポリンを最長 3 年間投与したとき，プラセボを上回る臨床的に意義のあるベネフィットが確認された。

既存の免疫抑制療法にボクロスポリンを追加することによって，持続的かつ長期的な効果とともに，速やかに腎奏効が示されたことは意義があり，患者にベネフィットがもたらされる可能性が明確に示された。

(3)　低用量ステロイド併用下で，LN でのボクロスポリンの有効性が示された。

ボクロスポリン及び低用量グルココルチコイド（2.5 mg/日以下）投与により，統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが認められた。グルココルチコイド（2.5 mg/日以下）投与下で 1 年時点の腎奏効を達成した被験者の割合は，ボクロスポリン群 39.9%，プラセボ群 19.9%であった（OR：2.82；95% CI：1.90，4.18；p < 0.0001）。

2.5.4.1.3 で述べたように，試験期間中に使用したグルココルチコイドの用量は，EULAR/ERA-EDTA ガイドライン 2019 年版で LN に対して規定された用量の下限である[5]。IV-mPSL 投与後，プレドニゾン 25 mg/日（体重 45 kg 未満の場合 20 mg/日）を経口投与し，事前に規定したスケジュールに従い，16 週間にわたって 2.5 mg/日まで漸減した。

プラセボ群（MMF + 低用量グルココルチコイド）の結果は，LN を対象とした他の試験の MMF + グルココルチコイド群の結果と一貫していた。ALMS 試験では，6 ヵ月時点のタンパク尿が 0.5 g/日以下の被験者の割合は，MMF + グルココルチコイド群（平均投与量：25.8 mg/日）が 23.8%であり[18]，同一時点でのボクロスポリンを投与した LN 統合集団のプラセボ群（MMF + 低用量グルココルチコイド）の CEC の判定に基づく腎奏効の割合（20.3%）と同程度である。

同様に，オビヌツズマブ試験では，1 年時点の UPCR が 0.5 mg/mg 未満（及びベースラインから血清クレアチニンが 15%を超えて増加していない）であった被験者の割合は，MMF + グルココルチコイド群が 25.8%であり[37]，同一時点でのボクロスポリンを投与した LN 統合集団のプラセボ群の CEC の判定に基づく腎奏効の割合（23.3%）と同程度である。オビヌツズマブ試験で使用したグルココルチコイドの用量は，経口プレドニゾン 0.5 mg/kg であり，12 週間にわたって 7.5 mg/日に漸減した。これは，ボクロスポリンを投与した試験で使用した用量（16 週間にわたって 25 mg/日から 2.5 mg/日に漸減）よりも高用量である。

LN を対象とした最新のデータはベリムマブ試験で得られたものであり，24 週間にわたってグルココルチコイドを 10 mg/日以下に漸減することとした[59]。ベリムマブ試験で使用したグルココルチコイドの用量は，ボクロスポリンを投与した LN 統合集団よりも高用量であった。52 週時点で，ベリムマブ試験では，約 1/3 の被験者に 5 mg/日以下のグルココルチコイドが投与されていたのに対して，ボクロスポリンを投与した LN 統合集団では，約 3/4 の被験者により低用量（2.5 mg/日以下）のグルココルチコイドが投与されていた[60]。ベリムマブ試験では，104 週時点の UPCR が 0.5 mg/mg 未満であった被験者の割合は，プラセボ群が 28.7%であった。一方，評価時点及び評価項目の違いにより比較は困難であるが，これらのデータは，ALMS 試験（6 ヵ月時点：23.8%），オビヌツズマブ試験（1 年時点：25.8%），及び LN 統合集団（1 年時点：23.3%）でのプラセボ群の結果と概ね同程度である[18,37,59,60]。

これらのデータにより，LN を対象としたボクロスポリンの臨床開発プログラムでは，低用量グルココルチコイドの使用による有効性への影響はないことが確認された。したがって，設定された対照群は適切であり，ボクロスポリンの効果検証のために有効であった。

低用量ステロイドの存在下でボクロスポリンに統計学的に有意な有効性が認められたことにより，LN の治療にボクロスポリンが有効であることを示したデータの頑健性は明確である。ステロイドのリスクはよく知られているため，グルココルチコイドの使用を最小限に抑えつつ，

