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）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 物理的化学的性質 6
2.7.1.1.2 製剤開発の概要 6
2.7.1.1.3 溶出試験法及び規格値 8
2.7.1.1.3.1 溶出試験法の開発の要約 8
2.7.1.1.3.2 溶出試験規格の設定 9
2.7.1.1.4 生物薬剤学試験の概要 9
2.7.1.1.5 生体試料分析法及びバリデーションの概要 10
2.7.1.1.5.1 全血中ボクロスポリン濃度の測定 10
2.7.1.1.5.2 全血中のボクロスポリン代謝物濃度の測定 12
2.7.1.1.5.3 尿中のボクロスポリン及びボクロスポリン代謝物濃度の測定 12
2.7.1.1.5.4 乳汁中のボクロスポリン濃度の測定 12
2.7.1.1.5.5 全血中のカルシニューリン阻害の測定 12
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.1.2.1 カプセル剤と経口液剤を比較した生物学的同等性試験（ISA04-01 試験） 13
2.7.1.2.2 経口液剤を用いた食事の影響試験（ISA04-02 試験） 14
2.7.1.2.3 市販予定製剤を用いた食事の影響試験（348-102-00010 試験） 15
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.1.3.1 製剤及びカプセル含量の影響 17
2.7.1.3.2 食事の影響 17
2.7.1.4 付録 19
2.7.1.5 参考文献 27

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
ADME	Absorption/distribution/metabolism/excretion　吸収/分布/代謝/排泄
AUC	濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-12}	投与後 0 時間から 12 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-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-t}	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BABP	Basic Assay Buffer with ^{32}P-labelled substrate　^{32}P 標識基質を含む塩基性アッセイ緩衝液
BID	Twice daily　1 日 2 回
CI	Confidence interval　信頼区間
C_{max}	最高濃度
CsA	Cyclosporine シクロスポリン
CV	Coefficient of variation　変動係数
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid　エチレンジアミン四酢酸
HPLC	High performance liquid chromatography　高速液体クロマトグラフィ
ISA247，*trans*-ISA247	Isotechnika Pharma, Inc. designation for voclosporin　ボクロスポリンの別称
LC/APCI/MS	Liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization/mass spectrometry　液体クロマトグラフィ/大気圧化学イオン化質量分析
LC/API/MS/MS	Liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィ/大気圧化学イオン化/タンデム質量分析
LC/ESI/MS	Liquid chromatography/electrospray ionization/mass spectrometry　液体クロマトグラフィ/エレクトロスプレーイオン化質量分析
LC/MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification　定量下限
LN	Lupus nephritis　ループス腎炎
LS	Least squares　最小二乗
LX211	Lux Biosciences, Inc. designation for voclosporin　ボクロスポリンの別称
MRM	Multiple reaction monitoring　多重反応モニタリング
MTBE	Methyl tert-butyl ether　メチル tert-ブチルエーテル
NF	National Formulary　国民医薬品集
NLT	Not less than　少なくとも
PD	Pharmacodynamic　薬力学（的）
PK	Pharmacokinetic　薬物動態

略号	省略していない表現又は定義
PP	Protein phosphatase　プロテインホスファターゼ
QC	Quality control　品質管理
SIM	Selected ion monitoring　選択イオンモニタリング
T_{max}	最高濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
USP	United States Pharmacopeia　米国薬局方

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

ボクロスポリン（ISA247 又は LX211 とも呼ばれる）は，アミノ酸 1 残基の修飾を除き，シクロスポリン（CsA）と構造的に類似した次世代のカルシニューリン阻害薬である。この修飾により，ボクロスポリンのカルシニューリンへの結合性が変化し，CsA と比較して効力が 2～4 倍に増加するとともに，CsA の主な代謝部位であるアミノ酸 1 残基から遠ざかるように代謝部位がシフトし，CsA と異なる代謝物プロファイルが得られた。これらの効力の増加と代謝物プロファイルの変化が合わさることで，ボクロポリンは CsA よりも一貫した PK/PD の関係性があり，低用量での投与も可能であり，同薬効クラスでは好ましい安全性プロファイルを示す。

ボクロスポリンの PK プロファイルから，1 回 23.7 mg を 1 日 2 回（BID）投与する用法・用量による即放性ソフトカプセルの開発が支持された。ボクロスポリン 7.9 mg カプセルは，薬物濃度 [redacted]% w/w（ボクロスポリンとして 7.9 mg）と，可溶剤としてコハク酸 *d*-α-トコフェロールポリエチレングリコール，界面活性剤としてポリソルベート 40，基剤として中鎖脂肪酸トリグリセリド，及び溶剤として無水エタノールなどの標準的な医薬品添加物を含有する即放性ソフトカプセルとして製剤化した。本剤はボクロスポリンを含有する非水溶液を 5 号サイズの楕円形のソフトカプセルに充填したカプセル剤である。添加剤の量（% w/w）は，製剤の充填液が水に接触したときに生成するマイクロエマルジョンの安定性に基づいて選択した。ループス腎炎（LN）の適応症の臨床開発における初期の臨床試験で使用された経口液剤と腎移植，ブドウ膜炎，及び乾癬の適応症とした臨床開発で使用された 50 及び 10 mg カプセルの内容物の組成は同じ（50 mg/mL）であり，LN 患者を対象とした P2 試験以降では市販予定製剤であるボクロスポリン 7.9 mg カプセル（ルプキネスカプセル 7.9 mg）が開発された。

低脂肪食及び高脂肪食摂取後にボクロスポリン経口液剤（50 mg/mL）を 1.5 mg/kg で投与したとき，ボクロスポリンの AUC は空腹時に対してそれぞれ 15%～25%減少した。そのため，食事の影響を評価した ISA04-02 試験及び 348-102-00010 試験を除いて，第 II 相試験［AUR-VCS-2012-02 試験（AURA-LV 試験），AUR-VCS-2014-01 試験（AURION 試験）］及び第 III 相試験［AUR-VCS-2016-01 試験（AURORA 1 試験），AUR-VCS-2016-02 試験（AURORA 2 試験）］におけるすべての治験実施計画書では，吸収を最大限に高めるために空腹時にボクロスポリンを投与するよう規定していた。

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（348-102-00010 試験）。

ボクロスポリンの生物薬剤学に関する 2.7.1 には，ボクロスポリンのバイオアベイラビリティを検討し，50 mg カプセルと経口液剤を比較した第 I 相試験（ISA04-01 試験）と，バイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した第 I 相試験（ISA04-02 試験，348-102-00010 試験）を含めた。また，生物薬剤学試験を裏付けるために実施された *in vitro* 溶出試験及び臨床開発中に用いられた生体試料分析法の概要についても記載する。

なお，これ以降は第 II 相及び第 III 相試験を試験番号（AUR-VCS-2016-01 試験など）ではな

く，その名称（AURORA 1 試験など）で示す。

2.7.1.1.1　　物理的化学的性質

ボクロスポリンの分子式は $C_{63}H_{111}N_{11}O_{12}$，分子量は 1214.6 ダルトンである。ボクロスポリンは構造的には分子の末端にある官能基（すなわち，アミノ酸 1 残基）が修飾されている（ビニル化 CsA）以外は CsA と同じである。

原薬は，アミノ酸 1 の修飾官能基に応じて，*trans*（E）異性体と *cis*（Z）異性体の 2 つの幾何異性体により構成される。ボクロスポリンには *trans* 異性体が多く含まれる（[redacted]%～[redacted]%）。

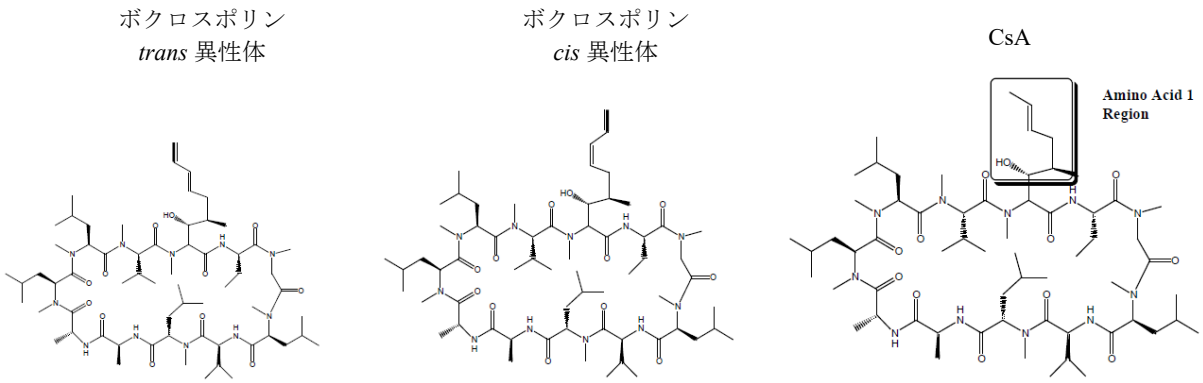


図 2.7.1.1.1-1　　ボクロスポリンの *trans* 異性体及び *cis* 異性体並びに CsA の構造

異性体の相互変換のリスクを *in vitro* と *in vivo* の両方で検討した。

個々の異性体［*trans* 異性体：純度 96.3%，*cis* 異性体：純度 99%（3.2.S 参照）］をヒトの全血検体に 25 又は 500 ng/mL の濃度になるように添加して 37°C でインキュベートし，LC/APCI/MS 法により 6 時間にわたって *trans* 異性体及び *cis* 異性体をモニタリングした。これらの血液検体中の *trans* 異性体/*cis* 異性体比は一定であり，*in vitro* で異性体の相互変換が生じないことが確認された（ISA03-08 試験）。

また，臨床データに基づき，0.25～1.5 mg/kg BID の範囲でボクロスポリンを投与した反復漸増投与試験の全血検体を用いて，異性体特異的な方法で分析した結果，*trans* 異性体濃度と *cis* 異性体濃度の比は投与量及び投与後の時間に依存せず一定であり，*trans* 異性体から *cis* 異性体への生体内変換が *in vivo* で生じないことを確認した（ISA03-12 試験，ISA09-11 試験）。

2.7.1.1.2　　製剤開発の概要

本項では，臨床開発プログラムの初期に第 I 相試験で使用された製剤から，後期臨床試験で使用された製剤，市販予定製剤までの製剤開発の経緯の概略を記載する。

ボクロスポリンは水にほとんど溶けないため，水に添加すると比較的安定な油/水エマルジョンを形成する経口製剤として開発することとした。また，薬物の膜透過性は粒子の表面積の影響を受けるため，水に接触するとマイクロエマルジョンを形成する製剤の開発が非常に望ましいと考えられた。

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] に配合することで，最も安定なマイクロエマルジョンが得られた。この配合比はある程度の組成の変動に対して頑健であったことから，市販用製剤として選択した（3.2.P.2.2.1 参照）。

初期の第 I 相試験（ISA03-10 試験，ISA03-11 試験，ISA03-12 試験，ISA04-01 試験，ISA04-02 試験，及び LX211-05 試験）では，経口製剤（50 mg/mL のボクロスポリン溶液）を経口液剤として使用した（苦味を隠すためにリンゴジュースに溶解した）。本経口液剤と市販予定製剤（ルプキネスカプセル 7.9 mg）に充填する充填物の組成はほぼ同じである。

主要な LN 患者を対象とした試験で使用された市販予定製剤（ルプキネスカプセル 7.9 mg）は，1 カプセルあたり原薬 7.9 mg を含有する経口液剤を 5 号サイズの楕円形ソフト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な変更を行った。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，最新の LN 適応症の 7.9 mg へと軽微な変更を加えた。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，ゼラチンカプセルの成分及びインクの色についても軽微な変更を加えた。

経口液剤（カプセルに充填されていない製剤）とカプセル製剤との生物学的同等性を検討した臨床試験（ISA04-01 試験）では，ボクロスポリン 50 mg カプセルを用いた。カプセルには，市販予定製剤とほぼ同じ組成の充填液が充填されており，充填液の量及びカプセルサイズを 5 倍とした（充填液の量 = 1 カプセルあたり [redacted] mg）。識別のためにカプセル被膜の着色剤が異なっている。

本申請を裏付ける臨床試験で用いられた製剤の組成を表 2.7.1.1.2-1 に示す。7.9 mg カプセルの適切性は，本申請の 3.2.P.5.4 及び 3.2.P.8.3 に記載している溶出試験及び安定性データによって確認されている。

表 2.7.1.1.2-1　　臨床試験で使用された製剤の組成

	配合目的	1 カプセルあたりの量（mg）		
充填液				
ボクロスポリン	有効成分	7.90	10.00	50.00
無水エタノール	溶剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コハク酸 *d*-α-トコフェロールポリエチレングリコール	可溶剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ポリソルベート 40（NF）	界面活性剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]
中鎖脂肪酸トリグリセリド（NF）	基剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]
充填液の合計		[redacted]	[redacted]	[redacted]
カプセル被膜				
ゼラチン	基剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]
グリセリン[a]	可塑剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製水[b]	溶剤	([redacted])[c]	([redacted])[c]	([redacted])[c]
D-ソルビトール・ソルビタン液[a]	可塑剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]
酸化チタン	着色剤	[redacted]	[redacted]	-
黄色 4 号	着色剤	-	[redacted]	-
黄色 5 号	着色剤	-	[redacted]	-
黄色三二酸化鉄	着色剤	[redacted]	-	[redacted]
三二酸化鉄	着色剤	[redacted]	-	-
カプセル被膜の合計（精製水を除く）	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
カプセル全体の合計（精製水を除く）	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[a] 7.9 mg カプセルの D-ソルビトール・ソルビタン液・グリセリン混液は，D-ソルビトール・ソルビタン液とグリセリンに分けて記載した。

[b] カプセルの乾燥工程で除去される。

[c] 製造工程で添加した合計

＜資料番号 3.2.P.2.2.1：Table 16＞

2.7.1.1.3　溶出試験法及び規格値

2.7.1.1.3.1　溶出試験法の開発の要約

開発初期段階での溶出試験では，[redacted] 溶出試験液，毎分 [redacted] 回転の USP 装置 2（パドル法），試験液量 [redacted] mL，サンプリング時間 [redacted] 分間を試験条件として設定したが，実験的妥当性はなかった。HPLC 分析の前に溶出試験サンプルのろ過操作がなかったため，溶出試験サンプル中のボクロスポリンが実際に溶解しているのか，それとも分散しているのかを区別できなかった。

初期の溶出試験法には，いくつかの改善が必要な部分があった。適切なろ過フィルター，界面活性剤及び界面活性剤濃度，並びに最適な溶出試験の試験条件（試験液 pH，パドル回転数，及び試験液量）を選択することにより，溶出試験法を最適化した（3.2.P.2.2.3 参照）。改良した溶出試験法では，界面活性剤濃度 [redacted]%の[redacted]を含有する USP 緩衝液 pH [redacted]，パドル速度 [redacted] rpm，試験液量 [redacted] mL を採用した。HPLC 分析の前に 10 µm の溶出試験用フルフローフィルターを使用した。この試験方法を初期製剤の溶出試験及び安定性試験に用いた。

この溶出試験法は Isotechnika Pharma 社が開発し，[redacted] 社（[redacted]

[redacted]）に移管され，バリデーションが実施された。10 µm の溶出試験用フルフローフィルターの代わりに 0.45 µm のナイロンフィルターを使用できるように試験法を調整し，最終的な溶出試験方法番号：001648 とした。主要な第 II 相試験（AURA-LV 試験）及び第 III 相試験（AURORA 1 試験，AURORA 2 試験）のために，このバリデートされた溶出試験法がボクロスポリン 7.9 mg カプセルの溶出試験及び安定性試験で使用された。最終の溶出試験法の試験条件を表 2.7.1.1.3-1 に示す。臨床開発で使用したボクロスポリン 7.9 mg カプセルの in vitro 溶出特性の概要は表 2.7.1.4-2 に記載している。

表 2.7.1.1.3-1　　溶出試験法の試験条件

試験条件	詳細
装置	USP 溶出試験の装置 2（パドル法）
試験液	[redacted] [redacted]，pH [redacted]
温度	37ºC± 0.5ºC
試験液量	[redacted] mL
パドル回転数	[redacted] rpm
サンプル量	[redacted] mL

ボクロスポリン 7.9 mg カプセルの溶出試験法の識別性を評価するため，種々の条件で，溶出試験を実施した（詳細は 3.2.P.2.2.3.3 参照）。本試験では，[redacted]，ゼラチン被膜の架橋形成を促進しうる原材料中の過酸化物の存在，[redacted]の変動（[redacted]），及び[redacted]の変動（すなわち，[redacted]及び[redacted]への影響）などの項目を評価し，これらの項目が製剤特性に影響を及ぼすかどうか，及び溶出試験法がこれらの評価対象項目を識別できるかどうかを検討した。

2.7.1.1.3.2　溶出試験規格の設定

開発段階の製剤である 10 mg カプセルでは，溶出試験に[redacted]分で[redacted]% 以上（Q = [redacted]%）という規格を設定していたが，最終的に，市販予定製剤である 7.9mg カプセルでは，[redacted]分で[redacted]%以上（Q = [redacted]%）という規格を設定した（溶出試験の規格の設定と妥当性については 3.2.P.5.6 参照）。

2.7.1.1.4　　生物薬剤学試験の概要

ボクロスポリンの生物薬剤学的特性を明らかにするための臨床試験プログラムは，計 53 例の健康被験者を対象とした 3 つの生物薬剤学試験（ISA04-01 試験，ISA04-02 試験，348-102-00010 試験）から構成される。

- ISA04-01 試験（19 例）では，カプセル剤又は経口液剤を水又はリンゴジュースで投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討した。
- ISA04-02 試験（18 例）及び 348-102-00010 試験（16 例）では，高脂肪食又は低脂肪食がボクロスポリンのバイオアベイラビリティに及ぼす影響を検討した。

これらの試験の要約表を表 2.7.1.4-1 に示す。主要な結果を 2.7.1.2 に記載する。

2.7.1.1.5　　生体試料分析法及びバリデーションの概要

臨床検体中のボクロスポリンを検出するのにどのマトリックスが最も適切であるかを検討するため，新鮮ヒト全血検体に 3 濃度のボクロスポリンを添加し，4°C 又は 22°C で 4 時間インキュベーションした。インキュベーション後，全血検体を即時処理するか，37°C で 30 又は 60 分間さらにインキュベーションした後に処理した。全血及び血漿検体中のボクロスポリン濃度を分析した。その結果，血漿中のボクロスポリン濃度は温度に依存して変動することが明らかになった。したがって，ボクロスポリン濃度を測定する場合は，全血が好ましいマトリックスであった（ISA09-26 試験）。

ボクロスポリン及びその代謝物の分析法別のバリデーションパラメータの概要を，表 2.7.1.4-3，表 2.7.1.4-4 及び表 2.7.1.4-5 に示す。重み付け（$1/x^2$）線形回帰を行い，分析対象物質の濃度を測定した。濃度はピーク面積法により定量した。

2.7.1.1.5.1　全血中ボクロスポリン濃度の測定

ボクロスポリンは，修飾された官能基の向きに応じて，*trans*（E）異性体と *cis*（Z）異性体の 2 つの幾何異性体から構成される。ボクロスポリンには *trans* 異性体が多く含まれる。

初期の臨床試験では，異性体に特異的な生体試料分析法を用いた。反復漸増投与試験（ISA03-12 試験）で評価した単回投与及び反復投与のいずれの投与量においても，*cis* 異性体が総ボクロスポリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ に占める割合は 3%未満であり，$AUC_{0\text{-}inf}$ に占める割合は 2%未満であった。ボクロスポリン 100 mg を単回投与した ISA04-01 試験では，多くの検体の *cis* 異性体濃度が LLOQ（2 ng/mL）未満であり，測定可能な検体では総ボクロスポリン（*trans* 異性体 ＋*cis* 異性体）濃度の 5%未満であった。

In vitro（ISA03-08 試験）及び *in vivo*（ISA09-11 試験）において，*trans* 異性体から *cis* 異性体への変換は認められなかった。したがって，ボクロスポリン経口投与後の総ボクロスポリンの PK は，*trans* 異性体の PK を反映していると考えられる。その後の段階では，ボクロスポリン濃度の測定には異性体を分離しない異性体非特異的分析法を用いた（2.7.1.1.5.1(2)参照）。

(1)　異性体特異的分析法

ボクロスポリンの *trans* 異性体及び *cis* 異性体を測定するために，異性体特異的な分析法を開発した。*trans* 異性体及び *cis* 異性体についてのバリデーションの結果を表 2.7.1.4-3 に記載した。高感度 LC/APCI/MS 法を用いて，ヒト全血中の *trans* 異性体及び *cis* 異性体の分離・定量を行った。本法では，アセチル CsA を内標準物質として使用した。液-液抽出，順相クロマトグラフィ，及び定量のための selected ion monitoring（SIM）を行い，ボクロスポリンの *trans* 異性体，*cis* 異性体及び内標準物質のプロトン化イオンをモニターした。両異性体は Hypercarb™カラムを用いて分離した。得られた検量線は 1～800 ng/mL の範囲で直線性を示した。

最初の分析法は，K_3 EDTA 入りヒト全血を用いて開発し，バリデーションを実施した。K_{33} EDTA 入り採血管の製造中止に伴い，K_2 EDTA 入り採血管への変更が必要となった。バリデーション報告書 [redacted] 及び [redacted] に概要を示したバリデーションに対してパーシャルバリデーションを実施した。その結果，K_2 EDTA 入り全血検体は，*trans* 異性体及び *cis* 異性体とも

に，K_3 EDTA 入り全血検体と同様の真度，精度，回収率，ベンチトップでの安定性及び冷凍保存時安定性を有していた（バリデーション報告書 [redacted]）。また，ヒト全血中ボクロスポリン濃度を同一の検量線で定量した K_2 EDTA 入り全血 QC 試料と K_3 EDTA 入り全血 QC 試料との比較により，2 種類の採血管の互換性を確認した（バリデーション報告書 [redacted]）。

800 ng/mL を超える *trans* 異性体濃度の分析には 2 倍希釈が必要であったため，バリデーション報告書 [redacted] に概要を示したバリデーションに対してパーシャルバリデーションを実施し，ヒト全血検体中ボクロスポリンの *trans* 異性体濃度測定法における 2 倍希釈の妥当性を確認した（バリデーション報告書 [redacted]）。

ADME/マスバランス試験（LX211-05 試験，バリデーション報告書 [redacted]）では，ボクロスポリンの *trans* 異性体及び *cis* 異性体を測定するため，異性体に特異的な分析法について [redacted] 社がバリデーションを実施した。100% MTBE を用いた液-液抽出により，ヒト全血から分析対象物質及び内標準物質（アセチル CsA）を抽出した。抽出物を多重反応モニタリング（MRM）モードで LC/API/MS/MS 法により分析した。両異性体は Hypercarb™カラムを用いて分離した。全血中のボクロスポリンの *trans* 異性体及び *cis* 異性体の分析でバリデートされた直線範囲は 0.100～50.0 ng/mL であった。

(2) 異性体非特異的分析法

ヒト全血中のボクロスポリンを分離・定量するための異性体非特異的な LC/MS/MS 法について記載する（バリデーション報告書 [redacted]）。本法では，内標準物質として重水素標識標識ボクロスポリン（d_4-ボクロスポリン）を使用した。ヒト全血を除タンパクした後，カラムスイッチングを使用した逆相クロマトグラフィ及びタンデム質量分析計を用いて分析を行い，ボクロスポリンの両異性体及び内標準物質のナトリウム付加イオンを MRM モードでモニターした。得られた検量線は 2～800 ng/mL の範囲で直線性を示した。

バリデーション報告書 [redacted] に記載されているように，凍結融解サイクルを 5 回に増やすためにパーシャルバリデーションを追加実施した。

さらに，ボクロスポリンの多くの分析法に使用されているガードカラムの新しい充填剤の適合性を検証するためのパーシャルバリデーションを実施した。ボクロスポリンの分析では，ガードカラムを使用することで分析カラムの寿命が大幅に延びることが明らかになった。ガードカラムの充填剤の変更を検証するために，検量線試料並びに QC 試料及び LLOQ 試料各 5 本を繰り返し注入し，新しい充填剤が分析法の真度及び精度に影響しないことを確認した（バリデーション報告書 [redacted]）。

ヒト K_2 EDTA 入り全血中ボクロスポリンの定量を目的とした LC/MS/MS 生体試料分析法は，[redacted] 社がバリデーションを実施し，国際共同治験に用いた（バリデーション報告書 [redacted]）。本法ではヒト全血を除タンパクした後，LC/MS/MS によってボクロスポリン及び内標準物質である d_4-ボクロスポリンのプロトン化イオンを MRM モードでモニターした。得られた検量線は 1.0～1000 ng/mL の範囲で直線性を示した。ヒト K_2 EDTA 入り全血中ボクロスポリンは，約−20°C 及び約−70°C での冷凍保存下で 744 日間安定であった。

2.7.1.1.5.2　全血中のボクロスポリン代謝物濃度の測定

ヒト全血中のボクロスポリン代謝物である IM1-Diol-1，IM1-Diol-2，IM1-Diol-3，IM1c，IM9，及び IM4n の分離及び定量のための LC/MS 法を開発した（バリデーション報告書 [redacted]）。本法では，内標準物質として重水素標識ボクロスポリン（d_4-ボクロスポリン），液-液抽出，逆相クロマトグラフィ，及び定量のために SIM を用いた。検量線の範囲は 5～500 ng/mL であった。

次いで，ヒト全血中のボクロスポリン代謝物である IM1-Diol-1，IM1-Diol-3，IM4n，IM1c，IM1w，IM9，及び IM4 の分離及び定量のための LC/MS/MS 法を開発した（バリデーション報告書 [redacted]）。本法では，内標準物質にアセチル CsA を用い，液-液抽出，逆相クロマトグラフィ，及び MRM による定量を行った。検量線の範囲は 5～500 ng/mL であった。

IM1-Diol-1，IM1w，IM4n，及び IM9 の分離・定量のために，2～200 ng/mL の範囲でより高感度の同様な方法を開発した。本法では，内標準物質として CsA の代謝物である AM1 を使用した。結果はバリデーション報告書 [redacted] に記載している。バリデーション報告書 [redacted] に記載しているように，凍結融解サイクルを 5 回に増やすために追加のパーシャルバリデーションを実施した。

2.7.1.1.5.3　尿中のボクロスポリン及びボクロスポリン代謝物濃度の測定

ボクロスポリン及びその代謝物である IM1-Diol-1，IM1w，IM4n，及び IM9 を同時定量するためのヒト尿分析法を Isotechnika Pharma 社が開発し，バリデーション報告書 [redacted] に記載している。本法では，d_4-ボクロスポリン及び CsA の代謝物である AM1 をそれぞれボクロスポリン及び代謝物の内標準物質として添加し，除タンパクを行った。逆相クロマトグラフィをカラムスイッチングで用い，定量のためにタンデム質量分析を組み合わせ，イオンを MRM モードでモニターした。ボクロスポリン及び代謝物のバリデートされた定量範囲は 0.1～100 ng/mL であった。

2.7.1.1.5.4　乳汁中のボクロスポリン濃度の測定

ヒト乳汁中のボクロスポリンを定量するための異性体非特異的な LC/MS/MS 法について，[redacted] 社がバリデーションを実施した（バリデーション報告書 [redacted]）。本法ではヒト乳汁を除タンパクした後，LC/MS/MS によってボクロスポリン及び内標準物質である d_4-ボクロスポリンのプロトン化イオンを MRM モードでモニターした。得られた検量線は 0.500～500 ng/mL の範囲で直線性を示した。ヒト乳汁中ボクロスポリンは，−20°C 及び−70°C での冷凍保存下で，それぞれ 95 日間及び 277 日間安定であった。

2.7.1.1.5.5　全血中のカルシニューリン阻害の測定

ヒト全血中カルシニューリン阻害活性を測定するための液体シンチレーション法を Isotechnika Pharma 社が開発し，バリデーションを実施し，バリデーション報告書 [redacted] に記載した。本法は ISA03-10 試験，ISA03-11 試験，ISA03-12 試験，ISA05-01 試験，ISA07-08 試験，及び ISA07-09 試験で用いられた。

カルシニューリンアッセイは，全血中のいくつかのホスファターゼのカルシニューリン阻害率又はカルシニューリン活性を間接的間に測定する。PP1，PP2a，PP2b（カルシニューリン酵素），及び PP2c がこのアッセイに関与する酵素である。^{32}P 標識ペプチド基質を含む塩基性アッ

セイ緩衝液中のオカダ酸（BABP-1）を，緩衝液中で溶血させた全血検体に添加した。BABP-1 は PP1 及び PP2a を特異的に阻害するため，PP2c 及び PP2b（カルシニューリン）の活性を同時に測定することができる。^{32}P 標識ペプチド基質を含む塩基性アッセイ緩衝液の一部に飽和量の CsA を添加し，BABP-2 を調製した。BABP-2 は PP1，PP2a，及び PP2b（カルシニューリン）を阻害する。これにより PP2c 活性の測定が可能となる。したがって，酵素により ^{32}P 標識ペプチド基質が脱リン酸化されて生じた遊離リン酸の放射能を測定し，2 つのシンチレーション計数（BABP-1 の結果と BABP-2 の結果）の差を求めることにより，カルシニューリン活性を間接的に測定することができる。全血検体中にカルシニューリン酵素を阻害する可能性のあるもの（CsA やボクロスポリンなど）が含まれていない場合，カルシニューリン活性は 100%と想定する。

カルシニューリンアッセイを簡略化し，より大規模な臨床試験で使用する有用性を高めるため，パーシャルバリデーションを実施した。パーシャルバリデーションは，安定性の限界を検討し，サンプル調製条件を最適化することを目的とした。バリデーション報告書 [redacted] に記載しているように，検体の処理能力を向上させるための変更も行った。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

表 2.7.1.4-1 に，本要約文で考察する 3 つの第 I 相試験における試験デザイン及び PK 結果の概要を示す。以下に試験概要を簡潔に記載する。これらの試験において，安全性の問題は認められなかった。なお，すべての臨床薬理試験の包括的な表を 2.7.2.1.2 に示している。

2.7.1.2.1　カプセル剤と経口液剤を比較した生物学的同等性試験（ISA04-01 試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，ボクロスポリン 50 mg カプセルとボクロスポリン経口液剤（50 mg/mL）の生物学的同等性を検討する，単施設，無作為化，単回投与，非盲検，4 群クロスオーバー試験であった。

ボクロスポリン 100 mg を 50 mg カプセル 2 個として水又はリンゴジュースとともに投与し，一方で，経口液剤（50 mg/mL）2 mL を水又はリンゴジュースで希釈して投与した。健康成人被験者 19 例を割付け，10 日間以上の休薬期間をおいて 4 回ずつ単回投与した。いずれの投与も一晩絶食後に実施した。被験者 13 例が本試験の 4 つの投与期すべてを完了した。各期の投与 72 時間後まで，*trans* 異性体及び *cis* 異性体評価用の PK 検体を採取した。*trans* 異性体と *cis* 異性体を合わせた総ボクロスポリン濃度について統計学的比較を行った。

(2)　PK の結果

健康被験者にボクロスポリン経口液剤（50 mg/mL）を 100 mg の用量で投与した場合と，ボクロスポリン 50 mg カプセル 2 個を投与した場合で，C_{max}，AUC_{0-t}，及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均比（溶液/カプセル）の 90% CI は，0.80～1.25 の生物学的同等性の許容基準範囲内に収まった（表 2.7.1.2.1-1 参照）。

経口液剤及びカプセル剤を水とともに投与したときの T_{max} の中央値（範囲）はそれぞれ，

1.26（1.00～2.00）及び 1.50（1.50～2.00）時間で，同程度であった。経口液剤及びカプセル剤をリンゴジュースとともに投与したときの T_{max} の中央値（範囲）はそれぞれ，1.50（1.00～2.50）及び 2.50（1.50～4.00）時間で，経口液剤と比較してカプセル剤でわずかに遅延した。

表 2.7.1.2.1-1　ボクロスポリン 100 mg を経口液剤（50 mg/mL）2 mL 又は 50 mg カプセル 2 個としてリンゴジュース又は水とともに投与したときのボクロスポリンの PK パラメータの統計解析

	Geometric LS Means			
Parameter (unit)	Oral Solution (Test) (n=13)[a]	Softgel Capsule (Reference) (n=13)	Ratio[b] (Test/Reference)	90% CI
Oral Solution vs. Softgel Capsule (Apple juice)				
C_{max} (ng/mL)	585	562	1.04	0.93-1.16
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	2,385	2,426	0.98	0.89-1.08
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	2,456	2,494	0.98	0.90-1.08
Oral Solution vs. Softgel Capsule (Water)				
C_{max} (ng/mL)	676	607	1.11	1.00-1.24
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·h/mL)	2,619	2,352	1.11	1.01-1.23
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	2,688	2,418	1.11	1.01-1.23

[a] リンゴジュースで希釈した経口液剤を服用した被験者は n = 12。

[b] 幾何最小二乗平均比に基づく。

＜資料番号 5.3.1.2-01：Table 62，Table 64，Table 73，Table 75，Table 84，Table 86＞

2.7.1.2.2　経口液剤を用いた食事の影響試験（ISA04-02 試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，健康被験者にボクロスポリンを 1.5 mg/kg の用量で単回投与したときのボクロスポリンの吸収に対する低脂肪食及び高脂肪食の影響を検討する，単施設，無作為化，単回投与，3 群クロスオーバー試験であった。

健康被験者 18 例が登録され，そのうち 15 例が 3 つの投与期をすべて完了した。いずれの期においても被験者には一晩絶食後に，ボクロスポリン経口液剤（50 mg/mL）を 1.5 mg/kg で 50 mL のリンゴジュースに希釈し，リンゴジュース 10 mL で口をすすぎながら投与した。低脂肪食又は高脂肪食を約 30 分間かけて比較的均等に摂取し，食事終了後 5 分以内に治験薬を投与した。*trans* 異性体及び *cis* 異性体を測定するための PK 用検体を，投与後 72 時間まで採取した。連続する投与期の間には，12 日間以上の休薬期間を設けた。

(2)　PK の結果

ボクロスポリンの *trans* 異性体と *cis* 異性体の PK パラメータを個別に算出した。*trans* 異性体が量的に多く存在し，*cis* 異性体にも *trans* 異性体と同様の群間比が認められたことから，*trans* 異性体に対して評価した群間比は総（*trans* 異性体＋*cis* 異性体）ボクロスポリン濃度に適用できると考えられる。

高脂肪食を摂取すると，ボクロスポリンの *trans* 異性体の吸収量が低下した。C_{max} 及び AUC は，高脂肪食摂取後にそれぞれ約 53%及び 25%低下した（表 2.7.1.2.2-1 参照）。低脂肪食ではバイオアベイラビリティに及ぼす影響はより小さく，低脂肪食後の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 29%及び 15%低下した。

ボクロスポリンを空腹時，低脂肪食摂取後，高脂肪食摂取後に投与したときの T_{max} の中央値（最小値–最大値）は，それぞれ投与後 2.00（1.00–2.50），1.52（1.00–3.00），及び 2.07（1.00–4.15）時間であった。個々の値の範囲に基づくと，食後投与で T_{max} がわずかに遅延する傾向が認められた（表 2.7.1.4-1 参照）。

表 2.7.1.2.2-1　空腹時，低脂肪食摂取後又は高脂肪食摂取後にボクロスポリン 1.5 mg/kg を経口液剤（50 mg/mL）として投与したときのボクロスポリンの *trans* 異性体の PK パラメータに関する統計解析

Parameter (unit)	Geometric LS Means: Fed (Test) (n=15)	Geometric LS Means: Fasted (Reference) (n=15)	Ratio[a] (Test/Reference)	90% CI
Low Fat Breakfast vs. Fasted				
C_{max} (ng/mL)	538	753	0.71	0.64-0.79
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	3,083	3,625	0.85	0.79-0.92
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	3,190	3,764	0.85	0.78-0.92
High Fat Breakfast vs. Fasted				
C_{max} (ng/mL)	357	753	0.47	0.43-0.53
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	2,722	3,625	0.75	0.70-0.81
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	2,814	3,764	0.75	0.69-0.81

[a] 幾何最小二乗平均比に基づく。

＜資料番号 5.3.1.1-01：Table 7，Table 9，Table 14，Table 16，Table 21，Table 23＞

2.7.1.2.3　市販予定製剤を用いた食事の影響試験（348-102-00010 試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，健康被験者にボクロスポリン 23.7 mg を単回経口投与したときのボクロスポリンの薬物動態に対する高脂肪食の影響を検討する，単施設，非盲検，無作為化，2 群 2 期のクロスオーバー試験であった。

絶食投与先行群 8 例及び食後投与先行群 8 例の計 16 例が登録され，2 つの投与期をすべて完了した。高脂肪食は 20 分以内に摂取し，摂取終了後 10 分以内にボクロスポリン 23.7 mg（市販予定製剤である 7.9 mg カプセル×3 カプセル）を単回経口投与した。

(2)　PK の結果

ボクロスポリン 23.7 mg 投与後の食事条件間の全血中ボクロスポリン濃度推移の比較を図 2.7.1.2.3-1 に示した。

C_{max}，AUC_{0-inf}，及び AUC_{0-t} の自然対数変換値を用いて，群（絶食投与先行群及び食後投与先行群），食事条件（絶食投与時及び食後投与時），時期（I 期及び II 期）を固定効果，被験

者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いた解析を行った結果を表 2.7.1.2.3-1 に示した。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（幾何平均値の比の 90%信頼区間）はそれぞれ 0.9116（0.7654～1.0857），1.1434（1.0218～1.2795），及び 1.1364（1.0172～1.2697）であった。

絶食投与時及び食後投与時のボクロスポリンの Tmax の中央値（最小値−最大値）は，それぞれ投与後 1.50（1.00−2.50）及び 2.00（1.50−4.00）時間，$t_{1/2}$ の平均値±標準偏差は 13,1±4.6 及び 14.2±6.8 時間でありそれぞれ大きな変化は認められなかった（表 2.7.1.4-1）。

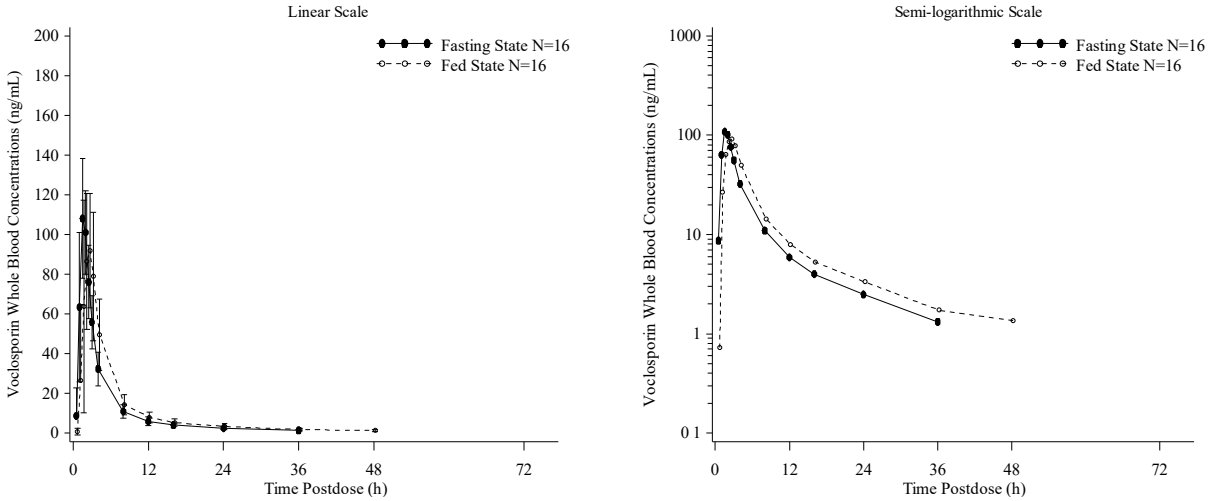


図 2.7.1.2.3-1　ボクロスポリン 23.7 mg を 7.9 mg カプセル 3 カプセルとして単回経口投与したときの，食事条件間の全血中ボクロスポリン濃度推移の比較

Note: Error bars indicate standard deviation.
Note: Lower Limit of Quantification = 1.00 ng/mL.
Note: <LLOQ values prior to and after the first measurable concentrations in the relevant period are imputed as 0 and missing for descriptive statistics, respectively.
＜資料番号 5.3.1.1-02：図 11.5.2.3.1-1＞

表 2.7.1.2.3-1　空腹時または高脂肪食摂食後にボクロスポリン 23.7 mg を 7.9 mg カプセル 3 カプセルとして単回経口投与した時のボクロスポリンの PK パラメータに関する統計解析

Parameter (Unit)	Factor	Degree of Freedom	F-Value	p-Value	Difference between Mean Natural Log-Transformed Value	90% Confidence Interval for Difference between Mean Natural Log-Transformed Value
C_{max} (ng/mL)	Group	1	0.1064	0.7491		
	Food Condition	1	0.8704	0.3667		
	Period	1	0.0015	0.9701		
	Fed - Fasting				ln(0.9116)	ln(0.7654) - ln(1.0857)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*h/mL)	Group	1	0.0632	0.8053		
	Food Condition	1	4.4697	0.0549		
	Period	1	0.0031	0.9564		
	Fed - Fasting				ln(1.1434)	ln(1.0218) - ln(1.2795)

Parameter (Unit)	Factor	Degree of Freedom	F-Value	p-Value	Difference between Mean Natural Log-Transformed Value	90% Confidence Interval for Difference between Mean Natural Log-Transformed Value
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	Group	1	0.0518	0.8233		
	Food Condition	1	4.1280	0.0616		
	Period	1	0.0000	0.9979		
	Fed - Fasting				ln(1.1364)	ln(1.0172) - ln(1.2697)

Note: A linear mixed effects model includes Group, Food Condition and Period as fixed effects and Subject as random effect.
＜資料番号 5.3.1.1-02：表 11.5.2.3.3-1＞

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 製剤及びカプセル含量の影響

ボクロスポリンの臨床開発では，経口液剤及び異なる含量のソフトカプセルを使用した。

ISA04-01 試験（2.7.1.2.1 参照）では，経口液剤（50 mg/mL）2 mL をリンゴジュース又は水で希釈した液と，同じ経口液剤（50 mg/mL）を充填した 50 mg カプセル 2 個，それぞれボクロスポリンとして 100 mg を投与し，両製剤の生物学的同等性を確認した。なお，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が，カプセル被膜の組成は僅かに異なる（2.7.1.1.2 参照）。

開発段階で使用した含量が異なる製剤を [redacted] 分又は [redacted] 分での *in vitro* 薬物溶出規格に基づいて評価した。全ての 10 及び 50 mg カプセルは規格に適合した。また，全ての 7.9 mg カプセルについても，規格に適合した（表 2.7.1.4-2 参照）。

第 II 相試験及び第 III 相試験（AURA-LV 試験，AURION 試験，AURORA 1 試験，及び AURORA 2 試験）で使用されたロットを含め，7.9 mg の市販予定製剤の代表的なロットについては，市販予定製剤の品質試験として設定した溶出試験法（装置 2，パドル法，[redacted] rpm，pH [redacted] 緩衝液）を用いて溶出類似性を評価した。ロット間の溶出プロファイルの類似性の評価については，3.2.P.2.2.3 で詳細に説明しているが，各製剤の溶出試験結果は規格に適合しており，いずれも同等な製剤であった。

2.7.1.3.2 食事の影響

ボクロスポリンの市販予定製剤である 7.9 mg カプセル 3 カプセル（ボクロスポリンとして 23.7 mg）を単回経口投与したときのボクロスポリンの薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響について，日本人被験者を対象とした 348-102-00010 試験で評価した。その結果，絶食投与時に対する食後投与時の C_{max}，AUC_{∞}，及び AUC_t の幾何平均値の比（幾何平均値の比の 90%信頼区間）はそれぞれ 0.9116（0.7654～1.0857），1.1434（1.0218～1.2795），及び 1.1364（1.0172～1.2697）であった。これらの信頼区間は，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（Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs — Clinical Pharmacology Considerations, Guidance for Industry, DRAFT GUIDANCE. U.S. Department of Health

and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; Feb 2019.）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。

以上から用法において食前，食後の制限を設ける必要はないと考えられる。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 生物薬剤学試験におけるボクロスポリンの PK パラメータの要約

Study	Study Title	Study Design	Subjects No. (M/F) Type, Age: Mean (Range)	Treatments	Pharmacokinetic Parameters[a]				
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng h/mL)	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ISA04-01	An open-label, four-way, crossover, bioequivalence study comparing liquid versus capsule formulations of orally administered *trans*-ISA247 100 mg in water or apple juice in fasted, normal, healthy volunteers	Voclosporin: 100 mg fixed dose, as an oral solution (50 mg/mL) or 2x50 mg softgel capsules under fasted conditions Duration: 4 x single doses, separated by 10-day washout	19 (15/4) Healthy Subjects Age: 31 (19-45)	Capsules (50 mg) with water (n=13)	644±186	1.50 (1.50-2.00)	2,548±848	2,624±893	20.1±2.88
				Capsules (50 mg) with apple juice (n=13)	593±136	2.50 (1.50-4.00)	2,601±719	2,679±761	19.3±3.91
				Oral solution with water (n=12)	686±129	1.26 (1.00-2.00)	2,785±813	2,856±833	19.1±3.08
				Oral Solution with apple juice (n=13)	608±119	1.50 (1.00-2.50)	2,527±660	2,607±694	19.3±6.47
ISA04-02[b]	An open-label, three-way crossover, PK food interaction study of orally administered *trans*-ISA247 in fasted and fed, normal, healthy volunteers	Voclosporin: 1.5 mg/kg, as an oral solution (50 mg/mL) Duration: 3 x single doses, separated by 12-day washout	18 (12/6) Healthy Subjects Age: 32 (19-45)	Oral solution, fasted (n=15)	789±269	2.00 (1.00-2.50)	3,904±1,730	4,054±1,774	22.7±6.33
				Oral solution, low fat breakfast (n=15)	563±208	1.52 (1.00-3.00)	3,345±1,735	3,458±1,787	20.8±3.57
				Oral solution, high fat breakfast (n=15)	385±202	2.07 (1.00-4.15)	3,002±1,703	3,103±1,746	20.0±3.39
348-102-00010	A single-center, open-label, randomized, two-group, two-period crossover trial (Phase 1) to investigate the food effects on the pharmacokinetics of oral voclosporin in healthy adult male subjects	Voclosporin: 3 x7.9 mg softgel capsules under fasting and fed conditions Duration: 2 x single does, separated by 5-day washout	16 (16/0) Healthy subjects Age: 27.4 (20-38)	Capsules (7.9 x 3 mg) fasting (n=16)	115±19.9	1.50 (1.00-2.50)	424±109	455±110	13.1±4.6
				Capsules (7.9 x 3mg) high fat breakfast (n=16)	110±33.4	2.00 (1.50-4.00)	492±166	522±179	14.2±6.8

[a] arithmetic mean (SD), median (min - max) for T_{max}.

[b] PK parameters of Study ISA04-02 based on trans-isomer concentrations were reported.

＜資料番号 5.3.1.2-01，資料番号 5.3.1.1-01，資料番号 5.3.1.1-02＞

表 2.7.1.4-2　　臨床試験で使用されたボクロスポリンソフトカプセルの *in vitro* 溶出特性の要約

Capsule Lot	Clinical Study	Capsule Strength	Dissolution Conditions	Number dosage Units	Collection Time Mean % Dissolved (range)[a]			
					[redacted] min	[redacted] min	[redacted] min	[redacted] min
[redacted]	348-102-00010	7.9 mg	Apparatus II (USP), [redacted] rpm, [redacted]% [redacted] ([redacted] mL)	6	NA	NA	100 (98-102)	NA
[redacted]	AUR-VCS-2016-01 (AURORA 1)	7.9 mg	Apparatus II (USP), [redacted] rpm, [redacted]% [redacted] ([redacted] mL)	6	9.9 (3-31)	76 (43.27-98.02)	98 (96-98)	98 (97-99)
[redacted]	AURORA 1 AUR-VCS-20[redacted]-01	7.9 mg	Apparatus II (USP), [redacted] rpm, [redacted]% [redacted] ([redacted] mL)	6	18 (7-31)	87 (75-94)	96 (95-96)	94 (93-95)
[redacted]	AURORA 1	7.9 mg	Apparatus II (USP), [redacted] rpm, [redacted]% [redacted] ([redacted] mL)	6	14 (3-22)	79 (58-98)	99 (96-101)	99 (97-102)
[redacted]	AUR-VCS-2012-01 (AURA-LV) AUR-VCS-2014-01	7.9 mg	Apparatus II (USP), [redacted] rpm, [redacted]% [redacted]	6	23 (9-44)	90 (85-93)	94 (93-95)	95 (94-96)

Capsule Lot	Clinical Study	Capsule Strength	Dissolution Conditions	Number dosage Units	Collection Time Mean % Dissolved (range)[a]					
					[redacted] min	[redacted] min		[redacted] min		[redacted] min
	(AURION), AURORA 1		[redacted] ([redacted] mL)							
[redacted]	AURA-LV AURION AURORA 1	7.9 mg	Apparatus II (USP), [redacted] rpm, [redacted]% [redacted] [redacted] ([redacted] mL)	6	16 (7-28)	81 (59-92)		93 (92-94)		93 (90-95)
[redacted]	ISA07-07, ISA07-08, ISA07-09, LX211-06, LX211-07, LX211-08, LX211-09	10 mg	Apparatus II (USP), [redacted] rpm, [redacted]% [redacted] [redacted] ([redacted] mL)	6	NA	NA		50 min 93 (89-96)		NA
[redacted]	ISA05-03	10 mg	Apparatus II (USP), [redacted] rpm, [redacted] ([redacted] mL)	6	NA	NA		50 min 95 (93-96)		NA
[redacted]	ISA04-01	50 mg	Apparatus II (USP), [redacted] rpm, [redacted] ([redacted] mL)	6	10 min 19 (15-24)	15 min 50 (40-58)	20 min 31 (83-102)	30 min 105 (102-109)	40min 109 (109-110)	50 min 109 (109-109)

[a] Dissolution results at batch release.

表 2.7.1.4-3　　ボクロスポリン *trans* 異性体及び *cis* 異性体の濃度測定に用いられた異性体特異的分析法のバリデーションの要約

Validation Report (Location in M5)	Validation Type	Reason for New Validation Report	Matrix	Isomer	Range (ng/mL)	Accuracy (%bias)	Precision (%CV)	Clinical Studies Supported
[redacted][a] (5.3.1.4-01)	Full	New Method – Analyte and internal standard (acetyl CsA) extracted by liquid-liquid extraction using 100% MTBE. Analyzed by LC/APCI/MS.	Whole blood	trans	1.0 to 800.0	4.4 to 8.6	3.8 to 15.1	ISA03-10 ISA03-11 ISA03-12 ISA04-01 ISA04-02 ISA05-03
[redacted] (5.3.1.4-02)	Full	New Method – Analyte and internal standard (acetyl CsA) extracted by liquid-liquid extraction using 100% MTBE. Analyzed by LC/APCI/MS.	Whole blood	cis	1.0 to 800	-1.3 to 7.4	4.6 to 18.7	
[redacted][b] (5.3.1.4-05)	Partial	Validation of a 1:2 (two-fold) dilution for voclosporin *trans*-isomer to accommodate the analysis higher than 800 ng/mL as previously validated in [redacted].	Whole blood	trans	1.0 to 800.0	-	-	ISA03-12 ISA04-01 ISA05-03
[redacted][c] (5.3.1.4-04)	Partial	Validate the accuracy and precision of quantitating voclosporin *trans*-or *cis*-isomer concentrations collected from K_2EDTA tubes compared to K_3EDTA as previously validated in [redacted] and [redacted].	Whole blood	trans	1 to 800.00	-2.9 to 3.0	1.4 to 10.1	ISA03-12 ISA05-03
				cis	1 to 800.00	-4.8 to 13.0	2.0 to 4.7	
[redacted] (5.3.1.4-06)	Full	New Method – Analyte and internal standard (acetyl CsA) extracted by liquid-liquid extraction using 100% MTBE. Analyzed by LC/API/MS/MS using MRM. The isomers were separated by using a hypercarb column.	Whole blood	trans	0.100 to 50.0	1 to 9	3.23 to 4.60	LX211-05
				cis	0.100 to 50.0	1 to 9	2.80 to 4.32	

[a] Amendment including reference standard information, freeze-thaw experimental details, analysis dates for data tables, references to long term whole blood stability and stock solution stability.

[b] Amendment including reference standard information and analysis dates for data tables.

[c] Amendment including reference standard information, freeze-thaw experimental details and analysis dates for data tables.

表 2.7.1.4-4　　ボクロスポリン濃度の測定に用いた非異性体特異的分析法のバリデーションの要約

Validation Report (Location in M5)	Validation Type	Reason for New Validation Report	Matrix	Range (ng/mL)	Accuracy[a] (%bias)	Precision[a] (%CV)	Clinical Studies Supported
[redacted][b] (5.3.1.4-07)	Full	New method – Analyte and internal standard (d_4-voclosporin) extracted by protein precipitation. Analyzed by LC/MS/MS with MRM.	Whole blood	2 to 800	-0.7 to 3.3	4.4 to 7.7	ISA05-01 ISA05-25[c] ISA07-07 ISA07-08 ISA07-09 LX211-06 LX211-07 LX211-08 LX211-09
[redacted] (5.3.1.4-08)	Partial	Validate the procedure for increased freeze-thaw cycles (5) as previously validated in [redacted].	Whole blood	2 to 800	-	-	
[redacted] (5.3.1.4-09)	Partial	Change of precolumn as previously validated in [redacted] (original packing material no longer available).	Whole blood	2 to 800	-0.7 to 4.4	2.1 to 6.4	
[redacted] (5.3.1.4-15)	Full	New Method – Analyte and internal standard (d_4-voclosporin) extracted by liquid-liquid extraction. Analyzed by LC/MS/MS with MRM.	Urine	1 to 200	-4.3 to 2.2	3.2 to 13.3	ISA07-08 ISA07-09
[redacted][d] (5.3.1.4-10)	Full	New Method – Analyte and internal standard (d_4-voclosporin) extracted by protein precipitation. Analyzed by LC/MS/MS with MRM.	Whole blood	1.00 to 1,000	-8.0 to 9.3	3.5 to 11.9	AUR-VCS-2012-01 (AURA-LV) AUR-VCS-2014-01 (AURION) AUR-VCS-2015-J01 AUR-VCS-2016-01 (AURORA 1) AUR-VCS-20[redacted]-01 348-102-00010 AUR-VCS-2021-02
[redacted] (5.3.1.4-18)	Full	New Method – Analyte and internal standard (d_4-voclosporin) extracted by protein precipitation. Analyzed by LC/MS/MS with MRM.	Breast milk	0.500 to 500	-4.4 to 3.3	3.9 to 14.4	AUR-VCS-20[redacted]-04

[a] Between run accuracy (%bias) and precision (coefficient of variation, %) are reported, except for [redacted] where the within-run accuracy and precision are reported.

[b] Validation Report No.[redacted].1 to provide additional information for data on screening for interfering substances, no alterations to raw data, analytical or study conduct methodology, results

or interpretation of the study outcome.

[c] Study ISA05-25 did not use validation reports [redacted] and [redacted].

[d] Addendums to provide long term stability up to approximately 24 months (744 days) and screening of interference of MPA and MPAG.

表 2.7.1.4-5　　ボクロスポリンの代謝物濃度測定に用いた分析法のバリデーションの要約

Validation Report (Location in M5)	Validation Type	Reason for New Validation Report	Matrix	Analyte	Range (ng/mL)	Accuracy (%bias)	Precision (%CV)	Clinical Studies Supported
[redacted][a] (5.3.1.4-11)	Full	New Method – Analytes and internal standard (d_4-voclosporin) extracted by liquid-liquid extraction using 100% MTBE. Analyzed by LC/ESI/MS with SIM.	Whole blood	IM1-Diol-1	5 to 500	-4.6 to 4.5	6.7 to 8.2	ISA03-10 ISA03-11 ISA03-12 ISA04-01
				IM1-Diol-2	5 to 500	-3.7 to 4.5	5.5 to 8.8	
				IM1-Diol-3	5 to 500	-3.9 to 5.3	5.9 to 9.0	
				IM1c	5 to 500	-3.9 to 4.3	5.4 to 7.5	
				IM4n	5 to 500	-8.0 to 4.6	4.1 to 6.9	
				IM9	5 to 500	-4.4 to 4.8	5.8 to 7.3	
[redacted][b] (5.3.1.4-12)	Full	New Method – Analytes and internal standard (acetyl CsA) extracted by liquid-liquid extraction using 100% MTBE. Analyzed by LC/MS/MS with MRM.	Whole blood	IM1-Diol-1	5 to 500	4.5 to 7.7	4.2 to 8.6	ISA05-03
				IM1-Diol-3	5 to 500	4.2 to 7.7	4.0 to 6.3	
				IM4n	5 to 500	0.9 to 6.8	4.3 to 8.2	
				IM1c	5 to 500	4.0 to 6.7	3.2 to 8.7	
				IM1w	5 to 500	1.7 to 6.1	3.1 to 7.2	
				IM4	5 to 500	3.4 to 7.6	3.4 to 8.1	
				IM9	5 to 500	5.6 to 7.2	3.4 to 6.8	
[redacted][a] (5.3.1.4-13)	Full	New Method – Analytes and internal standards (AM1 metabolite of CsA) extracted by liquid-liquid extraction using 100% MTBE. Analyzed by LC/MS/MS with MRM.	Whole blood	IM1-Diol-1	2 to 200	-3.2 to 4.1	2.2 to 7.0	ISA05-01 ISA05-25 ISA07-08 ISA07-09
				IM1w	2 to 200	-0.9 to 6.7	2.3 to 8.6	
				IM4n	2 to 200	0.7 to 5.4	2.9 to 9.1	
				IM9	2 to 200	-2.3 to 7.1	1.5 to 7.3	
[redacted] (5.3.1.4-14)	Partial	Validate the procedure for increased freeze-thaw cycles (5) as previously validated in [redacted].	Whole blood	IM1-Diol-1	2 to 200	-	-	ISA05-01 ISA07-08 ISA07-09
				IM1w	2 to 200	-	-	
				IM4n	2 to 200	-	-	
				IM9	2 to 200	-	-	
[redacted] (5.3.1.4-15)	Full	New Method - Analytes and internal standard (AM1 metabolite of CsA) extracted by liquid-liquid extraction. Analyzed by LC/MS/MS with MRM.	Urine	IM1-Diol-1	1 to 100	-2.3 to 5.8	4.7 to 11.6	ISA07-08 ISA07-09
				IM1w	1 to 100	-1.0 to 4.7	3.3 to 11.4	
				IM4n	1 to 100	0.1 to 8.0	4.9 to 9.6	
				IM9	1 to 100	-1.9 to 2.3	3.8 to 8.5	

[a] Amendment to provide additional standards information used in validation and additional freeze-thaw stability conditions information.

[b] Amendment to provide additional standards information used in validation, additional freeze-thaw stability conditions information and additional dates to data tables.

2.7.1.5　参考文献

該当なし。

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）

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.2 臨床薬理試験 7

2.7.2.1 背景及び概観 7

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要 7

2.7.2.1.1.1 血漿タンパク結合と血球への分配 7

2.7.2.1.1.2 *In vitro* ヒトトランスポーター試験 8

2.7.2.1.1.3 *In vitro* 代謝 8

2.7.2.1.1.4 *In vitro* におけるヒト CYP 酵素の阻害及び誘導 9

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 10

2.7.2.1.2.1 分析法 14

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 16

2.7.2.2.1 健康被験者を対象とした PK 試験及び初期忍容性試験 16

2.7.2.2.1.1 単回漸増投与試験（ISA03-10 試験） 16

2.7.2.2.1.2 単回及び反復漸増投与試験（ISA03-12 試験） 17

2.7.2.2.1.3 日本人健康被験者における単回及び反復漸増投与試験（AUR-VCS-2015-J01 試験） 19

2.7.2.2.1.4 マスバランス/ADME 試験（LX211-05 試験） 20

2.7.2.2.1.5 乳汁移行性試験（AUR-VCS-20[redacted]-04 試験） 24

2.7.2.2.2 内因性要因の検討 26

2.7.2.2.2.1 腎機能障害の影響（ISA07-08 試験） 26

2.7.2.2.2.2 肝機能障害の影響（ISA07-09 試験） 27

2.7.2.2.3 外因性要因試験 29

2.7.2.2.3.1 被相互作用薬としてのボクロスポリン 29

2.7.2.2.3.2 相互作用薬としてのボクロスポリン 32

2.7.2.2.4 PD 試験 36

2.7.2.2.4.1 QT/QTc 評価並行群間比較単回投与試験（ISA03-11 試験） 36

2.7.2.2.4.2 QT/QTc 評価クロスオーバー反復投与試験（ISA05-03 試験） 38

2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析 40

2.7.2.3.1 異性体相互変換 40

2.7.2.3.2 吸収 40

2.7.2.3.3 分布 41

2.7.2.3.4 代謝 41
2.7.2.3.5 消失 43
2.7.2.3.6 用量比例性 45
2.7.2.3.7 累積性 47
2.7.2.3.8 個体間及び個体内変動 48
2.7.2.3.9 内因性要因（特定の患者集団を対象とした試験） 48
2.7.2.3.9.1 年齢 48
2.7.2.3.9.2 性別 48
2.7.2.3.9.3 人種 49
2.7.2.3.9.4 体重 50
2.7.2.3.9.5 腎機能障害 50
2.7.2.3.9.6 肝機能障害 52
2.7.2.3.10 外因性要因（DDI） 55
2.7.2.3.10.1 他剤がボクロスポリンに与える影響 56
2.7.2.3.10.2 ボクロスポリンが他剤に与える影響 57
2.7.2.3.11 代謝物の PK 58
2.7.2.3.12 対象患者集団における PK 58
2.7.2.3.13 ボクロスポリンの PD 60
2.7.2.3.13.1 QT 間隔に及ぼす影響 60
2.7.2.3.13.2 カルシニューリン阻害 61
2.7.2.3.14 母集団 PK 解析 64
2.7.2.3.15 PBPK モデル解析 67
2.7.2.3.16 曝露−反応解析 71
2.7.2.3.17 AURORA 1 試験データを用いた統合解析 75
2.7.2.4 特別な試験 78
2.7.2.5 付録 79
2.7.2.6 参考文献 90

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
AAG	α1-acid glycoprotein　α1-酸性糖タンパク質
ADME	Absorption/distribution/metabolism/excretion　吸収/分布/代謝/排泄
AE	Adverse event　有害事象
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance　分散分析
aPTT	Activated partial thromboplastin time　活性（化）部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-n}	投与後 0 時間から n 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{0-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-t}	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein　乳癌耐性タンパク質
BID	Twice daily　1 日 2 回
BMI	Body mass index　肥満指数
C_{avg}	定常状態での投与間隔における平均濃度
CI	Confidence interval　信頼区間
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration　慢性腎臓病疫学共同研究
CL	全身クリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance　クレアチニンクリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
CL_R	腎クリアランス
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
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）
CV	Coefficient of variation　変動係数
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction　薬物相互作用
DID	Daily infant dosage　乳児の 1 日薬物摂取量
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

略号	省略していない表現又は定義
EMA	European Medicines Agency　欧州医薬品庁
E_{max}	最大効果
ESRD	End-stage renal disease　末期腎疾患
F	経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ
f_a	Fraction absorbed　吸収画分
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
Fe	尿中排泄率
f_mCYP3A4	CYP3A4 contribution to the drug metabolism　薬物代謝への CYP3A4 の寄与率
GFR	Glomerular filtration rate　糸球体濾過量
GMR	Geometric mean ratio　幾何平均比
HSA	Human serum albumin　ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50%抑制濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議
I_{gut}	腸管腔内濃度
IIV	Inter-individual variability　個体間変動
ISA247	Isotechnika Pharma, Inc. designation for voclosporin　ボクロスポリンの別称
k_a	吸収速度定数
K_i	阻害定数
$K_{i,u}$	非結合型薬物の阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant　ミカエリス-メンテン定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析計
LLOQ	Lower limit of quantification　定量下限
LN	Lupus nephritis　ループス腎炎
LX211	Lux Biosciences, Inc. designation for voclosporin　ボクロスポリンの別称
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MMF	Mycophenolate mofetil　ミコフェノール酸モフェチル
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ン酸抱合体
N	Maximum number of subjects with data　データを有する最大被験者数
NA	Not applicable
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate　還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
ND	Not determined

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
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics　生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein　P 糖タンパク質
PD	Pharmacodynamic　薬力学
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
Q	Quartile　四分位群
QD	Once daily　1 日 1 回
Q/F	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula　Bazett 式による補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula　Fridericia 式による補正 QT
QTcI	Individually corrected QT interval　被験者ごとに補正した QT 間隔
R_{ac}	AUC に基づく累積係数
RID	Relative infant dose　相対的乳児薬物投与量
RSE	Relative standard error　相対標準誤差
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
SLE	Systemic lupus erythematosus　全身性エリテマトーデス
SOC	System organ class　器官別大分類
$t_{1/2}$	消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
TE_{max}	最大効果到達時間
TID	Three times daily　1 日 3 回
T_{max}	最高濃度到達時間
Ue	尿中薬物排泄量
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_z/F	見かけの分布容積

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

ボクロスポリンは，アミノ酸 1 残基における官能基の修飾を除き，シクロスポリン（CsA）と構造的に類似した次世代のカルシニューリン阻害薬（CNI）である。この修飾により，ボクロスポリンのカルシニューリンへの結合性が変化し，CsA と比較して効力が 2～4 倍に増加するとともに，CsA の主な代謝部位であるアミノ酸 1 残基から遠ざかるように代謝部位がシフトし，CsA と異なる代謝物プロファイルが得られた。これらの効力の増加と代謝物プロファイルの変化が合わさることで，ボクロポリンは CsA よりも一貫した PK/PD の関係性があり，低用量での投与も可能であり，同薬効クラスでは好ましい安全性プロファイルを示す。

ボクロスポリンは当初，腎移植，尋常性乾癬，及び非感染性ぶどう膜炎の自己免疫疾患の適応症で開発された。製品開発においては，広範な非臨床及び第 I 相臨床プログラム，腎移植及び非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした第 II 相試験，尋常性乾癬及び非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした第 III 相試験を実施した。ループス腎炎（LN）に対するボクロスポリンの開発は，2 つの無作為化二重盲検プラセボ対照試験（AUR-VCS-2016-01/AURORA 1 試験，AUR-VCS-2012-01/AURA-LV 試験），長期継続投与試験（AUR-VCS-2016-02/AURORA 2 試験），及び非盲検探索試験（AUR-VCS-2014-01/AURION 試験）で構成される。レビューをしやすくするため，本概要の以降では試験番号（例：AURORA-VCS-2016-01）ではなく，試験名（例：AURORA 1 試験）で記載する。

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を用いたボクロスポリンの *in vitro* 試験では，血漿タンパク結合，全血/血漿中濃度分配比，体内動態におけるトランスポーターの関与，ボクロスポリンの代謝経路に関与する酵素，並びに代謝酵素及びトランスポーターとの DDI の可能性を検討した。ヒトにおけるボクロスポリンの代謝に関する *in vitro* 及び動物における *in vivo* での検討については，2.6.4 及び 2.6.5 に詳述しており，概略を以下に記載する。

2.7.2.1.1.1　血漿タンパク結合と血球への分配

平衡透析法により測定した ^{14}C-ボクロスポリンの *in vitro* でのヒト血漿タンパク結合率は平均 96.97%であった。50～800 ng/mL の濃度範囲でタンパク結合率は同程度であり，ボクロスポリンのタンパク結合に飽和は認められなかった（ISA08-29 試験）。ボクロスポリン代謝物 IM9 の *in vitro* でのヒト血漿タンパク結合率は 0.1～10 µmol/L の範囲で 61.3%～72.4%であった。また，IM9 はヒトα1-酸性糖タンパク質（AAG）とヒト血清アルブミン（HSA）の両方への結合を示し，HSA（23.7%～34.4%）よりヒト AAG（50.7%～64.3%）への結合が高かった（AUR-VCS-20[redacted]-02 試験）。

In vitro 血球分配試験では，ボクロスポリンは血球に広範に分布し，全血と血漿間の分配は，試験温度に依存して変動した。したがって，ボクロスポリンの定量には全血が最適なマトリックスであると考えられる（ISA09-26 試験）。

2.7.2.1.1.2　*In vitro* ヒトトランスポーター試験

Caco-2 細胞単層膜を用いて，P-gp の基質としての ^{14}C-ボクロスポリンの DDI の可能性を検討した。いずれの濃度（0.4，1.2，又は 4 μM）においても，Caco-2 試験に使用したプレートへの ^{14}C-ボクロスポリンの高い非特異的結合が認められた。^{14}C-ボクロスポリン 0.4 及び 1.2 μM の濃度で得られた結果のばらつき及びこの非特異的結合のために結論が得られなかったものの，設定値 4 μM（4859 ng/mL）では 4 回のうち 3 回で，能動輸送方向の efflux ratio が 2 を超えたことから，能動的排出が生じ，ボクロスポリンが P-gp の基質となる可能性が示唆された（ISA08-02 試験）。ボクロスポリンは BCRP，OATP1B1，又は OATP1B3 の基質ではないと考えられる（XT198070 試験）。

Caco-2 細胞単層膜を用いて，^{3}H-ジゴキシンを P-gp の指標薬とした *in vitro* 輸送試験では，非特異的結合のために結論が得られなかったものの，高濃度（4 μM；4859 ng/mL）でボクロスポリンが P-gp の阻害薬となる可能性が示唆された（ISA08-02 試験）。BCRP 発現膜小胞を用いた輸送阻害試験において，ボクロスポリンは BCRP と相互作用を生じることが示唆され，検討したボクロスポリンの最高濃度（10 μM；12146 ng/mL）では，コントロールの 45%の阻害が認められた（XT-400-Lux-03-[redacted]20[redacted] 試験）。ボクロスポリンは OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する可能性があり，IC_{50} 値はそれぞれ 0.49 μM（595 ng/mL）及び 0.24 μM（292 ng/mL）であった（XT-194-Lux-02-[redacted]20[redacted] 試験及び XT-400-Lux-03-[redacted]20[redacted] 試験）。*In vitro* では，ボクロスポリンは OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，又は MATE2-K を阻害しなかった（XT198070 試験）。

2.7.2.1.1.3　*In vitro* 代謝

ボクロスポリン（9.9 μM；12024 ng/mL）をヒト肝ミクロソーム（タンパク濃度 0.4 mg/mL）と 20 分間インキュベーションして代謝を検討した。その結果，ボクロスポリンは主に 2 種類の酸化代謝物 IM4n 及び IM9 に代謝された（IM に続く数字は，図 2.7.2.1.1-1 に示すボクロスポリンの構造式において，共役ジエン構造を側鎖に有するアミノ酸を 1 番目として時計回りに付けた番号に対応する残基を指し，IM4n は 4 番目のアミノ酸残基における酸化的脱アルキル化による N-メチル基の脱離，IM9 は 9 番目のアミノ酸残基における水酸基の付加を指す）。残りの代謝物として，IM1-Diol-1，IM1c (R)，IM1c (S)，IM4，IM1-Diol-3，及び IM1-Diol-2（IM1-Diol は 1 番目のアミノ酸残基（IM1 残基）の末端二重結合のエポキシ化を介したジオールへの変換を指し，IM1c は IM1 残基の環化を指し，IM4 は 4 番目のアミノ酸残基における水酸基の付加を指す）が認められた（ISA08-34 試験）。

ボクロスポリンの構造を図 2.7.2.1.1-1 に示す。ボクロスポリンの代謝経路として，IM1 残基以外のアミノ酸の水酸化及び酸化的 N-脱メチル化，IM1 残基の末端二重結合のエポキシ化，及び加水分解がある（ISA09-10 試験）。ボクロスポリンの代謝には $NADP^{+}$が必要である（ISA08-21 試験）。

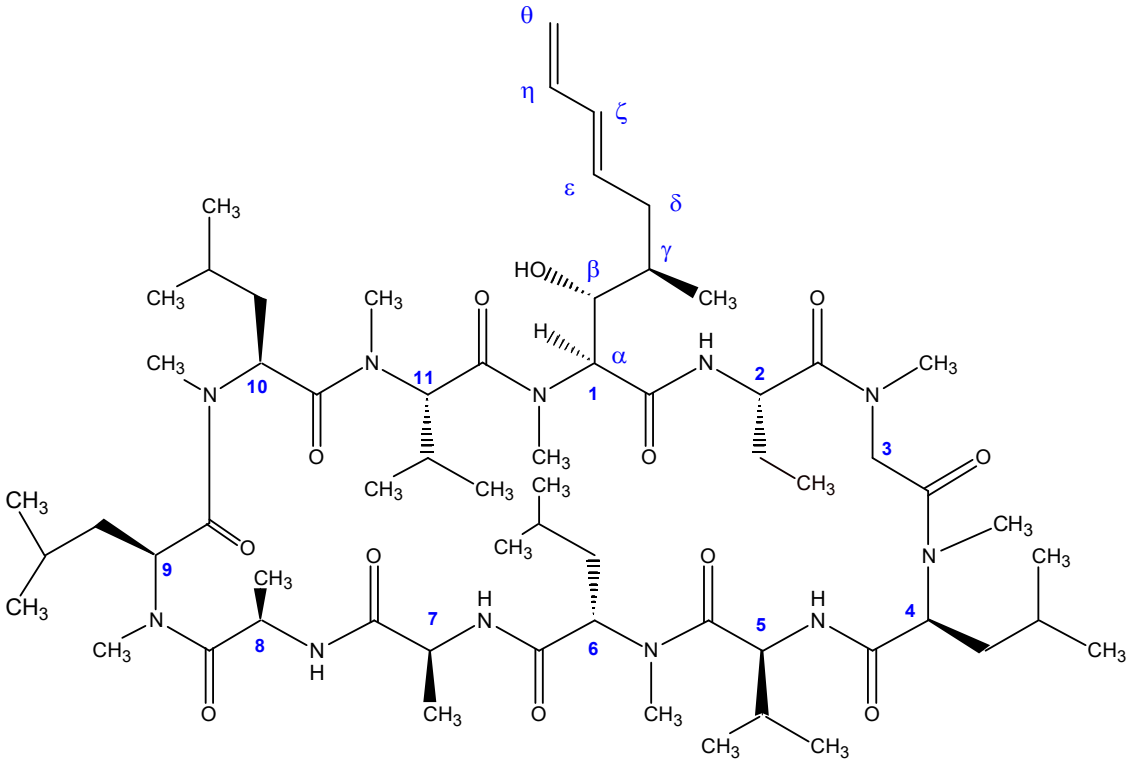


図 2.7.2.1.1-1　　ボクロスポリンの構造

＜資料番号 4.2.2.4-14：Figure 4.2.2-1＞

In vitro での代謝経路は，*in vivo* で観察された代謝経路と一致していた。ヒトに特有の代謝物は認められなかった。また，ヒト全血中で検出された主要代謝物（IM9）は，ボクロスポリンの安全性を評価するための毒性試験で用いられた動物においても存在した。ヒトにおける代謝は LX211-05 試験で検討した。推定代謝経路及び代謝物の構造を図 2.7.2.2.1-4 に示す。

ボクロスポリンの代謝における各 CYP 分子種の関与を *in vitro* で検討した。その結果，CYP3A4/5 活性とボクロスポリンの代謝との間に非常に有意な関係が認められた。次に強い相関は CYP2B6，CYP2C8 で認められた。ボクロスポリンの代謝と CYP2D6 又は CYP2C19 活性との間には相関は認められなかった。各 CYP 分子種に対する選択的阻害薬を用いた検討でも，これらの結果は裏付けられた（2.6.5.9 参照，ISA01-06 試験）。

2.7.2.1.1.4　*In vitro* におけるヒト CYP 酵素の阻害及び誘導

ボクロスポリンは，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，又は CYP2D6 の直接阻害薬ではないと考えられ，IC_{50} 値は最大溶解度に相当する 9.9 μM（12024 ng/mL）を超えていた。また，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，及び CYP2D6 の最大阻害率は，それぞれ 4.8%，24%，12%，14%，22%，及び 39%であった（ISA08-20 試験）。

ボクロスポリンは，CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化活性及びミダゾラム 1'-水酸化活性で測定）の直接阻害薬であり，IC_{50} 値はそれぞれ 9.9 μM 以上及び 1.2 μM（1458 ng/mL）であった。さらに，ボクロスポリンの CYP3A4/5 の直接阻害の機序を検討したところ，K_i 値が 1.1 μM（1336 ng/mL）の競合阻害（ミダゾラム 1'-水酸化活性で測定）であった。NADPH 産生系の存在

下及び非存在下で 30 分間プレインキュベーションを行っても阻害率の増加は認められなかったことから（テストステロン 6β-水酸化活性で測定），ボクロスポリンは時間依存性又は代謝依存性の CYP3A4/5 阻害薬ではなかった。ボクロスポリンは，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，又は CYP3A4/5（ミダゾラム 1'-水酸化活性で測定）の時間依存性の阻害薬でもなかった（ISA08-20 試験）。

ボクロスポリンは，3 μM（3644 ng/mL）までの濃度で CYP2B6 を誘導しなかった（XT193071 試験）。ヒト肝細胞を用いた試験において，ボクロスポリンは臨床血中濃度において，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，及び CYP3A4 に対する誘導能を示さなかった（AUR-VCS-20[redacted]-05 試験）。

ボクロスポリン代謝物 IM9 は，3 μM（3695 ng/mL）までの濃度で，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4 に対する直接の阻害作用及び時間依存性阻害作用はない，又は限定的（各代謝酵素のマーカー基質に対する代謝反応の阻害率が 50%未満）であった（AUR-VCS-20[redacted]-01 試験）。

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概要

ボクロスポリンの臨床薬理プログラムにおける臨床薬理試験の概要を表 2.7.2.1.2-1 に示す。これらの試験には，健康被験者を対象とした 16 試験（日本人健康被験者を対象としたブリッジング試験 1 試験，DDI 試験 6 試験，QT/QTc 評価試験 2 試験，及び乳汁移行性試験を含む），特定の患者集団として肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者（及び背景因子をそろえた対照群）を対象とした 2 試験，及び LN 合併の有無を問わない全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象とした DDI 試験が含まれる。健康被験者，SLE 患者，及び特定の患者集団を対象とした臨床薬理試験では，ボクロスポリンを単回投与及び反復投与して PK 及び忍容性を検討した。さらに，第 II 相試験 2 試験（AURA-LV 試験，AURION 試験）及び第 III 相試験 1 試験（AURORA 1 試験）から得られた PK データについても，本概要で考察する。

これらの臨床薬理試験の簡潔な要約を 2.7.2.2 に示す。第 II 相及び第 III 相試験で得られた PK を用いて実施した母集団 PK 解析の概要について，2.7.2.3.14 で考察する。また，PK 及び DDI を含むこれらの試験の一覧表を表 2.7.2.5-1～表 2.7.2.5-3 に，第 I 相試験の安全性データを 2.7.4 に，生物薬剤学試験を 2.7.1 に示す。

表 2.7.2.1.2-1　　ボクロスポリンの臨床薬理試験の概要

試験 ID（名称）	説明	投与方法及び用法・用量	試験対象集団（投与例/完了例）	主要な結果
ボクロスポリンの健康被験者における PK 及び初期忍容性試験				
ISA03-10	単回漸増投与	ボクロスポリン 0.25，0.5，1.5，3.0，又は 4.5 mg/kg で空腹時に経口液剤として単回投与し，1 mg/kg mix-ISA247（*trans* 異性体 45%～50%/*cis* 異性体 50%～55%から成るボクロスポリンのラセミ混合物の製剤）を空腹時に経口液剤として単回投与 プラセボ：ボクロスポリンと外観を一致させた。	健康被験者 42/40 （1 コホートあたり 6～13 例）	ボクロスポリンは最高単回経口投与量（4.5 mg/kg）まで安全で，忍容性も良好であると考えられる。 1 対 1 の比例関係の用量比例性が認められないものの，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は用量増加に伴って増加した。ボクロスポリンは，強くて明確な PK-PD 相関を示した。
ISA03-12	単回及び反復漸増投与	Day 1 にボクロスポリン 0.25，0.5，1.0，又は 1.5 mg/kg で空腹時に経口液剤として単回投与， Day 3～12 にボクロスポリン 0.25，0.5，1.0，又は 1.5 mg/kg で空腹時に経口液剤として BID 投与， Day 13 の朝の空腹時に経口液剤として 1 回投与 プラセボ：ボクロスポリンと外観を一致させた。	健康被験者 35/30 （1 コホートあたり 8～9 例）	ボクロスポリンの忍容性は 0.25～1.0 mg/kg BID の用量範囲で良好であった。1.5 mg/kg BID では AE の発現割合が高く，特にマグネシウム濃度が上昇した。 1 対 1 の比例関係の用量比例性は認められなかったものの，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は用量増加に伴って増加した。ボクロスポリンは強くて明確な PK-PD 相関を示した。
AUR-VCS-2015-J01	単回及び反復漸増投与/日本人 PK	Day 1 にボクロスポリン 0.25，0.5，1.0，又は 1.5 mg/kg で空腹時に 7.9 mg カプセルとして単回投与し，Day 3～12 にボクロスポリン 0.25，0.5，1.0，又は 1.5 mg/kg で空腹時に BID 投与，Day 13 の朝の空腹時に 7.9 mg カプセルとして 1 回投与 プラセボ：ボクロスポリンと外観を一致させた。	健康被験者 32/32 （1 コホートあたり 8 例）	1.5 mg/kg BID が忍容性の上限の可能性があるが，本用量では安全性への懸念はなかった。1 対 1 の比例関係の用量比例性は認められなかったものの，平均 $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} は用量増加に伴って増加した。
LX211-05	マスバランス/ADME	^{14}C-ボクロスポリン約 70 mg（約 200 μCi の放射能）を含有する経口液剤として単回投与	健康被験者 6/6	総放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 2.11%及び 92.7%であった。^{14}C-ボクロスポリン未変化体は，投与放射能の約 0.25%が尿中より，約 5%が糞中より回収された。
AUR-VCS-20[redacted]-04	乳汁移行性	Day 1 にボクロスポリン 23.7 mg（7.9 mg カプセルとして）を朝の空腹時に単回投与	授乳中の健康女性被験者 12/12	投与後 48 時間までの全血に対する乳汁の曝露量比は 0.66（範囲 : 0.42～0.95）であった。ボクロスポリンは 0.00472 mg が乳汁中に移行し，このうち約 80%が投与後 12 時間までに乳汁中に移行した。
特定の患者集団におけるボクロスポリン試験（内因性要因）				
ISA07-08	腎機能障害被験者	Day 1 及び Day 10 にボクロスポリン 0.4 mg/kg（10 mg カプセルとして）で単回投与，Day 3～9 にボクロスポリン 0.4 mg/kg で BID 投与	健康被験者 7/7 軽度腎機能障害者	軽度又は中等度の腎機能障害は単回及び反復投与時のいずれにおいても，ボクロスポリンの曝露量に顕著な影響を及ぼさなかった。重度腎機能障害者にボ

試験 ID（名称）	説明	投与方法及び用法・用量	試験対象集団 （投与例/完了例）	主要な結果
		（高度の腎機能障害を有する被験者のみ，Day 1 にボクロスポリン 0.4 mg/kg で単回投与）	5/5 中等度腎機能障害者 12/11 重度腎機能障害者 8/8	クロスポリンを単回投与したところ，C_{max} は 1.46 倍，AUC_{0-48} は 1.74 倍に増加した。
ISA07-09	肝機能障害被験者	Day 1 及び Day 10 にボクロスポリン 0.4 mg/kg（10 mg カプセルとして）で単回投与，Day 3～9 にボクロスポリン 0.4 mg/kg で BID 投与 （中等度の肝機能障害者のみ，Day 1 にボクロスポリン 0.4 mg/kg で単回投与）	健康被験者 6/6 軽度肝機能障害者 6/6 中等度肝機能障害者 6/6	単回投与したとき，軽度又は中等度の肝機能障害者における AUC_{0-48} は，それぞれ 1.67 倍及び 1.96 倍に増加した。軽度及び中等度の肝機能障害者では C_{max} が 1.45 倍に上昇した。また，反復投与においても同様な影響が認められた。
DDI を検討したボクロスポリンの試験（外因性性要因）				
LX211-06	ケトコナゾールとの DDI	Day 1～20 までボクロスポリン 0.4 mg/kg（10 mg カプセルとして）で BID 投与 Day 11～20 までケトコナゾール 400 mg を QD 併用投与	健康被験者 24/11	ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC_{0-12} はそれぞれ 6.45 倍及び 18.55 倍に増加した。
LX211-07	ベラパミルとの DDI	Day 1～20 までボクロスポリン 0.4 mg/kg（10 mg カプセルとして）で BID 投与 Day 11～20 までベラパミル 80 mg を TID 投与	健康被験者 24/20	ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC_{0-12} はそれぞれ 2.08 倍及び 2.71 倍に増加した。
LX211-09	リファンピシンとの DDI	Day 1 及び Day 16 にボクロスポリン 0.4 mg/kg で単回投与 Day 6～15 までリファンピシン 600 mg を QD 投与	健康被験者 24/23	ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 68%及び 87%減少した。
ISA07-07	ミダゾラムとの DDI	Day 2～12 までボクロスポリン 0.4 mg/kg（10mg カプセルとして）で BID 投与 Day1 及び Day12 にミダゾラム 7.5 mg を単回投与	健康被験者 24/22	ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 0.89 倍及び 1.02 倍と同程度であった。α-ヒドロキシミダゾラムについても同様の結果であった。
LX211-08	ジゴキシンとの DDI	Day 8～18 までボクロスポリン 0.4 mg/kg（10mg カプセルとして）で BID 投与 Day 1 にジゴキシン 0.5 mg を単回投与，Day 2～18 にジゴキシン 0.25 mg を QD 投与	健康被験者 24/23	ジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 1.51 倍及び 1.25 倍に増加した。
AUR-VCS-20[redacted]-01	MMF との DDI	Day 1～7 までボクロスポリン 23.7 mg（7.9 mg カプセルとして）を BID 投与（Day 1 の夕方の投与から開始） スクリーニング前 28 日間以上 MMF 1 g を BID 投与し，試験期間中も継続投与	SLE 患者 （LN の有無を問わない） 25/23	MPA の C_{max} 及び AUC_{0-12} は 0.94 倍及び 1.09 倍と同程度であった。MPAG の C_{max} 及び AUC_{0-12} は 1.12 倍及び 1.27 倍に増加した。

試験 ID（名称）	説明	投与方法及び用法・用量	試験対象集団 （投与例/完了例）	主要な結果
AUR-VCS-2021-02	シンバスタチンとの DDI	Day 2～8 までボクロスポリン 23.7 mg（7.9 mg カプセルとして）を BID 投与 Day 1 及び Day 8 にシンバスタチン 40 mg を単回投与	健康被験者 24/24	シンバスタチンの C_{max} は 1.60 倍に増加したが，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 0.94 倍と同程度であった。活性代謝物であるシンバスタチン酸の曝露量は増加し，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 3.10 倍及び 1.84 倍であった。
ボクロスポリンの PD 試験				
ISA03-11	QT/QTc 評価（並行群間試験）	空腹時にボクロスポリン 0.5，1.5，3.0，及び 4.5 mg/kg で経口液剤（50 mg/mL）として単回投与 モキシフロキサシンを 400 mg を単回投与 プラセボ：ボクロスポリンと外観を一致させた。	健康被験者 240/240	4.5 mg/kg（LN 治療用量の約 12 倍）では，心再分極及び心拍数に対する明らかな影響が認められた。ベースラインからの QTcI 変化量のプラセボとの差は 0.5 及び 1.5 mg/kg でそれぞれ< 5 msec 及び ＋6 msec であった。
ISA05-03	QT/QTc 評価（クロスオーバー試験）	空腹時にボクロスポリン 0.3，0.5，及び 1.5 mg/kg（10 mg カプセルとして）で BID 7 日間投与 モキシフロキサシン 400 mg を単回投与 プラセボ：ボクロスポリンと外観を一致させた。 無作為化順に投与群の間に 10 日間の休薬期間を設け，次いでモキシフロキサシンを単回投与した。	健康被験者 60/31 （注：被験者 1 例に認められた結核が参加した全被験者に対するリスクになると考えられるため 20 例が脱落した）	ボクロスポリンは，1.5 mg/kg BID（治療用量を超える用量）若しくは 0.3 又は 0.5 mg/kg BID（LN 治療用量）で QTcF 間隔を延長しなかった。

ボクロスポリン 0.4 mg/kg（ソフトゲルカプセル 10 mg として投与，10 mg の倍数に最も近くなるよう四捨五入した）。

DDI = 薬物相互作用，LN = ループス腎炎，MMF = ミコフェノール酸モフェチル，MPA = ミコフェノール酸，MPAG = ミコフェノール酸グルクロン酸抱合体，QTcI = 被験者に特有な補正係数により心拍数で補正した QT 間隔，SLE = 全身性エリテマトーデス

2.7.2.1.2.1　分析法

(1)　生体試料分析法

種々のマトリックス中のボクロスポリン及びその代謝物の分析法を 2.7.1 に示す（2.7.1.1.5，表 2.7.1.4-3～表 2.7.1.4-5 参照）。

(2)　分析対象物質

ボクロスポリンに加えて，ヒトにおける 10 種類の代謝物［IM1-Diol-1，IM1-Diol-2，IM1-Diol-3，IM1-Diol-4（定量後 Diol 体を有しないことが判明し IM1w-dk として同定），IM1c，IMw，IMXnX（定量後 IM4n9 として同定），IM4，IM4n，IM9］のうちの複数の代謝物の濃度を，単回投与試験（ISA03-10 試験，ISA03-11 試験，ISA03-12 試験，ISA04-01 試験，LX211-05 試験）及び反復投与試験（ISA03-12 試験，ISA05-03 試験，ISA07-08 試験，ISA07-09 試験）において全血又は尿中若しくはその両方を用いて定量分析を行った。これらの代謝物は，ヒトの全血中代謝物として同定され，非臨床 PK 試験及びトキシコキネティクス試験で測定されているものであった。これらの代謝物のうち，IM9 は代謝物の $AUC_{0\text{-}24}$ で認められた曝露量がヒトにおける投与薬物に関連する物質の総曝露量の 10%を超えており［16.7%（LX211-05 試験）］，ICH M3（R2）ガイダンス（2010 年）に従い，ボクロスポリンの主要代謝物として同定した。

カルシニューリン阻害の代替指標として *in vitro* におけるヒトリンパ球増殖アッセイを用いたところ，ボクロスポリンの全血中に多く存在する 5 種類のヒト代謝物は，ボクロスポリンと比較してはるかに弱い阻害作用を示した［IC_{50} 値に基づくと，ボクロスポリンの 1%未満（IM1-Diol-1）～12.9%（IM9）］（2.6.3.2 参照，ISA08-40 試験）。これらの結果から，ボクロスポリンのヒト代謝物はボクロスポリンの薬理活性にほとんど寄与していないと考えられる。

DDI 試験では，併用された薬物及び代謝物の血漿中濃度を適宜測定した。

個々のカルシニューリン濃度は様々であったことから，ボクロスポリンによるカルシニューリン阻害の PD 作用は，ベースラインに対するカルシニューリン阻害率を推定することにより評価した。

(3)　PK 解析

ボクロスポリンは，アミノ酸 1 残基の修飾された官能基の向きにより *trans*（E）異性体（90%～95%）と *cis*（Z）異性体（5%～10%）の 2 つの幾何異性体で構成される。大部分の試験では，総（*trans* 異性体 + *cis* 異性体）ボクロスポリン濃度を用いて PK 解析を実施した。しかし，単回漸増投与試験（ISA03-10 試験），単回投与 QT/QTc 評価試験（ISA03-11 試験），及び食事の影響評価試験（ISA04-02 試験）では，ボクロスポリンの *trans* 異性体と *cis* 異性体のそれぞれについて PK パラメータを求めた。*trans* 異性体が曝露量の大部分を占め，体内で *cis* 異性体への相互変換は認められなかったことから，*trans* 異性体の PK は総ボクロスポリンの PK を反映していると考えられる。

すべての試験において，PK 及び PD パラメータの算出にはノンコンパートメント解析法を用

いた。PK パラメータの算出法及び統計学的検定法，並びにすべての試験データ一覧，要約統計量及び PK データのグラフ表示を，それぞれの CSR に記載している。

PK パラメータに関する統計解析を，バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する FDA 及び EMA のガイドラインに従って実施した。CSR に特に記載のない限り，C_{max} 及び AUC に関する 2 群間のペアワイズ比較は，対数変換したデータに基づいて行った。C_{max} 及び AUC の群間比の 90%信頼区間（CI）が確立された同等性の判定基準である 80%～125%に収まる場合に，2 つの群は生物学的に同等であるとした。また，C_{max} 及び AUC に関する 2 投与間のペアワイズ比較も同様に判断した。

(4) 母集団解析

ボクロスポリンの開発期間を通して，母集団 PK 及び曝露-反応解析を実施した。モデル解析から得られた情報は，開発過程での決定，投与方法，及び添付文書案を裏付けるために使用した。母集団 PK 解析は，モデルパラメータに対する種々の人口統計学的共変量（年齢，体重，人種，性別など）の影響を評価し，個々の曝露量変数を得るために実施した。最終的な母集団 PK 解析には，LN 患者を対象にボクロスポリンの有効性及び安全性を評価した第 II 相試験（AURA-LV 試験）並びに第 III 相試験（AURORA 1 試験）に組入れられた被験者のデータが含めた。なお，第 II 相試験（AURION 試験）は LN 患者 10 例から得られた限られたデータとなるため，母集団 PK データセットには含めなかった。

有効性，安全性，及び eGFR の低下とボクロスポリンの曝露量との関係を検討するため，AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験に基づいて曝露-反応解析を実施した。曝露-反応解析では AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験の母集団 PK モデルを用いて PK パラメータ（C_{max}，C_{trough}，及び AUC_{0-12}）を予測し，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た eGFR カテゴリー別に要約した。また，AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験で認められた AE の初回発現について，母集団 PK モデルから予測される曝露量（AUC_{0-12}）の四分位群別に要約した。さらに，予測される曝露量（AUC_{0-12}）の四分位群別の 1 年時点の腎症状の完全奏効と部分奏効のロジスティック回帰分析も実施した。

(5) PBPK モデル解析

ボクロスポリンの代謝及び PK に関する *in vitro* 及び *in vivo* の事前情報に基づいた PBPK モデルを構築し，以下の検討に用いた。

- 健康被験者における単回及び反復投与したときのボクロスポリンの全血中濃度 - 時間プロファイルの予測
- ボクロスポリンの代謝及び輸送における CYP3A4 及び P-gp の相対的寄与
- CYP3A4 阻害薬及び誘導薬の併用がボクロスポリンの PK に及ぼす影響
- OATP1B1 の基質薬剤の PK に及ぼすボクロスポリン併用の影響

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　健康被験者を対象としたPK試験及び初期忍容性試験

2.7.2.2.1.1　単回漸増投与試験（ISA03-10試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，単施設，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，単回漸増投与試験であった。健康成人男性及び女性被験者を6つのコホートに割当てて検討した。コホート1～5は被験者各8例で構成され，各コホートでは6例にボクロスポリン，2例にプラセボを空腹時に投与した。なお，コホート1及び3は，尿検体の採取が不十分であったことから，それぞれのコホートで被験者を各8例追加（ボクロスポリン6例，プラセボ2例）した。投与量は，コホート1～5でそれぞれ0.25，0.5，1.5，3.0，及び4.5 mg/kgであった（0.25及び1.5 mg/kgは再実施した）。ボクロスポリンは，50 mg/mLの経口液剤を50 mLのリンゴジュースに希釈して投与した（資料番号5.3.3.1-01参照）。

コホート6は*trans*異性体45%～50%/*cis*異性体50%～55%から成るボクロスポリンのラセミ混合物の製剤（mix-ISA27）1 mg/kgで投与された被験者6例で構成された。コホート6は，これまでの非臨床データと臨床データを橋渡しするための対照群として設定した（資料番号5.3.3.1-01参照）。

(2)　PKの結果

ボクロスポリンの*trans*異性体は，単回投与したすべての投与量において，ボクロスポリンのC_{max}及びAUCの90%～95%以上を占めていた。したがって，*trans*異性体のPKは総ボクロスポリンのPKを反映していると考えられる。

ボクロスポリンを経口投与したとき，T_{max}の中央値は約1～2時間であった。平均全血中ボクロスポリン濃度は用量増加に伴って上昇した（図2.7.2.2.1-1参照）。特に1.5 mg/kg以下の用量では，$AUC_{0\text{-}inf}$及びC_{max}は用量比例性を上回る増加が認められた。1.5 mg/kg以上の用量群のデータに基づくと，$t_{1/2}$は12.8～18.1時間であった。CL/Fは1.5 mg/kg以上の用量群では一定であると考えられる。1.5 mg/kg以下の用量における$t_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，及びCL/Fは，定量値が得られた最終採血ポイントの影響を受け，CL/Fは過大評価され，$t_{1/2}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$は過小評価された可能性がある。用量比例性は認められなかったものの，平均$AUC_{0\text{-}inf}$及び平均C_{max}は用量増加に伴って増加した。

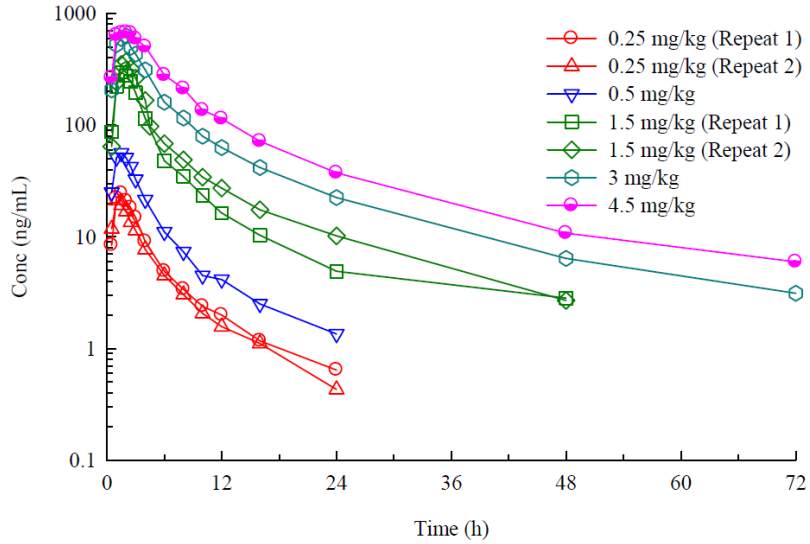


図 2.7.2.2.1-1　　ボクロスポリンを 0.25～4.5 mg/kg の用量で単回経口投与したときのボクロスポリンの *trans* 異性体の平均全血中濃度

Repeat 1：初回実施分，Repeat 2：追加実施分
＜資料番号 5.3.3.1-01：16.2.6.1＞

(3)　PD の結果

カルシニューリン阻害作用は用量増加に伴って増強すると考えられる。PK/PD 相関では，薬物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。1.5，3.0，及び 4.5 mg/kg では 89%～91%のカルシニューリン阻害が認められ，プラトーに達していると考えられることから，イムノフィリンの飽和が示唆された。Simple E_{max} モデルに基づくボクロスポリンの EC_{50} 値は 82.7 ± 5.8 ng/mL であった。

2.7.2.2.1.2　単回及び反復漸増投与試験（ISA03-12 試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，健康被験者を対象にボクロスポリンの安全性，忍容性，及び PK を評価する，単施設，二重盲検，プラセボ対照，単回及び反復投与試験であった（資料番号 5.3.3.1-02 参照）。