標準治療を上回る腎奏効が達成できれば，LN 治療に実質的な改善が得られる。

(4) ボクロスポリンでは，他の CNI で懸念される問題点の影響が少ない。

(a) 脂質異常

CsA は，胆汁酸合成経路に重要な役割を果たしている 26-hydroxylase を阻害し，胆汁酸の合成を減らすことにより，コレステロールの腸管への輸送を阻害する。また，LDL 受容体と結合して LDL-C を増加させ，さらに，肝リパーゼ活性を増強し，LPL 活性を減らすことが知られている [61]。LPL は，TG を遊離脂肪酸とグリセロールに分解する酵素であり，LPL 活性の低下は，TG の上昇を引起こす。CsA は，このようなメカニズムで脂質代謝異常を引起こす可能性が示唆されており，腎移植患者を対象とした臨床試験においても，CsA の投与が高コレステロール血症に独立因子として寄与することが報告されている [62]。

一方，ボクロスポリンにおける脂質代謝メカニズムへの影響は不明であるが，LN 統合集団での脂質異常症の TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群で 3.0%（8/267 例），プラセボ群で 4.9%（13/266 例）であり，投与群間で同程度であった。また，LN 統合集団のボクロスポリン群では，52 週時点の T-Cho，LDL-C，及び TG は，いずれもベースラインから減少し，かつプラセボ群よりも減少量が大きかった。HDL-C は，試験期間を通して安定していた。したがって，ボクロスポリンでは，CsA で認められる脂質代謝異常のリスクは低いと考えられる。

(b) 電解質異常

i) 低マグネシウム

CsA の添付文書には，低マグネシウム血症の副作用が記載されており，低マグネシウム血症は中枢神経障害にも関係していることから，重要な基本的注意に記載されている [24]。

一方，LN 統合集団での低マグネシウム血症の TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群で 0.4%（1/267 例），プラセボ群で 0.8%（2/266 例）であり，投与群間で同程度であった。したがって，ボクロスポリンでは，CsA で認められている電解質異常（マグネシウム）のリスクは低いと考えられる。

ii) 高カリウム

TAC の添付文書には，高カリウム血症が発現することがあるため，頻回に血清カリウムの測定を行うことが記載されており，カリウム保持性利尿薬投与中の患者への投与は禁忌とされている [25]。

一方，LN 統合集団での高カリウム血症の TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群で 1.9%（5/267 例），プラセボ群で 0.8%（2/266 例）であり，プラセボ群と比較しボクロスポリン群で高かったが，発現割合は 5%未満であった。したがって，ボクロスポリンでは，TAC で認められている電解質異常（カリウム）のリスクは低いと考えられる。

(c) MMF との相互作用

CsA は，MMF の活性代謝物である MPA の腸肝循環を阻害する。したがって，腎移植患者

において，MMF に CsA を併用しない場合と比較して，MMF に CsA を併用した場合は，MPA の血漿中濃度が約半分（非併用時：4.38 ± 0.40 mg/L，併用時：1.98 ± 0.12 mg/L）に低下することが報告されており [63]，CsA を LN の標準治療の一つである MMF と併用する際は，注意が必要となる。

一方，ボクロスポリンでは，MMF との併用時に MPA の曝露量へ影響せず（2.5.3.4.2 参照），現行の標準治療薬である MMF との併用の有無においても，使用しやすい薬剤と考えられる。

(d) 耐糖能異常

TAC を用いて行われた過去の臨床試験では [64]，血糖値増加及び糖化ヘモグロビン増加の有害事象の発現割合は，TAC 群でそれぞれ 14.3%（4/28 例）及び 7.1%（2/28 例），プラセボ群はいずれも 0%であり，TAC 群で耐糖能異常の有害事象の発現割合が高かった。また，LN 患者を対象とした TAC の市販後調査の結果では，TAC の投与量増加に伴い，耐糖能異常の有害事象の発現割合も増加することが報告されている [65]。添付文書においても，糖尿病及び糖尿病の悪化，高血糖が現れることがあるため，観察を十分に行い，異常が認められた場合は，減量・休薬などの適切な処置を行うこととして注意喚起されている [25]。