1 コホート 12 例から成る 4 つのコホートに被験者を割当て，Day 1 にボクロスポリン 0.25，0.50，1.0，及び 1.5 mg/kg 又はプラセボを単回投与し，Day 3～12 にボクロスポリン 0.25，0.50，1.0，及び 1.5 mg/kg 又はプラセボを BID 反復投与し，Day 13 の朝に 1 回投与した。各用量群に組入れられた 12 例のうち，9 例にボクロスポリンを投与し，3 例にプラセボを投与した。被験者は，Day 1 及び Day 13 に絶食とし，50 mg/mL の経口液剤である治験薬をリンゴジュースで希釈して服用した。

(2)　PK の結果

用量補正したボクロスポリンの PK パラメータは検討した用量範囲（0.25～1.5 mg/kg BID）の下限側で用量に依存して増加し，線形性からの逸脱を示したものの，その線形性からの逸脱は

上限側で消失する傾向にあった。C_{max} 及び AUC は 1 対 1 の用量比例関係は認められなかったものの，用量増加に伴って直線的に増加した。$t_{1/2}$ は Day 1 に対して Day 13 で延長し，用量の増加に伴う延長も認められ，用量及び時間に依存することが示唆された。しかし，用量増加に伴う延長は，0.25 及び 0.50 mg/kg における薬物濃度が，分布相の間に LLOQ を下回ったことに起因する可能性があり，これら 2 つの用量群の見かけの $t_{1/2}$ は，実際には分布相における半減期を表していると考えられる。

BID 投与したときの定常状態におけるボクロスポリンの AUC_{0-12} に基づく累積係数は，すべての用量群で約 2 であった。$t_{1/2}$ は約 30 時間で，各投与日の投与前の平均濃度推移から，BID 投与開始から約 6 日後に定常状態に到達した（表 2.7.2.2.1-1 参照）。

表 2.7.2.2.1-1　　ボクロスポリン 0.25～1.5 mg/kg を BID 単回及び反復漸増投与したときのボクロスポリンの PK パラメータ

	Mean±SD; T_{max}: Median (range)			
Parameter	0.25 mg/kg	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	1.5 mg/kg
Day 1				
N	9	9	8	9
T_{max} (h)	1.0 (1-2)	1.0 (1-2.5)	1.5 (1-2.5)	1.5 (1-1.5)
C_{max} (ng/mL)	49.3±10.7	121±48.5	507±181	719±81.2
AUC_{0-12} (ng h/mL)	165±49.2	391±164	1,720±718	2,483±398
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	197±65.5	475±221	2,235±1,001	3,157±539
$t_{1/2}$ (h)[a]	6.9±1.7	8.5±2.6	11.9±1.9	12.5±2.1
Day 13				
N	8	9	8	7
T_{max} (h)	1.0 (0-1.5)	1.0 (1-1.5)	1.5 (1.5-1.5)	1.5 (1-2)
C_{max} (ng/mL)	44.2±18.4	196±50.7	621±193	868±334
AUC_{0-12} (ng h/mL)	209±100	822±297	2,940±1,208	4,693±2,099
AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	461±234	1,631±687	6,193±2,705	11,414±5,074
$t_{1/2}$ (h)	30.1±10.0	33.2±14.2	31.3±7.7	36.5±7.9
R_{ac}[b]	1.3±0.5	2.2±0.7	1.7±0.3	1.8±0.6

[a] $t_{1/2}$ は 48 時間以上の採血期間のみで算出した。

[b] AUC_{0-12} に基づく累積係数 R_{ac}

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 3.2.1-1＞

(3)　PD の結果

カルシニューリン阻害作用は用量増加に伴って増強した。Day 13 の E_{max} は 1.0 mg/kg BID 群で最大 88.7%のカルシニューリン阻害率を示したが，1.5 mg/kg BID 群では 77.4%に低下した。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。PK/PD 相関では，薬物濃度とカルシニューリン阻害との間に強い相関関係が認められた。Simple E_{max} モデルに基づくと，単回及び反復投与したときの EC_{50} 値はそれぞれ 83.9 ± 9.9 及び 63.5 ± 8.3 ng/mL であった。

2.7.2.2.1.3　日本人健康被験者における単回及び反復漸増投与試験（AUR-VCS-2015-J01 試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，日本人健康被験者を対象に，ボクロスポリンを単回及び反復漸増経口投与したときの安全性及び PK を検討する，第 I 相，二重盲検，無作為化，プラセボ対照試験であった。被験者 40 例を 4 つのコホートに割当て，各コホート 10 例（実薬 8 例，プラセボ 2 例）とした。検討した用量は 0.25，0.5，1.0，及び 1.5 mg/kg（7.9 mg カプセルとして投与）であった（資料番号 5.3.3.3-01 参照）。

Day 1 の朝に単回投与し，Day 2 まで単回投与時の評価を行った。Day 3～12 に反復投与（BID）し，Day 13 の朝に 1 回最終投与を行った。

(2)　PK の結果

ボクロスポリンを単回及び反復経口投与したとき，曝露パラメータは用量比を上回る増加を示した（図 2.7.2.2.1-2 参照）。用量を 6 倍にすると，C_{max} は Day 1 で 9.5 倍，Day 13 で 8.8 倍に増加した。

CL/F は 0.25 及び 0.5 mg/kg の 2 つの用量で同程度であり（57.3 及び 55.1 L/h），1.0 及び 1.5 mg/kg の 2 つの用量では小さい傾向が認められた（33.1 及び 30.1 L/h）。同様に，V_z/F は 0.25 及び 0.5 mg/kg では類似していたが（2200 及び 2320 L），1.0 及び 1.5 mg/kg では小さい傾向が認められた（1430 及び 1320 L）。Day 13 の $t_{1/2}$ は平均 27.1～30.6 時間であり，各用量で同程度であった。

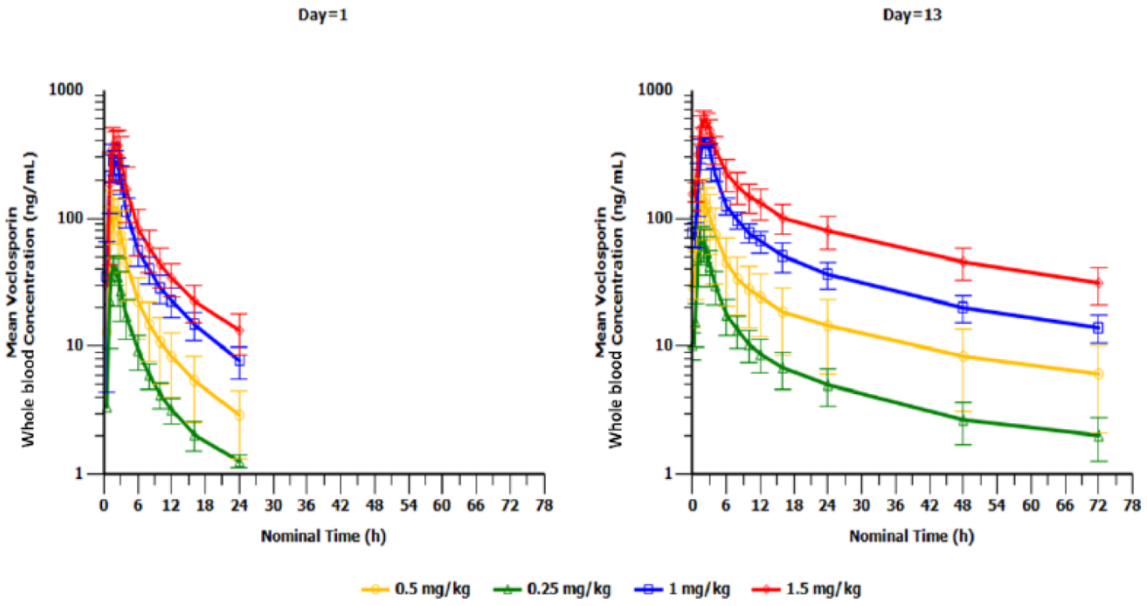


図 2.7.2.2.1-2　　ボクロスポリン 0.25～1.5 mg/kg で BID 反復経口投与したときの平均（± SD）全血中ボクロスポリン濃度（1 用量群 N = 8）

Day 1 の朝に単回投与後，Day 3～12 までの 10 日間反復投与（BID）し，Day 13 の朝に 1 回投与した。
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 2＞

2.7.2.2.1.4　マスバランス/ADME 試験（LX211-05 試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，健康男性被験者 6 例に ^{14}C-ボクロスポリン約 70 mg（約 200 μCi の放射能を含有）を経口液剤（70 kg の被験者では 1.0 mg/kg の投与量に相当）として 10 時間絶食後に経口投与したときの ^{14}C-ボクロスポリンの吸収，代謝，及び排泄を検討する非盲検，非無作為化試験であった（資料番号 5.3.3.1-03 参照）。

血漿及び全血中のボクロスポリンの *cis* 及び *trans* 異性体並びに総放射能濃度を測定するための検体を，投与後 168 時間まで所定の時間に採取した。また，代謝物検索のための全血検体を投与後 24 時間まで追加採取した。総放射能及び代謝物検索のための尿検体を，12 時間間隔で投与後 48 時間まで，以後 24 時間間隔で投与後 168 時間まで，その後は退院まで 24 時間間隔で採取した。総放射能及び代謝物検索用の糞便検体を，退院まで 24 時間間隔で採取した。

(2)　PK の結果

^{14}C-ボクロスポリンを経口投与したとき，ボクロスポリンは速やかに吸収され，全血中ボクロスポリン濃度の T_{max} の中央値は 1.25 時間，血漿及び全血中総放射能濃度で 1.5 時間であった。C_{max} に到達した後，全血中ボクロスポリン濃度は緩徐に低下し，平均 $t_{1/2}$ は 58.2 時間であった。総放射能の平均 $t_{1/2}$ は，血液及び血漿中濃度でそれぞれ 11.0 及び 14.2 時間であった。

ボクロスポリン及び総放射能の平均濃度推移は，投与後 24 時間まで類似していた（図 2.7.2.2.1-3 参照）。投与後 24 時間以降の違いは，ボクロスポリン及び総放射能の生体試料分析法の LLOQ が異なるためと考えられる。したがって，全血中ボクロスポリンと総放射能の平均 $t_{1/2}$ を直接比較することはできない。全血中総放射能の LLOQ は約 18 ng/mL であったことから，総放射能濃度の $t_{1/2}$ は短く算出されている可能性が考えられる。一方で，ボクロスポリン濃度の LLOQ は 0.100 ng/mL であった。

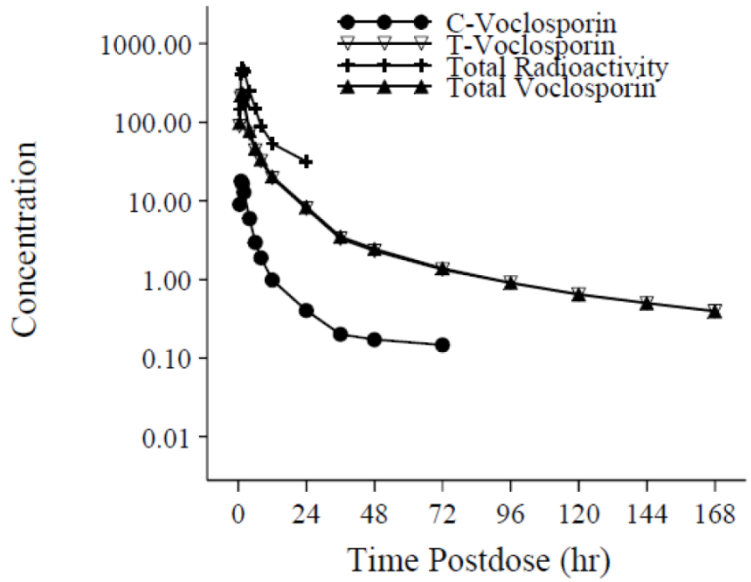


図 2.7.2.2.1-3　　健康男性被験者 6 例に ^{14}C-ボクロスポリン［約 70 mg（約 200 μCi 含有）］を単回経口投与したときのボクロスポリン及び総放射能の平均全血中濃度推移

C-ボクロスポリン（*cis* 異性体），T-ボクロスポリン（*trans* 異性体），及び総ボクロスポリンの濃度単位は ng/mL，総放射能の濃度単位は ng equivalents/mL である。
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 14.2.1.1.2＞

全血中ボクロスポリン濃度の平均 C_{max} 及び AUC は全血中総放射能の値の約 40%～50%であったことから，ボクロスポリンの代謝物は全血中総放射能の 50%超を占めた。全血中総放射能の平均 C_{max} 及び AUC は血漿中濃度と比較して約 3 倍大きく，ボクロスポリン及び/又はその代謝物が血球に分布していることが示唆された。

総放射能は，投与後 48 及び 144 時間までに尿及び糞中に排泄された。総投与薬物に関連する物質（総放射能）の平均回収率は 94.8%であった。尿及び糞中からの総放射能の平均回収率はそれぞれ 2.11%及び 92.7%であり，糞中排泄が総放射能の主要な消失経路であると考えられる。プールした糞試料中から回収されたボクロスポリン未変化体の平均回収量は投与量の約 5%であり，代謝物の生成が多いことが確認された。平均 CL_R は 0.469 L/h であり，体重 70 kg の健康被験者の典型的な GFR よりも低く，総放射能の尿中排泄率が低かったことと一致している。

(3)　^{14}C-ボクロスポリン及び代謝物の検索及び同定

LX211-05 試験で得られてプールした全血，尿，及び糞試料を用いて，ヒトにおけるボクロスポリンの *in vivo* 代謝を検討した。推定代謝経路を図 2.7.2.2.1-4 に示す。

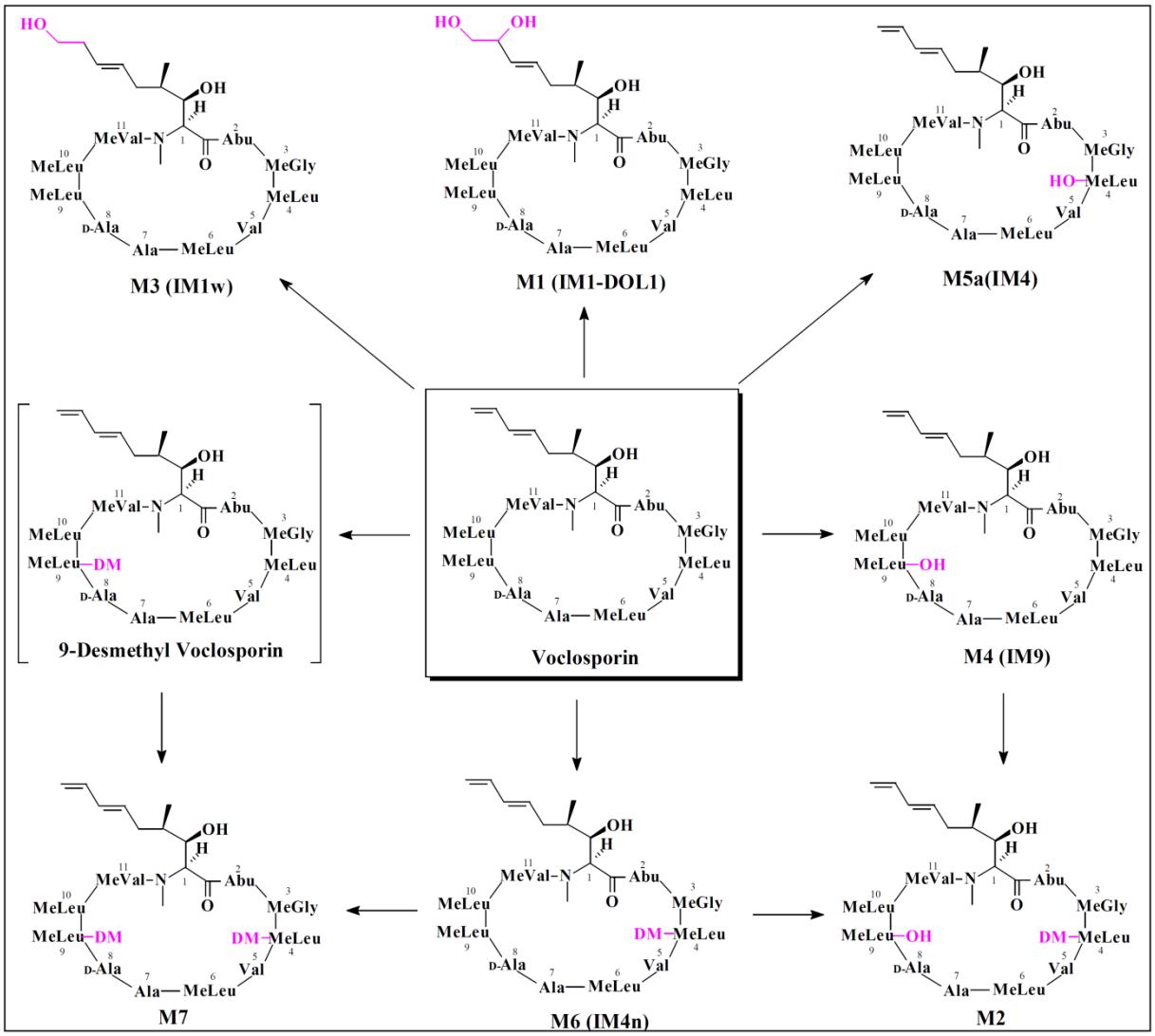


図 2.7.2.2.1-4　　ヒトにおけるボクロスポリンの推定代謝経路

9-脱メチル化ボクロスポリン（構造式で[　]でくくった部分）はヒト血液中で検出されなかった。
ボクロスポリンとその代謝物の構造は省略形（アミノ酸 2~11 の略称）で示している。例えば，Abu = L-2-アミノブタン酸，MeGly = N-メチル-グリシン，MeLeu = N-メチル-ロイシン，Val = L-バリン，Ala = L-アラニン，D-Ala = D-アラニン，MeVal = N-メチル-L-バリン，DM = 脱メチル
＜資料番号 5.3.3.1-03：16.2.5.4 Figure 98＞

未変化体（ボクロスポリン）が循環血中総放射能の主要構成成分であり，0～24 時間のプールしたヒト血液検体中の総放射能の約 37%を占めた（表 2.7.2.2.1-2 参照）。循環血中に多く存在する 5 種類の代謝物，M1（IM1-Diol-1），M2（IM4n9），M3（IM1w），M4（IM9），及び M6（IM4n）の $AUC_{0\text{-}24}$ は，全血中総放射能に対して，それぞれ 9.47%，4.03%，3.40%，16.7%，及び 4.00%であった。M5a（IM4）及び M7（IM4n9n）の 2 種類の微量代謝物は，全血中総放射能の 0.29%及び 1.61%で循環血中に存在した。さらに，投与溶液中に認められた不純物である[redacted]もヒト血液中に検出され，全血中総放射能の 1.66%を占めた。残りの放射能標識成分はいずれも全血中未変化体の $AUC_{0\text{-}24}$ の 1%未満であった（表 2.7.2.2.1-2 参照）。

表 2.7.2.2.1-2　健康被験者に ^{14}C-ボクロスポリンを 70 mg（200 μCi 含有）の用量で単回経口投与したときのボクロスポリン及び代謝物の全血中相対分布

Metabolite	AUC_{0-24} (ng-equivalent h/g)	% Voclosporin AUC_{0-24}[a]	Relative Percent Distribution[b]
Voclosporin	958	100	37.1
M1 (IM1-Diol-1)	238	24.8	9.47
M2 (IM4n9)	100	10.4	4.03
M3 (IM1w)	87.0	9.08	3.40
M4 (IM9)	424	44.3	16.7
M5a (IM4)	7.36	0.77	0.29
M6 (IM4n)	100	10.4	4.00
M7 (IM4n9n)	41.0	4.28	1.61
tIMP1[c]	42.5	4.44	1.66
Others[d]	146	15.2	5.65

[a] 血液抽出物中のボクロスポリンの AUC に対する比率。
[b] 0~24 時間のヒトプール血液検体における総放射能に対する比率。総放射能には，特定の代謝物と関連しない追加のピーク又は放射能領域が含まれた。
[c] 投与量の約 0.5%を占める[redacted]を示す。
[d] ボクロスポリンの AUC の 1%未満の複数の放射能ピークを含む。
＜資料番号 5.3.3.1-03：16.2.5.4 Table 11＞

^{14}C-ボクロスポリンを経口投与したとき，尿中に投与放射能の 2.11%が排泄されたことから，腎排泄は少なかった。^{14}C-ボクロスポリンの未変化体は，0～48 時間のプール尿中に投与量の平均 0.25%が排泄された。尿中の代謝物として，M1（IM1-Diol-1），M2（IM4n9），M3（IM1w），M4（IM9），M5a（IM4），M6（IM4n），及び M19（未同定）が検出され，それぞれ 0～48 時間の尿検体中に投与量の 0.01%～0.13%程度存在した。また，投与溶液中に認められた不純物である[redacted]はヒト尿中にも検出され，投与放射能の 0.09%に相当した（表 2.7.2.2.1-3 参照）。

^{14}C-ボクロスポリンを経口投与したとき，投与量の平均 92.7%が糞中に排泄された。このうちの約 95%の内訳（投与量の約 88%，未同定のその他の化合物も含む）を明らかにした。^{14}C-ボクロスポリンの未変化体は微量の放射能成分であり，プールした糞検体中で投与量の約 5%程度存在した。また，ボクロスポリンをヒト糞と約 37°C で 24 時間好気的にインキュベーションしても，糞中では代謝分解を受けなかったことから，糞中の代謝物は肝代謝を受けた後に胆汁中排泄されたものであることが示唆された。M1 から M18 までの 19 種類の微量代謝物が構造推定及び同定され，いずれもプールした糞検体中で投与量の 5%未満で存在した。また，不純物である[redacted]はヒト糞中にも検出され，投与放射能の約 1%程度であった（表 2.7.2.2.1-3 参照）。

表 2.7.2.2.1-3　^{14}C-ボクロスポリンを 70 mg（200 μCi 含有）の用量で単回経口投与したときのボクロスポリン及び代謝物の尿及び糞中排泄率

	Mean Excretion (% Dose)		
Metabolite	Urine	Feces	Total
Voclosporin	0.25	5.00	5.25
M1 (IM1-Diol-1)	0.01	2.69	2.70
M2 (IM4n9)	0.07	2.77	2.84
M3 (IM1w)	0.03	1.06	1.09
M4 (IM9)	0.13	3.55	3.68
M5a (IM4)	0.02	0.68	0.70
M6 (IM4n)	0.12	2.94	3.06
M7 (IM4n9n)	ND	0.45	0.45
M8	ND	1.92	1.92
M9	ND	3.34	3.34
M10	ND	2.04	2.04
M11	ND	3.54	3.54
M12	ND	1.77	1.77
M13	ND	2.84[b]	2.84
M14	ND		
M15a	ND	1.72	1.72
M15b	ND	0.82	0.82
M16	ND	1.53	1.53
M17	ND	1.51	1.51
M18 (IM1a)	ND	2.42	2.42
M19	0.08	ND	0.08
Miscellaneous[a]	1.10	44.3	45.4
Impurity ([redacted])	0.09	1.13	1.22
Total	1.90	88.02	89.92

[a] 未同定のその他の化合物。

[b] M13 と M14 を定量的に分離評価できなかったが，LC-MS/MS のマススペクトルとして M13 と M14 が存在した。

ND = 未測定

＜資料番号 5.3.3.1-03：16.2.5.4 Table 12，Table 13＞

2.7.2.2.1.5　乳汁移行性試験（AUR-VCS-20[redacted]-04 試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，乳汁中に移行するボクロスポリンの量とその投与量に対する割合を評価する，単施設，非盲検，第 I 相乳汁移行性試験であった。乳汁中に移行するボクロスポリンは，乳児の 1 日薬物摂取量（DID），推定 DID，及び相対的乳児薬物投与量（RID）として表した。12 例の授乳中の健康女性被験者を登録した。すべての被験者が，ボクロスポリン 23.7 mg（7.9 mg ソフトゲルカプセルを 3 カプセル投与）を 1 晩（8 時間以上）絶食後，Day 1 の朝に単回経口投与した。

乳汁は投与後 48 時間まで採取し，投与後 24 時間までは 4 時間間隔，その後は投与後 24～36 時間及び 36～48 時間に採取した。血液は各乳汁採取時間の中間の時点で採取した。

(2) PK の結果

ボクロスポリン 23.7 mg を単回経口投与したとき，ボクロスポリンの平均全血中濃度は，投与後 2 時間に C_{max} に到達し，その後減少した（資料番号 5.3.3.1-04，Table 5 参照）。

ボクロスポリンの乳汁中濃度は，投与後 0～4 時間又は 4～8 時間の採取時間に C_{max} に到達し，両採取時間で同程度の濃度を示した（資料番号 5.3.3.1-04，Table 6 参照）。ボクロスポリンの平均乳汁中濃度は，平均全血中濃度の減少に伴い減少した。

投与後 48 時間までの全血に対する乳汁の曝露量（AUC_{0-48}）の比の平均は 0.66（範囲：0.42～0.95）であった（表 2.7.2.2.1-4，資料番号 5.3.3.1-04，Table PK05 参照）。ボクロスポリンは投与後 48 時間までに平均で 0.00472 mg が乳汁中に移行し，このうち約 80%が投与後 12 時間以内に乳汁中に移行した。

表 2.7.2.2.1-4　　ボクロスポリン 23.7 mg を単回経口投与したときのボクロスポリンの全血中及び乳汁中 PK パラメータ

Pharmacokinetics of Voclosporin	A single oral dose of 23.7 mg of Voclosporin (N = 12)
$C_{max,blood}$, ng/mL	75.5 (18.2)
$T_{max,blood}$, h	2.00 (2.00 - 2.07)
$C_{max,milk}$, ng/mL	18.1 (8.23)
$T_{max,milk}$, h	3.99 (1.99 - 9.99)
$Milk/Blood_{AUC0-48}$[a]	0.66 (0.18)
$Milk/Blood_{AUC0-inf}$[a]	0.64 (0.15)
Total amount excreted, mg	0.00472 (0.00381)
Estimated Daily Infant Dose (150), mg/kg/day[b]	0.00281 (0.00109)
Estimated Daily Infant Dose (200), mg/kg/day[b]	0.00374 (0.00145)
Relative Infant Dose (150), %[b]	0.688 (0.233)
Relative Infant Dose (200), %[b]	0.917 (0.310)

[a] Breast milk to maternal whole blood ratio based on AUC_{0-48} or AUC_{0-inf}.

[b] Calculated with volume breast milk ingested as 150 mL/kg/day or 200 mL/kg/day.

Mean (SD); T_{max}: Median (range)

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 5～7＞

平均 RID は，乳児が摂取する乳汁量を 150 又は 200 mL/kg/日として算出した場合に 0.688%又は 0.917%であった。個々の被験者データに基づく推定 RID の最高値は 1.41%であった。

2.7.2.2.2　内因性要因の検討

2.7.2.2.2.1　腎機能障害の影響（ISA07-08 試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，腎機能障害（Cockcroft-Gault 式により算出した CL_{cr} で分類）を有する男女被験者及びマッチさせた健康被験者を対象に，ボクロスポリンを経口投与した非盲検，複数群，PK，及び PD 試験であった。腎機能障害を有する被験者における PK の評価に関するガイドライン（EMA/CHMP/83874/2014）に従って，被験者を腎機能正常者（$CL_{cr} \geq 90$ mL/min），軽度腎機能障害者（CL_{cr} 60～89 mL/min），中等度腎機能障害者（CL_{cr} 30～59 mL/min），及び高度腎機能障害者（$CL_{cr} < 30$ mL/min）に分類した。腎機能正常者と高度腎機能障害者で，年齢（± 10 歳），肥満指数（BMI）（± 3 kg/m^2），及び性別について個別にマッチさせた（資料番号 5.3.3.3-02，Addendum 参照）。

軽度及び中等度の腎機能障害者並びに腎機能正常者には，Day 1 にボクロスポリン 0.4 mg/kg で単回投与し，Day 3～9 にボクロスポリン 0.4 mg/kg BID で反復投与し，Day 10 に 0.4 mg/kg で 1 回投与した。高度腎機能障害者には，Day 1 にボクロスポリン 0.4 mg/kg で単回投与した。

(2)　PK の結果

各カテゴリーの被験者数は腎機能正常者が 7 例，軽度，中等度，及び高度腎機能障害者がそれぞれ 5，12，及び 8 例であった。単回投与したときボクロスポリンの曝露パラメータは，軽度及び中等度腎機能障害者では腎機能正常者と同程度であったが，高度腎機能障害者では高かった（表 2.7.2.2.2-1 参照）。腎機能正常者に対する，軽度，中等度，又は高度腎機能障害者における $AUC_{0\text{-}48}$ の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.18（0.78 - 1.78），1.06（0.76 - 1.49），及び 1.74（1.20 - 2.51）であった。腎機能正常者に対する，軽度，中等度，又は高度腎機能障害者における C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.31（0.91 - 1.91），1.02（0.76 - 1.38），及び 1.46（1.05 - 2.03）であった。

反復投与したとき，軽度又は中等度の腎機能障害者では，腎機能正常者と比較したボクロスポリンの曝露パラメータの比が同程度であった。

表 2.7.2.2.2-1　腎機能正常者，軽度，中等度，及び高度腎機能障害者にボクロスポリン 0.4 mg/kg で Day 1 に単回投与し，Day 3～10 にボクロスポリン 0.4 mg/kg BID で反復投与したときのボクロスポリンの PK パラメータ

	Mean±SD; T_{max}: Median (range)			
Parameter	Renal Impairment (Test)	Normal Renal Function (Reference)	Ratio[a] (Test/Reference)	90% CIs
Mild Renal Impairment vs. Normal Renal Function				
N	5	7		
Day 1				
T_{max} (h)	1.5 (1.0-2.5)	1.5 (1.0-1.5)	-	-
C_{max} (ng/mL)	139±30.9	113±40.0	1.31	0.91-1.91
AUC_{0-48} (ng h/mL)	481±136	418±142	1.18	0.78-1.78
Day 10				
T_{max} (h)	1.5 (1.0-2.0)	1.5 (1.0-2.0)	-	-
C_{max} (ng/mL)	142±39.8	146±55.8	1.02	0.69-1.51
AUC_{0-12} (ng h/mL)	551±152	584±151	0.95	0.66-1.36
Moderate Renal Impairment vs. Normal Renal Function				
N	12[b]	7		
Day 1				
T_{max} (h)	1.5 (1.0-2.5)	1.5 (1.0-1.5)	-	-
C_{max} (ng/mL)	113±39.6	113±40.0	1.02	0.76-1.38
AUC_{0-48} (ng h/mL)	453±172	418±142	1.06	0.76-1.49
Day 10				
T_{max} (h)	1.5 (1.5-2.5)	1.5 (1.0-2.0)	-	-
C_{max} (ng/mL)	164±76.6	146±55.8	1.11	0.80-1.53
AUC_{0-12} (ng h/mL)	650±265	584±151	1.06	0.78-1.44
Severe Renal Impairment vs. Normal Renal Function				
N	8	7		
Day 1				
T_{max} (h)	1.5 (1.5-3.0)	1.5 (1.0-1.5)	-	-
C_{max} (ng/mL)	158±40.6	113±40.0	1.46	1.05-2.03
AUC_{0-48} (ng h/mL)	739±282	418±142	1.74	1.20-2.51

[a] 幾何最小二乗平均比に基づく。

[b] Day 10 では N = 11

＜資料番号 5.3.3.3-02：Addendum Table 2＞

2.7.2.2.2.2　肝機能障害の影響（ISA07-09 試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類で評価）を有する被験者を対象にボクロスポリン 0.4 mg/kg の PK 及び PD を健康被験者と比較評価する第 I 相，多施設共同，逐次群，非盲検試験であった（資料番号 5.3.3.3-03 参照）。

本試験は，軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A）6 例，中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分

類 B）6 例及び肝機能正常者 6 例を対象とし，年齢（± 10 歳），BMI（± 3 kg/m^2），及び性別を中等度肝機能障害者と個別にマッチさせた。肝機能正常者及び軽度肝機能障害者には，ボクロスポリン 0.4 mg/kg（10 mg ソフトゲルカプセルとして投与）で Day 1 及び Day 10 に単回投与し，Day 3～9 にボクロスポリン 0.4 mg/kgBID で反復投与した。中等度肝機能障害者には，Day 1 にボクロスポリン 0.4 mg/kg で単回投与した。

(2) PK の結果

マッチさせた肝機能正常者と比較して，ボクロスポリンの曝露量は，肝機能の低下に伴って増加した。肝機能正常者に対する，軽度及び中等度肝機能障害者に単回投与したときの $AUC_{0\text{-}48}$ の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.67（1.07 - 2.63）及び 1.96（1.25 - 3.07）であった。肝機能正常者に対する，軽度及び中等度肝機能障害者における C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.45（0.97 - 2.16）及び 1.45（0.97 - 2.17）であった。また，軽度肝機能障害者に反復投与しても，同様の影響が認められた。$t_{1/2}$ は肝機能の低下に伴って延長した（表 2.7.2.2.2-2 参照）。

投与 24 時間以内のボクロスポリンの累積尿中排泄量は，肝機能の低下に伴って増加したが，排泄量は 0.08～0.17 mg で，投与量の 0.1%未満と少なかった（資料番号 5.3.3.3-03，Table 3.2.23 参照）。

表 2.7.2.2.2-2　肝機能正常者，軽度（Child-Pugh 分類 A），及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害者にボクロスポリン 0.4 mg/kg で Day 1 に単回投与後，Day 3～10 にボクロスポリン 0.4 mg/kg BID で反復投与したときのボクロスポリンの PK パラメータ

	Mean±SD; T_{max}: Median (range)			
Parameter	Hepatic Impairment (Test)	Normal Hepatic Function (Reference)	Ratio[a] (Test/Reference)	90% CIs
Mild Hepatic Impairment (Child-Pugh A) vs. Normal Hepatic Function				
N	6	6		
Day 1				
T_{max} (h)	1.5 (1-2)	1.75 (1.5-2.5)	-	-
C_{max} (ng/mL)	184±92.2	124±48.4	1.45	0.97-2.16
AUC_{0-48} (ng h/mL)	909±553	510±208	1.67	1.07-2.63
$t_{1/2}$ (h)	15.0±4.0	9.0±1.7	-	-
Day 10				
T_{max} (h)	1.75 (1-2)	1.5 (1.5-4)	-	-
C_{max} (ng/mL)	266±143	167±53.6	1.48	0.91-2.40
AUC_{0-12} (ng h/mL)	1305±722	694±269	1.79	1.07-2.98
$t_{1/2}$ (h)	43.0±10.5	24.9±3.7	-	-
Moderate Hepatic Impairment (Child-Pugh B) vs. Normal Hepatic Function				
N	6	6		
Day 1				
T_{max} (h)	1.5 (1.5-2)	1.75 (1.5-2.5)	-	-
C_{max} (ng/mL)	174±46.7	124±48.4	1.45	0.97-2.17
AUC_{0-48} (ng h/mL)	981±316	510±208	1.96	1.25-3.07
$t_{1/2}$ (h)	19.4±7.1	9.0±1.7	-	-

[a] 幾何最小二乗平均比に基づく。

＜資料番号 5.3.3.3-03：Table 11-2-1，Table 11-2-2，16.5 Additional PK and Calcineurin Report Table 1＞

2.7.2.2.3　外因性要因試験

2.7.2.2.3.1　被相互作用薬としてのボクロスポリン

(1)　ケトコナゾールとの DDI 試験（LX211-06 試験）

(a)　試験デザイン

本試験は，強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるケトコナゾール（本邦では経口薬は未承認）の反復経口投与がボクロスポリンを反復投与時の PK に及ぼす影響を検討する，単施設，第 I 相，非盲検，DDI 試験であった。健康成人非喫煙者 24 例（男性 14 例，女性 10 例）が本試験に組入れられ，投与を受けた（資料番号 5.3.3.4-03 参照）。

被験者にボクロスポリンを 0.4 mg/kg BID（ソフトゲルカプセル 10 mg として投与）で 19 日間反復投与し（Day 1～19），Day 19 の朝に 1 回最終投与を行った。ボクロスポリンの 1 日総投与量は，Day −1 に測定した体重に基づいて計算し，10 mg の倍数になるよう四捨五入して投与カプセル数を被験者個別に設定した。さらに，治験責任医師及び治験分担医師は，投与前に

被験者の体重及び安全性を考慮した上で，朝夕の投与カプセル数が等しくなるよう 1 日総投与量を必要に応じて調整した。被験者には，ケトコナゾールを 400 mg QD で 9 日間反復投与し（Day 11～19），Day 19 では朝のボクロスポリン投与と同時にケトコナゾール 400 mg を投与した。ケトコナゾール及びボクロスポリンの朝の投与は一晩絶食後に行った。ボクロスポリンの夕方の投与では，被験者は 2 時間以上絶食した。

(b) PK の結果

Day 18（ケトコナゾールとボクロスポリンの併用投与を 8 日間）に血清クレアチニンの増加が認められた 9 例は治験責任医師の判断により投与中止となった。その他に 2 例が同意撤回により投与中止し，2 例が他の AE の発現により投与中止となった（2.7.4.2.4 参照）。試験を完了した残りの 11 例を PK 解析対象集団とした。

ケトコナゾール 400 mg QD とボクロスポリン 0.4 mg/kg BID を併用すると，ボクロスポリンの曝露量が大幅に増加した。$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} の GMR（ボクロスポリン + ケトコナゾール/ボクロスポリン単独）（90% CI）は，それぞれ 18.55（15.89 - 21.65）及び 6.45（5.02 - 8.29）であった（表 2.7.2.2.3-1 参照）。ボクロスポリン単独投与では 8 日後には定常状態に到達すると考えられるが，ケトコナゾールによる CYP3A4 の阻害と，それに引き続くボクロスポリンのクリアランスの低下及び $t_{1/2}$ の延長により，ケトコナゾールとの併用では 8 日後に全血中ボクロスポリン濃度は定常状態には到達しなかったことから，真の DDI 効果はさらに大きいことが示唆された。

表 2.7.2.2.3-1　ボクロスポリン単独又はケトコナゾール 400 mg QD との併用下に 0.4 mg/kg BID で投与したときのボクロスポリンの PK パラメータ

	Mean±SD; T_{max}: Median (range)			
Parameter	Voclosporin 0.4 mg/kg BID + Ketoconazole 400 mg QD (Test)	Voclosporin 0.4 mg/kg BID Alone (Reference)	Ratio[a] (Test/Reference)	90% CIs
N	11	11		
T_{max} (h)	3.00 (1.78-4.00)	1.50 (0.75-2.00)	-	-
C_{max} (ng/mL)	562±125	97.0±62.3	6.45	5.02-8.29
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng h/mL)	5, 513±1,358	304±87.0	18.55	15.89-21.65

[a] 幾何最小二乗平均比に基づく。

＜資料番号 5.3.3.4-03：14.2.2 Table 8，Table 9＞

(2) リファンピシンとの DDI 試験（LX211-09 試験）

(a) 試験デザイン

本試験は，CYP3A4 及び P-gp 誘導薬であるリファンピシンの反復経口投与が，ボクロスポリンの単回投与時の PK に及ぼす影響を検討するための，単施設，第 I 相，非盲検，DDI 試験

であった。健康成人非喫煙者 24 例（男性 17 例，女性 7 例）が組入れられ，投与を受けた（資料番号 5.3.3.4-06 参照）。

Day 1 の朝にボクロスポリンを 0.4 mg/kg（10 mg ソフトゲルカプセルとして投与）で単回経口投与した。投与量は Day −1 に測定した体重に基づいて個別に設定した。ボクロスポリンの 1日総投与量（0.4 mg/kg）は，10 mg の倍数になるように四捨五入した。リファンピシンを 600 mg QD で 9 日間反復投与し（Day 6～15），Day 16 にリファンピシン 600 mg とボクロスポリン 0.4 mg/kg を併用投与した。ボクロスポリン及びリファンピシンは一晩絶食後に投与した。

(b) PK の結果

リファンピシン 600 mg QD とボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回投与を併用すると，ボクロスポリンの曝露量が大幅に減少した。$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（ボクロスポリン + リファンピシン/ボクロスポリン単独）（90% CI）は，それぞれ 0.13（0.11 - 0.15）及び 0.32（0.28 - 0.37）であった。ボクロスポリンの $t_{1/2}$ は約 85%短縮した（表 2.7.2.2.3-2 参照）。

表 2.7.2.2.3-2　ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単独単回投与又はリファンピシン 600 mg QD と併用投与したときのボクロスポリンの PK パラメータ

	Mean±SD; T_{max}: Median (range)			
Parameter	Voclosporin 0.4 mg/kg + Rifampin 600 mg QD (Test)	Voclosporin 0.4 mg/kg (Reference)	Ratio[a] (Test/Reference)	90% CIs
N	22	24		
T_{max} (h)	1.00 (0.75-3.00)	1.75 (1.00-2.00)	-	-
C_{max} (ng/mL)	27.3±9.07	90.0±38.5	0.32	0.28-0.37
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	40.5±16.5	331±189	0.13	0.11-0.15
$t_{1/2}$ (h)	0.821±0.395	4.96±1.81	-	-

[a] 幾何最小二乗平均比に基づく。

＜資料番号 5.3.3.4-06：14.2.8，14.2.9＞

(3) ベラパミルとの DDI 試験（LX211-07 試験）

(a) 試験デザイン

本試験は，強い P-gp 阻害薬及び中程度の CYP3A4 阻害薬であるベラパミルの反復経口投与が，ボクロスポリン反復投与時の PK に及ぼす影響を検討するための，単施設，第 I 相，非盲検，DDI 試験であった。健康成人非喫煙者 24 例（男性 17 例，女性 7 例）が組入れられ，投与を受けた（資料番号 5.3.3.4-04 参照）。

ボクロスポリンを 0.4 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセルとして投与）で 20 日間反復投与した。ボクロスポリンの 1 日総投与量は，Day −1 に測定した体重に基づいて計算し，10 mg の倍数になるよう四捨五入して投与カプセル数を被験者個別に設定した。さらに，治験責任医

師及び治験分担医師は，投与前に被験者の体重及び安全性を考慮した上で，朝夕の投与カプセル数が等しくなるよう 1 日総投与量を必要に応じて調整した。ベラパミルを 80 mg TID で，朝（ボクロスポリンの朝の投与と同時に），夕方，及び夜に 10 日間反復投与した（Day 11～20）。ボクロスポリン及びベラパミルの朝の投与では，被験者は一晩絶食した。ベラパミルの午後の投与では，被験者は 1 時間以上絶食した。夕方のボクロスポリン及びベラパミルの投与では，被験者は 2 時間以上絶食した。

(b) PK の結果

ベラパミル 80 mg TID とボクロスポリン 0.4 mg/kg BID の併用により，ボクロスポリンの曝露量が増加した。$AUC_{0\text{-}12}$ 及び C_{max} の GMR（ボクロスポリン + ベラパミル/ボクロスポリン単独）（90% CI）は，それぞれ 2.71（2.56 - 2.87）及び 2.08（1.89 - 2.28）であった（表 2.7.2.2.3-3 参照）。

表 2.7.2.2.3-3　ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID の単独投与及びベラパミル 80 mg TID との併用投与したときのボクロスポリンの PK パラメータ

	Mean±SD; T_{max}: Median (range)			
Parameter	Voclosporin 0.4 mg/kg BID+ Verapamil 80 mg TID (Test)	Voclosporin 0.4 mg/kg BID (Reference)	Ratio[a] (Test/Reference)	90% CIs
N	20	20		
T_{max} (h)	2.00 (1.25-3.00)	1.63 (1.00-2.00)	-	-
C_{max} (ng/mL)	219±64.1	105±30.9	2.08	1.89-2.28
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng h/mL)	1165±390	434±158	2.71	2.56-2.87

[a] 幾何最小二乗平均比に基づく。

＜資料番号 5.3.3.4-04：14.2.2 Table 8，Table 9＞

2.7.2.2.3.2　相互作用薬としてのボクロスポリン

(1) ミダゾラムとの DDI 試験（ISA07-07 試験）

(a) 試験デザイン

本試験は，CYP3A4 基質であるミダゾラムを単回経口投与時の PK に及ぼすボクロスポリンの反復経口投与の影響を検討する，単施設，第 I 相，非盲検，DDI 試験であった。健康成人非喫煙者 24 例（男性 23 例，女性 1 例）が組入れられ，投与を受けた（資料番号 5.3.3.4-02 参照）。

Day 1 及び Day 12 にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与した。ボクロスポリンを 0.4 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセルとして投与）で 11 日間（Day 2～12）反復経口投与し，Day 12 の夕方に最終投与を行った。治験実施計画書の規定に従い，ボクロスポリンの投与量は Day 1 に測定した体重に基づいて個別に設定した。ボクロスポリンの 1 日総投与量（0.8 mg/kg/日）は，10 mg の倍数になるように四捨五入した。ミダゾラム及びボクロスポリン

の朝の投与は，一晩絶食後に行った。ボクロスポリンの夕方の投与は，2 時間以上の絶食後に行った。

(b) PK の結果

ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID の反復投与とミダゾラムの単回経口投与を併用しても，ミダゾラムの曝露量に影響は認められなかった。$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の GMR（ボクロスポリン + ミダゾラム/ミダゾラム単独）（90% CI）はそれぞれ 1.02（0.93 - 1.12）及び 0.89（0.80 - 0.99）であった。$t_{1/2}$ に変化は認められなかった（表 2.7.2.2.3-4 参照）。C_{max} は低下傾向にあったが，Day 1 及び Day 12 の個々のミダゾラムの C_{max} 値は，Day 1 の 1 例を除いてほぼ完全に重なり合っていた。Day 1 の 1 例の C_{max} は群平均値より 3.5 倍高く，α-ヒドロキシミダゾラムについても同様の結果が得られた。

表 2.7.2.2.3-4　ミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与及びボクロスポリン 0.4 mg/kg BID と併用投与したときのミダゾラム及びα-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータ

	Mean±SD; T_{max}: Median (range)			
Parameter	A single dose of Midazolam 7.5 mg + Voclosporin 0.4 mg/kg BID (Test)	A single dose of Midazolam 7.5 mg alone (Reference)	Ratio[a] (Test/Reference)	90% CIs
N	22	22		
Midazolam				
T_{max} (h)	1.0 (0.25-1.5)	0.5 (0.5-1.0)	-	-
C_{max} (ng/mL)	37.6±18.0	43.5±26.5	0.89	0.80-0.99
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng h/mL)	131±99.5	128±99.6	1.02	0.93-1.12
$t_{1/2}$ (h)	5.0±1.3	4.8±1.2	-	-
α-hydroxy-midazolam				
T_{max} (h)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.5)	-	-
C_{max} (ng/mL)	13.7±6.98	16.1±6.50	0.82	0.69-0.97
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	41.5±11.6	40.5±13.0	1.04	0.95-1.14
$t_{1/2}$ (h)	6.8±5.4	6.9±5.5	-	-

[a] 幾何最小二乗平均比に基づく。

ミダゾラム及びα-ヒドロキシミダゾラムの濃度は，もともと pg/mL で報告していたが，ng/mL に変換して丸めた。

＜資料番号 5.3.3.4-02：Table 11.4.2.1.2.2-1，Table 11.4.2.1.2.2-2，Table 11.4.2.1.2.3-1，Table 11.4.2.1.2.3-2＞

(2) ジゴキシンとの DDI 試験（LX211-08 試験）

(a) 試験デザイン

本試験は，P-gp の指標薬であるジゴキシンを反復経口投与時の PK に及ぼすボクロスポリン反復経口投与の影響を検討する，単施設，第 I 相，非盲検，DDI 試験であった。健康成人非喫煙者 24 例（男性 15 例，女性 9 例）が組入れられ，投与を受けた（資料番号 5.3.3.4-05 参

照）。

Day 1 にジゴキシンを 0.5 mg で単回投与し，その後 0.25 mgQD で 6 日間反復投与（Day 2～7）した。次いで，ジゴキシン 0.25 mg QD とボクロスポリン 0.4 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセルとして投与）を併用して 11 日間反復投与し（Day 8～18），Day 18 の夕方に最終投与を行った。ボクロスポリンの朝の投与はジゴキシンの投与と同時に行った。ボクロスポリンの 1 日総投与量は，Day −1 に測定した体重に基づいて計算し，10 mg の倍数になるよう四捨五入して投与カプセル数を被験者個別に設定した。さらに，治験責任医師及び治験分担医師は，投与前に被験者の体重及び安全性を考慮した上で，朝夕の投与カプセル数が等しくなるよう1日総投与量を必要に応じて調整した。ジゴキシン及びボクロスポリンの朝の投与は，一晩絶食後に行った。ボクロスポリンの夕方の投与は，2 時間以上の絶食後に行った。

(b)　PK の結果

ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID の反復投与とジゴキシンを定常状態で併用投与することにより，ジゴキシンの曝露量が増加した。$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の GMR（ボクロスポリン ＋ ジゴキシン/ジゴキシン単独）（90% CI）は，それぞれ 1.25（1.19 - 1.31）及び 1.51（1.40 - 1.63）であった。T_{max} は両群で同程度であった（表 2.7.2.2.3-5 参照）。

ボクロスポリンと併用投与したとき，ジゴキシンの CL_R は 14%低下し，P-gp を介した腎排泄が阻害されたと考えられる。

表 2.7.2.2.3-5　Day 1 にジゴキシンを 0.5 mg で投与し，次いで 0.25 mg QD で単独投与した場合とボクロスポリン 0.4 mg/kg BID で併用投与した場合のジゴキシンの PK パラメータ

	Mean±SD; T_{max}: Median (range)			
Parameter	Digoxin 0.25 mg QD + Voclosporin 0.4 mg/kg BID (Test)	Digoxin 0.25 mg QD alone (Reference)	Ratio[a] (Test/Reference)	90% CIs
N	23	23		
T_{max} (h)	1.0 (0.5-1.5)	1.0 (1.0-2.0)	-	-
C_{max} (ng/mL)	2.57±0.624	1.69±0.317	1.51	1.40-1.63
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng h/mL)	19.5±3.58	15.7±3.01	1.25	1.19-1.31
$Ue_{0\text{-}24}$ (mg)	0.147±0.035	0.137±0.029	1.07	0.98-1.16
$Fe_{0\text{-}24}$ (% Dose)	58.7±14.1	54.7±11.4	-	-
CL_R (mL/min)	128±34.7	148±34.7	0.86	0.80-0.91

[a] 幾何最小二乗平均比に基づく。

ジゴキシン濃度はもともと pg/mL で報告しているが，変換して ng/mL に丸めた。

CL_R = 腎クリアランス，Fe = 投与量に対する尿中排泄率，Ue = 尿中薬物排泄量。

＜資料番号 5.3.3.4-05：14.2.2 Table 9，Table 10＞

(3) MMF との DDI 試験（AUR-VCS-20[redacted]-01 試験）

(a) 試験デザイン

本試験は，ボクロスポリンの反復経口投与が MMF の反復投与時の PK に及ぼす影響を検討する，多施設共同，非盲検，第 I 相試験であった。18 歳以上 65 歳以下の非喫煙者の男女 SLE 患者 25 例（LN の有無を問わない）が本試験に組入れられた（資料番号 5.3.3.4-01 参照）。

すべての被験者は，スクリーニング前の少なくとも 28 日間，MMF 1 g BID の一定用量が投与され，試験期間中も同一用量で継続した。すべての被験者は，Day 1 の夕方からボクロスポリン 23.7 mg BID（1 回 7.9 mg カプセルを 3 カプセルとして投与）の投与を開始し，MMF は一定用量で継続した。ボクロスポリンの初回投与は，Day 1 の MMF 投与 12 時間後の PK 検体採取終了後に実施医療機関で行った。MMF 経口錠 1 g BID とボクロスポリン経口カプセル 23.7 mg BID の併用は Day 2～6 まで継続した。すべての被験者は Day 7 に治験薬の投与を完了した（Day 7 は朝のみ）。各国の標準治療に従い，必要に応じて MMF の投与を継続した。

(b) PK の結果

MMF の活性代謝物である MPA の C_{max} 及び AUC_{0-12} は，MMF 単独投与時と比較して，MMF 1 g BID とボクロスポリン 23.7 mg BID を併用時にはそれぞれ 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 については，ボクロスポリンの併用により C_{max} が 1.12 倍，AUC_{0-12} が 1.27 倍に増加した（表 2.7.2.2.3-6 参照）。

表 2.7.2.2.3-6　MMF 1 g BID 単独投与又はボクロスポリン 23.7 mg BID と併用投与時の MPA 及び MPAG の PK パラメータ

	Mean±SD; T_{max}: Median (range)			
Parameter	MMF 1 g BID + Voclosporin 23.7 mg BID (Test)	MMF 1 g BID Alone (Reference)	Ratio[a] (Test/Reference)	90% CI
N	24	25		
MPA				
T_{max} (h)	0.63 (0.25-1.75)	0.50 (0.00-2.00)	-	-
C_{max} (µg/mL)	15.8±7.90	16.5±8.87	0.94	0.77-1.16
AUC_{0-12} (µg.h/mL)	40.8±10.6	39.1±17.8	1.09	0.94-1.26
MPAG				
T_{max} (h)	1.50 (0.50-3.00)	1.50 (0.25-5.00)	-	-
C_{max} (µg/mL)	71.4±20.6	65.0±22.9	1.12	0.98-1.28
AUC_{0-12} (µg.h/mL)	532±117	444±205	1.27	1.07-1.49

[a] 幾何最小二乗平均比に基づく。

MMF＝ミコフェノール酸モフェチル，MPA＝ミコフェノール酸，MPAG＝ミコフェノール酸グルクロン酸抱合体

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 6～Table 9＞

(4) シンバスタチンとの DDI 試験（AUR-VCS-2021-02）

(a) 試験デザイン

本試験は，シンバスタチン及びその活性代謝物で OATP1B1/3 基質であるシンバスタチン酸の PK に対するボクロスポリンの影響を検討するための単施設，非盲検，第 I 相試験である。試験には，18 歳から 55 歳までの健康な男女被験者 24 例が組入れられた（資料番号 5.3.3.4-07 参照）。

全例にシンバスタチン 40 mg を Day 1 及び Day 8 に単回経口投与した。ボクロスポリンを 23.7 mg BID で 7 日間（Day 2～8）反復経口投与し，Day 8 の夕方に最終投与を行った。

(b) PK の結果

シンバスタチン 40 mg にボクロスポリンを 23.7 mg BID で投与した場合，シンバスタチン単独投与に比べ，BCRP 基質であるシンバスタチンの C_{max} は 1.60 倍に増加し，$AUC_{0\text{-}inf}$ 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。代謝物であるシンバスタチン酸の曝露量はボクロスポリン併用下で C_{max} が 3.10 倍に，$AUC_{0\text{-}inf}$ が 1.84 倍に増加した（表 2.7.2.2.3-7 参照）。

表 2.7.2.2.3-7　ボクロスポリン 23.7 mg BID を非併用下又は併用下における シンバスタチン及びシンバスタチン酸の PK パラメータ

	Mean±SD; T_{max}: Median (range)			
Parameter	Simvastatin 40 mg + Voclosporin 23.7 mg BID (Test)	Simvastatin 40 mg Alone (Reference)	Ratio[a] (Test/Reference)	90% CI
N	24	24		
Simvastatin				
T_{max} (h)	1.00 (0.50 - 4.00)	1.50 (0.52 - 8.00)		
C_{max} (ng/mL)	19.0 (12.0)	11.8 (7.45)	1.60	1.38 - 1.84
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL)	54.4 (30.3)	59.4 (37.5)	0.94	0.82 - 1.07
Simvastatin acid				
T_{max} (h)	2.57 (1.97 - 6.00)	4.00 (2.50 - 12.00)		
C_{max} (ng/mL)	6.55 (5.77)	1.84 (1.02)	3.10	2.58 - 3.73
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng h/mL)	44.2 (31.1)	23.1 (11.5)	1.84	1.53 - 2.20

[a] 幾何最小二乗平均比に基づく。

＜資料番号 5.3.3.4-07：Table 5～Table 8＞

2.7.2.2.4　PD 試験

2.7.2.2.4.1　QT/QTc 評価並行群間比較単回投与試験（ISA03-11 試験）

(1) 試験デザイン

本試験は，単施設，無作為化，モキシフロキサシン及びプラセボ対照，二重盲検，単回投与

試験であった。被験者 240 例を組入れ，ボクロスポリン 0.5，1.5，3.0，又は 4.5 mg/kg（リンゴジュースで希釈した 50 mg/mL の経口液剤として），モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボのいずれかの単回経口投与群に無作為に割当てた（各 40 例）。すべての被験者が試験を完了した。投与群間で年齢と性別に関してバランスが取れていた（資料番号 5.3.4.1-01 参照）。

投与前及び投与後 24 時間までの所定時間に，1 分間隔で ECG を 3 回測定した。ベースラインとして，Day −1 に測定時間を一致させた ECG を 3 回測定した。ECG の主要測定項目は QTcI であった。ボクロスポリンの *trans* 異性体を測定するため，投与前及び投与後 24 時間までの所定時間に採血した。

(2) PK の結果

ボクロスポリンの *trans* 異性体は，単回投与後のすべての用量でボクロスポリンの C_{max} 及び AUC の 90%～95%超を占めた。したがって，*trans* 異性体の PK は総ボクロスポリンの PK を反映していると考えられる。

平均 $AUC_{0\text{-}12}$ は投与量の増加に伴って増加した。用量で標準化した AUC が用量増加に伴ってわずかに増加する傾向が認められた。全体として，1 対 1 の直線関係の用量と曝露量の関係は認められなかったが，曝露量は用量増加に伴って増加し，直線関係は平均 1 対 1.5 であった。用量と曝露の関係は常に 1 対 2 未満であった。したがって，用量比例性は認められなかったものの，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であった。

すべての用量における T_{max} の中央値は 2.0 時間以下であり，経口投与後にボクロスポリンは速やかに吸収されることが示された。投与後 24 時間までの採血期間で算出した $t_{1/2}$ は一定で，7.4～7.8 時間であった。$t_{1/2}$ は用量に依存しないと考えられる。

(3) PD の結果

ボクロスポリン 0.5 mg/kg では，QTcI 間隔，PR 間隔，及び QRS 間隔にプラセボとの差は認められなかった。心拍数に 3 bpm のわずかな変化が認められた。検討した用量範囲にわたって，心室再分極（QTcI 間隔）に対するボクロスポリンの線形の用量−効果関係が認められた。

ボクロスポリン 4.5 mg/kg（LN 治療用量の約 12 倍）では，心室再分極及び心拍数への影響が認められた。ベースライン及びプラセボで補正した心拍数変化は 8 bpm であった。QTcI 間隔については，time-average 変化量は+13 msec，最大効果は+20 msec であった。Time-matched の手法を用いても，結果は同様であった。

時間を一致させた（time-matched）データから，ボクロスポリンの用量反応−QTcI 効果の発現は，単回投与 1.5 時間後に始まり，6 時間後にピークに達することが示唆された（図 2.7.2.2.4-1 参照）。ボクロスポリン 4.5 mg/kg では，投与後 10～12 時間に 10 msec（プラセボ補正値）を超える延長が認められた。0.5 mg/kg でのプラセボ補正した効果の最大値は常に 5 msec 未満であり，1.5 mg/kg では+15 msec であった。しかし，プラセボ群では QTcI 間隔の日内変動が完全に制御されておらず（変化量は−11 msec），陽性対照群ではプラセボで補正した QTcI の平均変化量が通常の 5～10 msec の範囲の上限である+10 msec であった。また，QTcF について，ボクロスポリン 0.5，1.5，3.0，及び 4.5 mg/kg 投与後の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の最大値はそれぞれ 6.4，14.9，25.7，及び 34.6 msec であり，片側 95% CI

の上限はそれぞれ 11.6，20.1，30.9，及び 39.8 msec であった［Cardiac Repolarization Report（資料番号 5.3.5.3-03 参照）］。

以上のことから，time-averaged QTcI の結果では，LN 患者で予定されている臨床用量［体重 64 kg（AURORA 1 試験で実薬治療を受けている被験者の体重の中央値）に基づく 0.37 mg/kg の用量］では，QTcI のベースラインからの変化量は 5 msec 未満になると考えられる（0.5 mg/kg で観察された最大値は+2 msec）。1.5 mg/kg の用量では，QTcI に対する平均効果は+6 msec であった。プラセボで補正した QTcF についてはボクロスポリンのすべての用量で片側 95% CI の上限が 10 msec を超える変化が認められた。

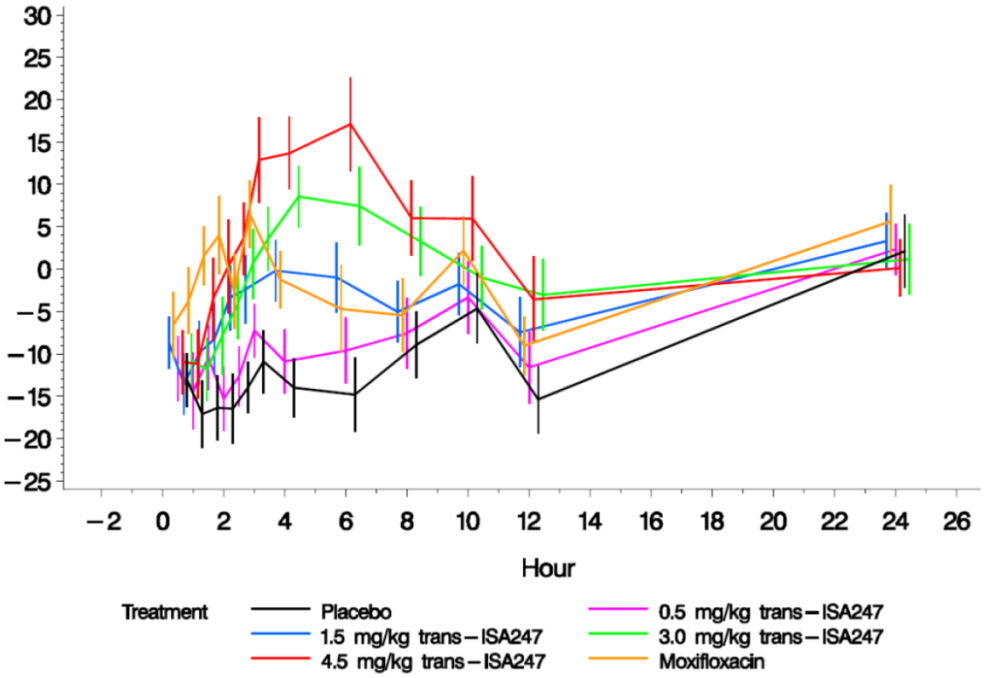


図 2.7.2.2.4-1　ボクロスポリン 0.5，1.5，3.0，又は 4.5 mg/kg，プラセボ（陰性対照），若しくはモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を単回投与したときの時間を一致させた QTcI 間隔（msec）の平均変化量（95% CI）の経時的変化

QTcI = 被験者ごとの補正係数を用い心拍数により補正した QT 間隔，trans-ISA247 = ボクロスリン
＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 1＞

2.7.2.2.4.2　QT/QTc 評価クロスオーバー反復投与試験（ISA05-03 試験）

(1)　試験デザイン

本試験は，健康被験者 60 例（男性 40 例，女性 20 例）を対象に，ボクロスポリンの反復投与が QTc 間隔に及ぼす影響を検討するための，無作為化，4 期クロスオーバー，モキシフロキサシン及びプラセボ対照，二重盲検試験であった。被験者 20 例が，1 例に報告された結核によるコホート全体へのリスクのために試験を中止した。残り 40 例の被験者にボクロスポリン 0.3，0.5，及び 1.5 mg/kg 並びにプラセボを BID で 6 日間（Day 1～6）反復投与し，第 1 期から第 4 期の Day 7 の朝に 1 回投与した。第 5 期にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与した。各投与

期の間には少なくとも 10 日間の休薬期間を設けた。本試験の実薬群及びプラセボ群は盲検化されたが，モキシフロキサシン単回投与による実薬対照群は非盲検であった（資料番号 5.3.4.1-02 参照）。

単回投与 QT/QTc 評価試験（ISA03-11 試験）が既に実施されているため，Day 1 の PK は 10 例の部分集団で評価し，Day 7 の PK をそれぞれの用量について 36～37 例の被験者で評価した。0.3 mg/kg については 1 例が中止基準への該当により，1 例が AE により，1 例が個人的な理由により投与中止，0.5 mg/kg については 1 例が中止基準への該当により，2 例が AE により，1例が個人的な理由により投与中止，1.5 mg/kg については 2 例が中止基準への該当により，1例が AE により投与中止となった。ボクロスポリン及び代謝物を測定するための PK 用血液検体を，第 1 期の Day 1 及び第 1～4 期の Day 7 に 12 時間間隔で採取した。

QTc 間隔を評価するためのすべての ECG は，ホルターECG を用いて 3 回記録した。これらの 3 回の記録の測定値を平均して，各時点での心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QTcI 間隔，QTcB，及び QTcF などの最終値を算出した。ベースライン値は，各投与期の Day 1 の投与前 45 及び 30 分に抽出した 6 回の ECG 測定から得られた個々の値の平均に基づいて特定した。主要評価項目は，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）とした。

(2)　PK の結果

全般的に，ボクロスポリンの曝露量は用量増加に伴って増加する傾向が認められたが，用量増加に伴いその幅は大きくなった。用量を増加すると $AUC_{0\text{-}12}$ は直線的に増加するが，直線関係は 1 対 1 より大きく，用量と曝露量の関係は平均 1 対 1.5 であった。T_{max} は投与 1～2 時間後以内に認められ，速やかな吸収が示唆された。

(3)　PD の結果

QTcF の評価は Cardiac Repolarization Report（資料番号 5.3.5.3-03 参照）に記載されている。ボクロスポリンを BID で反復投与しても，プラセボと比較して QTcF の平均変化量に大きな差は認められなかった（図 2.7.2.2.4-2 参照）。ΔΔQTcF の片側 95% CI の上限は，各用量群のすべての測定時点で 10 msec 未満であった。本試験の分析感度は，モキシフロキサシンの結果より確認した。ΔΔQTcF の最大値は 1.5 時間後で 22.7 msec であり，片側 95% CI の下限は 17.5 msec であった。

ボクロスポリン 1.5 mg/kg BID での反復経口投与では，ICH E14 の QTc 延長作用陽性の基準に合致するような QTc 延長は認められなかった。ボクロスポリン 1.5 mg/kg BID 投与 4 時間後にわずかな QTc 延長が認められ，ΔΔQTcF は 2.8 msec で，片側 95% CI の上限は 6.9 msec であった。ボクロスポリン 0.3 及び 0.5 mg/kg BID（LN の治療用量範囲）で投与したときの ΔΔQTcF の最大値はそれぞれ 0.8 及び 2.4 msec であり，片側 95% CI の上限はそれぞれ 4.7 及び 6.2 msec であった。

以上より，プラセボと比較して，ボクロスポリンの反復投与後では 1.5 mg/kg BID（治療用量を超える用量），0.3 又は 0.5 mg/kg BID（LN 治療用量範囲）で QTcF 間隔を延長しなかった。

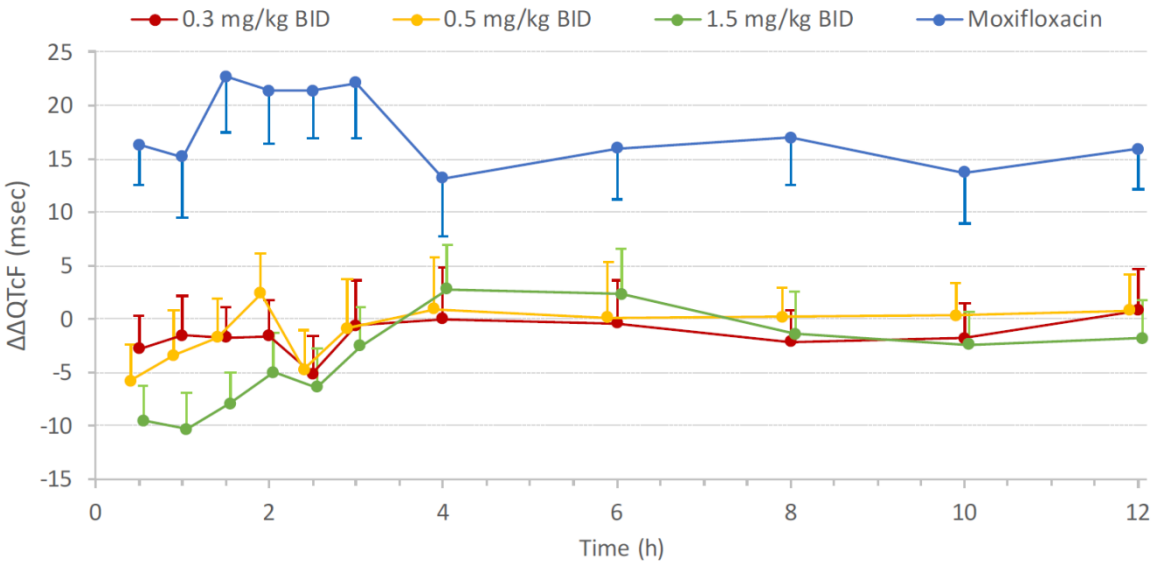


図 2.7.2.2.4-2　　ボクロスポリン 0.3，0.5，及び 1.5 mg/kg 反復投与後並びにモキシフロキサシン 400 mg 単回投与後のプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量（片側 95% CI）

ベースラインは，各期の Day −1 に得られた値と定義した。ボクロスポリン BID 投与後 Day 7 における ΔΔQTcF を示した。モキシフロキサシン（陽性対象）では単回投与後 Day 1 における ΔΔQTcF を示した。
ΔΔQTcF = QTcF（Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔）のベースラインからの変化量のプラセボとの差
＜資料番号 5.3.5.3-03：Appendix Table XVI.1＞

2.7.2.3　全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1　異性体相互変換

ボクロスポリンは，*trans* 異性体と *cis* 異性体の 2 つの幾何異性体から構成される。ボクロスポリン原薬には *trans* 異性体が多く存在する（90%～95%が *trans* 異性体）。*In vitro* 及び *in vivo* での評価では，*trans* 異性体と *cis* 異性体間の相互変換は認められなかった（2.7.1.1.1 参照）。

初期の臨床試験では，異性体に特異的な生体試料分析法を用いた（2.7.1 参照）。そのため，*trans* 異性体と *cis* 異性体の濃度の総和に基づいてボクロスポリンの PK 評価を行った。しかし，食事の影響評価試験（ISA04-02 試験），単回漸増投与試験（ISA03-10 試験），及び単回投与 QT/QTc 評価試験（ISA03-11 試験）では，*trans* 異性体濃度のみに基づいて PK を評価した。*In vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても，*trans* 異性体から *cis* 異性体への変換は認められず（ISA03-08 試験，ISA09-11 試験），ボクロスポリンの曝露量に対する *cis* 異性体の相対的寄与は小さいことから，ボクロスポリンを経口投与したときの *trans* 異性体の PK は，総ボクロスポリンの PK を反映していると考えられる。

2.7.2.3.2　吸収

ボクロスポリンの原薬は溶解度が低い（2.7.1.1.1 参照）。ボクロスポリンの経口吸収は比較的速やかであり，ボクロスポリンを 23.7 mg BID で投与した被験者では，空腹時投与での T_{max} の中央値は約 1.5 時間（範囲：1.00～2.50 時間）であった（表 2.7.2.5-2 参照，AUR-VCS-2021-02 試

験）。

開発段階の製剤を用いて食事の影響を検討した試験では，ボクロスポリンの PK に対する食事の影響が示された（2.7.1.3.2 参照）。1.5 mg/kg の経口液剤と高脂肪食を併用したとき，ボクロスポリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 53%及び 25%減少した。低脂肪食では，ボクロスポリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 29%及び 15%減少した。また，高脂肪食では T_{max} が遅延した。

最終製剤を用いて食事の影響を検討した試験では，7.9 mg ソフトゲルカプセルを高脂肪食と併用したとき，ボクロスポリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 9%の減少及び約 14%増加であり，ボクロスポリンの薬物動態に対する食事の影響は小さいと考えられた。（2.7.1.3.2 参照）。

2.7.2.3.3　分布

ボクロスポリンは血球に移行した。*In vitro* では，ヒト新鮮血に 3 濃度のボクロスポリン（最終濃度：10，300，及び 600 ng/mL）を添加し，4°C 又は 22°C で 4 時間平衡化した。平衡化後，全血試料は直ちに，又はさらに 37°C で 30 又は 60 分間インキュベーションして血漿を分離した。全血及び血漿試料中のボクロスポリン濃度を測定した結果，血球へ分布が認められた。また，全血と血漿間の分配には温度依存性が認められた。そのため，全血がボクロスポリンを測定するのに適したマトリックスであることが確認された（2.6.4.4.2 参照，ISA09-26 試験）。

また，^{14}C-ボクロスポリンを健康被験者に投与したマスバランス試験（LX211-05 試験）で得られた全血及び血漿中放射能濃度を用いて，血球移行性を間接的に検討した。総放射能の平均血液/血漿 $AUC_{0\text{-}t}$ 比は約 3:1 であり，ボクロスポリン及びその代謝物が血球に分布すると考えられる。

^{14}C-ボクロスポリンのヒト血漿タンパク結合率は，*in vitro* 平衡透析法で 96.97%であった。50～800 ng/mL の濃度範囲でタンパク結合率は同程度であったことから，ボクロスポリンのタンパク結合に飽和は認められなかった。ボクロスポリンの代謝物 IM9 の *in vitro* 血漿タンパク結合率は 61.3%～72.4%と中程度の結合率を示した。

2-コンパートメントモデルを用いた母集団 PK 解析（資料番号 5.3.3.5-01 参照）の結果，見かけの中央コンパートメントの分布容積（VC/F）は 34.4 L，見かけの末梢コンパートメントの分布容積（VP/F）は 2120 L であり，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，このうち約 80%が投与後 12 時間以内に移行した。

ボクロスポリンの母体全血に対する乳汁の曝露量比は 0.42～0.95 の範囲であった。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 RID は，それぞれ母親の体重で補正した用量の 0.688%又は 0.917%であった。また，RID の最高値は，1.41%であった。

2.7.2.3.4　代謝

ボクロスポリンは主に CYP3A4 による代謝で酸化代謝物を生成して消失する。ボクロスポリンの *in vivo* 及び *in vitro* における推定代謝経路を図 2.7.2.2.1-4 に示す。ボクロスポリンの推定代謝

経路は 2 つのセグメントに分けられる（2.6.5.11 参照，ISA09-10 試験）。

1 つ目は，CYP450 による IM1 残基以外のアミノ酸の酸化であり，定量可能な代謝物 IM9，IM4，及び IM4n が生成する。IM9 は 9 番目のアミノ酸残基に水酸基が付加し，IM4n は 4 番目のアミノ酸残基における酸化的脱アルキル化により N-メチル基が脱離し（図 2.7.2.3.4-1 参照），IM4n9 は 4 番目のアミノ酸残基において N-メチル基が脱離し，9 番目のアミノ酸残基に水酸基が付加する。

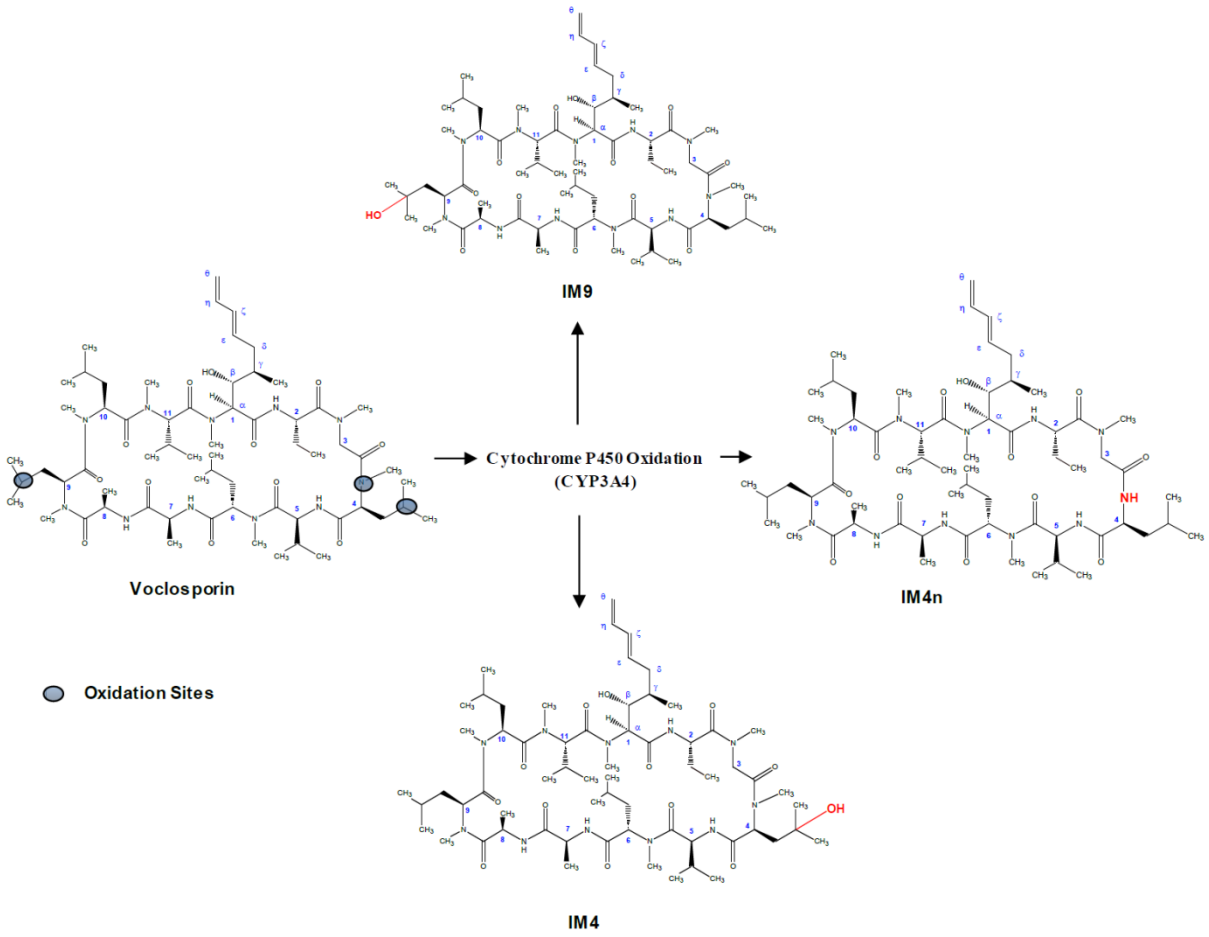


図 2.7.2.3.4-1　　ボクロスポリンの IM1 残基部位以外の代謝

＜資料番号 4.2.2.4-14：2.3.1＞

2 つ目は，CYP450 による IM1 残基部位の酸化であり，定量可能な代謝物 IM1-Diol-1，IM1c (R)，及び IM1w を生成する（図 2.7.2.3.4-2 参照）。その他の代謝物［すなわち，IM1-Diol-2，IM1-Diol-3，IM1c (S)，IM1a，及び IM1w-dk（IM1-Diol-4 として定量後 Diol 体を有しないことが判明し IM1w-dk として同定）］が *in vivo* で認められているが，濃度が低すぎて定量できなかった。IM1-Diol-2 及び IM1-Diol-3 は *cis* 異性体（ボクロスポリンには 10%未満しか含まれない）からのみ生成するのに対し，*trans* 異性体では IM1-Diol-1 が優先的に生成する。

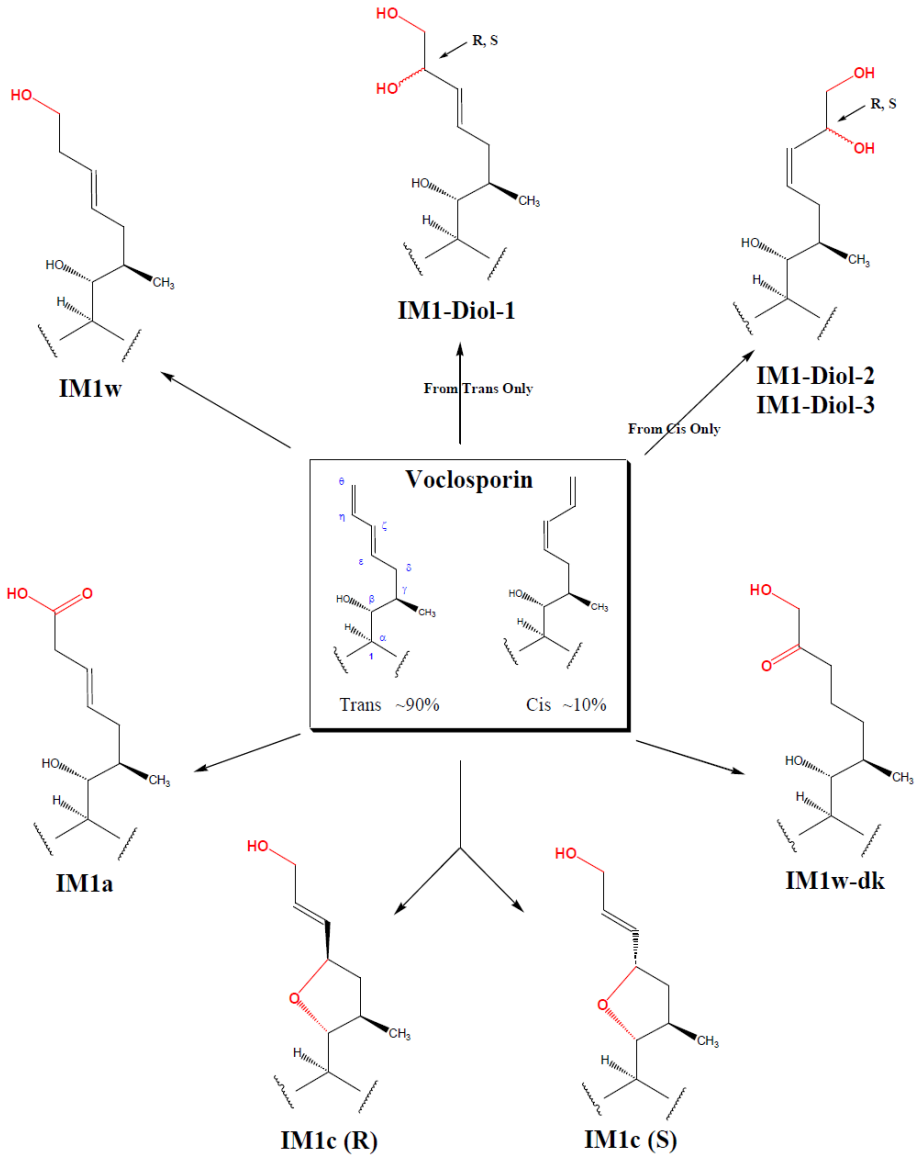


図 2.7.2.3.4-2　　ボクロスポリンの IM1 残基部位の代謝

IM1a = IM1 残基のカルボン酸，IM1c = IM1 残基の環化，IM1-diols = IM1 残基のエポキシドのジオールへの変換，IM1w = IM1 残基への水（+ 18 amu）の付加，IM1w-dk = IM1 残基への水の付加とジヒドロケト基の生成
＜資料番号 4.2.2.4-14：2.3.2＞

2.7.2.3.5　　消失

(1)　$t_{1/2}$

ボクロスポリンの全血中濃度は，経口投与すると二相性の消失を示した。健康被験者におけるボクロスポリンの全血中 $t_{1/2}$ の平均値及び範囲を表 2.7.2.3.5-1 に示す。反復投与したときの平均 $t_{1/2}$ は，用量にかかわらず 24.9～36.5 時間であった。

単回投与時の $t_{1/2}$ は変動が大きく，6.9～58.2 時間の範囲であった。最終相の $t_{1/2}$ は，試験で用いた検体採取期間及び定量限界に依存するため，投与後 12 又は 24 時間までの検体採取期間で $t_{1/2}$ が算出された試験は評価から除外した［ISA03-10 試験（0.25 及び 0.5 mg/kg），ISA03-11 試

験，ISA05-03 試験］。検体採取期間を延長した試験を比較すると，$t_{1/2}$ は検体採取期間の延長とともに徐々に延長し，検体採取期間に依存して変化することが示唆された。マスバランス試験（LX211-05 試験）では，全血中濃度データに基づくボクロスポリンの $t_{1/2}$ は 58.2 時間であった。LLOQ が 0.100 ng/mL（他の試験で用いられた測定法と比較して LLOQ が 10～20 倍低い）であるため，投与後 168 時間まで全血中濃度を測定することができた。

母集団 PK パラメータの推定値では，ボクロスポリンの $t_{1/2}$ は 36.2 時間であった（資料番号 5.3.3.5-01 参照）。

表 2.7.2.3.5-1　健康被験者にボクロスポリンを単回及び反復投与したときの消失パラメータの平均値（± SD）

Study	Dose (mg/kg)	N	$t_{1/2}$[a] (h)	Sampling Interval (h)
Single Dose				
ISA03-10	1.5	8	16.4±3.3	0-48
	1.5 (repeat)	8	12.8±1.3	0-48
	3.0	8	17.4±2.8	0-72
	4.5	8	18.1±2.1	0-72
ISA03-12	0.25	9	6.9±1.7	0-48
	0.5	9	8.5±2.6	0-48
	1.0	8	11.9±1.9	0-48
	1.5	9	12.5±2.1	0-48
ISA04-01[b]	1.3	13	20.1±2.88	0-72
ISA04-02	1.5	15	22.7±6.33	0-72
ISA07-09	0.4	6	9.0±1.7	0-48
LX211-05[b]	0.9	6	58.2±11.8	0-168
Multiple Dose (BID)				
ISA03-12	0.25	8	30.1±10.0	0-72
	0.5	9	33.2±14.2	0-72
	1.0	8	31.3±7.7	0-72
	1.5	7	36.5±7.9	0-72
AUR-VCS-2015-J01	0.25	8	27.1±4.27	0-72
	0.5	7	29.6±4.58	0-72
	1.0	8	29.9±4.00	0-72
	1.5	7	30.6±3.81	0-72
ISA07-09	0.4	6	24.9±3.7	0-48

[a] 0～12 時間又は 0～24 時間の採血に基づく $t_{1/2}$ 推定値は，本表から除外した。

[b] 平均体重に基づいて mg/kg に変換した投与量（mg）

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.7.1.2:1，16.2.6.1，資料番号 5.3.3.1-02：6.1.13 Analysis Reports Table 3.2.1-1，Appendix 1，資料番号 5.3.1.2-01：14.2 Table 4，Table 8，資料番号 5.3.1.1-01：11.4.2.1，資料番号 5.3.3.3-03：16.5 Additional PK and Calcineurin Report Table 1，16.5 PK and Statistical Analyses Report 8.4，資料番号 5.3.3.1-03：Table 14.2.1.1.4，Table 14.2.2.1.4，資料番号 5.3.3.3-01：Table 11，9.5.1.2＞

異なる消失相における検体採取の影響を最小限に抑えるため，単回及び反復漸増投与試験における消失は，投与後 48 時間までの薬物濃度を用いて検討した結果，$t_{1/2(16\sim48h)}$は Day 1 から Day 13 にかけて増加した。しかし，用量を増量しても，定常状態における $t_{1/2(16\sim48h)}$又は $t_{1/2}$ に

用量依存的な変化は認められず，一般的な線形 PK を支持する結果であった。

(2) 排泄

ボクロスポリンの主要排泄経路は糞中であり，^{14}C-ボクロスポリンの投与量の約 92.7%が糞中に回収された。ボクロスポリンは，主に酸化代謝物として排泄され，投与量の約 5%がボクロスポリンの未変化体として排泄された。^{14}C-ボクロスポリンの投与量の 2.11%のみが尿中に排泄され，腎クリアランスはごくわずかであった（LX211-05 試験）。

ISA07-09 試験では，健康被験者にボクロスポリンを 0.4 mg/kg で投与したときのボクロスポリンの腎排泄量を推定した。投与後 24 時間までのボクロスポリンの累積尿中排泄量は少なく，単回投与で 0.06～0.08 mg，反復投与で 0.1～0.15 mg であり，投与量の 0.1%未満であった。

2.7.2.3.6 用量比例性

健康被験者を対象に，ボクロスポリンを 0.25～4.5 mg/kg で単回投与及び 0.25～1.5 mg/kg BID で反復投与して，ボクロスポリンの用量比例性を評価した。また，LN 患者集団でのボクロスポリンの PK における用量比例的な曝露の増加が認められるかを探索的に検討した。健康被験者では，検討した用量範囲（0.25～1.5 mg/kg BID）の下限側において用量と曝露量の間に線形性からの逸脱が認められたが，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であり，PK への影響は軽微であった。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。

(1) 単回投与：健康被験者に 0.25～4.5 mg/kg

ボクロスポリンの線形性及び用量比例性を ISA03-11 試験で検討し，ボクロスポリン 0.5，1.5，3.0，又は 4.5 mg/kg を用量ごとに約 40 例に単回投与した。検討した用量範囲では，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は用量の増加に伴って直線的に増加した。しかし，曝露量を検討した最低用量である 0.5 mg/kg と比較したとき，各用量での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の増加は平均して用量比を上回っていた（1.5 倍，図 2.7.2.3.6-1 参照）。0.25～4.5 mg/kg の用量範囲を評価した単回漸増投与試験 ISA03-10 試験においても，同様の結果が認められた。

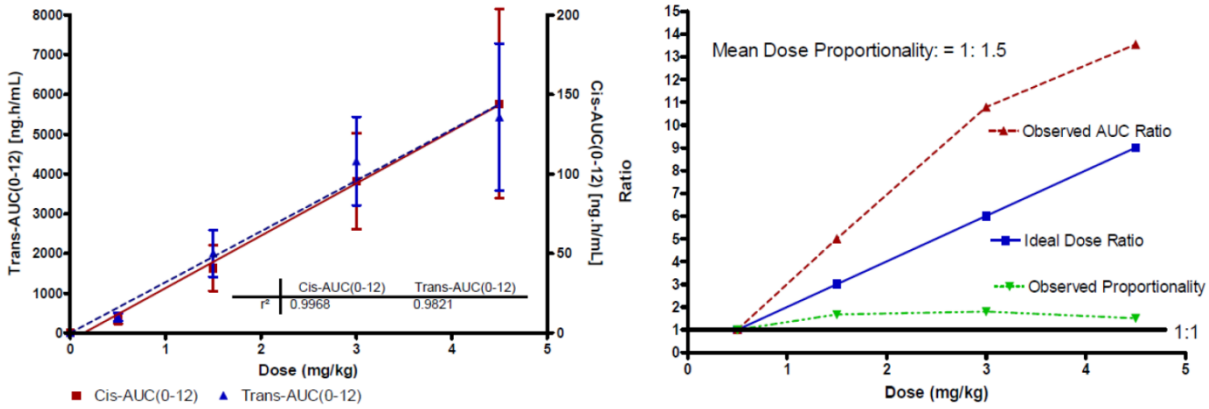


図 2.7.2.3.6-1　　ボクロスポリンを 0.5～4.5 mg/kg で単回投与したときの線形性及び用量比例性

ボクロスポリンは，*trans*（E）異性体と *cis*（Z）異性体の 2 つの幾何異性体で構成される。ボクロスポリンには *trans* 異性体が多く含まれる（90%～95%が *trans* 異性体）。したがって，*trans* 異性体で認められた所見は，総ボクロスポリンを反映すると考えられる。
直線性の評価（左図）では，平均値と SD で示した。
＜資料番号 5.3.4.1-01：Research Report Figure 3.2.1.3，Figure 3.2.1.5＞

(2)　単回及び反復投与：健康被験者に 0.25～1.5 mg/kg BID

単回及び反復用量漸増投与試験（ISA03-12 試験）において，ボクロスポリンを 1.5 mg/kg で単回投与，1.0 及び 1.5 mg/kg BID で反復投与したときの用量補正した $AUC_{0\text{-}inf}$ は，0.25 mg/kg で単回又は反復投与したときと比較して有意に異なっていた（ANOVA；$p < 0.05$）。用量補正した C_{max} についても同様の結果が得られた。しかし，用量範囲全体で C_{max} 及び AUC は用量増加に伴って増加した。

AUR-VCS-2015-J01 試験でも同様の結果が得られた。0.25 mg/kg と 1.5 mg/kg を比較したとき，単回及び BID で反復投与後の C_{max} 及び AUC は用量比に対して 1.5～2.0 倍増加した。しかし，0.25 mg/kg と 0.5 mg/kg を比較したとき，用量比に対して 1.4 倍以下の増加であった。

QT/QTc 評価試験である ISA05-03 試験でも同様の結果が認められた。クロスオーバーデザインで健康被験者に 0.3，0.5，及び 1.5 mg/kg BID で 7 日間反復投与したとき，単回及び反復投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の 0.3 mg/kg に対する比例定数はいずれも 1.3～1.5 であった。

健康被験者を対象とした種々の試験において，用量比を上回る曝露量の増加が認められたが，T_{max} 又は $t_{1/2}$ は変化しなかった。

(3)　LN 患者

健康被験者では検討した用量範囲（0.25～1.5 mg/kg BID）の下限側で線形性からの逸脱が認められたことから，LN 患者において検討した用量範囲（23.7～39.5 mg BID）で，ボクロスポリンの PK における用量比例的な曝露の増加が認められるかを探索的に検討した。AURA-LV 試験で検討した 23.7～39.5 mg BID の用量範囲で用量補正した特定の時点の血中濃度の中央値に大きな違いは認められなかった（資料番号 5.3.3.5-01，Figure 5 参照）。

LN 患者を対象とした母集団 PK の基本モデルに基づき，試験別及び用量群（23.7 又は

39.5 mg BID）別の CL/F 及び VC/F に対する個体間変動を検討した。AURA-LV 試験では，39.5 mg BID 群で CL/F がわずかに低かった。そこで，バイオアベイラビリティ又は CL/F に対する用量の影響が有意であるかを評価した。この評価では，用量を 5 群比較（39.5，31.6，23.7，15.8，及び 15.8 mg 未満），及び 2 群比較（39.5 mg と他の用量）した場合で，用量の影響を検討した。検討した用量範囲内では，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，ボクロスポリンの PK は線形モデルで記述されることが確認できた（資料番号 5.3.3.5-01 参照）。

2.7.2.3.7　　累積性

ボクロスポリンを反復投与したときの投与前の C_{trough} を評価した結果，6 日間 BID 投与後に定常状態に到達すると考えられる（ISA03-12 試験，AUR-VCS-2015-J01 試験）（図 2.7.2.3.7-1 参照）。この累積性は，$t_{1/2}$ が約 30 時間であることと一致する。

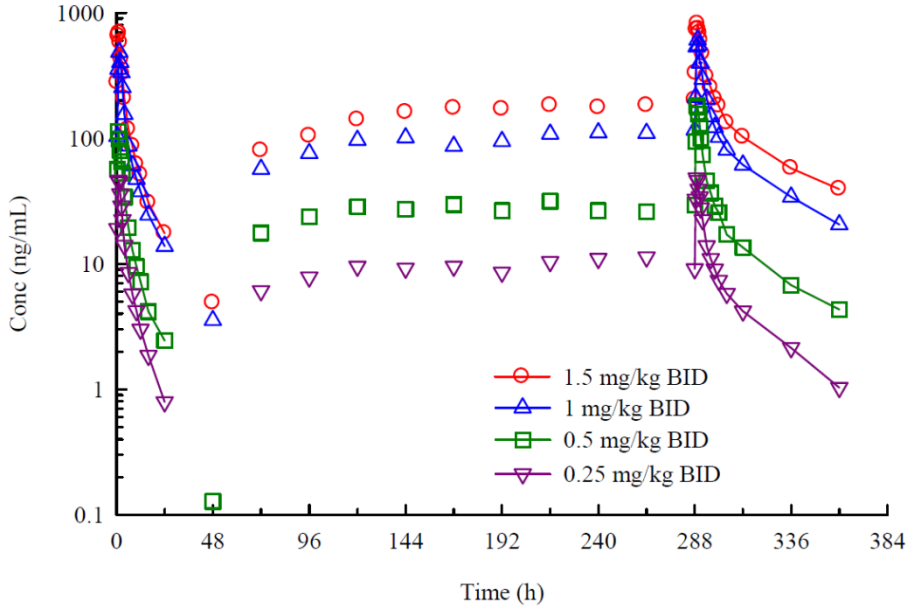


図 2.7.2.3.7-1　　健康被験者に単回及び反復投与したときのボクロスポリンの平均全血中濃度推移

Day 1 の朝に単回投与後，Day 3～12 までの 10 日間反復投与（BID）し，Day 13 の朝に単回投与した。
＜資料番号 5.3.3.1-02：16.1.13 Appendix 1＞

ボクロスポリンの平均 $AUC_{0\text{-}12}$ は，単回投与と比較して BID 投与で約 2 倍となった（表 2.7.2.3.7-1 参照）。7～10 日間 BID 投与したときの累積係数（単回投与時の $AUC_{0\text{-}12}$ に対する定常状態における $AUC_{0\text{-}12}$ の比として定義）は，用量（0.25～1.5 mg/kg）に依存せず，1.3～2.2 であった。

表 2.7.2.3.7-1　　BID 反復投与したときのボクロスポリンの累積性

Study	Dose (mg/kg)	Days of BID dosing	Comparison	N	Mean±SD
ISA03-12	0.25	10	AUC_{0-12} day 13/AUC_{0-12} day 1	8	1.3±0.5
	0.5	10		9	2.2±0.7
	1.0	10		8	1.7±0.3
	1.5	10		7	1.8±0.6
ISA05-03	0.3	6	AUC_{0-12} day 7/AUC_{0-12} day 1[a]	10	1.43
	0.5	6		10	1.65
	1.5	6		10	1.87
ISA07-09	0.4	7	AUC_{0-12} day 10/AUC_{0-12} day 1[a]	6	1.66

[a] 平均値を基に算出した比

＜資料番号 5.3.3.1-02：9.1，Table 3.2.1-1，Table 3.2.2-1，資料番号 5.3.3.3-03：9.1.1，16.5 PK and Statistical Analyses Report 8.6，資料番号 5.3.4.1-02：9.4.1，PKPD Appendix Table 4.1.1，Table 4.1.2，ANNEX 2＞

2.7.2.3.8　　個体間及び個体内変動

ボクロスポリンを 0.5～4.5 mg/kg の用量で単回経口投与したとき（ISA03-11 試験，用量ごとに N = 40），C_{max} 及び AUC_{0-inf} の個体間変動（%CV）は，それぞれ約 25%～27%及び 26%～40%であった。ボクロスポリンを 0.25～1.5 mg/kg BID で反復経口投与したとき（ISA03-12 試験，ISA05-03 試験），C_{max} 及び AUC_{0-12} の%CV はそれぞれ約 21%～53%及び 34%～48%であった。LN 患者に 23.7 mg BID で反復投与した AUR-VCS-20[redacted]-01 試験でも，PK パラメータに同様の個体間変動が認められた。

第 II 相及び第 III 相試験においてスパースサンプリングで得たデータに基づく母集団 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（資料番号 5.3.3.5-01 参照）。認められた変動は，CYP3A4 基質の PK における個体間変動と一致している [1,2]。

同一試験において，個体内変動は C_{max} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ約 16%及び 14%と推定され，個体間変動は C_{max} 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ約 18%～29%及び 27%～34%であった。個体間変動が個体内変動に比べて大きかった（ISA04-01 試験）。

2.7.2.3.9　　内因性要因（特定の患者集団を対象とした試験）

2.7.2.3.9.1　　年齢

第 II 相及び第 III 相試験のデータ（ベースラインの年齢：18～66 歳）を用いた母集団 PK 解析において，ボクロスポリンの PK に及ぼす年齢の影響を検討した（資料番号 5.3.3.5-01 参照）。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，この年齢範囲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。

2.7.2.3.9.2　　性別

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_{0-12} 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（図 2.7.2.3.14-2 参照）。AUC_{0-12} 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。