一方，LN 統合集団での糖尿病及び高血糖の TEAE の発現割合はそれぞれ，ボクロスポリン群で 0.4%（1/267 例）及び 0.7%（2/267 例），プラセボ群で 0.4%（1/266 例）及び 1.5%（4/266 例）であり，投与群間で同程度であった。したがって，ボクロスポリンでは，TAC で認められている耐糖能異常のリスクは低いと考えられる。

(e) 振戦

TAC を用いて行われた過去の臨床試験 [66]では，振戦の有害事象は，プラセボ群で認められなかったが，TAC 群で 20.3%（15/74 例）に認められた。

一方，LN 統合集団での振戦の TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群で 3.4%（9/267 例），プラセボ群で 0.8%（2/266 例）であった。ボクロスポリン群の発現割合は，プラセボ群と比較し高かったものの，5%未満であった。したがって，ボクロスポリンでは，TAC で認められている振戦のリスクは低いと考えられる。

(f) 疾患活動性の高い LN 患者での有効性及び安全性

TAC の添付文書には，「急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない」と記載されている。一方，ボクロスポリンの有効性及び安全性は，UPCR が 1.5 mg/mg 以上（Class III/IV）又は 2.0 mg/mg 以上（Class V）の患者を対象にした LN 統合集団の結果に基づいたものであることから，疾患活動性の高い LN 患者に対しても，有効性及び安全性が確認されていると考える。

2.5.6.3 リスク

データベースには，LN を有する被験者 365 例，並びに尋常性乾癬，非感染性ぶどう膜炎，及び腎移植を対象とした被験者 1733 例から得られた裏付けデータを含む，ボクロスポリンを投与

された被験者 2713 例から得られた安全性データが含まれる。

LN 統合集団でのボクロスポリン及びプラセボの曝露期間は，ボクロスポリン群（267 例）で合計 219.7 人・年，プラセボ群（266 例）で合計 215.6 人・年であった。AURORA 2 試験でのボクロスポリン及びプラセボの曝露期間（0～36 ヵ月）は，ボクロスポリン群（116 例）で合計 318.6 人・年，プラセボ群（100 例）で合計 271.0 人・年であった。ボクロスポリン群では，80%以上の被験者が 33 ヵ月以上投与を継続していたのに対し，プラセボ群は 75%であった。

LN 統合集団での TEAE の発現割合は，投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 91.4%，プラセボ群 87.2%）。多臓器に影響を及ぼす疾患で予測されるように，事象は多岐にわたる SOC で報告されており，SLE/LN 患者で認められる可能性が高い事象と一貫していた。有害事象の発現割合は治療開始時に最も高く，曝露量の蓄積に伴う有害事象の発現割合の増加又は新たな有害事象の発現を示すエビデンスは認められなかった。また，AURORA 2 試験の長期投与期間中，新規の懸念すべき有害事象は認められなかった。このように，ボクロスポリンの忍容性は良好であった。

MMF 及びグルココルチコイドを含む免疫抑制剤が長期間投与されている，高度の免疫系障害を有する患者で予測されるように，LN 統合集団の両群で最も高頻度で発現した TEAE の SOC は，「感染症および寄生虫症」であった。報告された個々の事象は多岐にわたり，発現割合が高い感染症は認められなかった。

悪性腫瘍の発現割合の増加は，免疫抑制剤の既知のリスクである。しかしながら，悪性腫瘍のリスク評価には，今回実施した臨床試験の範囲を超えた長期データが必要である。したがって，添付文書案には，他の免疫抑制剤と共通する悪性腫瘍の発現可能性に関する記載を含めた。

(1) eGFR

ボクロスポリンは，投与開始後 4 週までの期間に eGFR の急性の血行力学的効果を及ぼしたものの，eGFR の減少はほとんどが小さい及び/又は一過性で，投与継続により安定し，投与中止により回復した。AURORA 2 試験では，補正 eGFR の平均値は，2 年時点及び 3 年時点にかけて安定しており，経時的な減少を示すエビデンスは認められなかった。臨床開発プログラムでは，eGFR の減少は，治験実施計画書に規定された治験薬の用量変更又は中断によって管理された。添付文書案には，医師による eGFR に基づく用量調節に関するガイダンスを記載した。