2.7.2.3.9.3　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（資料番号 5.3.3.5-01 参照）。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（混合型を含む），43.0%がアジア人（インド亜大陸 13.5%，アジアその他 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のバイオアベイラビリティの比較から，アジア人は有意な共変量であったことから，最終モデルに組込んだ。LN を有するアジア人被験者の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%高い（95% CI：11% - 41%）と推定された。個々の AUC_{0-12} からブートストラップ法で 1 万回復元抽出を繰り返した結果，アジア人被験者の曝露量は非アジア人被験者と比較して 22%高い［AUC_{0-12} 中央値の比（90% CI）；1.22（1.14 - 1.30）］と考えられる（図 2.7.2.3.14-2 参照）。この AUC_{0-12} 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_{0-12} 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 2.7.2.3.14-2 参照）。黒人被験者はプールされた母集団の 9.3%であり，潜在的な影響を予測する検出力は低かった。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。

また，日本人健康被験者を対象とした AUR-VCS-2015-J01 試験を実施したことにより，非日本人健康被験者を対象とした試験（ISA03-12 試験）との比較が可能となった。日本人試験の試験デザインは，ISA03-12 試験で用いられた反復漸増投与デザイン及び被験者選択基準に基づいていた。

Day 1 及び Day 13 の平均 C_{max} は，0.25 及び 0.50 mg/kg 群では日本人と非日本人で同程度であったが，1.0 及び 1.5 mg/kg 群では日本人と比較して非日本人で約 1.5 倍高かった。Day 13 の平均 AUC_{0-inf} は，0.25 及び 0.5 mg/kg 群では日本人と非日本人で同程度であったが，1.0 及び 1.5 mg/kg 群では日本人と比較して非日本人で約 1.5 倍高かった。

T_{max} の中央値は，すべての用量群で非日本人と比較して日本人で 0.5 時間遅延したが，これは投与製剤の違いによるもの（非日本人の試験は経口液剤，日本人の試験はカプセル剤）と考えられる。平均 $t_{1/2}$ 値は，すべての用量群で日本人と非日本人でほぼ同程度であった。

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）。

母集団 PK 解析の結果，ヒスパニック系被験者ではクリアランスがわずかに低い傾向が認められたことから，民族についても検討した。アジア人として特定されたラテン系又はヒスパニック系の被験者がいなかったことから，アジア人被験者でバイオアベイラビリティが高かったこと

が，ヒスパニック系被験者でクリアランスが低いことをマスクする可能性があったため，非アジア人のみを対象として検討した。その結果，この共変量は曝露量に重要な影響を及ぼさないと考えられる（資料番号 5.3.3.5-01，7.4 参照）。

以上の結果より，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 $AUC_{0\text{-}12}$ 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。

2.7.2.3.9.4　体重

第 II 相及び第 III 相試験のデータを用いた母集団 PK 解析において，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 2.7.2.3.14-2 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。

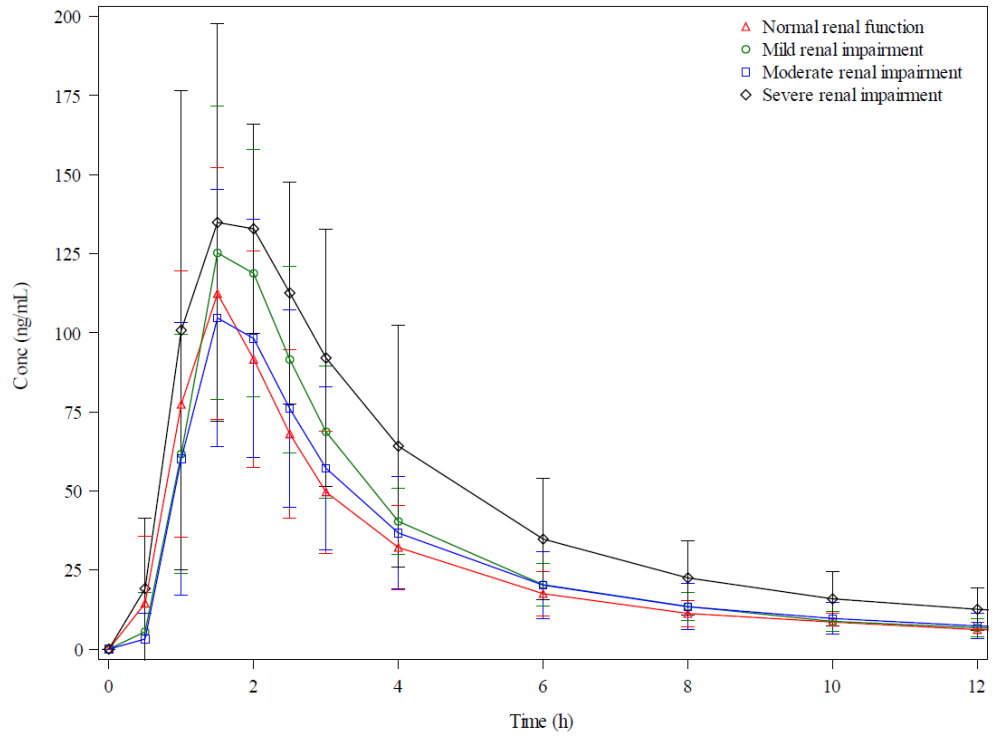
2.7.2.3.9.5　腎機能障害

LN は免疫複合体を介した腎疾患であるため，腎機能障害は LN に罹患した被験者に内在する特性である。軽度，中等度，及び高度の腎機能障害を有する被験者を対象に，年齢，BMI，及び性別をマッチさせた正常な腎機能を有する被験者と比較する臨床試験を実施した（ISA07-08 試験）。本試験には，eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満の末期腎疾患（ESRD）患者は組入れなかった。

ISA07-08 試験の結果から，軽度（CL_{cr} 60～89 mL/min）又は中等度（CL_{cr} 30～59 mL/min）の腎機能障害は，単回又は反復投与時のボクロスポリンの曝露量（GMR は 0.95～1.31）に有意な影響を及ぼさず，単回投与では高度の腎機能障害（CL_{cr} 30 mL/min 未満）により AUC が 1.74 倍に増加し，C_{max} が 1.46 倍に増加した（図 2.7.2.3.9-1，2.7.2.2.2.1 参照）。

LN 患者で得られた腎機能障害のマーカーであるベースラインの 24 時間 UPCR 及び eGFR［慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）式により算出］に関して，母集団 PK 解析における潜在的な共変量であるか検討した。UPCR 及び eGFR は，母集団 PK 最終モデルにおいて，いずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさなかった（資料番号 5.3.3.5-01 参照）。

Day 1



Day 10

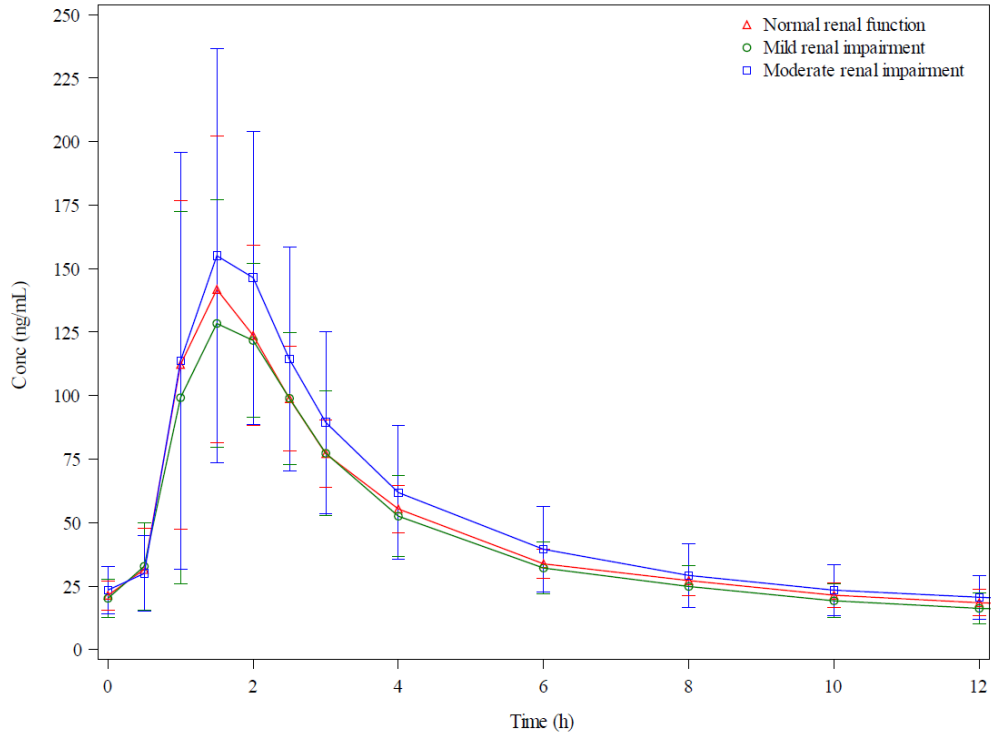


図 2.7.2.3.9-1　　腎機能障害の程度の異なる被験者にボクロスポリン 0.4 mg/kg BID で経口投与したときのボクロスポリンの平均（± SD）全血中濃度推移

＜資料番号 5.3.3.3-02：Addendum Figure 1＞

2.7.2.3.9.6　肝機能障害

ボクロスポリンは主に肝代謝及び胆汁中排泄を介して消失するため，肝機能障害によりクリアランスが低下すると考えられる。

ボクロスポリンの単回及び反復投与時の PK に及ぼす肝機能障害の影響を明らかにするために ISA07-09 試験を実施した。本試験に組入れられた被験者の肝機能障害の重症度は，Child-Pugh 分類に基づく肝機能評価スケールを用いて定義した。肝機能正常者，軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A；スコア 5 又は 6），及び中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B；スコア 7～9）にボクロスポリンを 0.4 mg/kg で単回投与し，肝機能正常者及び軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A）には 0.4 mg/kg BID で反復投与した。肝機能正常者は，Child-Pugh 分類 B の被験者と年齢，BMI，及び性別をマッチさせた。

ボクロスポリンの曝露量は，マッチさせた肝機能正常者と比較して，肝機能の低下に伴って増加した（図 2.7.2.3.9-2 参照）。

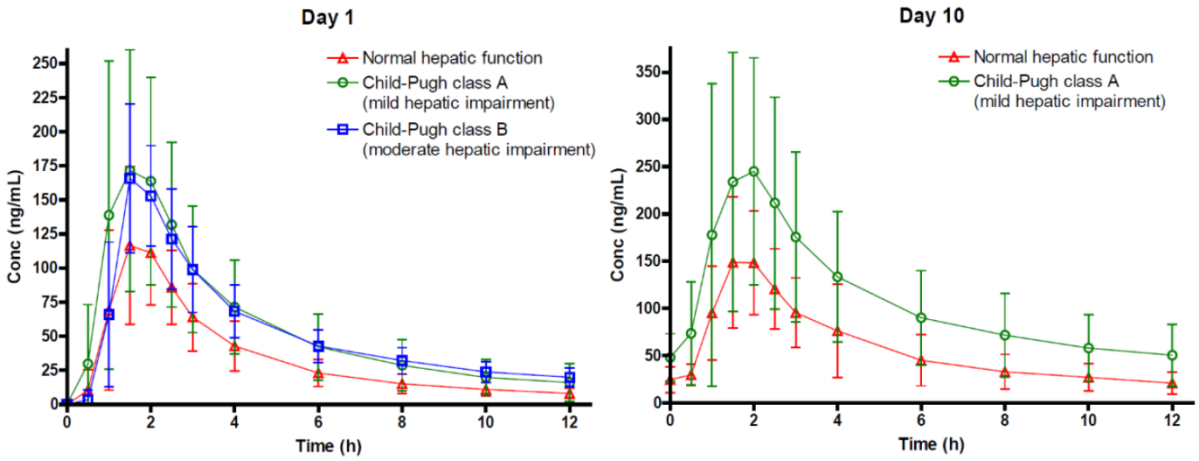


図 2.7.2.3.9-2　肝機能障害の程度が異なる被験者にボクロスポリン 0.4 mg/kg で単回経口投与（Day 1）及び BID 反復投与（Day 3～10）したときの Day 1 及び Day 10 におけるボクロスポリンの平均（± SD）全血中濃度推移

＜資料番号 5.3.3.3-03：Figure 3，Figure 4＞

軽度肝機能障害者にボクロスポリンを投与したとき，単回投与（AUC_{0-48}）及び反復投与（AUC_{0-12}）時のボクロスポリンの曝露量は，それぞれ 1.67～1.79 倍に増加した。中等度肝機能障害者にボクロスポリンを投与したとき，単回投与後のボクロスポリンの AUC_{0-48} は 1.96 倍に増加し，C_{max} は 1.45 倍に増加した。ボクロスポリンの PK の変化は，肝機能の低下に伴うバイオアベイラビリティ及び/又はボクロスポリンの CL の低下によって説明できると考えられる。

Child-Pugh スコアの定量的要素であるアルブミン，総ビリルビン，及び aPTT に対して AUC をプロットすることにより，ボクロスポリンの曝露量と肝機能との関係を探索した。Day 1 の AUC_{0-48} と総ビリルビンとの間に，軽度ではあるが統計学的に有意な相関が認められた（図 2.7.2.3.9-3 参照）。Day 1 におけるその他の肝機能指標とのボクロスポリンの曝露量，及び Day 10 における総ビリルビンも含めた肝機能指標とボクロスポリンの曝露量との間に明らかな相

関は認められなかった。肝機能障害のマーカー［血清アルブミン，総ビリルビン，アルカリホスファターゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）］も，LN 患者の母集団 PK 解析における共変量となり得るか検討したが，これらのマーカーは母集団 PK 最終モデルのいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさなかった（資料番号 5.3.3.5-01 参照）。

ISA07-09 試験には重度の肝機能障害者は組入れておらず，肝機能障害者（AST，ALT，及びビリルビンが正常値の上限の 2.5 倍以上）は第 II 相及び第 III 相試験から除外しているため，肝機能障害を有する被験者へのボクロスポリンの投与経験は限られている。

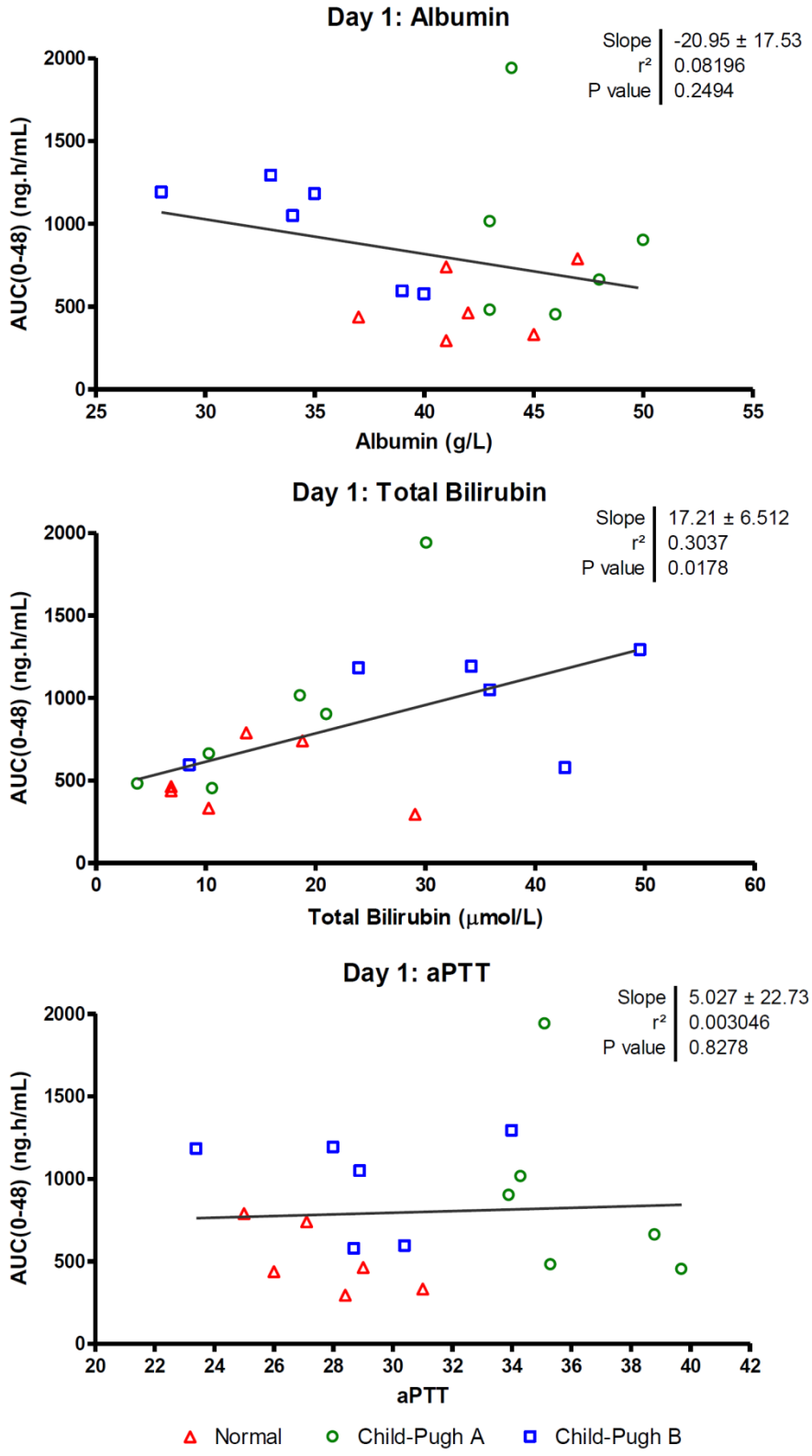


図 2.7.2.3.9-3　肝機能正常者，軽度（Child-Pugh 分類 A），及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害者にボクロスポリン 0.4 mg/kg で単回投与時のボクロスポリンの AUC_{0-48} とアルブミン，総ビリルビン，及び aPTT との関係

＜資料番号 5.3.3.3-03：16.5 PK and Statistical Analyses Report Figure 6＞

2.7.2.3.10　外因性要因（DDI）

In vitro 試験では，ボクロスポリンの代謝，ボクロスポリンが CYP を阻害又は誘導する可能性，及びボクロスポリンがトランスポーターの基質又は阻害薬となり得るかを検討した。*In vitro* データから，CYP3A4 はボクロスポリンの代謝に関与する主要な酵素であることが示唆され，かつボクロスポリンは P-gp の基質である可能性が示唆された。*In vitro* で，ボクロスポリンは BCRP，OATP1B1，又は OATP1B3 の基質ではないと考えられる。

In vitro 試験の結果から，ボクロスポリンが被相互作用薬となる可能性を検討するために，ケトコナゾール（強い CYP3A4 及び/又は P-gp 阻害薬），ベラパミル（中程度の CYP3A4 及び強い P-gp 阻害薬）及びリファンピシン（強い CYP3A4 及び P-gp 誘導薬）を用いた臨床薬物動態学的 DDI 試験を実施した。ボクロスポリンの PK における CYP3A4 及び P-gp の役割を評価して理解するため，PBPK モデル解析を実施した。PBPK モデル解析では，フルコナゾール（中程度の CYP3A4 阻害薬），フルボキサミン及びシメチジン（弱い CYP3A4 阻害薬）の併用の影響，並びにエファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導薬）併用の影響をシミュレーションした。

In vitro 試験では，ボクロスポリンは CYP3A4，P-gp，及び OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する可能性が示唆された。ボクロスポリン及びボクロスポリンの代謝物 IM9 はヒト CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4（IM9 のみ）を臨床的に意味のある程度まで阻害しないと考えられた。ボクロスポリンは CYP1A2 及び CYP2B6 を 3 μM（3644 ng/mL）まで誘導せず，臨床的に意味のある濃度において，CYP3A4，CYP2C8，CYP2C9，及び CYP2C19 に対する誘導能を示さなかった。ボクロスポリンがミダゾラム（CYP3A4 基質）及びジゴキシン（P-gp 基質）に対する DDI を引起こす可能性を検討するため，臨床 DDI 試験を実施した。

In vitro 試験では，ボクロスポリンは OATP1B1 及び OATP1B3 の潜在的な阻害薬であり，IC_{50} 値はそれぞれ 0.49 μM（595 ng/mL）及び 0.24 μM（292 ng/mL）であった。ボクロスポリンの併用下及び非併用下における被相互作用薬の AUC 比の *in vivo* での予測値は，OATP1B1 及び OATP1B3 でそれぞれ 1.06 及び 1.11 であった（表 2.7.2.5-5 参照）。ボクロスポリンがシンバスタチン酸（OATP1B1/3 基質）に及ぼす潜在的な阻害作用を明らかにするために，臨床 DDI 試験を実施した。

ボクロスポリンは，*in vitro* における BCRP を介した小胞輸送阻害試験で，BCRP と DDI を引起こすことが示された。検討したボクロスポリンの最高濃度（10 μM；12146 ng/mL）では，対照の 45%の阻害が認められた。シンバスタチンとの臨床 DDI 試験の結果から，ボクロスポリンがシンバスタチン（BCRP 基質）の血漿中濃度に及ぼす影響を考察した。

^{14}C-ボクロスポリン 70 mg を投与したとき，投与した総放射能の約 2%が尿中に排泄された（LX211-05 試験）。したがって，腎臓のトランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2，MATE1，及び MATE2-K は，ボクロスポリンの輸送に関与しないと考えられる。

ボクロスポリンは基礎治療である MMF と一緒に投与される。SLE 患者（LN の有無を問わない）を対象に，MPA 及び MPAG の血漿中濃度に及ぼす影響を検討するため，臨床 DDI 試験を実施した。

2.7.2.3.10.1 他剤がボクロスポリンに与える影響

In vitro 試験では，ボクロスポリンの主要代謝酵素は CYP3A4 であり，CYP2B6 もわずかに関与していた（ISA01-06 試験）。また，P-gp の基質となる可能性が示唆された（ISA08-02 試験）。健康被験者を対象とした試験では，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID と強い CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールを 400 mg QD で反復併用投与すると，ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC_{0-12} はそれぞれ 6.45 倍及び 18.55 倍に増加した（LX211-06 試験）。

ボクロスポリンは CYP3A4 基質である。CYP3A4 の強い阻害薬（ケトコナゾール：LX211-06 試験）と中程度の阻害薬（ベラパミル：LX211-07 試験）のボクロスポリン反復投与時の PK に及ぼす影響を別々の試験で検討した。ケトコナゾール及びベラパミルも P-gp の阻害薬であることから，PBPK モデルを用いて，観測された DDI に対する CYP3A4 及び P-gp の相対的寄与を検討した。その結果，阻害作用は主に CYP3A4 の阻害に起因するものであり，P-gp の阻害による影響はわずかであった（資料番号 5.3.3.5-02 参照）。また，ボクロスポリンは主に酸化代謝物として糞中に排泄され，未変化体の尿中排泄はごくわずかであることから（LX211-05 試験），ボクロスポリンのクリアランスにおける P-gp の役割は極めて小さいと考えられる。ボクロスポリンの体内動態における P-gp の役割が限定的であることは，ベラパミルとの臨床 DDI 試験によって間接的に確認された。すなわち，ベラパミルは強い P-gp 阻害薬であるが，ベラパミル併用下で認められたボクロスポリンの曝露量の 2.71 倍の増加は，ベラパミルが中程度の CYP3A4 阻害薬に分類されていることと一致している。さらに，認められたベラパミルとの DDI は，別の中程度の CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾール（P-gp 阻害作用なし）との 3.05 倍の DDI の予測値と同様であった。以上のことから，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られる。

ボクロスポリンと強い CYP3A4 阻害薬との併用は禁忌である。強い CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールと併用したときのボクロスポリンの曝露量は，ボクロスポリン単独投与と比較して 18～22 倍（投与期間に依存）に増加した。ケトコナゾールとの DDI 試験に組入れられた 24 例のうち，13 例が AE により試験を中止又は中断した。この 13 例中 9 例は，血清クレアチニン値の上昇により試験を中止した。LN 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験ではケトコナゾールの併用は禁止された。

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最大 3 倍に増加した。被験者が中程度の CYP3A4 阻害薬を服用している間は，長期安全性のための曝露量範囲に収めるため（2.7.2.3.14 参照），ボクロスポリンの用量は朝に 15.8 mg（7.9 mg カプセルを 2 カプセル），夕方に 7.9 mg（7.9 mg カプセルを 1 カプセル）への減量が推奨される。LN 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験プログラムでは，中程度の CYP3A4 阻害薬の併用は許容された。

ボクロスポリンを弱い CYP3A4 阻害薬と併用する際の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増加させる可能性があるが（1.25 倍未満），その影響は臨床的に重要ではないと考えられる。

CYP3A4 誘導薬の併用により，ボクロスポリンの有効性が低下する可能性があるため，中程度

及び強い 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，ボクロスポリンの $AUC_{0\text{-}inf}$ は 0.13 倍に減少した（LX211-09 試験）。反復投与条件下では，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の反復投与の影響は，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（資料番号 5.3.3.5-02 参照）。

2.7.2.3.10.2 ボクロスポリンが他剤に与える影響

ボクロスポリンと CYP3A4 の基質の併用では用量調節は不要である。ボクロスポリンは CYP3A4 を阻害することが *in vitro* 試験で示唆されているが，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID と併用してミダゾラム（CYP3A4 基質）を健康被験者に単回経口投与したとき，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（ISA07-07 試験）。

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 0.4 mg/kg BID とジゴキシン反復投与を併用すると，ジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 1.51 倍及び 1.25 倍に増加した（LX211-08 試験）。ジゴキシンは治療域が狭いとされていることから，ボクロスポリンとジゴキシンの併用には注意が必要であり，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，適切なモニタリングを行う必要があると考えられる。

ボクロスポリンは OATP1B1/3 の阻害薬である。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，活性代謝物であるシンバスタチン酸（OATP1B1/3 基質）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（AUR-VCS-2021-02 試験）。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（AUR-VCS-2021-02 試験）。

In vitro では，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，又は MATE2-K の阻害薬ではなかった（XT198070 試験）。

主要な第 II 相及び第 III 相試験（AURA-LV 試験，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。SLE 患者（LN の有無を問わない）を対象とした臨床 DDI 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 単独投与と比較して 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（AUR-VCS-20[redacted]-01 試験）。また，主要不活性代謝物である MPAG の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ は，ボクロスポリン併用によりそれぞれ 1.12 倍及び 1.27 倍増加した。腎移植患者を対象とした第 II 相試験では，

MMF 併用下で 3 用量（0.4，0.6，及び 0.8 mg/kg）のボクロスポリンを投与した（ISA05-01 試験）。DDI 試験と同様に，MPA の PK（C_{max}，T_{max}，及び AUC_{0-4}）に顕著な変化は認められず，MPAG の曝露量はわずかに増加した。

2.7.2.3.11　代謝物の PK

ボクロスポリンは多くの酸化代謝物に代謝される。ボクロスポリンを単回及び/又は反復投与した複数の臨床試験（ISA03-10 試験，ISA03-11 試験，ISA03-12 試験，ISA04-01 試験，ISA05-03 試験，ISA07-08 試験，ISA07-09 試験，LX211-05 試験）において，循環血中の計 10 種類のボクロスポリンの代謝物（IM1-Diol-1，IM1-Diol-2，IM1-Diol-3，IM1-Diol-4（IM1w-dk），IM1c，IMw，IMXnX（IM4n9），IM4，IM4n，IM9）を検討した。

単回投与したとき，循環血中に最も多く認められた 5 種類の代謝物は IM9，IM1-Diol-1，IM4n9，IM4n，及び IM1w であった。IM9，IM1-Diol-1，IM4n9，IM4n，及び IM1w の AUC_{0-24} は，全血中総放射能に対して，それぞれ 16.7%，9.47%，4.03%，4.00%，及び 3.40%であり，IM9 の AUC_{0-24} は，ヒトにおける投与薬物に関連する物質の総曝露量の 10%を超えていた（LX211-05 試験）。AUC で示した全血中代謝物の曝露量の大きさの順序は，単回投与と反復投与で同様であり，用量に依存しなかった。C_{max} については，IM4n の C_{max} が IM1-Diol-1 の C_{max} よりも全般的に高かったことを除いて，AUC と同様の順序であった。その他の代謝物は微量しか検出されなかった。

ほとんどの代謝物の見かけの $t_{1/2}$ は，ボクロスポリンの $t_{1/2}$ と同程度か短かった。IM9 は $t_{1/2}$ 及び累積係数が未変化体と類似しており，生成律速の挙動が示唆された。IM1-Diol-1 の全血中濃度は単回投与では低かったが，定常状態ではかなりの累積が認められ，IM9 と同程度の曝露量となった。IM1-Diol-1 の $t_{1/2}$ はボクロスポリンの $t_{1/2}$（12 時間の採取期間に基づく）よりも長いと考えられ，消失律速の PK の可能性が示唆された。IM4n は単回及び反復投与で全血中から速やかに消失したことから，生成律速の挙動であり，定常状態で軽度の累積が生じることが示唆された。主要代謝物（IM9）及びその他の代謝物の曝露量は，未変化体に比べていずれも低かった。

また，腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者における代謝物の曝露量も検討した。全血中の代謝物の曝露量の大きさの順序は，腎機能障害及び肝機能障害の影響を受けなかった。しかし，軽度と中等度の肝機能障害群における代謝物の曝露量は，正常肝機能群に比べて 2～6 倍高く，軽度肝機能障害者と比較して中等度肝機能障害者では全般的に曝露量が高かった。

健康成人，腎機能障害を有する被験者，肝機能障害を有する被験者において，尿中排泄は，測定された代謝物（IM9，IM1-Diol-1，IM4n，IM1w）の主要な排泄経路ではなく，Day 1 の投与後 24 時間以内に投与量の 0.1%未満が尿中排泄された。24 時間尿における各代謝物の排泄量の順序は，循環血中代謝物の曝露量の順序と類似しており，その順序は腎機能及び肝機能障害の影響を受けなかった。ボクロスポリンと同様に，24 時間までの各代謝物の尿中排泄量は，肝機能障害の程度が増すにつれて増加し，腎機能障害の程度が増すにつれて減少した。

2.7.2.3.12　対象患者集団における PK

LN 患者におけるボクロスポリンの有効性及び安全性を検討した 2 つの第 II 相試験（AURA-LV 試験，AURION 試験）及び第 III 相試験（AURORA 1 試験）では，採血にスパースサンプリング

を採用した。

LN 患者ではボクロスポリンの頻回採血を実施しなかったため，LN 患者と健康被験者の PK パラメータを直接比較することができなかった。

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，曝露量（AUC）は同程度と考えられる（表 2.7.2.3.12-1 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 2.7.2.3.12-1　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平均 $AUC_{0\text{-}12}$ に基づいて計算された CL/F。該当する場合，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。

＜資料番号 5.3.3.1-02：16.1.13 PK and Metabolities Table 3.1.2-1，Table 3.2.1-1，資料番号 5.3.3.3-01：Table 10，Table 11，資料番号 5.3.4.1-02：14.1，PKPD Report ANNEX 2，資料番号 5.3.3.4-03：Table 11.2.1.1，Table 11.4.1.1，資料番号 5.3.3.4-05：Table 11.2.1.1，14.2.2 Table 11，資料番号 5.3.3.4-02：Table 11.2.1.1，14.2.11，資料番号 5.3.3.4-04：Table 11.2.1.1，Table 11.4.1.1，資料番号 5.3.3.3-03：Table 10.4-3，16.5 Additional PK and Calcineurin Report Table 1，資料番号 5.3.3.5-01：Table 1＞

2.7.2.3.13　ボクロスポリンの PD

2.7.2.3.13.1 QT 間隔に及ぼす影響

最初の QT/QTc 評価試験（ISA03-11 試験）では，モキシフロキサシンを陽性対照とした並行群間単回投与プラセボ対照試験に健康被験者 240 例を組入れ，ボクロスポリンを 0.5，1.5，3.0，及び 4.5 mg/kg で単回投与した。ECG の主要測定項目は，QTcI を用いて心拍数で補正した QT 間隔とした。本試験では QTcF を用いて再解析し，QTcI の結果を確認した［Cardiac Repolarization Report（資料番号 5.3.5.3-03 参照）］。4.5 mg/kg 群では，ΔΔQTcF の最大値は 34.6 msec であり，片側 95% CI の上限は 39.8 msec であった。LN の治療用量に最も近い用量である 0.5 mg/kg 群では，ΔΔQTcF の最大値は 6.4 msec であり，片側 95% CI の上限は 11.6 msec であった（表 2.7.2.3.13-1 参照）。

2 番目の QT/QTc 評価試験（ISA05-03 試験）では，健康被験者 31 例がプラセボ及びモキシフロキサシン対照のクロスオーバー反復投与試験を完了した。ボクロスポリンを 0.3，0.5，及び 1.5 mg/kg BID で 7 日間投与した。PK 及び ECG データを Day 1 及び Day 7 に収集した。Day 7 の定常状態では，明らかな QTcF の延長は認められなかった。1.5 mg/kg BID では，ΔΔQTcF の最大値は 2.8 msec であり，片側 95% CI の上限は 6.9 msec であった。LN の治療用量範囲である 0.3 及び 0.5 mg/kg BID では，ΔΔQTcF の最大値は 0.8 及び 2.4 msec であり，片側 95% CI の上限はそれぞれ 4.7 及び 6.2 msec であった（表 2.7.2.3.13-1 参照）。

QT/QTc 評価試験はいずれも，ICH E14 ガイダンスに準拠して行った。QT/QTc 評価試験の ICH E14 基準に基づくと，単回投与の結果は陽性であったが，定常状態の結果は陰性であった。QTcF の変化とボクロスポリン及び代謝物濃度との関係から，初回投与日以降の所見は説明できなかった［Cardiac Repolarization Report（資料番号 5.3.5.3-03 参照）］。

表 2.7.2.3.13-1　　QT/QTc 評価試験におけるボクロスポリンの曝露量

Study	Voclosporin Dose[a]	C_{max}[b] (ng/mL)	Maximum Mean ΔΔQTcF (msec)	Upper Limit of 95% CI on Maximum Mean ΔΔQTcF (msec)
ISA03-11	0.5 mg/kg	112 (3)	6.4	11.6
	1.5 mg/kg	558 (13)	14.9	20.1
	3.0 mg/kg	1,026 (24)	25.7	30.9
	4.5 mg/kg	1,122 (32)	34.6	39.8
ISA05-03	1.5 mg/kg	612	17.5	26.2
	0.3 mg/kg BID	87.8	0.8	4.7
	0.5 mg/kg BID	215	2.4	6.2
	1.5 mg/kg BID	801	2.8	6.9

[a] ISA03-11 試験では単回投与，ISA05-03 試験では BID での反復投与とした。

[b] ISA03-11 試験ではボクロスポリンの *trans* 異性体と *cis* 異性体について報告された平均値を示す。ISA05-03 試験ではボクロスポリンについて報告された平均値を示す。

＜資料番号 5.3.5.3-03：Appendix XII Table XII.1，Appendix XIV Table XIV.1，Appendix XVI Table XVI.1，資料番号 5.3.4.1-01：16.1.9 Table 3.2.1，資料番号 5.3.4.1-02：PKPD Appendix Table 4.1.1，Table 4.1.2＞

また，LN 患者に対しては，23.7 mg BID の固定用量が使用されている。第 II 相試験の AURA-LV 試験において，固定用量である 23.7 mg BID（平均体重に基づくと 0.37 mg/kg BID）で投与したときのピーク濃度の幾何平均値は 130 ng/mL であった。したがって，反復投与 QT/QTc 評価試験（ISA05-03 試験）におけるボクロスポリンの曝露量は，予定臨床用量で単回及び反復投与したときの曝露量及び治療用量を超える曝露量の両方を十分にカバーしていると考えられる。

催不整脈作用の持続期間は最長で数日間に限られているため，全体的な不整脈のリスクは低い。2 番目の QT/QTc 評価試験（ISA05-03 試験）における作用の大きさはわずかであり，ICH E14 ガイダンスに記載された 5〜20 msec の「結論の出ていない」範囲内であった。なお，第 I 相試験では，動悸，浮動性めまい，浮腫，息切れ，呼吸困難などの心臓系の AE の報告はなかった。

以上より，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。LN 患者を対象とした AURA-LV 試験で得られた ECG データの詳細かつ独立した解析では，ECG に関連する安全性上の懸念を示すエビデンスは認められなかった。心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，及び QTcF 間隔の平均値は visit 期間を通して一定であり，投与群間でわずかな差が認められた（2.7.4.4.2 参照）。また，プラセボで補正したベースラインからの QTcF の変化量の回帰分析では，わずかな負の傾き（−0.065344 msec/ng/mL）が示され，傾き 0 との統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.1042）。プラセボで補正した QTcF のベースラインからの変化量の推定値は，ボクロスポリンの低用量 23.7 mg BID 群では幾何平均 C_{max}（130 ng/mL）で−5.52 msec，ボクロスポリンの高用量 39.5 mg BID 群では幾何平均 C_{max}（182 ng/mL）で−8.63 msec であった。両側 90% CI の上限はそれぞれ 1.94 及び 1.51 msec であった。臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められず，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。

第 III 相試験プログラムでは，スクリーニング時，Week 12，Week 24，及び Week 52 に ECG を測定した。AURORA 1 試験の ECG 結果は，AURA-LV 試験と同様であった。ECG パラメータに，ベースラインからの臨床的に意味のある変化又は投与群間差は認められなかった。AURORA 1 試験の ECG での間隔の変化についての独立したレビューを実施し，心室再分極遅延の意味のある徴候はないと結論付けた。AURORA 2 試験のボクロスポリン群では QT 延長の AE は報告されず，18 ヵ月目の洞性徐脈の 1 例を除き，臨床的に重要な異常も認められなかった。24 ヵ月目の同様の結果も，臨床的に重要ではないと判断された。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（2.7.4.4.2 参照）。

2.7.2.3.13.2 カルシニューリン阻害

カルシニューリン阻害作用の E_{max} で測定したカルシニューリン阻害と，C_{max} で表したボクロスポリンの曝露量との関係を表 2.7.2.3.13-2 に示す。

表 2.7.2.3.13-2　　ボクロスポリンを単回及び反復（BID）投与したときのボクロスポリンのカルシニューリン阻害作用と PK パラメータ

Dose (mg/kg)	Day[a]	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	TE_{max}[b] (h)	E_{max}[b] (% CNi)
0.25	1	9	1 (1-2)	49.3±10.7	1 (1-2)	44.4±14.4
	13	8	1 (0-1.5)	44.2±18.4	1 (1-2)	47.6±19.2
0.5	1	9	1 (1-2.5)	120.6±48.5	1 (1-4)	58.8±12.2
	13	9	1 (1-1.5)	196.1±50.7	2 (1-4)	70.2±14.4
1.0	1	8	1.5 (1-2.5)	507.0±181.4	1 (1-12)	74.5±28.1
	13	8	1.5 (1.5-1.5)	620.6±193.0	1 (1-2)	88.7±6.3
1.5	1	9	1.5 (1-1.5)	719.4±81.2	2 (1-4)	82.6±5.2
	13	7	1.5 (1-2)	867.6±334.0	1.5 (1-4)	77.4±24.3

[a] Day1 は単回投与，Day13 は反復（BID）投与である。

[b] TE_{max} 及び E_{max} は *trans* 異性体の値である。

平均値 ± SD で示した。T_{max} 及び TE_{max} については中央値（最小値−最大値）で示した。

% CNi = カルシニューリン阻害率（%），E_{max} = 最大効果，TE_{max} = 最大効果到達時間

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 17，16.1.13 Table 3.2.1-1＞

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。カルシニューリン阻害率は投与量に応じて増加すると考えられる。検討した最高用量では，Day 13 に E_{max} は 1.0 mg/kg BID で最大 88.7%のカルシニューリン阻害率を示したが，1.5 mg/kg BID では 77.4%に減少すると考えられる。これはイムノフィリン結合部位の飽和に起因すると考えられる。したがって，ボクロスポリンのカルシニューリン阻害作用は，最高用量である 1.0 mg/kg BID まで用量依存的であると考えられる。Simple E_{max} モデルでは，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（ISA03-12 試験）。

ISA03-10 試験の 4.5 mg/kg までの単回投与データからも同様の結果が得られた。1.5，3.0，及び 4.5 mg/kg では 89%～91%のカルシニューリン阻害が認められたことから，プラトーに達していると考えられ，イムノフィリン結合部位の飽和が示唆された。Simple E_{max} モデルに基づくボクロスポリンの EC_{50} 値は 82.7 ± 5.8 ng/mL であった（図 2.7.2.3.13-1 参照）。

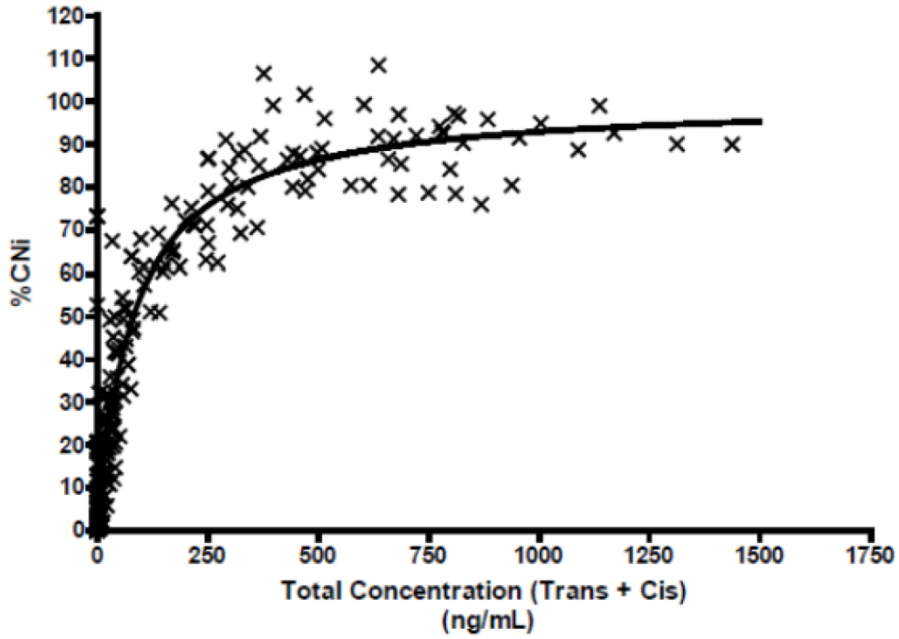


図 2.7.2.3.13-1　　ボクロスポリン濃度とカルシニューリン阻害率の関係

%CNi = カルシニューリン阻害率（%），Cis = ボクロスポリンの *cis* 異性体，Trans = ボクロスポリンの *trans* 異性体

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 14.4.6＞

AUR-VCS-20[redacted]-01 試験（MMF 併用 DDI 試験）では，ボクロスポリンを 23.7 mg BID で投与された SLE 患者（LN の有無を問わない）を対象に，定常状態における 12 時間の投与間隔で複数の PK 検体を採取した。C_{trough}，C_{max}，及び C_{avg} の平均 ± SD はそれぞれ 15.0 ± 7.35 ng/mL，120 ± 38.8 ng/mL，及び 36.1 ± 15.5 ng/mL であった。

ボクロスポリン 23.7 mg BID 投与で得られた平均値に基づき，カルシニューリン阻害率は C_{trough} で 15.7%，C_{max} で 58.1%であり，C_{avg} における平均阻害率は 30.6%であった（表 2.7.2.3.13-3 参照）。

表 2.7.2.3.13-3　　ボクロスポリン濃度とカルシニューリン阻害率

Study	Dose (mg/kg)	Day[a]	E_{max} (%)	EC_{50} (ng/mL)	Calcineurin Inhibition (%)		
					C_{trough}	C_{avg}	C_{max}
ISA03-10	0.25-4.5	Day 1	100.6	82.7	15.4	30.6	59.6
ISA03-12	0.25-1.5	Day 1	93.2	83.9	14.1	28.0	54.9
ISA03-12	0.25-1.5	Day 13	91.6	63.5	17.5	33.2	59.9
Mean					15.7	30.6	58.1

[a] Day1 は単回投与，Day13 は反復（BID）投与である。

C_{trough} = 15 ng/mL，C_{max} = 120 g/mL，C_{avg} = 36.1 ng/mL（AUR-VCS-20[redacted]-01 試験より得た）

＜資料番号 5.3.3.1-01：14.2.2，14.2.3，資料番号 5.3.3.1-02：Table 17，Table 18＞

また，カルシニューリン阻害の代替指標であるリンパ球増殖アッセイにおいて，代謝物 IM1-Diol-1，IM1c (R)，IM4，IM4n，及び IM9 の免疫抑制作用を検討した結果，これらの代謝物の抑

制作用はボクロスポリンに比べて著しく弱く，IC_{50} 値はボクロスポリンの 1%未満（IM1-Diol-1）～12.9%（IM9）であった（2.6.2.2.1 参照，ISA08-40 試験）。これらの結果から，ボクロスポリンのヒト代謝物はボクロスポリンの薬理活性にほとんど寄与していないと考えられる。

2.7.2.3.14　母集団 PK 解析

AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験における 23.7 及び 39.5 mg BID 投与時の統合 PK データセットに基づき，LN 患者におけるボクロスポリンの母集団 PK モデルを構築し，曝露量に対する共変量効果の影響を評価した。また，LN に特化した母集団 PK モデルを構築することを意図したため，SLE 患者（LN の有無を問わない）を対象に実施された AUR-VCS-20[redacted]-01 試験（MMF 併用 DDI 試験）のデータは解析に含めなかった。

モデル評価のためのデータベースには，ボクロスポリンを少なくとも 1 回投与された LN 患者 312 例から得られた 1526 個の濃度データが組込まれていた。LN 患者におけるボクロスポリン濃度について，1 次経口吸収と線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルを用いた母集団 PK モデルを構築した。このモデルの概略を図 2.7.2.3.14-1 に示し，最終的なパラメータ推定値及びその精度を表 2.7.2.3.14-1 に示す。

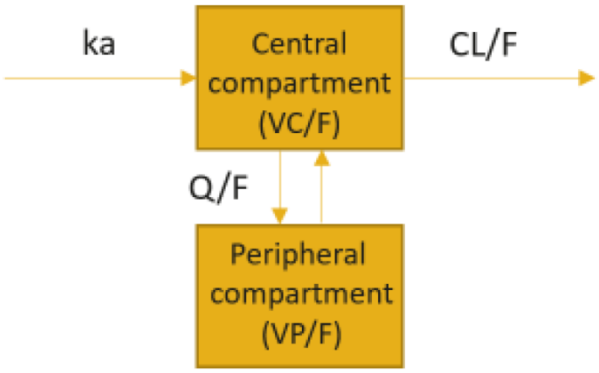


図 2.7.2.3.14-1　LN 患者におけるボクロスポリンの母集団 PK 最終モデル

モデルパラメータ：CL/F = 見かけのクリアランス，F = 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ，k_a = 吸収速度定数，Q/F = 見かけのコンパートメント間クリアランス，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。
個体間変動（IIV）は CL/F と VC/F に組込んだ。被験者 35 例では，混合モデルで層別できるように，VC/F は平均して高かった。F はアジア人で 26%高かった。
＜資料番号：5.3.3.5-01：Figure 1＞

全体として，このモデルにより濃度データを適切に記述することができたが，被験者 35 例（11.2%）の部分集団では投与後に濃度が上昇しないという異常な PK プロファイルが認められた。この理由は不明であり，吸収の遅延などの因子に起因する可能性が考えられる。これらの異常な PK プロファイルを記述するため，mixture model を用いて高い個体別の VC/F をこれらの被験者に割当てたところ，正常な中央コンパートメント分布容積を有する被験者の主要集団と，異常な PK プロファイルのために極端な中央コンパートメント分布容積に割当てられた被験者 35 例の部分集団を識別することができた。これらの高い分布容積は実際の生理学的容積に対応する

ものではないと考えられる。この方法により，分布容積とクリアランスの変動を適切に記述することができた。このようにして，定常状態における曝露量の最も重要な要因である偏りのない個々の CL/F をすべての被験者で得ることができた。クリアランスの個体間変動は，母集団平均の近傍に正規分布し，シュリンケージは小さかった。検討した用量範囲内では，ボクロスポリンの用量依存的又は時間依存的な非線形消失は認められなかった。

表 2.7.2.3.14-1　　母集団 PK 最終モデルのパラメータ推定値

Parameter	Value (%CV)	SE	RSE (%)	2.5% Percentile of 95% CI	97.5% Percentile of 95% CI
k_a (1/h)	0.190	0.00744	3.92	0.176	0.205
CL/F (L/h)	41.2	1.77	4.30	37.7	44.6
VC/F (L)	34.4	2.6	7.56	29.3	39.5
Q/F (L/h)	6.31	1.15	18.3	4.05	8.57
VP/F (L/h)	2,120	606	28.6	932	3,308
F Asian	1.26	0.0768	6.11	1.11	1.41
Factor high VC/F	52.8	12.1	22.9	29.2	76.5
Main population factor	0.880	0.0374	4.25	0.806	0.953
$\omega^2_{CL/F}$	0.188 (45%)	0.0290	15.5	0.131	0.245
$\omega^2_{VC/F}$	1.25 (158%)	0.458	36.6	0.354	2.15
σ^a	0.627	0.0269	4.29	0.575	0.680

[a] 対数領域での付加残差の標準偏差。

CL/F = 見かけのクリアランス，F = 経口投与時のバイオアベイラビリティ，ka = 吸収速度定数，
Q/F = 見かけのコンパートメント間クリアランス，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。
＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 1＞

(1)　共変量解析

CL/F に対しては体重，ALT，性別，年齢，人種，血清アルブミン，総ビリルビン，及び eGFR（CKD-EPI 式により算出），VC/F に対しては体重，F に対しては性別，年齢，及び人種など，いくつかのベースライン共変量を事前に選択し，共変量解析を行った。共変量として重要な影響要因を見落とさないようにするため，母集団基本モデルに基づく共変量とパラメータ（UPCR，脂質パラメータ，MMF 又はステロイドの併用，肝機能マーカー，ヘマトクリット値，LN Class V）の関連性を視覚的に分析し，追加の影響因子の有無を探索した。変量効果と関心のある共変量をグラフ解析して，CL/F に対する総コレステロールを追加で選択した。

共変量解析に基づき，F に対するアジア人と非アジア人の影響は有意（アジア人で 26%高値）であり，最終モデルに含めた。母集団データセットでは，被験者の 43.0%がアジア人であった（インド亜大陸 13.5%，アジア系その他 29.5%）。根底にある全体的な変動も含めた場合に，曝露に対する個体間変動の影響を評価するため，フォレストプロットを作成した（図 2.7.2.3.14-2 参照）。このプロットは，母集団 PK 最終モデルに基づき予測された個々の定常状態の $AUC_{0\text{-}12}$ からブートストラップ法で 1 万回復元抽出を繰り返して算出された人種間，性別

間，基準体重の上下における幾何平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 比の中央値と 90% CI を示している。比を分かりやすく示すため，生物学的同等性の許容範囲を縦点線で示している。

黒人対非黒人及び男性対女性については，forward step にて有意な共変量であった。ただし，黒人（9.3%）又は男性（11%）の被験者が少なかったことにより，影響があったとしても検出力が低下していたため，同様の比較検討を行った。さらに，ヒスパニック系被験者ではクリアランスがわずかに小さい傾向が認められたため，ヒスパニック系と非ヒスパニック系の比較も行った。

アジア人と非アジア人の幾何平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 比の中央値（90% CI）は 1.22（1.14 - 1.30）であった。黒人と非黒人被験者の $AUC_{0\text{-}12}$ 比の中央値（90% CI）は 0.82（0.73 - 0.92）であった。男性と女性では，$AUC_{0\text{-}12}$ 比の中央値（90% CI）は 0.83（0.73 - 0.93）であった。ヒスパニック系と非ヒスパニック系の $AUC_{0\text{-}12}$ 比の中央値（90% CI）は 1.14（1.05 - 1.25）であった。また，体重が中央値を下回る被験者と上回る被験者の $AUC_{0\text{-}12}$ 比の中央値（90% CI）は 1.08（1.01 - 1.16）であった。これらの解析結果から，曝露の変化は少ないが，アジア人は非アジア人より曝露が高い傾向が認められ，黒人は非黒人より，男性は女性より曝露が低い傾向が認められた。ヒスパニック系と非ヒスパニック系の違いや，体重による曝露の影響は認められなかった。

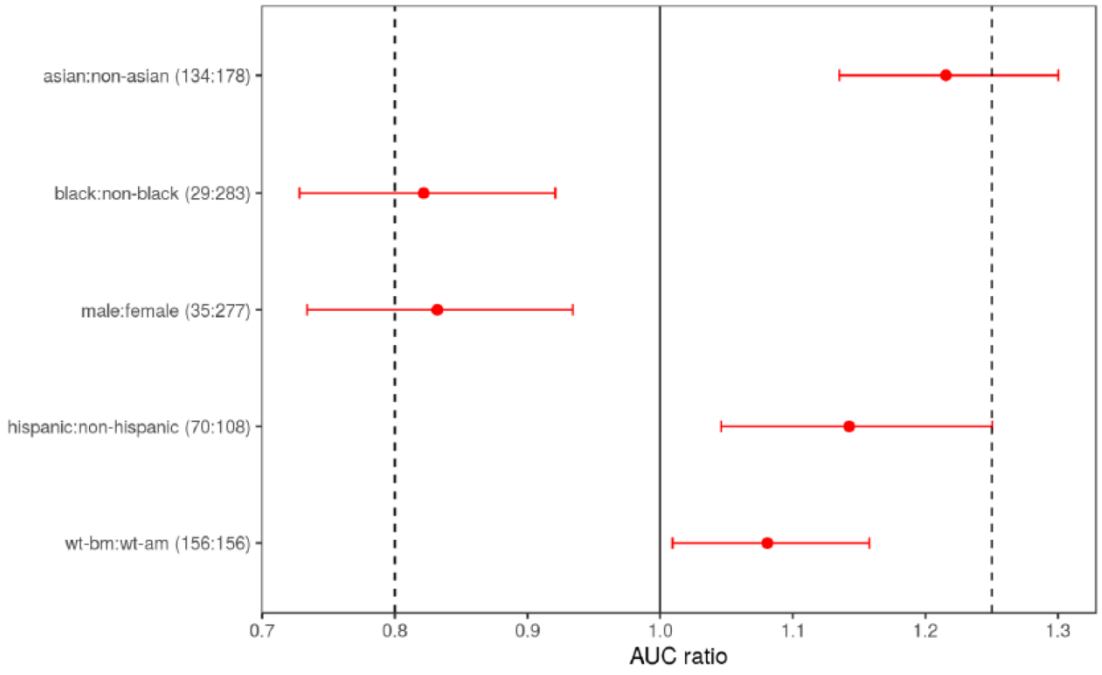


図 2.7.2.3.14-2　関心のある二値分類共変量による母集団最終モデルから導かれた幾何平均 $AUC_{0\text{-}12}$ 比（90% CI）のフォレストプロット

赤色の点と棒はそれぞれ，幾何平均 $AUC_{0\text{-}12}$ の二値変数による比の中央値及び 90% CI を示す。この中央値及び CI は，個々の $AUC_{0\text{-}12}$ に基づいて 1 万回復元抽出を繰り返し，部分集団ごとにパラメータ推定値の要約統計量を求めた。個々の $AUC_{0\text{-}12}$ は，母集団最終モデルを用いた個々のクリアランス推定値から算出した。縦点線は生物学的同等性の許容範囲 0.8～1.25 を示す。括弧内の数値は，カテゴリーごと（各サンプリング）のデータセットで PK 情報を有する被験者数を示す。体重については，体重の中央値以下（wt-bm）と以上（wt-am）に分類した。

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 41＞

2.7.2.3.15　PBPK モデル解析

ボクロスポリンの代謝及び PK に関するこれまでの *in vitro* 及び *in vivo* における情報に基づいて PBPK モデルを構築した。健康被験者におけるボクロスポリンを単回及び反復投与したときの全血中濃度-時間プロファイルを予測し，ボクロスポリンの代謝及び輸送における CYP3A4 及び P-gp の相対的寄与を評価し，CYP3A4 阻害薬及び誘導薬の併用投与がボクロスポリンの PK に及ぼす影響と，ボクロスポリンの併用投与が OATP1B1 基質薬の PK に及ぼす影響を評価した。

ボクロスポリンのモデル構築及び検証のワークフローの概略を図 2.7.2.3.15-1 に示す。

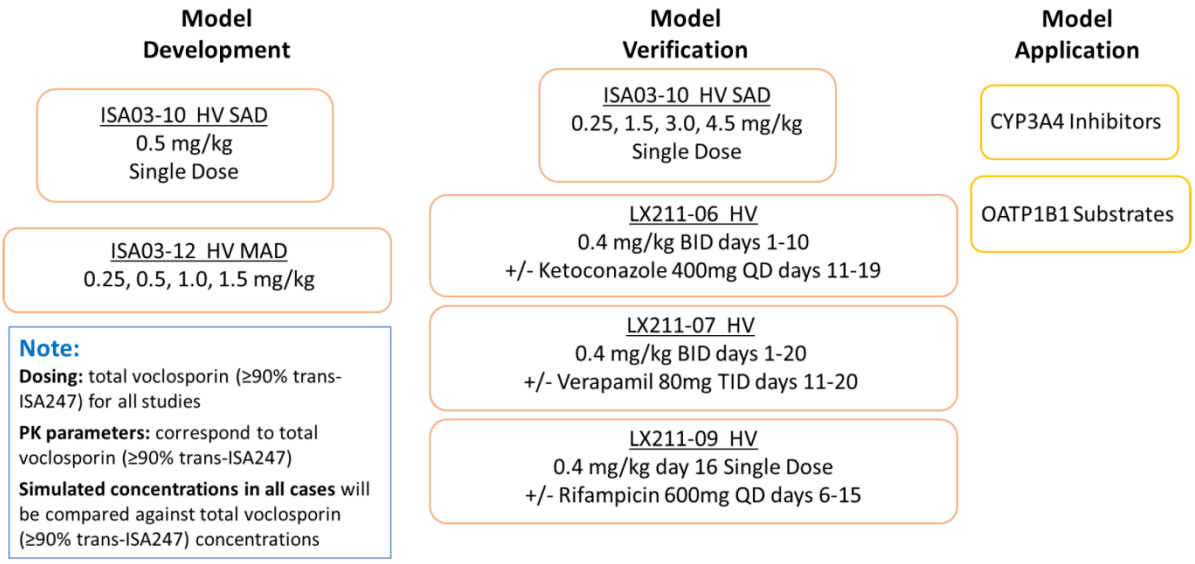


図 2.7.2.3.15-1　　ボクロスポリンのモデル構築及び検証のワークフローの概略

HV = 健康被験者，MAD = 反復漸増投与，PBPK = 生理学的薬物速度論，SAD = 単回漸増投与，trans-ISA247 = ボクロスポリン

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 6＞

(1)　モデル構築

全体として，用量補正したボクロスポリンの PK パラメータは検討した用量範囲（0.25～1.5 mg/kg BID）の下限側で用量に依存して増加し，線形性からの逸脱を示したものの，その線形性からの逸脱は上限側で消失する傾向にあった。1 対 1 の用量比例関係は認められなかったものの，平均 AUC 及び C_{max} は用量増加に伴って直線的に増加した。このように低用量範囲でやや線形性から逸脱するのは，飽和過程と一次消失過程が並行して存在するためと推測される。ボクロスポリンの設定投与量が 23.7 mg BID（AURORA 1 試験の体重中央値 64 kg に基づき 0.37 mg/kg BID）であることを考慮すると，線形性からの明らかな逸脱を PBPK モデルにおいてとらえることが重要であると考えられた。したがって，モデル構築時に，CYP3A4 を介した初回通過代謝の飽和を仮定した。

薬物代謝に対する CYP3A4 の寄与率（f_mCYP3A4）は 100%とした。単回及び反復漸増投与試験（ISA03-10 試験，ISA03-12 試験）で観察された線形性からのわずかな逸脱を補正するため，*in vitro* における CYP3A4 のミカエリス-メンテン定数（K_m）をさらに最適化し（すなわち 20 分

の 1 に低下），小腸における P-gp の寄与をモデルに組込んだ。これにより，0.25～1.5 mg/kg の用量範囲でボクロスポリンの吸収画分（f_a）は 0.74～0.81 とシミュレーションされたのに対し，P-gp を組込まない場合の f_a は 0.82 であった。したがって，P-gp は *in vivo* においてボクロスポリンの吸収に大きく寄与しないと考えられる。最終モデルの入力パラメータを表 2.7.2.5-4 に示す。ボクロスポリン 0.5 mg/kg で単回投与時及びボクロスポリン 0.25～1.5 mg/kg BID で反復投与時のボクロスポリンの AUC 及び C_{max} の予測値は，ISA03-10 試験及び ISA03-12 試験での観測値の 2.0 倍以内（大部分が 1.5 倍以内）であった。このことは，CYP3A4 の基質の PK は個体間変動が大きいことから [1,2]，許容可能と考えられる。

(2) モデルの適格性評価

ボクロスポリン 0.25～4.5 mg/kg で単回投与時のボクロスポリンの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の予測値は，単回漸増投与試験（ISA03-10 試験）の観測値の 2.0 倍以内（大部分は 1.5 倍以内）であった。

また，強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるケトコナゾール（LX211-06 試験），中程度の CYP3A4 阻害薬かつ強い P-gp 阻害薬であるベラパミル（LX211-07 試験），強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン（LX211-09 試験）と，ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC に対する DDI 効果の観測結果と予測結果を比較することにより，モデルの評価を行った。また，P-gp の基質であるジゴキシン及び CYP3A4 基質であるミダゾラムの PK に対するボクロスポリンの DDI を予測した（表 2.7.2.3.15-1 参照）。

表 2.7.2.3.15-1　C_{max} と AUC に関する DDI の予測及び観測結果

	Predicted Interaction		Observed Interaction		Ratio
Parameter (Study)	GMR	90% CIs	GMR	90% CIs	Predicted/Observed
Ketoconazole DDI (LX211-06)					
C_{max}	8.89	8.28-9.54	6.45	5.02-8.29	1.38
$AUC_{0\text{-}12}$	18.77	17.49-20.15	18.55	15.89-21.65	1.01
Verapamil DDI (LX211-07)					
C_{max}	4.26	3.94-4.60	2.08	1.89-2.28	2.05
$AUC_{0\text{-}12}$	6.91	6.28-7.59	2.71	2.56-2.87	2.55
Rifampin DDI (LX211-09)					
C_{max}	0.26	0.25-0.27	0.32	0.28-0.37	0.81
$AUC_{0\text{-}inf}$	0.19	0.18-0.20	0.13	0.11-0.15	1.43
Digoxin DDI (LX211-08)					
C_{max}	1.37	1.34-1.39	1.51	1.40-1.63	0.89
$AUC_{0\text{-}24}$	1.16	1.15-1.18	1.25	1.19-1.31	0.93
Midazolam DDI (ISA07-07)					
C_{max}	1.08	1.07-1.08	0.89	0.80-0.99	1.21
$AUC_{0\text{-}inf}$	1.08	1.08-1.09	1.02	0.93-1.12	1.06

＜資料番号 5.3.3.5-02：Table 18，Table 20，Table 22，Table 23，Table 25＞

ケトコナゾール又はリファンピシンと併用投与時の AUC 及び C_{max} の GMR の予測値は観測値と一致した。ケトコナゾールとの DDI については，予測された DDI の影響は主に CYP3A4 の

阻害に起因するものであった。リファンピシンとの DDI シミュレーションでは，CYP3A4 誘導のみを考慮した。

ケトコナゾール又はリファンピシンとの DDI が正確に予測されたのとは対照的に，ベラパミルとの DDI における AUC_{0-12} 及び C_{max} の予測 GMR は大きく見積もられた。ベラパミルの血漿中濃度のシミュレーション結果は，観測データと一致していた。しかし，ケトコナゾール及びリファンピシンでは DDI データセットが入手可能であるのに対して，CYP3A4 阻害薬としてのベラパミルの PBPK モデルを検証できるような，公表されている DDI データセットは存在しない。ケトコナゾールとリファンピシンの DDI が正確に予測されたことから，ベラパミルとの DDI の過大予測は，解析ソフトに登録されたベラパミルの化合物情報に関連した問題であると考えられる。ボクロスポリンの f_mCYP3A4 を減少させることにより，ベラパミルとの DDI の過大予測が改善できるかもしれない。しかし，f_mCYP3A4 の値が低いとケトコナゾールとの DDI は過小予測されたため，以降のすべてのシミュレーションでボクロスポリンの f_mCYP3A4 の値を 1.0 とした。また，P-gp の影響の有無による予測値への影響を検討したが，予測値は同程度であった。これらのデータから，ベラパミルが強い P-gp 阻害薬であるにもかかわらず，予測された DDI は主に CYP3A4 阻害によって引き起こされると考えられる。

ジゴキシン及びミダゾラムの AUC 及び C_{max} の予測 GMR 値は観測値と一致した（ジゴキシン及びミダゾラムの DDI は，それぞれ 1.1 及び 1.25 倍以内）。

(3) モデルの適用

このモデルを用いて，健康被験者にボクロスポリンを 0.4 mg/kg BID で反復投与したときの，ケトコナゾール（強い CYP3A4 阻害薬），フルコナゾール（中程度の CYP3A4 阻害薬），フルボキサミン（弱い CYP3A4 阻害薬），シメチジン（弱い CYP3A4 阻害薬），及びエファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導薬）との DDI（ケトコナゾールとの DDI はより長い 30 日間併用，フルコナゾール，フルボキサミン，シメチジン，エファビレンツとの DDI は 10 日間併用）を予測した。CYP3A4 阻害薬及び誘導薬の併用下及び非併用下でボクロスポリン（0.4 mg/kg BID）を反復投与したときの，ボクロスポリンの幾何平均 C_{max} 及び AUC_{0-12} の予測値を表 2.7.2.3.15-2 に示す。

表 2.7.2.3.15-2　CYP3A4 阻害薬及び誘導薬の併用下及び非併用下でボクロスポリンを 0.4 mg/kg BID で投与したときのボクロスポリンの幾何平均 C_{max} 及び AUC_{0-12} の予測値と幾何平均比

Parameter	Predicted Geometric Mean: CYP3A4 Perpetrator + Voclosporin 0.4 mg/kg BID (Test)	Predicted Geometric Mean: Voclosporin 0.4 mg/kg BID (Reference)	Ratio (Test/Reference)	90% CIs
Ketoconazole 400 mg QD for 30 days				
C_{max} (ng/mL)	971.3	90.2	10.8	9.91-11.7
AUC_{0-12} (ng h/mL)	10,894.7	477.3	22.8	21.1-24.7
Fluconazole 400 mg QD for 10 days				
C_{max} (ng/mL)	186.9	88.2	2.12	2.06-2.18
AUC_{0-12} (ng h/mL)	1,385.7	454.6	3.05	2.97-3.12
Fluvoxamine 100 mg BID for 10 days				
C_{max} (ng/mL)	105.65	88.2	1.20	1.18-1.21
AUC_{0-12} (ng h/mL)	561.40	454.6	1.23	1.22-1.25
Cimetidine 400 mg BID for 10 days				
C_{max} (ng/mL)	103.79	88.2	1.18	1.16-1.19
AUC_{0-12} (ng h/mL)	535.77	454.6	1.18	1.17-1.19
Efavirenz 600 mg QD for 10 days				
C_{max} (ng/mL)	34.79	88.2	0.39	0.37-0.42
AUC_{0-12} (ng h/mL)	137.93	454.6	0.30	0.28-0.32

＜資料番号 5.3.3.5-02：Table 1＞

中程度の CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾールと併用投与したとき，AUC_{0-12} 及び C_{max} の予測値はそれぞれ 3.05 倍及び 2.12 倍に増加した。また，フルコナゾール併用下でのボクロスポリンの PK パラメータを予測するために，異なる投与シナリオをシミュレーションした。LN 治療におけるボクロスポリンの推奨用法・用量は 23.7 mg BID（7.9 mg カプセルを 3 カプセルとして BID 投与）である。PBPK モデルは体重に基づく投与法（mg/kg）に基づいて構築されたため，投与シナリオも AURORA 1 試験で実薬投与された被験者の体重の中央値（64 kg）に基づいて mg/kg でシミュレーションした。フルコナゾール非併用下（対照）又はフルコナゾール併用下（Day 1 に 400 mg QD，その後 200 mg QD）でボクロスポリンを 10 日間反復経口投与したときの PK パラメータのシミュレーション結果を表 2.7.2.3.15-3 に示す。朝（AM）（2 カプセル，15.8 mg）の方が夕方（PM）（1 カプセル，7.9 mg）よりも高用量である投与シナリオもあったため，AUC はすべての投与法で 216～240 時間に積算した。

表 2.7.2.3.15-3　中程度の CYP3A4 阻害薬フルコナゾール（Day 1 に 400 mg QD，その後 200 mg QD）の非併用下又は併用下で異なる投与シナリオで投与したときのボクロスポリンの C_{max} 及び AUC_{0-24} の予測値

Voclosporin Dose[a]		Predicted Median (5^{th}-95^{th} percentile)	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng h/mL)
Control			
23.7 mg BID	0.37 mg/kg BID	78.84 (34.34 - 189.17)	771.84 (314.03 - 2,212.83)
with Moderate CYP3A4 Inhibitor			
15.8 mg BID	0.25 mg/kg BID	106.29 (52.07 - 237.37)	1,583.30 (607.12 - 3,641.46)
7.9 mg BID	0.12 mg/kg BID	47.07 (20.96 - 104.30)	682.96 (274.50 - 1,571.39)
15.8 mg AM + 7.9 mg PM	0.25 mg/kg AM + 0.12 mg/kg PM	93.27 (44.78 - 197.03)	1,137.85 (450.90 - 2,595.12)

[a] AURORA 1 試験で実薬が投与された被験者の体重中央値（64 kg）に基づいて mg/kg で表した投与量。
＜資料番号 5.3.3.5-02：Table 46＞

以上より，中程度の CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾールを用いたシミュレーションでは，中程度の DDI が予測された（ボクロスポリン AUC_{0-12} は 2～5 倍に増加）。弱い CYP3A4 阻害薬であるフルボキサミン及びシメチジンを用いたシミュレーションでは，DDI は無視できる程度（ボクロスポリンの AUC_{0-12} の増加は 1.25 倍未満）と予測された。中程度の CYP3A4 誘導薬であるエファビレンツを用いたシミュレーションでは，中程度の DDI が予測された（ボクロスポリン AUC_{0-12} は 70%減少）。

2.7.2.3.16　曝露−反応解析

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）で投与した被験者で良好であった。1.5 mg/kg BID で投与した被験者では，AE の発現割合が最も高かった（2.7.4.2.4 参照）。臨床検査値，バイタルサイン，及び ECG に投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。しかし，心拍数減少，血圧上昇，血中カリウム増加，血中マグネシウム減少，及び蛋白尿の 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 BID）で高い割合で認められた。血清マグネシウム濃度は，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（1.5 mg/kg BID）で顕著であったが，これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられる。ボクロスポリンは，健康被験者において定常状態では 1.5 mg/kg BID で QTcF 間隔を延長させなかった（2.7.2.3.13.1 参照）。以上より，1.5 mg/kg BID は，忍容性の上限と考えられるが，安全性上の懸念は認められなかった。なお，1.5 mg/kg BID は，AURORA 1 試験で実薬を投与された LN 患者の体重の中央値に基づく 96 mg BID に相当する。LN 患者に対する治療用量は 23.7 mg BID，すなわち 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くと 0.37 mg/kg BID である。この用量は，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 で 52 週間投与

し，AURA-LV 試験では 23.7 及び 39.5 mg BID で 48 週間投与して検討した。両試験とも，eGFR 低下及び血圧上昇を管理するために，用量調節（減量又は休薬）が推奨された。AURA-LV 試験では，eGFR の値にかかわらずベースラインからの eGFR の低下率に基づき用量調節が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推奨された。添付文書案に記載されている用量調節に関する使用上の注意は AURORA 1 の推奨事項と一致している（図 2.7.4.1.2-1，図 2.7.4.1.2-2 参照）。

AURA-LV 試験の安全性プロファイルを検討した結果，LN の治療を目的とした申請用量 23.7 mg BID の 1.67 倍高いボクロスポリン 39.5 mg BID 投与で，安全性に関する追加の所見は認められなかった。高血圧（23.7 mg BID：16.9%，39.5 mg BID：18.2%）及び eGFR 低下（23.7 mg BID：30.3%，39.5 mg BID：30.7%）の AE の発現割合に，ボクロスポリンの 2 用量群間で差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 39 参照）。実薬群では，いずれかの visit 時に補正 eGFR（90 mL/min/1.73 m^2 を超えるすべての値は，データ安全性モニタリング委員会の要請により 90 mL/min/1.73 m^2 に丸めた）が臨床的に重要な低下（30%超の低下と定義）を示した被験者の割合は低く，ボクロスポリンの 2 用量群で同程度であった（ボクロスポリン 23.7 mg BID 群で 1.3%～7.5%，39.5 mg BID 群で 0.0%～7.2%）（資料番号 5.3.5.1-01，Table 57 参照）。また，eGFR の低下により治験薬を完全に中止した被験者の割合は 23.7 mg BID 群（7.9%）と 39.5 mg BID 群（5.7%）で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 51 参照）。

eGFR 低下がボクロスポリンの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 患者の eGFR に関連した用量調節前の曝露量を推定した。AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験の母集団 PK モデルに PK 観測値が含まれているすべての被験者について，シミュレーションを行った。これらの被験者において，資料番号 5.3.3.5-01 に記載されている母集団 PK 最終モデルを用いて，PK パラメータの個別推定値（経験ベイズ推定値に基づく）を得た。eGFR の低下により用量が変更された被験者については，直前の 12 時間の投与間隔における個々の PK パラメータの推定値を用いて，C_{max}，C_{trough}，及び AUC_{0-12} を算出した。eGFR に関連した用量調節を行わなかった被験者については，投与最終日の PK パラメータをシミュレーションした。

シミュレーションした PK パラメータは，23.7 mg BID（AURA-LV 試験，AURORA 1 試験）及び 39.5 mg BID（AURA-LV 試験のみ）の両用法・用量について，用量調節ガイダンスに従った 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（表 2.7.2.3.16-1 参照）。用量調節を行わなかった被験者は，ベースラインの eGFR 値にかかわらず，60 mL/min/1.73 m^2 以上のカテゴリーに含めた（ベースライン eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者も一部含まれる）。AURA-LV 試験の用量調節ガイダンスは，ベースラインからの変化率のみに基づいていたため，このカテゴリーには，eGFR 値が 60 mL/min/1.73 m^2 以上であったにもかかわらず減量した被験者も含まれていた。

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。用量調節基準に合致する eGFR の

低下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，eGFR が低下しなかった被験者の曝露量と同程度であった。このことから，eGFR の低下は曝露量が高いことに起因するものではないことが示唆され，より高用量の 39.5 mg BID 投与でも eGFR の低下率が大きくならないという臨床結果からも裏付けられる。

以上のことから，薬物血中濃度モニタリングは eGFR の低下を予測する上で有用ではないと考えられる。ボクロスポリンを投与した LN 患者における eGFR 低下のリスクを管理するためには，eGFR のモニタリングを行い，必要に応じて用量調節する方法が，より適切で簡便な方法であると考えられる。

表 2.7.2.3.16-1　AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験における eGFR に基づく用量調節前のボクロスポリンの PK パラメータのシミュレーション値

		Predicted Median (5^{th} – 95^{th} percentile)		
eGFR Category	n	C_{max} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng h/mL)
Treatment Arm: 23.7 mg BID (AURORA 1 and AURA-LV pooled)				
No dose modification required[a]	164	89.7 (34.6-136)	21.5 (11.3-50.1)	619 (303-1,040)
eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 and decrease from baseline of				
≤20%	6	78.5 (57.5-95.4)	19.2 (8.60-25.7)	588 (311-646)
>20% and <30%	10	83.4 (35.2-112)	17.7 (5.00-56.3)	581 (195-837)
≥30%	45	91.9 (36.1-155)	21.6 (11.8-74.1)	630 (303-1,150)
Treatment Arm: 39.5 mg BID (AURA-LV only)				
No dose modification required[a]	65	154 (63.6-241)	39.4 (17.8-109)	1,110 (552-1,940)
eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 and decrease from baseline of				
≤20%	2	126 (60.0-191)	49.0 (40.5-57.5)	977 (709-1,240)
>20% and <30%	2	125 (64.1-185)	30.9 (26.6-35.2)	860 (577-1,140)
≥30%	18	177 (36.4-213)	38.0 (7.10-60.0)	1,110 (221-1540)

[a] AURORA 1 試験で適用された用量調節規則に基づき，eGFR に基づく用量調節（eGFR のベースライン値にかかわらず）が行われていないすべての被験者と，eGFR 値が 60 mL/min/1.73 m^2 以上であったにもかかわらず eGFR に基づく用量調節が行われた AURA-LV 試験の被験者を含む。

＜資料番号 5.3.5.3-04：Table 5-1＞

また，主要な試験である AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験（LN 統合集団：プラセボ群及び 23.7 mg BID 群）で認められた TEAE（治験薬初回投与時以降，治験薬最終投与後 30 日までに発現したすべての AE と定義）の初回発現について，母集団 PK から予測される曝露量（AUC_{0-12}）の四分位群別に要約した。これらの臨床試験では，eGFR に基づき投与中断及び減量が推奨された。したがって，個々の被験者の予測 CL/F を，TEAE 発現時に被験者に実際に投与されて

いた用量で除して $AUC_{0\text{-}12}$ を算出した。そのため，特定の AE ごとに四分位群範囲は異なる可能性がある。被験者に PK 情報がない場合は，代表的な母集団 PK パラメータを用いて集計した。SOC の「感染症および寄生虫症」，「血管障害」，及び「腎および尿路障害」に分類される TEAE の初回発現について，$AUC_{0\text{-}12}$ の四分位群別に要約した結果を表 2.7.2.3.16-2 に示す。

表 2.7.2.3.16-2　　SOC，PT，及び $AUC_{0\text{-}12}$ の四分位群別の TEAE

Body System	No Dose (N=348) n (%) E	AUC Q1 (N=92) n (%) E	AUC Q2 (N=87) n (%) E	AUC Q3 (N=72) n (%) E	AUC Q4 (N=64) n (%) E
Any TEAE	313 (89.9) 1286	89 (96.7) 315	77 (88.5) 314	67 (93.1) 314	59 (92.2) 314
Infections and Infestations	182 (52.3) 302	49 (53.3) 77	38 (43.7) 57	41 (56.9) 66	33 (51.6) 57
Vascular Disorders	43 (12.4) 47	8 (8.7) 8	11 (12.6) 11	14 (19.4) 14	16 (25.0) 17
Renal and Urinary Disorders	54 (15.5) 60	4 (4.3) 4	11 (2.6) 11	7 (9.7) 7	6 (9.4) 7

被験者は複数の AUC 群に含まれることがあるため，被験者の N 値に複数回寄与することがある。
TEAE とは，治験薬の初回投与時又はそれ以降に治験薬の最終投与 ＋30 日までに発現した AE と定義した。AE は，AE 発現時の用量及びクリアランスに基づいて AUC の四分位群に割当てた。本表には各被験者の AE の初回発現のみを示す。
E = 事象，n = 被験者数，Q = 四分位群，TEAE =治験薬投与下で発現した有害事象
＜資料番号 5.3.5.3-04：Table 5-2＞

ボクロスポリンの曝露量が高いほど，血管障害がわずかに増加するという傾向が認められた。主要な臨床試験（AURA-LV 試験，AURORA 1 試験）におけるバイタルサインのデータから，全体的にボクロスポリン群では Week 4 にプラセボ群では認められない収縮期血圧（約 4 mmHg）及び拡張期血圧（約 3 mmHg）の初回のわずかな一過性の上昇が認められたが，これは臨床的に重要ではないと考えられる。投与終了時には，両投与群の平均血圧はベースラインより低下した（2.7.4.4.1 参照）。

1 年時点の CEC 判定に基づく腎症状の完全奏効とプログラムに基づく腎症状の部分奏効のプラセボに対するオッズ比についても，曝露量の四分位群（23.7 mg BID のみ）による同様の検討を行った。投与間隔における平均曝露量を母集団 PK 最終モデルにより求め，初回投与から Week 24 来院時までの予測 AUC を，その時点までに各被験者が投与された実際の投与回数で除した値に基づいて推定した。観測された PK 濃度に基づく予測 AUC の数が最も多くなるように，Week 24 の来院を選択した。PK 情報のない被験者については，アジア人の共変量効果を考慮した代表的な PK パラメータを用いて AUC を導出した。23.7 mg BID では，AUC と奏効との関係は認められなかった（図 2.7.2.3.16-1 参照）。

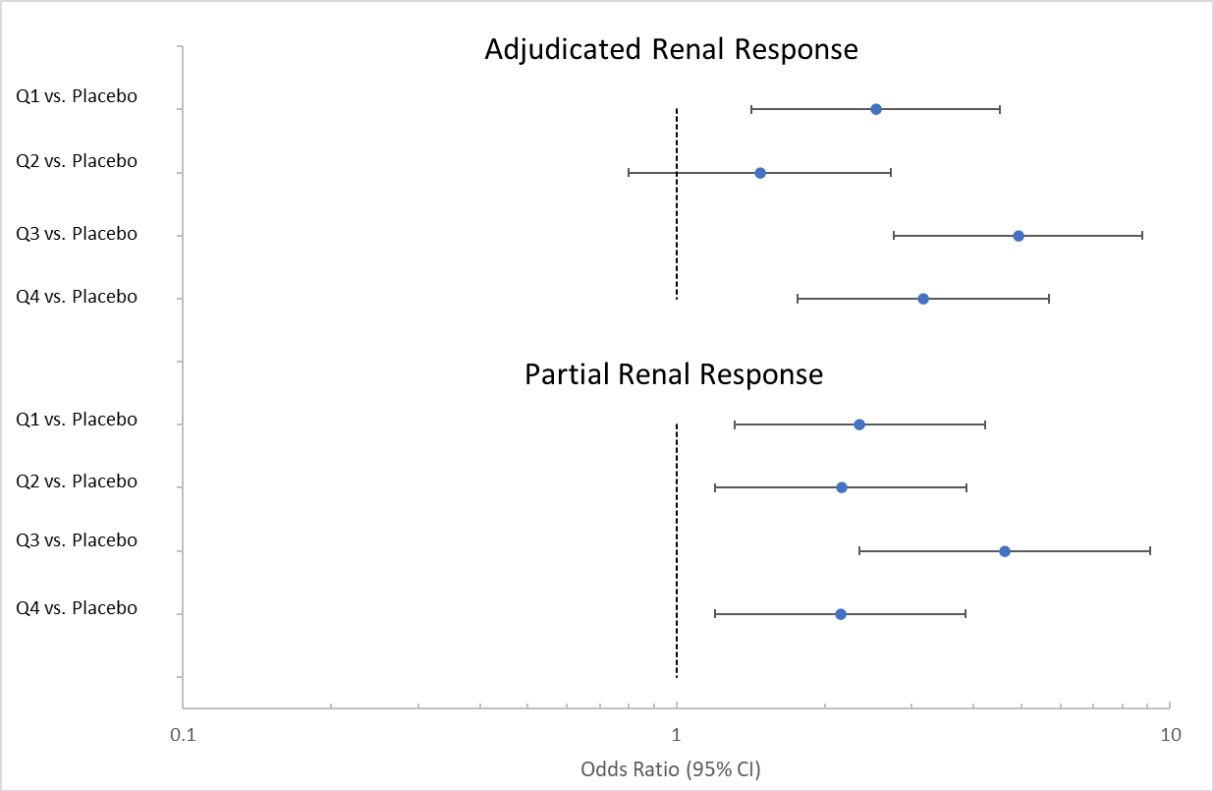


図 2.7.2.3.16-1　ボクロスポリンの AUC の四分位群別の 1 年時点の CEC 判定に基づく腎症状の完全奏効とプログラムに基づく腎症状の部分奏効のロジスティック回帰分析

腎症状の完全奏効：UPCR ≤ 0.5 + eGFR 成功 + レスキュー治療なし + 許容可能なステロイド投与量。
腎症状の部分奏効：ベースラインから 50%以上の UPCR の減少
投与，ベースライン時の UPCR，生検分類，スクリーニング時の MMF 使用及び地域の項を含むロジスティック回帰モデルにより算出した。オッズ比が大きい場合，ボクロスポリンのベネフィットを示す。
$AUC_{0\text{-}12}$ の中央値は，Q1，Q2，Q3，及び Q4 でそれぞれ 375，544，630，及び 836 ng･h/mL であった。最小値及び最大値はそれぞれ 137 及び 1418 ng･h/mL であった。四分位群あたり N = 66 又は 67。
MMF = ミコフェノール酸，UPCR = 尿タンパク/クレアチニン比
＜資料番号 5.3.5.3-04：Table 5-3，Table 5-4＞

以上のことから，ボクロスポリンは治療用量である 23.7 mg BID の少なくとも 1.67 倍の用量（及びそれに伴う曝露量）まで安全に使用できることが支持された。しかし，現在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及び血管障害の高い発現割合をボクロスポリンでも除外することはできない。したがって，eGFR の低下に基づいて推奨される用量調節を行う eGFR のモニタリングを適用すべきである。また，2.7.3.4 に記載されているように，LN 患者にボクロスポリンを投与する際は，血圧上昇も管理する必要がある。

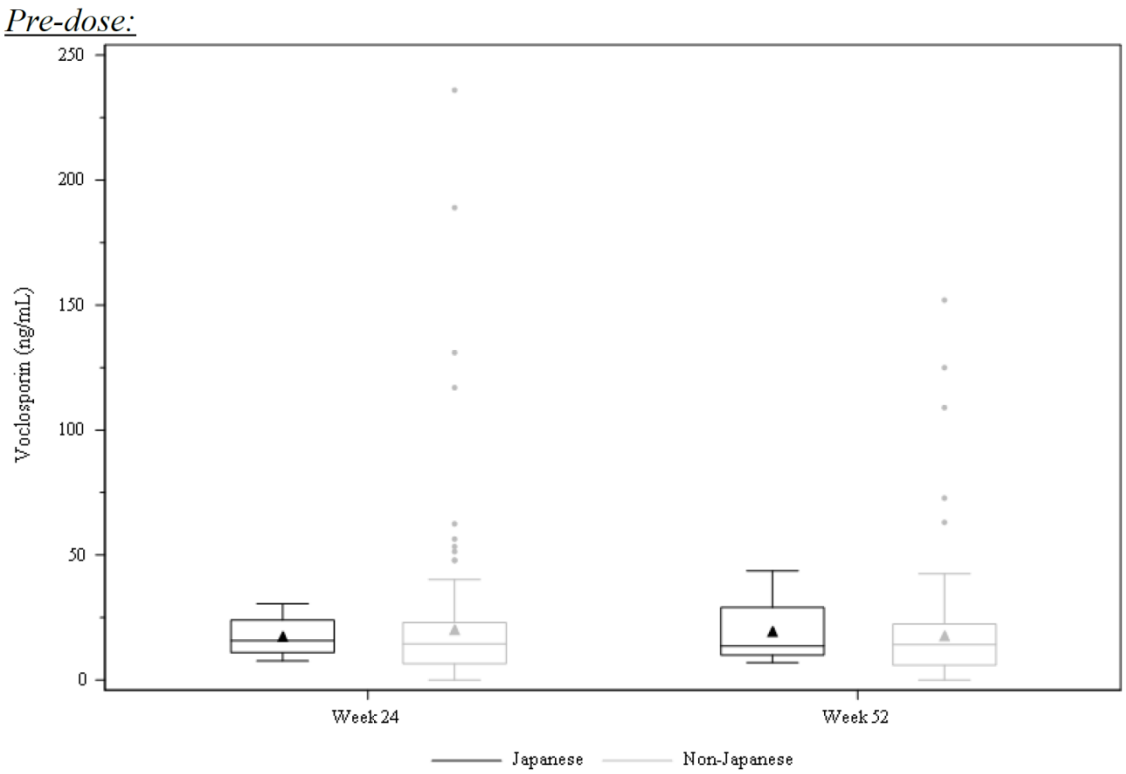
2.7.2.3.17　AURORA 1 試験データを用いた統合解析

主要な第 III 相試験である AURORA 1 試験は，ボクロスポリンとプラセボを比較した，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，多施設共同，2 群間比較試験であった。基礎治療として MMF 及び漸減スケジュールによるグルココルチコイドを併用投与し，ボクロスポリン

23.7 mg BID 又はプラセボを 52 週間投与した（2.7.3.2.1 参照）。本試験は 27 ヵ国の 142 施設で実施され，計 357 例の LN 患者が登録された。日本人 LN 患者は 13 例が登録され，うち 8 例にボクロスポリン 23.7 mg が投与された。AURORA 1 試験では，Week 24 及び Week 52 の来院日の投与前及び投与 2 時間後に PK 評価用検体を採取した。また，AURORA 1 試験の日本人 LN 患者においては，Day 2，Week 2，4，8，12，16，20，30，36，42，及び 48 の投与前にも PK 評価用検体を追加採取した。

これらのデータを用いた統合解析を実施した。本項では，Week 24 及び Week 52 の来院日の投与前及び投与 2 時間後のボクロスポリンの全血中濃度について以下に要約する。

日本人 LN 患者のうち，Week 24 及び Week 52 の来院日の両方で PK データが得られた被験者は 4 例のみであった。Week 24 及び Week 52 における投与前及び投与 2 時間後のボクロスポリンの全血中濃度を日本人 LN 患者と非日本人 LN 患者で比較した箱ひげ図を図 2.7.2.3.17-1 に示した（Pharmacokinetic Study Report：AUR-VCS-20[redacted]-01）。総じて，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。また，日本人 LN 患者数が 4 例と少ないが，東アジア人（日本人を含む）と非東アジア人，アジア人（日本人を含む）と非アジア人との比較でも顕著な違いは認められず，一貫した結果が得られた（資料番号 5.3.3.5-03，Figure 3，Figure 4 参照）。



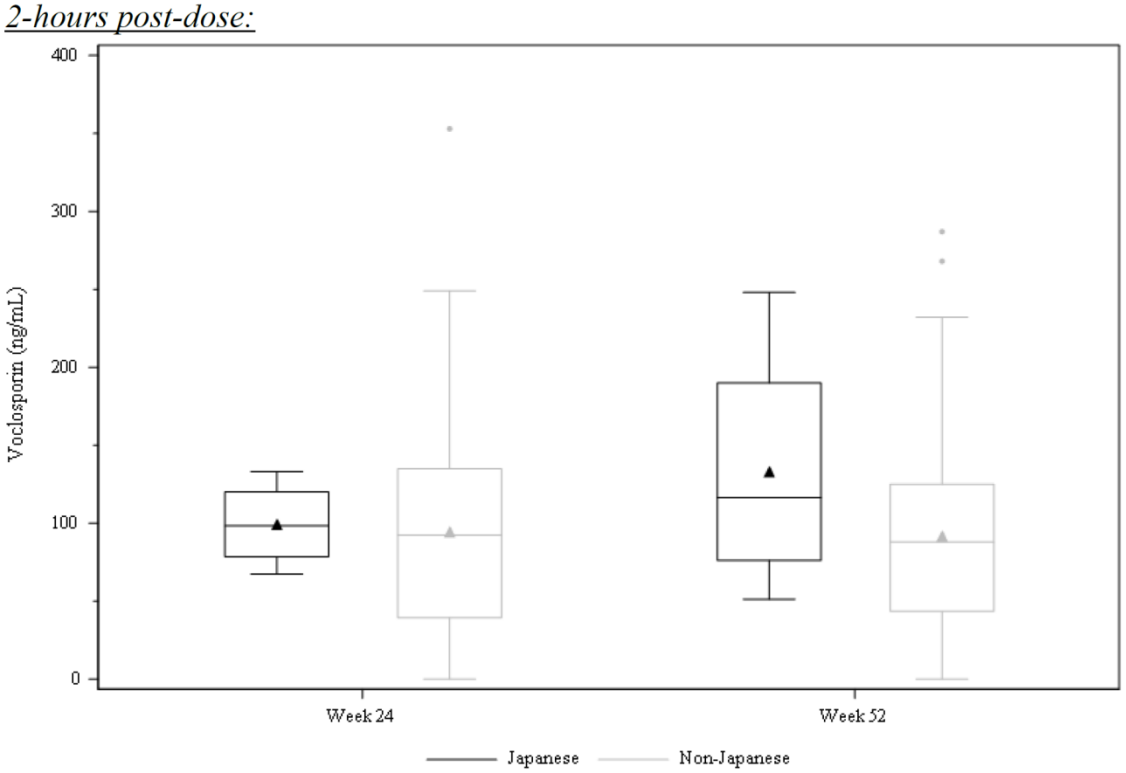


図 2.7.2.3.17-1　　日本人及び非日本人 LN 患者にボクロスポリン 23.7 mg BID で投与後のボクロスポリンの全血中濃度の箱ひげ図

例数は日本人 LN 患者でいずれの評価項目とも N = 4，非日本人 LN 患者では投与前で N = 132，投与 2 時間後では Week 24 で N = 120，Week 52 で N = 122 であった。
箱ひげ図では，中央値（箱内の線），平均値（三角），四分位範囲（箱），1.5 × 四分位範囲（ひげ），及び外れ値（丸）を示している。
＜資料番号 5.3.3.5-03：Figure 2＞

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 単回投与したときのボクロスポリンの PK パラメータ

Study	Study Title	Treatments	N	Mean (±SD) PK Parameters of Voclosporin[a]					Geometric Mean Ratio (90% CI)	
				C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{0-inf}
ISA03-10[b]	A single ascending, oral dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of voclosporin in healthy volunteers	0.25 mg/kg 0.25 mg/kg (repeat)	5 6	36.3±11.8 28.3±7.1	1.5 (1-2) 1 (1-2)	ND	159±69.0 129±68.2	6.0±2.2[c] 5.3±2.0[c]	NA	NA
		0.5 mg/kg	6	77.0±12.9	1.5 (1-2)	ND	354±69.9	7.9±1.4[c]	NA	NA
		1.5 mg/kg 1.5 mg/kg (repeat)	6 6	433.3±162.5 477.4±152.0	1.5 (1-2) 2 (1.5-2.5)	ND	1,996±867 2,289±738	16.4±3.3 12.8±1.3	NA	NA
		3.0 mg/kg	6	874.9±167.4	2 (1-2)	ND	5,080±699	17.4±2.8	NA	NA
		4.5 mg/kg	6	955.5±251.7	1.75 (1-3)	ND	7,694±2,254	18.1±2.1	NA	NA
ISA03-11[b]	A double-blind, parallel group, placebo and moxifloxacin controlled, randomized, safety, tolerance, pharmacokinetic and QTc study of voclosporin in healthy volunteers	0.5 mg/kg	40	112.2±28.2	1.5 (1.0-2.5)	ND	483±125	7.4±0.9[c]	NA	NA
		1.5 mg/kg	40	558.3±148.3	1.5 (1.0-3.0)	ND	2,465±763	7.8±0.9[c]	NA	NA
		3.0 mg/kg	40	1,026.1±268.7	1.5 (1.0-4.0)	ND	5,516±1,447	7.6±1.0[c]	NA	NA
		4.5 mg/kg	40	1,122.2±283.5	1.5 (1.0-4.0)	ND	7,223±2,894	7.7±0.9[c]	NA	NA
LX211-05	A phase 1 study to investigate the absorption, metabolism and excretion of [^{14}C]-voclosporin following single oral dose administration in healthy male subjects	70 mg [^{14}C]-voclosporin (approx. 200 µCi)	6	242±35.7	1.25 (1.00-1.50)	1,290±284	1,324±294	58.2±11.8	NA	NA

Study	Study Title	Treatments	N	Mean (±SD) PK Parameters of Voclosporin[a]					Geometric Mean Ratio (90% CI)	
				C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{0-inf}
AUR-VCS-20[redacted]-04	A single-arm study to evaluate the amount of voclosporin excreted in breast milk following oral administration of a single 23.7 mg Dose of voclosporin in healthy, lactating, female volunteers	23.7 mg (3x7.9 mg capsules)	12	75.5±18.2	2.00 (2.00-2.07)	321±89.3	340±97.9	10.2±8.20	NA	NA
ISA04-01	An open-label, four-way, crossover, bioequivalence study comparing liquid versus capsule formulations of orally administered voclosporin 100 mg in water or apple juice in fasted, normal, healthy volunteers	100 mg (2x50 mg capsules) with water	13	644±186	1.50 (1.50-2.00)	2,548±848	2,624±893	20.1±2.88	NA	NA
		100 mg (2x50 mg capsules) with apple juice	13	593±136	2.50 (1.50-4.00)	2,601±719	2,679±761	19.3±3.91	NA	NA
		100 mg (50 mg/mL oral solution) with water	12	686±129	1.26 (1.00-2.00)	2,785±813	2,856±833	19.1±3.08	1.11[d] (1.00-1.24)	1.11[d] (1.01±1.23)
		100 mg (50 mg/mL oral solution) with apple juice	13	608±119	1.50 (1.00-2.50)	2,527±660	2,607±694	19.3±6.47	1.04[d] (0.93-1.16)	0.98[d] (0.90-1.08)
ISA04-02[b]	An open-label, three-way crossover, PK food interaction study of orally administered voclosporin in fasted and fed, normal, healthy volunteers	1.5 mg/kg fasted	15	789±269	2.00 (1.00-2.50)	3,904±1,730	4,054±1,774	22.7±6.33	NA	NA
		1.5 mg/kg after a low-fat breakfast	15	563±208	1.52 (1.00-3.00)	3,345±1,735	3,458±1,787	20.8±3.57	0.71 (0.64-0.79)	0.85 (0.78-0.92)
		1.5 mg/kg after a high-fat breakfast	15	385±202	2.07 (1.00-4.15)	3,002±1,703	3,103±1,746	20.0±3.39	0.47 (0.43-0.53)	0.75 (0.69-0.81)

Study	Study Title	Treatments	N	Mean (±SD) PK Parameters of Voclosporin[a]					Geometric Mean Ratio (90% CI)	
				C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{0-inf}
ISA07-08	A phase 1 multiple-centre, sequential, open-label study of voclosporin pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with renal impairment compared to healthy volunteers	0.4 mg/kg Normal renal function	8	121.9±44.7	1.5 (1.0-1.5)	444±151	ND	9.3±3.4	NA	NA
		0.4 mg/kg Mild renal impaired	8	111.8±37.9	1.5 (1.0-2.5)	411±174	ND	7.1±4.3	0.94 (0.67-1.32)	0.90[e] (0.62-1.29)
		0.4 mg/kg Moderate renal impaired	7	131.8±25.8	1.5 (1.0-2.5)	521±119	ND	9.2±3.3	1.16 (0.82-1.65)	1.22[e] (0.84-1.78)
		0.4 mg/kg Severe renal impaired	9	146.6±50.4	1.5 (1.5-3.0)	688±305	ND	13.9±5.4	1.22 (0.88-1.70)	1.48[e] (1.04-2.12)
ISA07-09	A phase 1 multiple-centre, sequential, open-label study of voclosporin pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with hepatic impairment compared to healthy volunteers	0.4 mg/kg Normal hepatic function	6	124.0±48.4	1.75 (1.5-2.5)	510±208	ND	9.0±1.7	NA	NA
		0.4 mg/kg Child-Pugh Class A	6	184.2±92.2	1.5 (1-2)	909±553	ND	15.0±4.0	1.45 (0.97-2.16)	1.67[e] (1.07-2.63)
		0.4 mg/kg Child-Pugh Class B	6	173.9±46.7	1.5 (1.5-2)	981±316	ND	19.4±7.1	1.45 (0.97-2.17)	1.96[e] (1.25-3.07)
LX211-09	A phase 1 study to determine the effects of rifampin on voclosporin pharmacokinetics when rifampin is at steady state	0.4 mg/kg	24	90.0±38.5	1.75 (1.00-2.00)	306±179	331±189	4.96±1.81	NA	NA
		0.4 mg/kg + rifampin 600 mg QD	22	27.3±9.10	1.00 (0.75-3.00)	37.1±15.3	40.5±16.5	0.821±0.395	0.32 (0.28-0.37)	0.13 (0.11-0.15)

[a] For T_{max}, median and range (min-max) were reported.