血行動態を介した GFR の減少は，CNI の血管収縮作用に起因することが知られている[29]。これら血行動態変化のモニタリングは容易であり，ボクロスポリンが投与された患者を対象に観察及び管理されている。ボクロスポリンの PK プロファイルは，他の CNI と比較して線形に近いプロファイルを示すため，eGFR の減少に応じてボクロスポリンの用量を減少するという，PD 的アプローチが可能である。母集団 PK モデル及び臨床開発プログラムから得られたデータにより，GFR の減少は，ボクロスポリン曝露量の増加とは関連しないことが示されている。したがって，eGFR の減少を予測する上で，TDM は有用でないことが確認されている。

CNI による慢性腎毒性が臓器移植での免疫抑制に必要な用量で認められているが，LN での免疫抑制に必要なボクロスポリンの推奨用量（23.7 mg BID）は，一般的に移植で必要とされる用量よりも低く，ボクロスポリン 23.7 mg BID 投与時のカルシニューリン阻害率は，C_{trough} で 15.7%，C_{max} で 58.1%である。一方，腎移植を受けた CsA 投与患者での免疫抑制に必要な CNI

のトラフ値は 68%と報告されている[67]。AURORA 2 試験で，ボクロスポリンを最長 36 ヵ月間投与された被験者での TEAE のプロファイルでは，慢性腎毒性又は腎臓に対する長期の有害作用は示唆されていない。

(2) 高血圧

血圧の上昇は CNI で認められるもう一つの作用であり，用量と関連がありかつ可逆的で，減量又は一時的な投与中断により回復する。平均血圧は，ボクロスポリン投与開始後 4 週までの期間は一過性に上昇したがその後，経時的に低下し，試験完了までに正常範囲内となった。LN 統合集団では，高血圧により治験薬の用量変更又は一時中断した被験者は，ボクロスポリンを投与された少数（6 例）のみであった。試験で規定された血圧のモニタリングに従い，添付文書案には，医師による血圧のモニタリング及び治療に関するガイダンスを記載した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

LN は重篤かつ衰弱性であり，生命を脅かす可能性のある疾患である。治療に対する反応は依然として十分ではなく，LN 患者の 30%が ESRD に進行する。疾患及びグルココルチコイド治療の両方に起因する損傷は経時的に蓄積することから，ネフロンの損傷を防ぎ，最終的に予後を改善するための早期かつ効果的な治療が，重要なアンメットニーズとなっている。

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は LN 治療に有効であり，良好なベネフィット・リスクプロファイルを有するという強力なエビデンスが示されている。

LN 統合集団では，ボクロスポリンと MMF 及び低用量グルココルチコイドの併用投与により，統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが示された。ボクロスポリンの有益な効果は治療初期に認められ，長期投与期間中も持続した。

ボクロスポリンの忍容性は良好であり，長期継続試験では，新規又は予期しない安全性の懸念は認められなかった。添付文書案には，医師による eGFR の減少及び高血圧を管理するためのガイダンスが記載されている。LN を対象とした臨床開発プログラムから得られたデータにより，このようなモニタリングが，効果的かつ実施が容易であることが示されている。

以上より，ボクロスポリンは，LN に対する新しい治療法であり，既存の標準治療と併用することにより腎奏効率を有意に改善し，高用量グルココルチコイドを必要とせず，タンパク尿を早期に減少することができる。一方，安全性上のリスクについては，添付文書で適切に注意喚起することにより，管理可能であると考える。したがって，ボクロスポリンに期待されるベネフィットはリスクを上回ると考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1 Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:825-35.（資料番号 5.4-01）

2 Costenbader KH, Desai A, Alarcón GS, et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. Arthritis Rheum. 2011;63(6):1681-8.（資料番号 5.4-02）

3 Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(6):1432-41.（資料番号 5.4-03）

4 Yap DY, Tang CS, Ma MK, et al. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:3248-54.（資料番号 5.4-04）

5 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2020;0:1-11.（資料番号 5.4-05）

6 Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol. 2004;15:241-50.（資料番号 5.4-06）

7 Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):797-808.（資料番号 5.4-07）

8 公益財団法人難病医学研究財団．令和 2 年度 衛生行政報告例 令和 2 年度末現在［internet］．東京：難病情報センター；［2023 年 2 月 3 日接続］．接続先：https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2022/03/koufu20211.pdf.（資料番号 5.4-08）