[b] PK parameters from the voclosporin trans-isomer reported.

[c] Half-life ($t_{1/2}$) estimated over a sampling interval of 24 hours or less.

[d] Oral solution (test) versus softgel capsule (reference).

[e] Based on AUC_{0-48}.

表 2.7.2.5-2　　反復投与したときのボクロスポリンの PK パラメータ

Study	Study Title	Treatments	Day[a]	N	Mean (±SD) Pharmacokinetic Parameters of Voclosporin[b]					Geometric Mean Ratio (90% CI)	
					C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-12} (ng h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{0-12}
ISA03-12	A multiple ascending, oral dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of trans-ISA247 in healthy volunteers	voclosporin 0.25 mg/kg BID	1	9	NA	49.3±10.7	1 (1-2)	165.2±49.2	6.9±1.7	NA	NA
			10	8	7.0±3.3	44.2±18.4	1 (0-1.5)	208.9±100.0	30.1±10.0	NA	NA
		voclosporin 0.50 mg/kg BID	1	9	NA	120.6±48.5	1 (1-2.5)	391.0±164.0	8.5±2.6	NA	NA
			10	9	25.7±13.1	196.1±50.7	1 (1-1.5)	821.5±296.9	33.2±14.2	NA	NA
		voclosporin 1.0 mg/kg BID	1	8	NA	507.0±181.4	1.5 (1-2.5)	1,719.6±717.8	11.9±1.9	NA	NA
			10	8	104±55.2	620.6±193.0	1.5 (1.5-1.5)	2,939.8±1,208.3	31.3±7.7	NA	NA
		voclosporin 1.5 mg/kg BID	1	9	NA	719.4±81.2	1.5 (1-1.5)	2,483.1±397.8	12.5±2.1	NA	NA
			10	7	185±92.9	867.6±334.0	1.5 (1-2)	4,692.9±2,099.2	36.5±7.9	NA	NA
ISA05-03	A double-blinded, crossover, placebo and moxifloxacin controlled, randomized, multiple-dose QTc study of ISA247 in healthy volunteers	voclosporin 0.3 mg/kg BID	1	10	NA	75.6±20.9	1.5 (1.0-2.5)	254.8±99.2	4.3±0.6[c]	NA	NA
			7	37	ND	87.8±28.7	1.5 (1.0-3.0)	363.7±169.2	6.0±1.2[c]	NA	NA
		voclosporin 0.5 mg/kg BID	1	10	NA	154.6±77.2	1.5 (1.0-4.0)	507.9±307.3	3.8±0.6[c]	NA	NA
			7	36	ND	215.4±113.6	1.5 (1.0-4.0)	839.5±401.7	6.2±0.9[c]	NA	NA
		voclosporin 1.5 mg/kg BID	1	10	NA	612.6±154.7	2.0 (1.5-3.0)	2,041.6±581.9	4.1±0.6[c]	NA	NA
			7	37	ND	800.6±171.0	2.5 (1.5-4.0)	3,812.8±1,283.0	6.3±1.7[c]	NA	NA
ISA07-07	A phase 1 study to determine the effects of voclosporin on midazolam pharmacokinetics when voclosporin is at steady state	voclosporin 0.4 mg/kg BID	12	22	16.1±8.7	134.6±35.8	2 (1-4)	569.3±229.2	6.6±1.4[c]	NA	NA

Study	Study Title	Treatments	Day[a]	N	Mean (±SD) Pharmacokinetic Parameters of Voclosporin[b]					Geometric Mean Ratio (90% CI)	
					C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-12} (ng h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{0-12}
ISA07-08	A phase 1 multiple-centre, sequential, open-label study of voclosporin pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with renal impairment compared to healthy volunteers	0.4 mg/kg BID Normal renal function	8	8	21.7±5.37	142.2±52.8	1.5 (1-2)	576±141	33.4±9.6	NA	NA
		0.4 mg/kg BID Mild renal impaired	8	8	18.3±8.72	139.7±52.3	1.5 (1-2)	540±216	34.2±6.7	0.98 (0.72-1.35)	0.90 (0.67-1.20)
		0.4 mg/kg BID Moderate renal impaired	8	7	27.0±7.31	183.7±80.0	1.5 (1.5-2.5)	724±247	33.6±14.2	1.29 (0.93-1.79)	1.23 (0.91-1.67)
ISA07-09	A phase 1 multiple-centre, sequential, open-label study of voclosporin pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with hepatic impairment compared to healthy volunteers	0.4 mg/kg BID Normal hepatic function	8	6	24.6±13.9	167.3±53.6	1.5 (1.5-4)	694±269	24.9±3.7	NA	NA
		0.4 mg/kg BID Child-Pugh Class A	8	6	48.1±25.1	266.3±143.0	1.75 (1-2)	1,305±722	43.0±10.5	1.48 (0.91-2.40)	1.79 (1.07-2.98)
LX211-06	A phase 1 study to determine the effects of ketoconazole on voclosporin pharmacokinetics when both drugs are at steady state	voclosporin 0.4 mg/kg BID	10	11	9.57±2.84	97.0±62.3	1.50 (0.75-2.00)	304±87.0	ND	NA	NA
		voclosporin 0.4 mg/kg BID + ketoconazole 400 mg QD	19	11	309±96.2	561.9±125.5	3.00 (1.78-4.00)	5,513±1,358	ND	6.45 (5.02-8.29)	18.55 (15.89-21.65)

Study	Study Title	Treatments	Day[a]	N	Mean (±SD) Pharmacokinetic Parameters of Voclosporin[b]					Geometric Mean Ratio (90% CI)	
					C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-12} (ng h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{0-12}
LX211-07	A phase 1 study to determine the effects of verapamil on voclosporin pharmacokinetics when both drugs are at steady state	voclosporin 0.4 mg/kg BID	10	20	15.3±6.36	105.5±30.9	1.63 (1.00-2.00)	434±158	ND	NA	NA
		voclosporin 0.4 mg/kg BID + verapamil 80 mg TID	20	20	42.7±17.6	219.0±64.1	2.00 (1.25-3.00)	1,165±390	ND	2.08 (1.89-2.28)	2.71 (2.56-2.87)
LX211-08	A phase 1 study to determine the effects of voclosporin on digoxin pharmacokinetics when both drugs are at steady state	voclosporin 0.4 mg/kg BID	11	23	15.2±6.70	124.2±38.7	1.55 (1.00-3.50)	497±188	ND	NA	NA
AUR-VCS-2015-J01	A single center, double-blind, placebo controlled, randomized, ascending multiple dose, safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of voclosporin in healthy Japanese volunteers	voclosporin 0.25 mg/kg BID	1	8	NA	46.6±10.9	1.85 (1.12-2.55)	199±33.8[d]	ND	NA	NA
			10	8	10.3±2.55	70.3±19.6	1.57 (1.08-2.13)	372±104[d]	27.1±4.27	NA	NA
		voclosporin 0.50 mg/kg BID	1	8	NA	130±36.4	1.55 (1.10-2.55)	492±201[d]	ND	NA	NA
			10	8	29.4±15.5	160±56.7	1.56 (1.08-4.07)	921±399[d]	29.6±4.58	NA	NA
		voclosporin 1.0 mg/kg BID	1	8	NA	314±70.0	1.57 (1.53-2.57)	1,260±245[d]	ND	NA	NA
			10	8	76.6±16.5	416±46.7	2.12 (1.57-2.55)	2,510±317[d]	29.9±4.00	NA	NA
		voclosporin 1.5 mg/kg BID	1	8	NA	441±131	2.09 (1.53-2.57)	1,780±498[d]	ND	NA	NA
			10	8	155±41.7	619±82.5	2.00 (1.50-3.00)	4,390±945[d]	30.6±3.81	NA	NA

Study	Study Title	Treatments	Day[a]	N	Mean (±SD) Pharmacokinetic Parameters of Voclosporin[b]					Geometric Mean Ratio (90% CI)	
					C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-12} (ng h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{0-12}
AUR-VCS-20[redacted]-01	A multicenter, open-label, phase 1 study to investigate the potential effect of voclosporin (23.7 mg BID) on blood levels of MMF (1000 mg BID) in subjects with SLE	voclosporin 23.7 mg BID	7	24	15.0±7.35	120±38.8	1.50 (0.75-2.00)	433±186	ND	NA	NA
AUR-VCS-2021-02	A single center, open label, phase 1 drug-drug interaction study to investigate the effects of voclosporin on the pharmacokinetics of simvastatin in healthy volunteers	voclosporin 23.7 mg BID	6	24	12.3±7.53	110±38.8	1.50 (1.00-2.50)	417±175	ND	NA	NA

[a] Number of days on voclosporin treatment.

[b] For T_{max}, median and range (min-max) were reported.

[c] Half-life ($t_{1/2}$) estimated over a sampling interval of 24 hours or less.

[d] Based on AUC_{0-24}.

表 2.7.2.5-3　　併用薬の PK パラメータ

Study	Study Title	Treatment		Analyte	N	Mean (±SD) PK Parameters Co-administered Drug[a]				Geometric Mean Ratio 90% CI	
		Substrate	Interacting Drug			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC[b] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC[b]
ISA07-07	A phase 1 study to determine the effects of voclosporin on midazolam pharmacokinetics when voclosporin is at steady state	Single dose of midazolam 7.5 mg	NA	Midazolam	22	43.5±26.5	0.5 (0.5-1.0)	128±99.6	4.8±1.2	NA	NA
				α-hydroxy-midazolam	22	16.1±6.50	0.5 (0.5-1.5)	40.5±13.0	6.9±5.5	NA	NA
			voclosporin 0.4 mg/kg BID	Midazolam	22	37.6±18.0	1.0 (0.25-1.5)	131±99.5	5.0±1.3	0.89 (0.80-0.99)	1.02 (0.93-1.12)
				α-hydroxy-midazolam	22	13.7±6.98	1.0 (0.5-2.0)	41.5±11.6	6.8±5.4	0.82 (0.69-0.97)	1.04 (0.95-1.14)
LX211-06	A phase 1 study to determine the effects of ketoconazole on voclosporin pharmacokinetics when both drugs are at steady state	voclosporin 0.4 mg/kg BID	ketoconazole 400 mg QD	ketoconazole	11	12,258± 2,928	2.00 (1.75-4.00)	108,428± 30,791	NA	NA	NA
LX211-07	A phase 1 study to determine the effects of verapamil on voclosporin pharmacokinetics when both drugs are at steady state	voclosporin 0.4 mg/kg BID	verapamil 80 mg TID	verapamil	20	268.4±95.4	1.00 (0.50-2.00)	1,164±358	NA	NA	NA

Study	Study Title	Treatment		Analyte	N	Mean (±SD) PK Parameters Co-administered Drug[a]				Geometric Mean Ratio 90% CI	
		Substrate	Interacting Drug			C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC[b] (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC[b]
LX211-08	A phase 1 study to determine the effects of voclosporin on digoxin pharmacokinetics when both drugs are at steady state	digoxin 0.5 mg on Day 1 followed by digoxin 0.25 mg QD	NA	digoxin	23	1.69±0.317	1.0 (1.0-2.0)	15.7±3.01	NA	NA	NA
			voclosporin 0.4 mg/kg BID		23	2.57±0.624	1.0 (0.5-1.5)	19.5±3.58	NA	1.51 (1.40-1.63)	1.25 (1.19-1.31)
AUR-VCS-20[redacted]-01	A multicenter, open-label, phase 1 study to investigate the potential effect of voclosporin (23.7 mg BID) on blood levels of MMF (1000 mg BID) in subjects with SLE	MMF 1 g BID	NA	MPA[c]	25	16.5±8.87	0.50 (0.00-2.00)	39.1±17.8	NA	NA	NA
				MPAG[c]	25	65.0±22.9	1.50 (0.25-5.00)	444±205	NA	NA	NA
			voclosporin 23.7 mg BID	MPA[c]	24	15.8±7.90	0.63 (0.25-1.75)	40.8±10.6	NA	0.94 (0.77-1.16)	1.09 (0.94-1.26)
				MPAG[c]	24	71.4±20.6	1.50 (0.50-3.00)	532±177	NA	1.12 (0.98-1.28)	1.27 (1.07-1.49)
AUR-VCS-2021-02	A single center, open label, phase 1 drug-drug interaction study to investigate the effects of voclosporin on the pharmacokinetics of simvastatin in healthy volunteers	Single dose of simvastatin 40 mg	NA	Simvastatin	24	11.8±7.45	1.50 (0.52-8.00)	59.4±37.5	5.59 (1.19)	NA	NA
				Simvastatin acid	24	1.84±1.02	4.00 (2.50-12.00)	23.1±11.5	5.50 (0.920)	NA	NA
			voclosporin 23.7 mg BID	Simvastatin	24	19.0±12.0	1.00 (0.50-4.00)	54.4±30.3	5.04 (1.48)	1.60 (1.38-1.84)	0.94 (0.82-1.07)
				Simvastatin acid	24	6.55±5.77	2.57 (1.97-6.00)	44.2±31.1	4.35 (0.843)	3.10 (2.58-3.73)	1.84 (1.53-2.20)

[a] For T_{max}, median and range (min-max) were reported.

[b] $AUC_{0\text{-}inf}$ after single dose, $AUC_{0\text{-}24}$, $AUC_{0\text{-}12}$ or $AUC_{0\text{-}8}$ after multiple dose (depending on dosing regimen).

[c] MPA and MPAG C_{max} and $AUC_{0\text{-}12}$ reported in µg/mL and µg·h/mL, respectively.

表 2.7.2.5-4　　ボクロスポリンの PBPK モデルにおける最終入力パラメータ

Parameters	Voclosporin	Reference
Molecular weight	1,214.63 Da	Simcyp data checklist and Investigator's Brochure
Compound Type	Neutral	Experimental pKa and ACD labs prediction
Log $P_{O:W}$	5.87	Experimental (in house); Mean of 5.5 (22°C, shake-flask method), 6.23 (low stirring method)
F_u	0.03	Experimental, equilibrium dialysis (Study ISA08-29, recovery 85%-92%)
Blood-to-plasma ratio	1.60	Experimental, equilibrium dialysis after 1 h incubation at 37ºC (Study ISA08-26)
Binding protein	Albumin	Assumed (no data)
V_{ss}	3.97 L/kg	Predicted with Method 1 with a global K_p scalar of 0.25
Absorption model (ADAM)		
Permeability Method	MechPeff	
$P_{trans,0}$	6,561.619 *10^{-6}cm/s	Predicted (MechPeff model)
fa - predicted	0.77 to 0.82	Estimate of 0.85-0.95 obtained from the mass balance study (Study LX211-05)
$f_{u,gut}$	1	Assumed
Formulation	Solution	
Transport		
Intestinal Efflux		
P-gp J_{max}	0.174 pmol/min	Assumed equal to cyclosporine (V17 Simcyp file)
P-gp $K_{m,u}$	0.0176 µM	Assumed equal to cyclosporine (V17 Simcyp file)
Intestinal P-gp REF	0.99	Default
Elimination		
CYP3A4 V_{max}	0.0375 pmol/min/pmol	Retrograde [blood CL/F=102 L/h single 0.5 mg/kg dose (Study ISA03-10), $CL_{R,blood}$=0.255 L/h (Studies ISA03-10, LX211-05), fa=0.77 and F_G=0.83 (simulated)]
CYP3A4 $K_{m,u}$	0.00585/0.117	Optimized / Experimental (Study ISA08-34)
CL_R	0.255 L/h	Observed (Study LX211-05)
DDI parameters		
K_i CYP3A4	1.1 µM	Study ISA08-20 (Competitive, no TDI)
fu_{mic}	0.316	Predicted (0.1 mg/mL HLM)
$K_{i,u}$ CYP3A4	0.35 µM	Study ISA08-20 (Competitive, no TDI)
$K_{i,u}$ P-gp	0.02 µM	Assumed equal to CsA (V17 Simcyp file)
$K_{i,u}$ OATP1B1	0.04 µM	Converted from IC_{50} using Cheng Prussoff equation and predicted fu_{inc} assuming OATP1B1 $K_{m,u}$ equal to CsA (CsA $K_{i,u}$ OATP1B1=0.019 µM, V17 Simcyp file)

Notes: ADAM = Advanced dissolution absorption metabolism; CL/F = Apparent systemic clearance; CL_R = Renal clearance; CsA = Cyclosporine A; CYP = Cytochrome P450; f_a = Fraction absorbed form the gut; F_G = Fraction escaping first pass metabolism in the gut; F_u = Fraction unbound; $f_{u,gut}$ = Fraction unbound in enterocytes; $f_{u,inc}$ = Free fraction of drug in hepatocyte incubations; $f_{u,mic}$ = Fraction of unbound substrate or inhibitor in a microsomal incubation; HLM = Human liver microsomes; K_i = Enzyme/transporter competitive inhibitory constant; OATP1B1 = Organic anion-transporting polypeptide 1B1; PBPK = Physiologically-based pharmacokinetics; P-gp = P-glycoprotein; TDI = Time-dependent inhibition; V_{max} = Maximum metabolic rate; V_{ss} = Volume of distribution at steady state.

＜資料番号 5.3.3.5-02：Table 5＞

表 2.7.2.5-5　　OATP1B1/3 阻害の可能性を検討するためのボクロスポリンの R 値の計算

Parameter	Voclosporin	Reference
Molecular weight (Da)	1,214.63	
Voclosporin whole blood concentration (I_{max}) (ng/mL)	120	C_{max} observed in Study AUR-VCS-20[redacted]-01
Voclosporin whole blood concentration (I_{max}) (μM)	0.10	
$F_{u,p}$ (unbound fraction in plasma)	0.03	Experimental, equilibrium dialysis (Study ISA08-29)
F_a (fraction absorbed)	1	Unknown, F_a = 1 as worst-case scenario
F_g (intestinal availability)	1	Unknown, F_g = 1 as worst-case scenario
k_a (absorption rate constant) (1/min)	0.1	Unknown, k_a = 0.1 as worst-case scenario
Dose (mg)	23.7	Therapeutic lupus nephritis dose
Q_h (hepatic blood flow) (mL/min)	1,500	
R_B (blood to plasma ratio)	1.6	Experimental, equilibrium dialysis after 1 h incubation at 37ºC (Study ISA08-26)
Voclosporin $I_{in,max}$ (ng/mL)[a]	1,108	
Voclosporin $I_{in,max}$ (μM)	0.91	
	OATP1B1	
IC_{50} (μM)	0.49	Study XT-194-Lux-02-[redacted]20[redacted]
R[b]	1.06	
	OATP1B3	
IC_{50} (μM)	0.24	Study XT-400-Lux-03-[redacted]20[redacted]
R[b]	1.11	

[a] $I_{in,max} = I_{max} + F_a*F_g*k_a*Dose/Q_h/R_B$

[b] $R = 1 + ((f_{u,p}*I_{in,max})/IC_{50})$, if R ≥1.1, investigational drug is likely an inhibitor.

Notes: C_{max} = Maximum concentration; IC_{50} = Half maximal inhibitory concentration; $I_{in,max}$ = Estimated maximum plasma inhibitor concentration at the inlet to the liver; OATP = Organic anion transporting polypeptide; R = predicted ratio of victim's drug AUC in the presence and absence of voclosporin.

2.7.2.6 参考文献

1 Abduljalil K, Cain T, Humphries H, et al. Deciding on success criteria for predictability of pharmacokinetic parameters from in vitro studies: an analysis based on in vivo observations. Drug Metab Dispos. 2014;42(9):1478-84.

2 Cubitt HE, Yeo KR, Howgate EM, et al. Sources of interindividual variability in IVIVE of clearance: an investigation into the prediction of benzodiazepine clearance using a mechanistic population-based pharmacokinetic model. Xenobiotica. 2011;41(8):623-38.

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）

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.3 臨床的有効性 6

2.7.3.1 背景及び概観 6

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 6

2.7.3.1.2 治験デザイン 8

2.7.3.1.2.1 試験適格基準 8

2.7.3.1.2.2 基礎治療 9

2.7.3.1.2.3 投与禁止薬 9

2.7.3.1.2.4 有効性の評価 10

2.7.3.1.3 統計解析 12

2.7.3.1.3.1 解析対象集団 12

2.7.3.1.3.2 有効性の解析 12

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17

2.7.3.2.1 AURORA 1 試験（AUR-VCS-2016-01） 17

2.7.3.2.2 AURORA 2 試験（AUR-VCS-2016-02） 20

2.7.3.2.3 AURA-LV 試験（AUR-VCS-2012-01） 22

2.7.3.2.4 AURION 試験（AUR-VCS-2014-01） 26

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28

2.7.3.3.1 試験対象集団 28

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 28

2.7.3.3.1.2 ベースライン時の人口統計学的特性 31

2.7.3.3.1.3 ベースライン時の疾患特性 36

2.7.3.3.1.4 治験薬への曝露 40

2.7.3.3.2 全試験を通しての有効性結果の比較 46

2.7.3.3.2.1 結果の表示及び結果の解釈に関する統計学的留意点 48

2.7.3.3.2.2 CEC の判定に基づく腎奏効 48

2.7.3.3.2.3 プログラムに基づく腎奏効 52

2.7.3.3.2.4 腎の部分奏効 53

2.7.3.3.2.5 低用量ステロイド併用時のプログラムに基づく腎奏効 54

2.7.3.3.2.6 UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間 55

2.7.3.3.2.7 UPCR が 50%減少するまでの時間 58

2.7.3.3.2.8 UPCR が 0.5 mg/mg 以下を維持した期間 60
2.7.3.3.2.9 UPCR，血清クレアチニン，及び eGFR のベースラインからの変化量 61
2.7.3.3.2.10 免疫パラメータのベースラインからの変化量 64
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 69
2.7.3.3.3.1 LN 統合 ITT 解析対象集団の部分集団解析 69
2.7.3.3.3.2 日本の LN 患者での有効性 83
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 105
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 106
2.7.3.5.1 AURORA 2 試験対象集団 107
2.7.3.5.2 経時的な腎奏効 112
2.7.3.5.3 経時的な腎の部分奏効 114
2.7.3.5.4 腎フレア 115
2.7.3.5.5 UPCR のベースラインからの変化量 117
2.7.3.6 付録 118
2.7.3.6.1 採尿方法の相関性 118
2.7.3.6.2 日本の被験者別の評価 120
2.7.3.6.2.1 ボクロスポリン群 120
2.7.3.6.2.2 プラセボ群 141
2.7.3.7 参考文献 156

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
ACE	Angiotensin converting enzyme　アンジオテンシン変換酵素
AE	Adverse event　有害事象
ANA	Anti-nuclear antibody
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
BID	Twice daily　1 日 2 回
BL	Baseline　ベースライン
BMI	Body mass index　肥満指数
CEC	Clinical Endpoints Committee　臨床評価項目判定委員会
CI	Confidence interval　信頼区間
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration　慢性腎臓病疫学共同研究
CNI	Calcineurin inhibitor　カルシニューリン阻害薬
CSR	Clinical study report　治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
C3	Complement 3　補体 3
C4	Complement 4　補体 4
dsDNA	Double-stranded deoxyribonucleic acid　二本鎖デオキシリボ核酸
ECG	Electrocardiogram　心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set　最大解析対象集団
FMV	First morning void　早朝第一尿
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」）
HR	Hazard ratio　ハザード比
IAP	Integrated Analysis Plan　統合解析計画書
IQR	Interquartile range
ITT	Intent-to-treat　治療意図に基づく
IV	Intravenous　静脈内
LN	Lupus Nephritis　ループス腎炎
LS	Least squares　最小二乗
MMF	Mycophenolate mofetil　ミコフェノール酸モフェチル
MMRM	Mixed models for repeated measures

略号	省略していない表現又は定義
mPSL	Methylprednisolone　メチルプレドニゾロン
NA（N/A）	Not applicable
NC	Not calculated
ND	Not determined
OR	Odds ratio　オッズ比
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
SD	Standard deviation　標準偏差
SELENA-SLEDAI	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLE	Systemic lupus erythematosus　全身性エリテマトーデス
TEAE	Treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
UPCR	Urine protein creatinine ratio　尿タンパク/クレアチニン比

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験

ループス腎炎（LN）患者におけるボクロスポリンの有効性を評価した試験は，無作為化二重盲検プラセボ対照の 2 試験［試験番号/試験名（以下同様）：AUR-VCS-2016-01/AURORA 1 試験，AUR-VCS-2012-01/AURA-LV 試験］，長期継続試験（AUR-VCS-2016-02/AURORA 2 試験），非盲検探索的試験（AUR-VCS-2014-01/AURION 試験）である。これらの試験概要を表 2.7.3.1.1-1 に示した。以降，試験の名称は試験番号（例：AURORA-VCS-2016-01）ではなく，試験名（例：AURORA 1 試験）で表示した。

無作為化二重盲検プラセボ対照試験は，ISN/RPS 組織分類（以降，組織分類）が Class III，IV-G 又は IV-S（単独又は Class V との複合），又は pure Class V の活動性 LN を有する全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象とし，ミコフェノール酸モフェチル（MMF）及びグルココルチコイド（治験実施計画書及び CSR ではコルチコステロイドと表記）の併用下，ボクロスポリンを 1 年間投与した。これら 2 試験から得られた結果を，成人 LN 患者の治療に対するボクロスポリンの承認申請の根拠とした。これら AURA-LV 試験と AURORA 1 試験は，類似したデザインで，類似した患者集団を対象に実施し，AURORA 1 試験の有効性及び安全性の解析結果は，AURA-LV 試験の結論と一致していたことから，両試験のデータを用い，ボクロスポリンの推奨用量である 23.7 mg BID，又はプラセボを投与した被験者について，有効性の統合解析を行った。AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験の治験デザイン及び有効性評価項目の詳細を 2.7.3.1.2 に，統合データの計画された統計解析を 2.7.3.1.3 に記載した。

LN 患者におけるボクロスポリンの長期有効性は，継続試験（AURORA 2 試験）で評価した。この試験では，AURORA 1 試験で 52 週間の投与を完了した被験者に，同じ投与群でさらに 24 ヵ月間継続投与しており，AURORA 1 試験の開始から最長 36 ヵ月の継続観察が可能であった。本試験の有効性データを 2.7.3.5 に記載した。

AURA-LV 試験では，より高用量の 39.5 mg BID 群を設定した。この用量での有効性データは統合解析には含まないが，別途 2.7.3.2.3 に記載し，CSR 内で詳述した。

臨床反応を予測するバイオマーカーの能力を評価するためにデザインされた，被験者 10 例を対象とした小規模な探索的非盲検第 II 相試験（AURION 試験）から，有効性を補完するデータが得られており，2.7.3.2.4 に記載した。

LN 患者におけるボクロスポリンの有効性を評価した 4 試験のうち，AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験に日本の被験者が含まれた。

表 2.7.3.1.1-1　　有効性評価試験の試験概要

試験番号/試験略名 資料番号 ［資料の取扱い］ （試験の相）	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	有効性解析対象例数
AUR-VCS-2016-01 /AURORA 1 試験 5.3.5.1-02 ［評価］ （第 III 相）	ボクロスポリンとそれに対応するプラセボを比較する，プロスペクティブ，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間，52 週間，国際共同，多施設共同，2 群間比較試験	LN Class III，IV-G，IV-S（UPCR ≥ 1.5 mg/mg）又は Class V（UPCR ≥ 2.0 mg/mg）の 18～75 歳の SLE 患者	ボクロスポリン 23.7 mg BID 又はプラセボ BID，52 週間 基礎治療として MMF 及びグルココルチコイド（IV-mPSL を初回投与し，その後，経口グルココルチコイドによる漸減投与）を併用投与	357 例 23.7 mg BID 群：179 例 プラセボ群：178 例
AUR-VCS-2016-02 /AURORA 2 試験 5.3.5.1-03 ［評価］ （第 III 相）	AURORA 1 試験（AUR-VCS-2016-01）から継続して 24 ヵ月間投与する，プロスペクティブ，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験	AURORA 1 試験での 52 週間の投与を完了した LN を伴う SLE 患者	ボクロスポリン又はプラセボは，AURORA 1 試験終了時と同じ用量でさらに最長 24 ヵ月継続投与 治験開始時に，基礎治療として MMF 及び経口グルココルチコイドを AURORA 1 試験終了時と同じ用量で継続投与	216 例 23.7 mg BID 群：116 例 プラセボ群：100 例
AUR-VCS-2012-01 /AURA-LV 試験 5.3.5.1-01 ［評価］ （第 II 相）	ボクロスポリンとそれに対応するプラセボを比較する，プロスペクティブ，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，国際共同，多施設共同，3 群，並行群間比較試験	LN Class III，IV-G，IV-S（タンパク尿 ≥ 1500 mg/24 時間又は UPCR ≥ 1.5 mg/mg）又は Class V（タンパク尿 ≥ 2000 mg/24 時間又は UPCR ≥ 2.0 mg/mg）の 18～75 歳の SLE 患者	ボクロスポリン 23.7 又は 39.5 mg BID 又はプラセボ BID，48 週間 基礎治療として MMF 及びグルココルチコイド（IV-mPSL を初回投与し，その後，経口グルココルチコイドによる漸減投与）を併用投与	265 例 23.7 mg BID 群：89 例 39.5 mg BID 群：88 例 プラセボ群：88 例
AUR-VCS-2014-01 /AURION 試験 5.3.5.2-01 ［評価］ （第 II 相）	ボクロスポリンと標準治療薬の併用投与，プロスペクティブ，単群，非盲検，パイロット試験	LN Class III，IV-G, IV-S（タンパク尿 ≥ 1000 mg/24 時間又は UPCR ≥ 1.0 mg/mg）又は Class V（タンパク尿 ≥ 1500 mg/24 時間又は UPCR ≥1.5 mg/mg）の 18～75 歳の SLE 患者	ボクロスポリン 23.7 mg BID，48 週間 基礎治療として MMF 及びグルココルチコイド（IV-mPSL を初回投与し，その後，経口グルココルチコイドによる漸減投与）を併用投与	10 例

2.7.3.1.2　　治験デザイン

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験は，評価期間が 12 ヵ月の主要な 2 試験である。本剤の承認申請における重要なデータは，これら 2 試験から得られており，試験デザイン及び解析の詳細を本項及び 2.7.3.1.3 に記載した。

2 年間の継続試験である AURORA 2 試験の試験デザイン及び解析の詳細は 2.7.3.2.2 及び 2.7.3.5 に記載した。

2.7.3.1.2.1　試験適格基準

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験の 2 試験の適格基準は類似しており，いずれの試験においても，スクリーニング時に SLE 及び LN と診断されており，高用量のグルココルチコイドによる治療及び試験期間中に経口 MMF 投与を含む免疫抑制療法を必要とする 18～75 歳の成人患者が組入れられた。被験者は，腎の組織分類が Class III，IV-G 又は IV-S（単独又は Class V との複合），又は pure Class V の LN であることとした。スクリーニング時に，組織分類が Class III/IV の場合，尿タンパク/クレアチニン比（UPCR）が 1.5 mg/mg 以上（AURA-LV 試験では 24 時間蓄尿で尿タンパクが 1500 mg/24 時間以上），又は pure Class V の場合，UPCR が 2 mg/mg 以上（AURA-LV 試験では 24 時間蓄尿で尿タンパクが 2000 mg/24 時間以上）であることとした。

AURA-LV 試験では，スクリーニングの 6 ヵ月以内にすべての被験者で腎生検を実施することとした。AURORA 1 試験では，スクリーニング前 6 ヵ月以内に生検を受けた被験者に加えて，スクリーニング前 2 年以内に生検を受けた被験者も対象とした。スクリーニングの 6 ヵ月以上前に生検を受けた被験者は 39 例（11%）であり（ボクロスポリン群 18 例，プラセボ群 21 例），そのうち 12 例はスクリーニングの 12 ヵ月以上前に生検を受けていた（ボクロスポリン群 5 例，プラセボ群 7 例）。このように，古い生検結果を有する被験者は 2 群間で均衡が取れていた。しかしながら，スクリーニングの 6 ヵ月以上前に生検を受けた被験者は，スクリーニング前 6 ヵ月以内に，UPCR が 2 倍以上増加した記録を要した。さらに，スクリーニングの 6 ヵ月以上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，適格性を確認した。

以下のいずれかの基準を満たした場合，両試験で登録から除外した。

- CKD-EPI 式で算出されたスクリーニング時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下である患者
- 治験実施計画書で禁止されている薬剤を服用している患者（2.7.3.1.2.3 参照）
- 腎透析を必要とする患者
- 腎移植歴を有する患者，又は治験薬の投与期間内に移植予定のある患者
- 先天性又は後天性の免疫不全，悪性腫瘍，リンパ増殖性疾患又は過去の全身リンパ節照射，抗ウイルス療法を必要とする重度のウイルス感染，並びに活動性結核の既往を有する，又はイソニアジドによる予防を受けていない場合は，結核の既往/陳旧性結核の痕跡を有する患者
- 重度の心血管疾患，肝機能障害，経口ステロイド剤の投与を必要とする慢性閉塞性肺疾患又は喘息，骨髄不全，活動性出血性疾患，又は抗生物質の IV 投与を必要とする感染症を現在発症しているなどの活動性内科的疾患を有する患者

その他の除外基準として，AURA-LV 試験では，スクリーニング時の 5.5 mmol/L を超えた血清カリウム，及びスクリーニング前 6 ヵ月以内の膵炎又は消化管出血，又はスクリーニング前 3 ヵ月以内の活動性の未治癒の消化性潰瘍の既往を，AURORA 1 試験では，試験期間中の生ワクチンの使用を設定した。

各試験のすべての選択/除外基準は，それぞれの CSR（資料番号 5.3.5.1-02，9.3，資料番号 5.3.5.1-01，9.3 参照）に記載した。

2.7.3.1.2.2　基礎治療

LN 患者を対象とした臨床プログラムにおける試験は，MMF 及びメチルプレドニゾロン（mPSL）の初回 IV 投与後に経口グルココルチコイドの漸減投与の基礎治療を併用する，ボクロスポリンのレジメンに基づいてデザインされており，これは標準治療と同様である。基礎治療のレジメンは，米国リウマチ学会のガイドラインを考慮に入れてデザインされた [1]。

(1)　MMF

スクリーニング時にアザチオプリン又はミコフェノール酸ナトリウムの投与を受けていた被験者は，ベースライン時に MMF に切り替えられた。無作為化前に MMF が処方されたがまだ服用していない被験者は，MMF の投与を 1 週目は初回 1 日用量 1 g（500 mg BID）で開始し，2 週目以降は増量して 1 日用量 2 g（1 g BID）とした。MMF を既に服用している被験者は中断することなく継続し，無作為化後は 1 日用量 2 g（1 g BID）を服用した。1 日用量 2 g 以外の用量（1～3 g）を服用する場合は，医学モニターによる承認を必要とした。

(2)　グルココルチコイドの漸減

グルココルチコイド療法は，IV-mPSL でのパルス療法（正確な用量及び投与時期は，被験者の前治療及び臨床状態に依存したが，総用量 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）を実施した後，経口プレドニゾンを最大 1 日用量 25 mg（体重 45 kg 未満の被験者では 20 mg）で投与し，治験実施計画書のスケジュールに従って 16 週間にわたって 2.5 mg まで漸減した。臨床上の必要性を鑑みて，被験者は経口グルココルチコイドを 0 mg まで完全に減量すること，又は反応がみられない場合は用量を増量すること，を許容した。

2.7.3.1.2.3　投与禁止薬

治験実施計画書で定義された基礎治療を除き，免疫系に影響を及ぼす薬剤を，AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験の投与開始前（規定されたウォッシュアウト期間）及び試験期間中は禁止した。これには，IV 免疫グロブリン治療，シクロホスファミド，カルシニューリン阻害薬（CNI），腸溶性経口グルココルチコイド，生物学的製剤（アバタセプト，ベリムマブ，インフリキシマブ，アダリムマブ，エタネルセプト，リツキシマブなど），MMF 以外の免疫抑制剤などが含まれた。

その他の投与禁止薬：

- コレスチラミン又は MMF の腸肝再循環を妨げる可能性のあるその他の薬物
- ARB 及び/又は ACE 阻害薬の新たな治療の開始又は用量の変更（タンパク尿を減少させ，

主要評価項目の評価を妨げる可能性があるため）

- AURORA 1 試験期間中の生ワクチン
- ケトコナゾール又はリファンピシン（毒性増強の可能性があるため）
- 非ステロイド性抗炎症薬の長期投与（腎毒性増強の可能性があるため）

他の CYP3A4/5 阻害薬及び誘導薬の併用は，医学モニターとの協議を必要とし，P 糖タンパク阻害薬の使用も同様とした。

2.7.3.1.2.4　有効性の評価

(1)　有効性の主要評価項目：腎奏効

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，腎奏効に基づいて設定した。AURA-LV 試験では「完全寛解（complete remission）」，AURORA 1 試験では「腎奏効（renal response）」という用語を用い，統合解析では「腎奏効（renal response）」という用語を用いた。以下の基準をすべて満たした被験者を，腎奏効者と定義した。

- 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）減少が確認されない。
  注：被験者が eGFR の測定値の 2 つの条件をいずれも満たさず（eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満かつベースラインからの 20%を超える減少を確認），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，腎奏効の評価は不適格とした。
- LN のための救済薬の投与を受けていない。
- 腎奏効の評価前 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，又は/合計 7 日超）で 10 mg/日以下である。

最終評価前に試験を中止した被験者は，非奏効例と定義した。

両試験での主要評価項目の定義の違いに，臨床的に大きな意味はない。AURA-LV 試験，AURORA 1 試験，及び統合解析における主要評価項目である完全寛解/腎奏効の用語，評価時点，判定方法の比較を表 2.7.3.1.2-1 に示した。AURA-LV 試験では，早朝第一尿（FMV）検体に加え，24 時間蓄尿も用いて完全寛解を評価した。24 時間蓄尿の結果は，FMV 検体を用いた主解析と一致した結果が得られている（資料番号 5.3.5.1-01，11.4.1.2.2 参照）。AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験における FMV 検体と 24 時間蓄尿との相関図を 2.7.3.6.1 に示した。

表 2.7.3.1.2-1　　有効性の主要評価項目の比較（AURORA 1 試験，AURA-LV 試験，統合解析）

	AURORA 1	AURA-LV	Integrated Analysis
Terminology	Renal response	Complete remission	Renal response
Time point	Primary endpoint at 52 weeks, key secondary endpoint at 24 weeks	Primary endpoint at 24 weeks, secondary endpoint at 48 weeks	1-year (48-week data from AURA-LV and 52-week from AURORA 1) and 6-month time points used
Derivation	Adjudicated by CEC prior to unblinding; programmed response was secondary endpoint	Programmatically	Both approaches used. Post-hoc, blinded adjudication of response in AURA-LV was done using AURORA 1 definitions

(2)　有効性の副次的評価項目

有効性の副次的評価項目は，AURORA 1 試験と AURA-LV 試験で同様であった。試験間の比較を表 2.7.3.1.2-2 に示した。

表 2.7.3.1.2-2　　有効性の主な副次的評価項目の比較（AURORA 1 試験，AURA-LV 試験，統合解析）

AURORA 1[a]	AURA-LV[b]	Integrated Analysis
*Time to UPCR of ≤0.5 mg/mg	NA	Time to UPCR of ≤0.5 mg/mg[c]
Duration of UPCR ≤0.5 mg/mg	NA	Duration of UPCR ≤0.5 mg/mg[c]
*Partial renal response as defined by 50% reduction from baseline in UPCR at Weeks 24 and 52 No requirements regarding rescue medication	Partial remission (defined as a 50% reduction in UPCR from baseline) at Weeks 24 and 48 Caveat that no rescue medication to be taken	Partial renal response at 1 year and 6 months No requirements regarding rescue medication (results may not be identical for AURA-LV subjects)
*Time to 50% reduction in UPCR from baseline	Time to partial remission	Time to 50% reduction in UPCR
Change from baseline in UPCR at each time point Change from baseline in serum creatinine, urine protein, and eGFR at each time point	Change from baseline in UPCR at Week 24 and Week 48 Change from baseline in eGFR, serum albumin, urine protein, and serum creatinine at each time point	Change from baseline in UPCR, serum creatinine, corrected eGFR and raw eGFR
Renal response with low-dose steroids (defined as renal response in the presence of ≤2.5 mg/day prednisone equivalent between Weeks 16 to 24 and Weeks 44 to 52) Differences from AURA-LV: both windows set to 8 weeks and threshold reduced to 2.5 mg	Complete remission in the presence of low-dose steroids at Week 24 (defined as complete remission and ≤5 mg prednisone equivalent for ≥8 weeks) and Week 48 (defined as complete remission [no UPCR confirmation required] and ≤5 mg prednisone equivalent for ≥12 weeks)	Programmed renal response with low-dose steroids ≤2.5 mg/day and ≤5 mg/day prednisone equivalent at 1 year and 6 months Both thresholds (2.5 and 5 mg) used with an 8-week window

AURORA 1[a]	AURA-LV[b]	Integrated Analysis
Change from screening in immunology parameters (C3, C4, and anti-dsDNA) at Weeks 24 and 52	Change from screening in immunology parameters (C3, C4, and anti-dsDNA) and biomarkers (cardiolipin antibodies) at Weeks 12, 24, and 48	Change from baseline in C3, C4, anti-dsDNA, and shifts in ANA
Change from baseline in the SELENA-SLEDAI score at Weeks 24 and 52	Change from baseline in the SELENA-SLEDAI score at Weeks 24 and 48	NA

[a] Secondary endpoints defined as key are marked with an asterisk (*). The following secondary efficacy endpoints were only used in AURORA 1 and were not included in the integrated analysis: Proportion of subjects experiencing a confirmed >30% decrease from baseline in eGFR by visit; Change from baseline in health-related quality of life at Weeks 12, 24, and 52; Health Resource Utilization at Weeks 24 and 52.

[b] The following secondary efficacy endpoints were only used in AURA-LV and were not included in the integrated analysis: Time to complete remission; Time to sustained (through Week 48) complete remission; Time to (and proportion achieving) sustained (through Week 48) early (started on or before Week 24) complete remission; Duration of complete remission (in months); Time to sustained partial remission; Time to (and proportion achieving) sustained early partial remission; Proportion of subjects with active urinary sediment by visit.

[c] These data were derived for AURA-LV as the endpoint was not in the original analysis.

2.7.3.1.3 統計解析

AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験の統計解析方法は，それぞれの CSR に記載した。

有効性の統合解析は ITT 解析対象集団を対象とし，表 2.7.3.1.2-1 及び表 2.7.3.1.2-2 に示した有効性評価項目，人口統計学的特性，被験者の内訳，治験薬の曝露，ステロイド薬の使用，免疫学的パラメータ（C3，C4，及び抗 dsDNA 抗体）のベースラインからの変化及び Anti-nuclear antibody（ANA）のシフトテーブルが含まれていた。

2.7.3.1.3.1 解析対象集団

統合解析では，2 つの主要な試験である AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験において，ボクロスポリン 23.7 mg BID 又はプラセボを最長 1 年間投与した被験者の集団を LN 統合集団と定義した。より高用量のボクロスポリン 39.5 mg BID は AURA-LV 試験でのみ投与されたため，これらのデータは有効性の統合解析には含めず，2.7.3.2.3 に記載した。

有効性の統合データの解析は ITT 解析対象集団を対象とし，無作為化された投与群（ボクロスポリン 23.7 mg BID 又はプラセボ BID）に基づいて解析した。

なお，AURA-LV 試験では，ITT 解析対象集団は設定されず，治験薬を 1 回以上投与された被験者の集団である FAS が用いられた。AURA-LV 試験の無作為化されたすべての被験者は治験薬を 1 回以上投与されたため，2.7.3.3 の各試験の結果では，ITT 解析対象集団の結果として記載した。

2.7.3.1.3.2 有効性の解析

有効性評価項目の統合解析の解析手法に応じて分類した要約を表 2.7.3.1.3-1 に示した。

表 2.7.3.1.3-1　　有効性評価項目の統合解析

Variable(s)	Time Points	Planned Analyses
Adjudicated renal response Programmed renal response Partial renal response[a] Programmed renal response with low-dose steroids (≤5 mg and ≤2.5 mg prednisone equivalent)	1 year, 6 months	Logistic regression Summary of components Sensitivity analyses with controlling factors
Time to UPCR ≤0.5 mg/mg Time to 50% reduction in UPCR[a] Duration of UPCR ≤0.5 mg/mg	All time points	Kaplan-Meier methodology with estimate of difference by stratified log-rank test Cox's proportional hazards model Sensitivity analyses with controlling factors[b]
Duration (total weeks) of UPCR ≤0.5 mg/mg	All time points	van Elteren extension of the 2-sample Wilcoxon test stratifying by study
Change from baseline in UPCR[a], serum creatinine, corrected eGFR and raw eGFR	By visit	Mixed Effect Model Repeated Measures analysis
Change from baseline in C3, C4, and anti-dsDNA	1 year, 6 months	Mixed Effect Model Repeated Measures analysis

[a] A supplementary analysis of partial renal response (6 months and 1 year) and time to 50% reduction in UPCR was undertaken using the alternative baseline definition of UPCR which used the lowest available value pre-dosing. The main analysis used the mean of the latest two pre-randomization values, or the single value if only one was available.

[b] Sensitivity analyses only done for time to UPCR ≤0.5 mg/mg.