9 難治性疾患政策研究班．全身性エリテマトーデス（SLE）（指定難病 49）．概要・診断基準等（厚生労働省作成）［internet］．東京：難病情報センター；［2021 年 9 月更新；2023 年 2 月 3 日接続］．接続先：https://www.nanbyou.or.jp/entry/215.（資料番号 5.4-09）

10 難治性疾患政策研究班．全身性エリテマトーデス（SLE）（指定難病 49）．病気の解説（一般利用者向け）［internet］．東京：難病情報センター；［2022 年 12 月更新；2023 年 2 月 3 日接続］．接続先：https://www.nanbyou.or.jp/entry/53.（資料番号 5.4-10）

11 Seligman VA, Lum RF, Olson JL, et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. Am J Med. 2002;112:726-9.（資料番号 5.4-11）

12 Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology (Oxford). 2016;55(2):252-62.（資料番号 5.4-12）

13 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1725.（資料番号 5.4-13）

14 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982;25(11):1271-7.（資料番号 5.4-14）

15 Patel M, Clarke AM, Bruce IN, et al. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2963-9.（資料番号 5.4-15）

16 Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. Kidney Int. 2006;69:1846-51.（資料番号 5.4-16）

17 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（自己免疫班），日本リウマチ学会 編．全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019．東京：南山堂；2019．（資料番号 5.4-17）

18 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;20:1103-12.（資料番号 5.4-18）

19 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum. 2002;46(8):2121-31.（資料番号 5.4-19）

20 Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med. 1986;314(10):614-9.（資料番号 5.4-20）

21 Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med. 2004;350(10):971-80.（資料番号 5.4-21）

22 Chan TM, Li FK, Wong RW, et al. Sequential therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone. Nephron. 1995;71:321-7.（資料番号 5.4-22）

23 東京女子医科大学病院 膠原病リウマチ痛風センター 編．膠原病・リウマチ診療．4 版．東京：メジカルビュー社；2020．（資料番号 5.4-23）

24 ネオラール（ciclosporin）添付文書．ノバルティスファーマ株式会社．2022 年 2 月．（資料番号 5.4-24）

25 プログラフ（tacrolimus）添付文書．アステラス製薬株式会社．2020 年 4 月．（資料番号 5.4-25）

26 Bao H, Liu ZH, Xie HL, et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. J Am Soc Nephrol. 2008;19:2001-10.（資料番号 5.4-26）

27 Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2015;162(1):18-26.（資料番号 5.4-27）

28 Liao R, Liu Q, Zheng Z, et al. Tacrolimus protects podocytes from injury in lupus nephritis partly by stabilizing the cytoskeleton and inhibiting podocyte apoptosis. PLoS One. 2015;10(7):e0132724.（資料番号 5.4-28）

29 Wiseman AC. Immunosuppressive medications. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(2):332-43.（資料番号 5.4-29）

30 Kuglstatter A, Mueller F, Kusznir E, et al. Structural basis for the cyclophilin A binding affinity and immunosuppressive potency of E-ISA247 (voclosporin). Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2011;67(Pt 2):119-23.（資料番号 5.4-30）

31 Stalder M, Bîrsan T, Hubble RW, et al. In vivo evaluation of the novel calcineurin inhibitor ISATX247 in non-human primates. J Heart Lung Transplant. 2003;22(12):1343-52.（資料番号 5.4-31）

32 Bîrsan T, Dambrin C, Freitag DG, et al. The novel calcineurin inhibitor ISA247: a more potent immunosuppressant than cyclosporine in vitro. Transpl Int. 2005;17(12):767-71.（資料番号 5.4-32）

[33] Abel M, Muller F, Freitag D, et al. 3D structure of ISA247 correlates with improved cyclophilin binding and calcineurin inhibition [abstract]. Proceedings of the 3rd International Congress on Immunosuppression. San Diego (CA). 2004. p.30.（資料番号 5.4-33）

[34] Mayo PR, Huizinga RB, Ling SY, et al. Voclosporin food effect and single oral ascending dose pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy human subjects. J Clin Pharmacol. 2013;53(8):819-26.（資料番号 5.4-34）

[35] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. Arthritis Rheum. 2004;50(12):3934-40.（資料番号 5.4-35）

[36] Zeher M, Doria A, Lan J, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. Lupus. 2011;20:1484-93.（資料番号 5.4-36）

[37] Furie R, Aroca G, Alvarez A, et al. A Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of obinutuzumab or placebo in combination with mycophenolate mofetil in patients with active Class III or IV lupus nephritis [abstract]. 2019 ACR/ARP Annual Meeting; [Atlanta,(GA) Nov 10, 2019]. Arthritis Rheumatol. 2019;71 suppl 10:1633-5.（資料番号 5.4-37）

[38] Dall'Era M, Solomons N, Federico R, et al. Comparison of standard of care treatment with a low steroid and mycophenolate mofetil regimen for lupus nephritis in the ALMS and AURA studies. Lupus. 2019;28:591-6.（資料番号 5.4-38）

[39] Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum. 2012;64(4):1215-26.（資料番号 5.4-39）

[40] Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. Arthritis Rheumatol. 2015;67(5):1305-13.（資料番号 5.4-40）

[41] Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. Lupus Sci Med. 2015;2:e000123.（資料番号 5.4-41）

[42] Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. Kidney Int. 2011;79:914-20.（資料番号 5.4-42）

[43] Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2016;75:526-31.（資料番号 5.4-43）

[44] Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? Lupus Sci Med. 2017;4(1):e000213.（資料番号 5.4-44）

[45] KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Feb 3];2(2). Available from: https://www.kisupplements.com/issue/S2157-1716(12)X7100-4.（資料番号 5.4-45）

46 Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: A scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Am J Kidney Dis. 2020;75(1):84-104.（資料番号 5.4-46）

47 Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:513-20.（資料番号 5.4-47）

48 Furie R, Nicholls K, Cheng TT, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. Arthritis Rheumatol. 2014;66(2):379-89.（資料番号 5.4-48）

49 Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. Arthritis Rheum. 2013;65(9):2368-79.（資料番号 5.4-49）

50 Ward MM. Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. J Rheumatol. 2009;36:63-7.（資料番号 5.4-50）

51 Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2012;14 Suppl 4:S4.（資料番号 5.4-51）

52 Lightstone L, Doria A, Wilson H, et al. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? Autoimmun Rev. 2018;17:4-10.（資料番号 5.4-52）

53 Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, et al. Relationship between prednisone, lupus activity and permanent organ damage. J Rheumatol. 2009;36(3):560-4.（資料番号 5.4-53）

54 Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2016;14:137.（資料番号 5.4-54）

55 Yee CS, Su L, Toescu V, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. Rheumatology (Oxford). 2015;54:836-43.（資料番号 5.4-55）

56 Bruce IN, O'Keeffe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics SLICC) Inception Cohort. Ann Rheum Dis. 2015;74:1706-13.（資料番号 5.4-56）

57 Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1061-8.（資料番号 5.4-57）

58 Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2007;18:3177-83.（資料番号 5.4-58）

59 Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. N Engl J Med. 2020;383(12):1117-28.（資料番号 5.4-59）

60 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report – Benlysta (GlaxoSmithKline, Ltd). EMA/CHMP/548269/2020 [Internet]. 2021 Mar 25[cited 2023 Mar 3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/benlysta-h-c-2015-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf（資料番号 5.4-60）

61 守山 敏樹．生活習慣病「高脂血症」．日腎会誌．2005；47（1）：8-16．（資料番号 5.4-61）

62 Hricik DE, Mayes JT, Schulak JA. Independent effects of cyclosporine and prednisone on posttransplant hypercholesterolemia. Am J Kidney Dis. 1991;18(3):353-8.（資料番号 5.4-62）

63 Smak Gregoor PJ, van Gelder T, Hesse CJ, et al. Mycophenolic acid plasma concentrations in kidney allograft recipients with or without cyclosporin: a cross-sectional study. Nephrol Dial Transplant. 1999;14:706-8.（資料番号 5.4-63）

64 Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. Mod Rheumatol. 2009;19:606-15.（資料番号 5.4-64）

65 Takeuchi T, Wakasugi N, Uno S, et al. Long-term safety and effectiveness of tacrolimus in patients with lupus nephritis: 5-year interim postmarketing Surveillance Study in Japan (TRUST). J Rheumatol. 2021;48(1):74-81.（資料番号 5.4-65）

66 Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. Ann Rheum Dis. 2016;75:30-6.（資料番号 5.4-66）

67 Halloran PF, Helms LM, Kung L, et al. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. Transplantation. 1999;68(9):1356-61.（資料番号 5.4-67）