(1)　腎奏効の解析

ITT 解析対象集団の LN 集団を対象として，投与開始 1 年後の臨床評価項目判定委員会（CEC）の判定に基づく腎奏効を解析した。解析には，試験，投与群，ベースライン時の UPCR，組織分類，スクリーニング時の MMF 服用，及び地域の項をモデルに含め，応答変数として 1 年時点の CEC の判定に基づく腎奏効の結果を用いて，ロジスティック回帰モデルを行った。

上記のモデルに試験と治療との交互作用の項を追加し，試験と治療効果に交互作用があるという対立仮説に対して，有意な交互作用がないという帰無仮説を検定した。有意な交互作用を十分に検討し，2 試験の結果を統合することの適切性について評価した。試験と投与群との間に交互作用を有する項を除外したモデルから結果を導いた。腎奏効の解析は個々の試験で用いられたものと同じであり，プラセボ群と比較したボクロスポリン群のオッズ比（OR），並びに OR の 95% CI 及び p 値を算出した。OR が 1 より大きい場合，ボクロスポリン群での腎奏効のオッズが大きい（ボクロスポリンのベネフィットがプラセボを上回る）ことを示す。

感度分析では，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 の因子を調整した。

6 ヵ月時点の CEC の判定に基づく腎奏効，6 ヵ月時点及び 1 年時点のプログラムに基づく腎奏効，6 ヵ月時点及び 1 年時点の腎の部分奏効についても同様の解析を行った。これには，投

与前の利用可能な最小の UPCR 値を用いた代替解析を含めた。また，低用量ステロイド（プレドニゾン換算で 2.5 及び 5 mg 以下）併用下での腎奏効についても同様の解析を行った。

(2) UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間の解析

UPCR が初めて 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間は，ITT 解析対象集団を用いて，ボクロスポリン群とプラセボ群での生存関数を比較分析した。生存関数はカプランマイヤー法により推定し，プロットした。群間差は，試験，組織分類，及びスクリーニング時の MMF 服用により層別化した層別ログランク検定を用いて推定した。UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間の中央値，25 パーセンタイル値，75 パーセンタイル値を 95% CI を併記して，投与群別に表示した。Cox 比例ハザードモデルには，試験，ベースライン時の UPCR，組織分類，スクリーニング時の MMF 服用，及び地域を当てはめた。本モデルでは，試験と投与群との交互作用を評価した。治療効果の推定は，プラセボ群に対するボクロスポリン群のハザード比（HR）（及びその 95% CI）で示した。UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間についても感度分析を行った。

UPCR が 50%減少するまでの時間及び UPCR が 0.5 mg/mg 以下を持続する期間については，UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間と同様の方法で解析した。

(3) UPCR，血清クレアチニン，及び eGFR，並びに免疫学的パラメータのベースラインからの変化量の解析

ITT 解析対象集団の LN 集団及び長期投与している LN 集団について，実測値及びベースラインからの変化量を visit ごと及び投与群別に要約した［visit 許容期間は統合解析計画書（IAP）に定義した］。これらのパラメータのベースラインからの変化量は，試験，投与群，visit，投与群と visit の交互作用，投与群と試験の交互作用，組織分類，スクリーニング時の MMF 服用，地域，ベースライン時のパラメータ（UPCR/血清クレアチニン/eGFR）を共変量とした MMRM を用いて解析した。結果は，投与群間の差（及びその 95% CI）を用いて示した。ベースラインからの変化量の最小二乗平均及び 95% CI を，visit ごと及び全体的な変化量について算出した。一般線形モデルを用い，試験，投与群，及び各ベースライン値の項を含め，visit ごとに実施した。

免疫学的パラメータ（C3，C4，及び抗 dsDNA 抗体）のベースラインからの変化量についても同様の解析を行った。

(4) 部分集団の定義

有効性評価項目は表 2.7.3.1.3-2 に示されている部分集団を用いて評価した。IAP で定義された部分集団の被験者数が不十分だった場合には，複数のカテゴリーを統合して 1 つの部分集団とした。

表 2.7.3.1.3-2　　統合解析で使用した部分集団（統合解析）

Subgroup	Categories
Sex	Male Female
Age	≤30 years >30 years
Race	White Asian – Indian Subcontinent Asian – Other Black (including mixed Black) Other (including subjects with multiple races)
Region	Asia – Low GDP: included subjects from Bangladesh, Philippines, Sri Lanka, and Vietnam. Threshold for 'Low GDP' is approximately USD $5,000 per capita. Asia – High GDP: included subjects from Hong Kong, Japan, Korea, Malaysia, Singapore, Taiwan, and Thailand Europe + South Africa: included subjects from, Belarus, Bulgaria, Croatia, Georgia, Netherlands, Poland, Russia, Serbia, South Africa, Spain, Turkey and Ukraine Americas: included subjects from Argentina, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Dominican Republic, Ecuador, Guatemala, Mexico, Peru, and United States of America Note: South Africa and Europe formed a single stratum in the randomization of AURORA 1
Ethnicity	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino
Biopsy class	Pure Class V Class V Mixed Non-Class V Note: AURORA 1 and AURA-LV were stratified by biopsy class V (including mixed) or Non-Class V
MMF use at screening	MMF at screening No MMF at screening Note: AURORA 1 and AURA-LV were stratified by MMF use at screening
Baseline eGFR	≥90 mL/min/1.73 m^2 ≥60 and <90 mL/min/1.73 m^2 <60 mL/min/1.73 m^2
Baseline UPCR	≥2 mg/mg <2 mg/mg
Weight (kg)	≥Overall Median <Overall Median

(5)　事後解析

本 2.7.3 には，以下の事後解析を含む。

- 新たに発症した LN（無作為化前 12 ヵ月以内に診断されたもの），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/慢性の病変を有し，ベースライン時の UPCR が 3 mg/mg 超）及び治療抵抗性の 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）の疾患カテゴリー別の CEC の判定に基づいた腎奏効を解析した。疾患カテゴリーの定義は，オーリニア社の臨床研究チームによって設定された。
- 以下に要約を示す。

- Visit ごとの UPCR が 0.5 mg/mg 以下
- C3 が低値から正常値又は 25%増加した被験者の割合
- 16 週の終了時（治験実施計画書の漸減終了時），6 ヵ月時点，及び 1 年時点に，経口ステロイドの投与量がプレドニゾン換算で 2.5 mg 以下に達した被験者の割合
- AURORA 2 試験に同意した被験者の内訳，人口統計学的特性，曝露量，並びに UPCR，血清クレアチニン，及び eGFR のベースラインからの変化量

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

AURORA 1 試験，AURORA 2 試験，AURA-LV 試験，及び AURION 試験の結果の要約を示した。

2.7.3.2.1　AURORA 1 試験（AUR-VCS-2016-01）

(1)　試験デザイン

AURORA 1 試験は，ボクロスポリンとプラセボを比較した，無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照，多施設共同，2 群間比較試験であった。基礎治療として MMF 及び漸減スケジュールによるグルココルチコイドを併用投与し，ボクロスポリン 23.7 mg BID 又はプラセボを 52 週間投与した。主要評価項目は 52 週時点の腎奏効であり，UPCR，eGFR，救済薬の使用，及びグルココルチコイド投与に関するパラメータに基づいて CEC が判定した複合エンドポイントであった（資料番号 5.3.5.1-02 参照）。

(2)　試験対象集団

本試験は，北米，中南米，欧州，南アフリカ，及びアジアの 27 ヵ国 142 施設で実施され，LN 患者 357 例（ボクロスポリン群 179 例，プラセボ群 178 例）が組入れられた。無作為化された被験者すべてを ITT 解析対象集団とし，治験薬の投与を受けなかったボクロスポリン群の 1 例を除くすべての被験者を安全性解析対象集団とした。試験を完了した被験者の割合は，ボクロスポリン群では 90.5%，プラセボ群では 82.6%であった。

試験対象集団は LN の一般患者を代表しており，ほとんどが妊娠可能年齢（平均年齢 33.2 歳，範囲 18～72 歳）の女性（87.7%）であった。被験者の多くは白人（36.1%）又はアジア人（30.5%）であり，本試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，投与群間で十分に均衡が取れていた。

(3)　有効性の結果

本試験は，主要評価項目を達成した。すなわち，MMF 及びステロイドを併用投与した場合，プラセボ群（22.5%）と比較してボクロスポリン群（40.8%）で，臨床的に意義があり，統計学的に有意に高い CEC の判定に基づく腎奏効率が認められた。腎奏効達成のオッズは，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群が 2.65 倍高く（OR：2.65；95% CI：1.64，4.27；$p < 0.001$）（表 2.7.3.2.1-1 参照），絶対リスク減少率は 18.3%であった。

この結果は，治験実施計画書に従った解析及びプログラムに基づいた腎奏効を用いた解析を含む様々な感度分析及び主解析を補足する解析の結果によって裏付けられた。結果の頑健性は tipping point analysis によりさらに確認された。ボクロスポリンのベネフィットは，事前に規定したすべての部分集団（年齢，性別，人種，地域，組織分類，スクリーニング時の MMF 服用，MMF の最大用量）で認められ，多くの部分集団では統計学的に有意な結果も認められた。

事前に規定した階層的な副次的評価項目はいずれも，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ベネフィットが認められた（表 2.7.3.2.1-1 参照）。UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達した被験者は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で多く（ボクロスポリン群

64.8%，プラセボ群 43.8%），UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で有意に短かった（中央値：ボクロスポリン群 169 日，プラセボ群 372 日）。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（2.5 mg/日以下）が投与されていた被験者においても，24 週時点及び 52 週時点で観察された。

24 週時点までに腎奏効を達成した被験者は，両群とも 52 週時点までに腎奏効を達成した被験者に比べて少なかったが，24 週時点での CEC の判定に基づいた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有意に高かった（ボクロスポリン群 32.4%，プラセボ群 19.7%；OR：2.23；95% CI：1.34，3.72；p = 0.002）。

腎奏効の結果と一致して，24 週時点及び 52 週時点に腎の部分奏効（UPCR のベースラインからの 50%減少）に達成した被験者は，プラセボ群（それぞれ，50.0%及び 51.7%）と比較して，ボクロスポリン群（それぞれ，71.5%及び 73.7%）で多かった。試験期間中のいずれかの時点で UPCR がベースラインから 50%減少した被験者は，ボクロスポリン群 96.6%，プラセボ群 75.8%であった。UPCR が 50%減少するまでの時間は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で有意に短かった（HR：2.06；95% CI：1.63，2.61；p < 0.001）。UPCR が 50%減少するまでの時間の中央値は，プラセボ群では 63 日であったのに対し，ボクロスポリン群では 29 日であった。

表 2.7.3.2.1-1　有効性の主要評価項目及び主な副次的評価項目（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

Parameter Comparison to Placebo		Results with Unadjusted P-value	Significance Level
Primary Endpoint			
Renal Response at Week 52 (Adjudicated)	Odds Ratio (95% CI)	2.65 (1.64, 4.27)	
	p-value	<0.001	0.0500
Key Secondary Endpoints			
Renal Response at Week 24 (Adjudicated)	Odds Ratio (95% CI)	2.23 (1.34, 3.72)	
	p-value	0.002	0.0500
Partial Renal Response at Week 24 (Programmed)	Odds Ratio (95% CI)	2.58 (1.65, 4.04)	
	p-value	<0.001	0.0250
Partial Renal Response at Week 52 (Programmed)	Odds Ratio (95% CI)	2.76 (1.75, 4.35)	
	p-value	<0.001	0.0167
Time (days) to UPCR of ≤0.5 mg/mg (Programmed)	Hazard Ratio (95% CI)	2.03 (1.52, 2.71)	
	p-value	<0.001	0.0125
Time (days) to 50% Reduction in UPCR from Baseline (Programmed)	Hazard Ratio (95% CI)	2.06 (1.63, 2.61)	
	p-value	<0.001	0.0100

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 27＞

腎機能に関連する臨床検査項目である UPCR 及び尿タンパクの平均変化量は，以下に示すとおり，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改善を示した。

- UPCR の平均値は両群で経時的に減少した。ボクロスポリン群では 16 週時点以降に UPCR の平均値が 1.5 mg/mg 未満に減少し，プラセボ群では 8 週時点まで 2.5 mg/mg 前後

に減少し，42 週時点までに約 2.0 mg/mg まで緩やかな減少が継続した。MMRM 解析では，UPCR のベースラインからの減少は，いずれの時点においても，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大きかった。

- 尿タンパクの平均値は両群で経時的に減少し，UPCR の推移を反映していた。MMRM 解析では，尿タンパクの減少量の平均値は，2 週時点以降のすべての時点で，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に大きかった。
- ベースライン時の補正 eGFR の平均値は，両群で同程度であった（ボクロスポリン群 78.3 mL/min/1.73 m^2，プラセボ群 77.4 mL/min/1.73 m^2）。2 週時点では，補正 eGFR の平均値はボクロスポリン群では減少したが，プラセボ群ではわずかに増加した。2 週目以降は，補正 eGFR の平均値は両群で同様のパターンを示し，試験の後半にかけて，わずかに減少したが，比較的安定して推移した。MMRM 解析では，様々な時点で両群間に統計学的な有意差が認められたが，ベースラインからの減少は臨床的に意義のあるものではなかった。
- ベースライン時の血清クレアチニンの平均値は正常範囲内であり，両群で同程度であった（約 0.87 mg/dL）。ボクロスポリン群では，臨床的に重要ではないものの，わずかな増加（約 1.1 mg/dL まで）が観察されたが，プラセボ群では，試験期間を通じて安定していた。

C3，C4，抗 dsDNA 抗体，及び SELENA-SLEDAI スコアなどの腎以外の評価項目については，両群とも試験期間中にベースラインからの改善を示したが，投与群間で有意な差は認められなかった。健康関連の生活の質の評価である SF-36 及び Lupus PRO 評価の健康関連領域において，両群で平均スコアのベースラインからの改善（増加）が認められた。Lupus PRO 評価の非健康関連領域では，両群でより小さな変化が認められた。ベースライン時又は試験期間中の医療資源の利用に，投与群間で明らかな差は認められなかった。

(4) 安全性の結果

試験を通しての総曝露期間及び 1 日曝露量は，両群で同程度であった。曝露期間の平均値（SD）は，ボクロスポリン群 305.5（102.04）日，プラセボ群 300.6（103.63）日であり，1 日曝露量の平均値（SD）はそれぞれ，45.5（4.82）及び 41.3（9.65）mg であった。服薬遵守率の中央値は両群とも約 99%であった。

本試験において，ボクロスポリンの忍容性は良好であり，新たな又は予測外の安全性シグナルは認められなかった。有害事象により死亡に至った被験者は，プラセボ群で 3 例認められた。また，プラセボ群の 2 例及びボクロスポリン群の 1 例が，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。重篤な有害事象を発現した被験者の割合（ボクロスポリン群 20.8%，プラセボ群 21.8%），又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合（それぞれ 11.2%，14.6%）は，両群で同程度であった。

この免疫不全状態の患者集団で予測されたように，有害事象が最も多く認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であり，ボクロスポリン群及びプラセボ群での発現割合は，それぞれ，64.6%及び 56.7%であった。ボクロスポリン群で最も多く認められた有害事象は GFR 減少

（ボクロスポリン群 24.2%，プラセボ群 8.4%）であった。これは，治験実施計画書のガイダンスに従った用量の変更により，管理が可能であった。eGFR の 30%を超える減少が確認された被験者の割合は低く，両群で同程度（10%）であった。重篤な腎機能障害（腎機能障害及び急性腎障害）の発現割合は両群で低かった（ボクロスポリン群 3.3%，プラセボ群 1.7%）。プラセボ群で腎奏効率が低いことと一致して，LN 及び蛋白尿の悪化は，ボクロスポリン群（それぞれ 1.1%及び 0%）と比較して，プラセボ群（それぞれ 6.7%及び 4.5%）で多かった。

高血圧の発現割合は，プラセボ群（8.4%）と比較して，ボクロスポリン群（20.2%）で高かった。発現した高血圧の多くは，軽度又は中等度であり，血圧の平均値に臨床的に重要な意義のある変化は認められなかった。ヘモグロビンの平均値がボクロスポリン群で約 0.5 g/dL 低下したが，これはボクロスポリン群でみられた貧血の発現割合が高いことに起因していると考えられた（ボクロスポリン群 11.8%，プラセボ群 5.6%）。

振戦，電解質障害，及び糖代謝異常の CNI に関連する副作用の発現割合は低く，重篤な副作用は認められなかった。

臨床的に問題となるベースラインからの減少が，総コレステロール，低比重リポタンパクコレステロール，及びトリグリセリドで認められ，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で大きく改善した。

(5) 結論

AURORA 1 試験では，主要評価項目を達成し，MMF 及びステロイドと併用投与した場合，ボクロスポリンには，LN の治療における腎奏効に関して臨床的に意義があり，統計学的に有意なベネフィットがあることが実証された。ボクロスポリンの治療ベネフィットは，事前に規定したすべての部分集団で認められた。事前に規定した階層的な副次的評価項目（UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間，腎の部分奏効及び UPCR が 50%減少するまでの時間を含む）すべてにおいて，プラセボと比較して，ボクロスポリンで統計学的に有意な改善が認められた。

ボクロスポリンの忍容性は良好であり，新たな又は予測外の安全性シグナルは認められなかった。GFR 減少（発現割合が最も高い有害事象）は，用量の変更によって管理された。ボクロスポリンは，MMF 及びステロイドと併用した場合，LN 患者に対して，52 週間にわたり良好なベネフィット/リスクプロファイルを示した。

2.7.3.2.2 AURORA 2 試験（AUR-VCS-2016-02）

(1) 試験デザイン

AURORA 2 試験は，基礎治療として MMF 及び低用量ステロイドを服用している LN 患者を対象に，ボクロスポリンの長期安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価することを目的とした。AURORA 1 試験で 52 週間の治療を完了した被験者は，本継続試験に参加することが可能であり，AURORA 1 試験の終了時に投与された用量の治験薬を，さらに最長 24 ヵ月間継続投与された。総最大曝露期間は 3 年間となった。主要評価項目は安全性とし，主な副次的評価項目は，プログラムに基づく腎奏効（AURORA 1 試験で定義），腎の部分奏効及び CEC の判定に基

づく腎奏効，並びに腎フレアを含む有効性とした（資料番号 5.3.5.1-03 参照）。

(2) 試験対象集団

本試験は，北米，中南米，欧州，南アフリカ，及びアジアの 24 ヵ国 100 施設で実施され，AURORA 1 試験で 1 年間の投与を完了した 216 例（ボクロスポリン群 116 例，プラセボ群 100 例）が登録された。すべての被験者が 1 回以上治験薬を投与されおり，ITT 解析対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。試験を完了した被験者は全体で 186 例（86.1%），ボクロスポリン群で 101 例（87.1%），プラセボ群で 85 例（85.0%）であった。

(3) 有効性の結果

AURORA 2 試験の開始時に腎奏効を達成していた被験者は，プラセボ群（34.0%）と比較してボクロスポリン群（52.6%）で多かった。腎奏効率は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著しく高く，ボクロスポリンの継続投与（最長 3 年間）はプラセボを上回る臨床的に意義のあるベネフィットを有することを確認した。投与群間の差は，UPCR が 0.5 mg/mg 以下に減少したことによるものであった。UPCR が 0.5 mg/mg 以下に減少した被験者の割合は，AURORA 1 試験の早期（投与開始 3 ヵ月）に投与群間で明らかな差が認められ，その後も，両群ともに 0.5 mg/mg 以下に減少した被験者の割合は増加し続け，投与開始約 18 ヵ月以降は安定していた。

腎の部分奏効率は腎奏効と同様のパターンを示し，3 年間の治療期間を通して，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で，一貫して高い部分奏効率が得られた。

3 年間の試験期間を通して，CEC の判定に基づく適切な腎奏効（UPCR が 0.7 mg/mg 以下）及び腎フレアが認められないことに基づく良好な腎症状のアウトカムは，プラセボ群では 54.0%であるのに対し，ボクロスポリン群では 66.4%で達成された。腎フレアが認められた被験者は少なく，投与群間で有意な差は認められなかった。

腎外フレアが認められた被験者の割合は両群で同程度であった（ボクロスポリン群 18%，プラセボ群 14%）。その他の有効性パラメータの変化（改善）は，概ね投与開始 1 年以内（AURORA 1 試験）に認められ，AURORA 2 試験で投与を継続しても安定していた。

(4) 安全性の結果

試験を通しての総曝露期間（AURORA 1 試験を含む）及び 1 日曝露量は，両群で同程度であった。曝露期間の平均値（SD）は，ボクロスポリン群 1003（186）日，プラセボ群 990（192）日であり，1 日曝露量の平均値（SD）はそれぞれ，40.6（9.7）及び 44.8（5.7）mg であった。服薬遵守率の中央値は両群とも約 99%であった。

本試験において，ボクロスポリンの忍容性は良好であり，新たな又は予測外の安全性シグナルは認められなかった。投与 2 年時点及び 3 年時点に認められた有害事象の全体的なプロファイルは，投与 1 年時点（AURORA 1 試験）と同様であったが，有害事象の発現割合は年々減少した。AURORA 1 試験と同様に，有害事象が最も多く認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であり，ボクロスポリン群及びプラセボ群での発現割合は，それぞれ，49.1%及び 43.0%であった。ボクロスポリン群では死亡は認められず，プラセボ群では有害事象（TEAE）により死

亡に至った被験者は 3 例認められた。また，プラセボ群の別の 1 例が，治験薬の最終投与から 30 日以上経過後に発現した重篤な有害事象により死亡した。重篤な有害事象の発現割合（ボクロスポリン群 18.1%，プラセボ群 23.0%），又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（それぞれ 9.5%，17.0%）は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で低かった。

eGFR 減少（AURORA 1 試験で最も多く認められた有害事象）の発現割合は，投与 1 年時点と比較して，投与 2 年時点及び 3 年時点で明らかに低かった。AURORA 2 試験で投与を継続した被験者のうち，3 年間の観察期間中に，カリウム又はマグネシウムの変化を伴う補正 eGFR が 30%以上低下した被験者はいなかった。補正 eGFR の平均値は，AURORA 2 試験で投与を継続しても安定していた。治験薬投与を終了後に，eGFR 値はボクロスポリン群ではわずかに増加したが，プラセボ群では減少し，フォローアップ時の投与群間差は 4.8 mL/min/1.73 m^2 であった。全体として，ボクロスポリンの継続的な曝露による腎毒性のエビデンスは認められなかった。

(5) 結論

本継続投与試験で UPCR 及び UPCR の 50%減少に基づき評価した有効性のベネフィットから，AURORA 1 試験で LN の標準的な基礎治療と併用し，プラセボと比較したときのボクロスポリン 23.7 mg BID の治療効果が確認された。

有害事象の傾向は AURORA 1 試験と同様であったが，発現割合は年々減少し，良好な忍容性を示した。他の CNI に関連する既知の安全性リスクとは異なり，ボクロスポリンの長期投与に伴う腎毒性，神経毒性又は悪性腫瘍を示唆するエビデンスは認められなかった。

AURORA 1 試験完了後，治験薬を 2 年間追加で継続投与した被験者において，MMF 及び低用量グルココルチコイドへのボクロスポリンの併用投与は，効果を持続しながら許容できる長期安全性プロファイルを立証し，良好なリスク/ベネフィットプロファイルをもたらした。

2.7.3.2.3 AURA-LV 試験（AUR-VCS-2012-01）

(1) 試験デザイン

AURA-LV 試験は，ボクロスポリンとプラセボを比較した，無作為化，二重盲検，第 II 相試験であった。ボクロスポリンの低用量 23.7 mg BID 及び高用量 39.5 mg BID の 2 用量を，プラセボを対照とし，48 週間投与した。被験者は，基礎治療として MMF 及び漸減スケジュールによるグルココルチコイドを併用投与した。主要評価項目は治療開始 24 週後の完全寛解（プログラムに基づいて決定された腎奏効）であり，48 週後の完全寛解を主な副次的評価項目とした（資料番号 5.3.5.1-01 参照）。

(2) 試験対象集団

本試験は，欧州，米国，アジアの 20 ヵ国 79 施設で実施された。組入れられた 265 例のうち，89 例がボクロスポリン低用量群，88 例がボクロスポリン高用量群，88 例がプラセボ群（プラセボ低用量群 46 例，プラセボ高用量群 42 例）に無作為化され，治験薬が投与された。無作為化されたすべての被験者を FAS とし，このうち 223 例（84.2%）が試験を完了し，その

内訳はボクロスポリン低用量群 73 例（82.0%），ボクロスポリン高用量群 80 例（90.9%），プラセボ群 70 例（79.5%）であった。

試験対象集団は LN の一般患者を代表しており，ほとんどの被験者は女性（86.8%）であり，被験者の平均年齢は 31.7（範囲 18～66）歳であった。ボクロスポリンに割付けられた被験者は，プラセボに割付けられた被験者と比較して年齢の中央値が低かった（2 用量のボクロスポリン群 28 歳，2 用量のプラセボ群 32 歳）。被験者の多くは白人（40.8%）又はアジア人（アジア・インド亜大陸 22.6%，その他のアジア 27.2%）であった。

ボクロスポリン低用量群では，LN の罹病期間が長く，疾患活動性（UPCR 及び eGFR に基づく）の重症度が高かったものの，ベースライン時の疾患特性は，投与群間で十分に均衡が取れていた。ボクロスポリン低用量群の特性は，各地域の投与群への無作為化の差に関連しており，事後解析では，低 GDP 国（バングラデシュ，スリランカ，及びフィリピン）の被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性に統計学的な有意差が認められ，プラセボ群（31.8%）及びボクロスポリン高用量群（37.5%）と比較して，ボクロスポリン低用量群（47.2%）で低 GDP 国の被験者の割合が高かった（低 GDP 国と非低 GDP 国間での不均衡についてのプラセボ群に対するχ^2 検定 p = 0.0365）。これらの国々では，感染リスクが他地域よりも高いことが広く認識されている問題である。

(3)　有効性の結果

本試験は，その主要評価項目を達成した。24 週時点での完全寛解を達成した被験者の割合は，プラセボ群（19.3%）と比較して，ボクロスポリン低用量群（32.6%）及びボクロスポリン高用量群（27.3%）で高かった。主要評価項目でのロジスティック回帰分析の結果，ボクロスポリン低用量群での 24 週時点に完全寛解達成のオッズはプラセボ群の 2 倍であり，ボクロスポリン低用量群で統計学的な有意差が認められた（OR：2.03；95% CI：1.01，4.05；p = 0.045）（表 2.7.3.2.3-1 参照）。ボクロスポリンの低用量群と高用量群との間に用量反応性を示すエビデンスは認められず，統計学的な有意差も認められなかった。

48 週時点での完全寛解を達成した被験者の割合は，プラセボ群（23.9%）と比較して，ボクロスポリンの低用量群（49.4%）及び高用量群（39.8%）で高く，24 週時点と比較して，ボクロスポリン群とプラセボ群との達成した割合の差は大きくなった。ロジスティック回帰分析の結果，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンの両群で統計学的に有意な差が認められた。すなわち，48 週時点に完全寛解を達成したオッズは，ボクロスポリン低用量群ではプラセボ群の 3 倍であり（OR：3.21；95% CI：1.68，6.13；p < 0.001），ボクロスポリン高用量群ではプラセボ群の 2 倍であった（OR：2.10；95% CI：1.09，4.02；p = 0.026）（表 2.7.3.2.3-1 参照）。48 週時点の完全寛解に関して，プラセボと比較したボクロスポリンの治療ベネフィットは，部分集団解析でのすべての共変量において一貫した傾向を示した（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 8，CSR Erratum 参照）。

完全寛解は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンの低用量群又は高用量群のいずれも早期に統計学的な有意差を示した（p < 0.001）（ボクロスポリン低用量群 HR = 2.26；95% CI：1.45，3.51，ボクロスポリン高用量群 HR = 2.25；95% CI：1.46，3.47）。完全寛解までの時間の中央値は，ボクロスポリン低用量群では 19.7 週，ボクロスポリン高用量群では 23.4 週であっ

た。プラセボ群での完全寛解までの時間の中央値は，プラセボ曲線が確率 0.5 に達しなかったため，算出不能であった。

ボクロスポリンの低用量群及び高用量群のいずれにおいても，24 週時点及び 48 週時点に部分寛解（救済薬非投与下で UPCR がベースラインから 50%以上減少）を達成したオッズは，プラセボ群と比較して，統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.2.3-1 参照）。また，ボクロスポリンの投与は，部分寛解までの時間が統計学的に有意に短いこととも関連していた。持続的な部分寛解（48 週時点まで持続した部分寛解）及び持続的な早期の部分寛解（24 週時点又はそれ以前に達成し，48 週まで持続した部分寛解）のオッズも，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンの 2 用量群で統計学的に有意に高く，持続的な部分寛解及び持続的な早期の部分寛解のいずれもボクロスポリン群で有意に早期に達成した。

表 2.7.3.2.3-1　24 週時及び 48 週時に完全寛解及び部分寛解に達した被験者－ロジスティック回帰分析（AURA-LV 試験，FAS）

	Placebo (N=88)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=89)	Voclosporin 39.5 mg BID (N=88)
Complete Remission			
Complete Remission at Week 24, n (%)	17 (19.3%)	29 (32.6%)	24 (27.3%)
Adjusted OR (95% CI) vs placebo		2.03 (1.01, 4.05)	1.59 (0.78, 3.27)
p-value vs placebo		0.045	0.204
Complete Remission at Week 48, n (%)	21 (23.9%)	44 (49.4%)	35 (39.8%)
Adjusted OR (95% CI) vs placebo		3.21 (1.68, 6.13)	2.10 (1.09, 4.02)
p-value vs placebo		<0.001	0.026
Partial Remission			
Partial Remission at Week 24, n (%)	43 (49.4%)	62 (69.7%)	58 (65.9%)
Adjusted OR (95% CI) vs placebo		2.33 (1.26, 4.33)	2.03 (1.10, 3.76)
p-value vs placebo		0.007	0.024
Partial Remission at Week 48, n (%)	42 (48.3%)	61 (68.5%)	63 (71.6%)
Adjusted OR (95% CI) vs placebo		2.34 (1.27, 4.33)	2.68 (1.43, 5.02)
p-value vs placebo		0.007	0.002

Notes: ORs were generated from a logistic regression model adjusted for the randomization stratification factors of biopsy classification (Class V [pure or mixed] only vs Others) and MMF use at screening. An OR greater than unity indicates that the odds of remission are greater for voclosporin than for placebo.

＜資料番号 5.3.5.1-01：14.2，Table 14.2.1.1，Table 14.2.4.1，Table 14.2.13，Table 14.2.14＞

腎機能に関連する臨床検査項目である UPCR，尿タンパク，及び血清アルブミンの平均変化量は，以下に示すとおり，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改善を示した。

- UPCR の平均値は 3 群とも経時的に減少した。ボクロスポリン低用量群では 12 週時点以降，ボクロスポリン高用量群では 6 週時点以降に，プラセボ群と比較して，統計学的に有意な減少が認められた。
- 尿タンパクの平均値は，プラセボ群ではボクロスポリンの 2 群と比較して 24 週時点以降

ほとんど変化がなかったものの，3 群とも経時的に減少した。ベースラインからの変化量は，24 週時点以降ほとんどの時点で，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンの 2 用量群で統計学的に有意に大きかった。

- 血清アルブミンの平均値は，3 群ともベースラインから投与 24 週時点まで増加した。24 週時点以降，血清アルブミンの平均値は，プラセボ群では比較的一定していたが，ボクロスポリンの 2 用量群では継続的に増加した。ベースラインからの変化量は，投与によるタンパク排泄量の経時的な減少を反映している。
- 血清クレアチニンの平均値は，ボクロスポリンの 2 用量群ではプラセボ群と比較して，統計学的に有意な増加がわずかに認められたものの，3 群すべてにおいて経時的に比較的安定しており，試験期間を通じて被験者の多くが正常範囲内であった。

3 群すべてにおいて，24 週時点及び 48 週時点の SELENA-SLEDAI スコアに改善が認められ，経時的にスコアの平均値が低下したことから，疾患の活動性が低いことが示された。プラセボ群と比較して，ボクロスポリンの 2 用量群では，24 週時点及び 48 週時点のベースラインからの減少量は統計学的に有意に大きかった［24 週時点のボクロスポリン低用量群とプラセボ群の差：−2.38（95% CI：−3.95，−0.80；p = 0.003），24 週時点のボクロスポリン高用量群とプラセボ群の差：−2.35（95% CI：−3.88，−0.82；p = 0.003），48 週時点のボクロスポリン低用量群とプラセボ群の差：−2.95（95% CI：−4.44，−1.45；p < 0.001），48 週時点のボクロスポリン高用量群とプラセボ群の差：−2.58（95% CI：−4.05，−1.11；p < 0.001）］。

C3，C4，及び抗カルジオリピン抗体の平均値では，顕著な経時的変化はみられず，投与群間の差はほとんど認められなかった。抗 dsDNA 抗体レベルの平均値は，3 群ともベースラインから 12 週時点までに減少した。その後，プラセボ群では抗 dsDNA 抗体レベルは増加し，48 週時点でベースライン値に近づいた。一方，ボクロスポリンの 2 用量群の抗 dsDNA 抗体レベルの平均値は低値にとどまり，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンの低用量群での平均値は 24 週時点及び 48 週時点で，ボクロスポリン高用量群での平均値は 12 週時点，24 週時点及び 48 週時点で，ベースラインからの減少が統計学的に有意に大きかった。

(4) 安全性の結果

ボクロスポリンの総曝露量の平均値（SD）は，ボクロスポリン低用量群で 34.6（13.42）mg/日，ボクロスポリン高用量群で 50.8（22.05）mg/日であった（治験実施計画書で規定された 1 日投与量はそれぞれ 47.4 及び 79 mg）。全体として，服薬遵守率はすべての投与群で高く，平均服薬遵守率は投与群全体で 97.6%～100.9%であった。

他の疾患領域（尋常性乾癬，ぶどう膜炎，腎移植）を対象とした試験から得られたボクロスポリンの忍容性プロファイルと比較して，本試験では新たな又は予測外の安全性シグナルは認められなかった。ボクロスポリンは 48 週間にわたり，概ね良好な忍容性を示した。ほとんどの被験者が試験期間中に 1 件以上の有害事象を発現した（ボクロスポリン低用量群 92.1%，ボクロスポリン高用量群 96.6%，プラセボ群 85.2%）。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現割合は，ボクロスポリンの用量増加に伴って増加し，発現割合はボクロスポリン低用量群で 50.6%，ボクロスポリン高用量群で 62.5%であったのに対し，プラセボ群では

17.0%であった。ボクロスポリン群での治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現割合の高さは，主に GFR 減少によるものであった。重篤な有害事象の発現割合は，ボクロスポリン低用量群 28.1%，ボクロスポリン高用量群 25.0%，プラセボ群 15.9%（以下同順），治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 18.0%，15.9%，10.2%であり，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ボクロスポリンを投与した被験者で高かった。

死亡例の発現割合は，ボクロスポリン高用量群［2 例（2.3%）］又はプラセボ群［1 例（1.1%）］と比較して，ボクロスポリン低用量群［10 例（11.2%）］で高かった。死亡例の多くは，感染症又はその後遺症によるものであり，ベースライン時での LN の重症度が高い被験者で発現した。プラセボ群の 1 例，ボクロスポリン低用量群の 1 例を除くすべての死亡例が低 GDP 国（バングラデシュ，スリランカ，及びフィリピン）で発現した。治験責任医師により治験薬との因果関係が関連ありと判定された死亡はなかった［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］。

(5)　結論

AURA-LV 試験では，MMF 及び低用量グルココルチコイドと併用した場合，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群（23.7 mg BID）で 24 週時点の完全寛解率が統計学的に有意に高かった。ボクロスポリン高用量群では，有効性が低下しているように思われたが，本試験ではボクロスポリンの 2 群間の差を示す検出力はなかった。本試験内での結果は一貫性がみられ，主解析で示された治療効果は，副次的評価項目及び事前に規定した多くの共変量によって裏付けられた。

ボクロスポリンは概ね良好な忍容性を示したが，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群で有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かった。しかし，全体的な安全性プロファイルは，同種同効薬，患者集団，及び併用薬から予測されるものと一致していた。ボクロスポリン低用量群で，ボクロスポリン高用量群又はプラセボ群と比較して，死亡例数が多かった。死亡した被験者は，ベースライン時に統計学的に異なる臨床像（すなわち，LN 疾患の活動性がより重度で，併存疾患の可能性があり，全体的に栄養状態が不良）を有していることが示された。本試験でのボクロスポリン低用量の良好なベネフィット/リスクプロファイルは，第 III 相試験である AURORA 1 試験におけるボクロスポリンの低用量の選択を支持するものであった。

2.7.3.2.4　　AURION 試験（AUR-VCS-2014-01）

(1)　試験対象集団

本試験は，マレーシアの 2 施設で実施され，アジア人の LN 女性被験者 10 例が組入れられた。試験開始時の年齢は 23～36 歳で，LN の罹病期間の中央値は 5.5（範囲 2～12）年であった。被験者は，基礎治療として MMF 2 g/日，グルココルチコイド（IV 及び経口）を併用し，ボクロスポリン 23.7 mg BID を 48 週間投与した（資料番号 5.3.5.2-01 参照）。

(2) 有効性の結果

被験者数が少なく，対照群を設定していなかったため，本試験からは確固たる結論を得ることはできなかった。完全寛解を達成した被験者は，24 週時点で 7/10 例（70.0%），48 週時点で 4/8 例（50.0%）であった。UPCR，尿タンパク，及び血清アルブミンのベースラインからの改善はすべての visit で認められ，ベースラインから 48 週時点までの変化量の中央値は，それぞれ，−0.55 mg/mg，−0.09 g/L，及び 3.0 g/L であった。血清クレアチニンでは，ベースラインからの増加が認められた（48 週時点までの増加量の中央値 15.5 μmol/L）。C3，C4，及び抗 dsDNA 抗体では，ベースラインからの改善が認められた。

(3) 安全性の結果

LN 患者へのボクロスポリン投与により，新たな又は予測外の安全性シグナルは認められず，ボクロスポリンは 48 週間にわたり，良好な忍容性を示した。被験者 10 例に計 107 件の有害事象が発現した。試験期間中に死亡は報告されなかった。被験者 3 例（30.0%）に計 9 件の重篤な有害事象が発現し，いずれも治験責任医師によりボクロスポリンとの因果関係は関連なしと判定された。臨床検査値，バイタルサイン，ECG，及び身体所見について，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

(4) 結論

完全寛解を達成した被験者の割合（24 週時点 70.0%，48 週時点 50.0%）から，この治療レジメンは LN 患者に対するベネフィットを有することが示唆された。ボクロスポリンの忍容性は，48 週間にわたり良好であり，LN 被験者において新たな又は予測外の安全性シグナルは認められなかった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

LN 患者を対象とした AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験は，北南米，欧州連合，南アフリカ，及びアジア（低 GDP 及び高 GDP の両国を含む）にわたる国際共同試験として実施した。LN 統合集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は，プラセボ群とボクロスポリン群との間で十分に均衡が取れており，日常診療における典型的な LN 患者を代表していた。

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

LN 患者を対象とした統合解析の ITT 解析対象集団（LN 統合 ITT 解析対象集団）は，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 268 例，プラセボ群 266 例であった。LN 統合 ITT 解析対象集団のうち，ボクロスポリン群の 1 例を除くすべての被験者に治験薬が 1 回以上投与された（安全性解析対象集団）。全体で 453 例（84.8%）が試験を完了し，治験実施計画書で規定された期間（AURORA 1 試験 52 週間，AURA-LV 試験 48 週間）を完了した被験者の割合は，プラセボ群［217 例（81.6%）］と比較して，ボクロスポリン群［236 例（88.1%）］で高かった（表 2.7.3.3.1-1 参照）。試験完了は，すべての visit の完了と定義した。ただし，両試験において，被験者は治験薬の投与を中止以降も，試験を継続できる（残りすべての visit を手順どおり実施する）こととした。

全体で 377 例（70.6%）が治験実施計画書で規定された治験薬の投与スケジュール（AURORA 1 試験 52 週間，AURA-LV 試験 48 週間）を完了し，投与を完了した被験者の割合は，プラセボ群［181 例（68.0%）］と比較して，ボクロスポリン群［196 例（73.1%）］で高かった（表 2.7.3.3.1-1 参照）。

試験別では，それぞれの試験又は治験薬の投与を完了した被験者の割合は，AURORA 1 試験のボクロスポリン群を除き，同程度であった。AURORA 1 試験のボクロスポリン群での試験を完了した被験者の割合（90.5%）は，同試験のプラセボ群（約 80%），並びに AURA-LV 試験でのプラセボ群及びボクロスポリン 23.7 mg 群（いずれも約 80%）と比較して高かった。また，治験薬の投与を完了した被験者の割合も，AURORA 1 試験のボクロスポリン群（76.0%）で高かった（他の投与群 70.5%以下）（表 2.7.3.3.1-2 参照）。

表 2.7.3.3.1-1　被験者の内訳（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 (%)
Safety	Yes	266 (100.0)	267 (99.6)	533 (99.8)
	No	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Study Completed	Yes	217 (81.6)	236 (88.1)	453 (84.8)
	No	49 (18.4)	32 (11.9)	81 (15.2)
Treatment Completed	Yes	181 (68.0)	196 (73.1)	377 (70.6)
	No	85 (32.0)	72 (26.9)	157 (29.4)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T10DS.1.2.10.1＞

表 2.7.3.3.1-2　　試験別の被験者の内訳（AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験，ITT 解析対象集団）

Parameter	Category	AURORA 1 Placebo (N=178) n (%)	AURORA 1 Voclosporin (N=179) n (%)	AURA-LV Placebo (N=88) n (%)	AURA-LV Voclosporin 23.7 mg BID (N=89) n (%)
Completed Study	Yes	147 (82.6)	162 (90.5)[a]	70 (79.5)	73 (82.0)
	No	31 (17.4)	16 (8.9)	18 (20.5)	16 (18.0)
Treatment Completed	Yes	119 (66.9)	136 (76.0)	62 (70.5)	60 (67.4)
	No	59 (33.1)	43 (24.0)	26 (29.5)	29 (32.6)

[a] One voclosporin subject could not attend Visit 15 of the AURORA 1 study so was not recorded as completed in this count; however, they attended a follow-up visit and were considered to have completed the study. In the integrated analysis, this subject was counted as completing the study.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 8，Table 9，資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1，Table 14.1.1.2＞

(1)　試験を中止した被験者

統合解析では，試験を中止した被験者の割合は，ボクロスポリン群（11.9%）と比較して，プラセボ群（18.4%）で高かった。早期の試験中止の理由で最も多かったのは同意撤回で，中止症例全体の約 3 分の 1 を占め，ボクロスポリン群で 3.7%及びプラセボ群で 7.1%であった。試験期間中の死亡は，ボクロスポリン群 11 例（4.1%），プラセボ群 6 例（2.3%）の計 17 例であった（表 2.7.3.3.1-3 参照）。これは，AURA-LV 試験のボクロスポリン低用量群で死亡例が多かったことによるものであり，死亡例は，ボクロスポリン低用量群 10 例，プラセボ群 1 例であった（これに対して，AURORA 1 試験では，ボクロスポリン群 1 例，プラセボ群 5 例であった）。AURA-LV 試験のボクロスポリン低用量群での死亡例の増加は，低 GDP のアジア諸国で，より重度の LN を有する被験者がボクロスポリン群に不均衡に無作為化されたことと相関していた。低 GDP 国での被験者を除外した場合，死亡の発現割合は投与群間で同程度であった（2.7.3.2.3，2.7.4.2.1.2 参照）。

試験別では，AURA-LV 試験のボクロスポリン群での死亡例の増加を除き，2 試験の被験者の中止状況は同様であった（表 2.7.3.3.1-4 参照）。

表 2.7.3.3.1-3　　試験を中止した被験者（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	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)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T10DS.1.2.10.1＞

表 2.7.3.3.1-4　　試験別の試験を中止した被験者（AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験，ITT 解析対象集団）

Parameter Category	AURORA 1		AURA-LV	
	Placebo (N=178) n (%)	Voclosporin (N=179) n (%)	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=89) n (%)
Number of early permanent withdrawals	31 (17.4)	16 (8.9)	18 (20.5)	16 (18.0)
Primary reasons for early permanent withdrawals				
Intolerable adverse event	0	2 (1.1)	0[a]	0[a]
Death	5 (2.8)	1 (0.6)	1 (1.1)	10 (11.2)
Lost to follow up	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (3.4)	1 (1.1)
Physician decision	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (5.7)	1 (1.1)
Prohibited medication required	0	1 (0.6)	0[a]	0[a]
Pregnancy	0	1 (0.6)	0[a]	0[a]
Protocol non-compliance	1 (0.6)	1 (0.6)	0[a]	0[a]
Withdrawal of consent	14 (7.9)	7 (3.9)	5 (5.7)	3 (3.4)
Lack of efficacy	1 (0.6)	0	0[a]	0[a]
Other	4 (2.2)	0	4 (4.5)	1 (1.1)

[a] These categories for withdrawal were not included in the AURA-LV summary table so it was assumed there were no subjects withdrawing for the respective reason (it is however possible that they were categorized under ‘other’).

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 8，資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.1＞

(2)　治験薬の投与を中止した被験者

統合解析では，早期に治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ボクロスポリン群（26.9%）と比較して，プラセボ群（32.0%）で高かった。最も多かった中止理由は，有害事象 13.3%であり，両群で同程度の割合（ボクロスポリン群 14.2%，プラセボ群 12.4%）であった。次いで有効性の欠如 5.4%であり，ボクロスポリン群（2.2%）と比較して，プラセボ群（8.6%）で高かった

（表 2.7.3.3.1-5 参照）。

試験別では，2 試験の治験薬の投与中止状況は同様であった（表 2.7.3.3.1-6 参照）。

表 2.7.3.3.1-5　　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 (%)
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)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T10DS.1.2.10.1＞

表 2.7.3.3.1-6　　試験別治験薬の投与を中止した被験者（AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験，ITT 解析対象集団）

		AURORA 1		AURA-LV	
Parameter	Category	Placebo (N=178) n (%)	Voclosporin (N=179) n (%)	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=89) n (%)
Treatment Completed	No	59 (33.1)	43 (24.0)	26 (29.5)	29 (32.6)
Primary reasons for discontinuation from Voclosporin/Placebo					
Intolerable adverse event		24 (13.5)	23 (12.8)	9 (10.2)	15 (16.9)
Death		3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.7)
Lost to follow up		2 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.1)	0 (0.0)
Physician decision		2 (1.1)	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
Prohibited medication required		0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy		1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol non-compliance		0 (0.0)	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
Withdrawal of consent		9 (5.1)	5 (2.8)	1 (1.1)	3 (3.4)
Lack of efficacy		11 (6.2)	4 (2.2)	12 (13.6)	2 (2.2)
Other		7 (3.9)	3 (1.7)	1 (1.1)	1 (1.1)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 9，資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.1.1.2＞

2.7.3.3.1.2　ベースライン時の人口統計学的特性

統合解析では，人口統計学的特性は投与群間で十分に均衡が取れており，LN 患者で予測されたとおりであった。全体の平均年齢は 32.9（範囲 18～72）歳で，約半数が 30 歳以下であった。

65 歳超の高齢者は 3 例（ボクロスポリン群 1 例，プラセボ群 2 例）のみであった。被験者の大部分は女性（86.5%）であり，被験者の 71.0%は妊娠可能であった。人種は，白人（37.6%）とアジア人（36.9%）の割合がほぼ等しく，アジア人の多くはインド亜大陸以外の地域であった（インド亜大陸以外 29.4%，インド亜大陸 7.5%）。被験者の 15%は混合人種であり，約 10%は黒人であった。被験者の約 4 分の 1 はヒスパニック系又はラテン系であった。平均体重は 65.6（範囲 36～142）kg であった（表 2.7.3.3.1-7 参照）。

LN 統合 ITT 解析対象集団での地域別及び国別の登録被験者数を表 2.7.3.3.1-8 に示した。被験者の約 3 分の 1 は，それぞれ米国（33.7%），欧州及び南アフリカ（30.5%），並びにアジア（35.8%）から登録された。

試験別では，2 試験の人口統計学的特性は，以下を除き，類似していた。

- ヒスパニック系又はラテン系の被験者の割合が，AURA-LV 試験（13.2%）と比較して，AURORA 1 試験（32.5%）で高かった（表 2.7.3.3.1-9，表 2.7.3.3.1-10 参照）。
- AURA-LV 試験では，人口統計学的特性において投与群間で若干の差が認められた。すなわち，年齢の中央値はプラセボ群で高く（両ボクロスポリン群 28 歳，プラセボ群 32 歳），無作為化された欧州人被験者の割合はプラセボ群で高く（両ボクロスポリン群 28%超，プラセボ群 38.6%），無作為化された米国人被験者の割合はボクロスポリン 23.7 mg BID 群で低かった（ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 13.5%，プラセボ群及びボクロスポリン 39.5 mg BID 群 20%超）。これは，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群の白人被験者の割合が低い（ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 33.7%，プラセボ群及びボクロスポリン 39.5 mg BID 群 40%超）ことを反映していた。また，アジア地域の被験者は，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 58.4%に対し，プラセボ群 39.8%であった（表 2.7.3.3.1-10 参照）。

AURORA 1 試験は中央無作為化において地域のブロックを設定しており，AURA-LV 試験での地域的不均衡の影響は，統合解析では軽減される。

表 2.7.3.3.1-7　　人口統計学的特性（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Category	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		32.0	30.0	31.0
	Min, Max		18, 72	18, 66	18, 72
	(IQR)		(25.0, 40.0)	(24.0, 38.5)	(24.0, 40.0)
Age Category (years)	n (%)	≤30	120 (45.1)	141 (52.6)	261 (48.9)
		>30	146 (54.9)	127 (47.4)	273 (51.1)
Age Category (years)	n (%)	18 to 65	264 (99.2)	267 (99.6)	531 (99.4)
		>65	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
Sex	n (%)	Male	41 (15.4)	31 (11.6)	72 (13.5)
		Female	225 (84.6)	237 (88.4)	462 (86.5)
Fertility Status	n (%)	Childbearing potential	181 (68.0)	198 (73.9)	379 (71.0)
		Post-menopausal	22 (8.3)	24 (9.0)	46 (8.6)
		Surgically sterile	22 (8.3)	15 (5.6)	37 (6.9)
		N/A or Male	41 (15.4)	31 (11.6)	72 (13.5)
Race	n (%)	White	103 (38.7)	98 (36.6)	201 (37.6)
		Asian: Indian Subcontinent	18 (6.8)	22 (8.2)	40 (7.5)
		Asian: Other	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)	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)
Weight (kg)	n		265	267	532
	Mean (SD)		65.98 (16.127)	65.27 (16.925)	65.63 (16.521)
	Median		63.50	62.50	63.35
	Min, Max		36.0, 138.2	36.0, 142.0	36.0, 142.0
	(95% CI)		(64.03, 67.93)	(63.23, 67.31)	(64.22, 67.03)
Height (cm)	n		265	267	532
	Mean (SD)		162.0 (8.97)	160.9 (8.83)	161.4 (8.91)
	Median		161.0	160.0	161.0
	Min, Max		126, 188	141, 193	126, 193
	(95% CI)		(160.9, 163.1)	(159.8, 161.9)	(160.7, 162.2)
BMI (kg/m^2)	n		265	267	532
	Mean (SD)		25.08 (5.553)	25.14 (5.767)	25.11 (5.656)
	Median		24.22	24.35	24.23
	Min, Max		15.4, 48.8	13.8, 49.7	13.8, 49.7
	(95% CI)		(24.41, 25.76)	(24.45, 25.84)	(24.63, 25.60)

Notes: Black race includes mixed race where black is recorded. All other mixed race codes to Other.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T15DM.1.2.10.1＞

表 2.7.3.3.1-8　　地域・国別集団の登録被験者数（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Region	Country	Placebo (N=266) n (%)	23.7 mg BID (N=268) n (%)	Overall (N=534) n (%)
Asia (Low GDP)		47 (17.7)	61 (22.8)	108 (20.2)
	Bangladesh	13 (4.9)	17 (6.3)	30 (5.6)
	Philippines	24 (9.0)	29 (10.8)	53 (9.9)
	Sri Lanka	5 (1.9)	5 (1.9)	10 (1.9)
	Vietnam	5 (1.9)	10 (3.7)	15 (2.8)
Asia (High GDP)		40 (15.0)	43 (16.0)	83 (15.5)
	Hong Kong	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Japan	5 (1.9)	8 (3.0)	13 (2.4)
	Korea	5 (1.9)	6 (2.2)	11 (2.1)
	Malaysia	8 (3.0)	4 (1.5)	12 (2.2)
	Taiwan	6 (2.3)	11 (4.1)	17 (3.2)
	Thailand	15 (5.6)	14 (5.2)	29 (5.4)
Europe + South Africa		86 (32.3)	77 (28.7)	163 (30.5)
	Belarus	15 (5.6)	4 (1.5)	19 (3.6)
	Bulgaria	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
	Croatia	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
	Georgia	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
	Netherlands	2 (0.8)	2 (0.7)	4 (0.7)
	Poland	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
	Russia	35 (13.2)	25 (9.3)	60 (11.2)
	Serbia	11 (4.1)	10 (3.7)	21 (3.9)
	South Africa	1 (0.4)	6 (2.2)	7 (1.3)
	Spain	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
	Turkey	0 (0.0)	7 (2.6)	7 (1.3)
	Ukraine	9 (3.4)	15 (5.6)	24 (4.5)
Americas		93 (35.0)	87 (32.5)	180 (33.7)
	Argentina	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
	Brazil	5 (1.9)	3 (1.1)	8 (1.5)
	Chile	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.6)
	Colombia	12 (4.5)	9 (3.4)	21 (3.9)
	Dominican Republic	3 (1.1)	10 (3.7)	13 (2.4)
	Ecuador	2 (0.8)	2 (0.7)	4 (0.7)
	Guatemala	13 (4.9)	5 (1.9)	18 (3.4)
	Mexico	20 (7.5)	9 (3.4)	29 (5.4)
	Peru	5 (1.9)	14 (5.2)	19 (3.6)
	USA	32 (12.0)	31 (11.6)	63 (11.8)

Notes: Threshold for 'Low GDP' is approximately USD $5,000 per capita.
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T15DM.1.2.10.1＞

表 2.7.3.3.1-9　　人口統計学的特性（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

Parameter	Placebo (N=178)	Voclosporin (N=179)	Overall (N=357)
Age at time of consent (years)			
Mean (SD)	33.6 (11.00)	32.8 (10.93)	33.2 (10.96)
Median	31.5	31.0	31.0
Min, Max	18, 72	18, 62	18, 72
Sex, n (%)			
Male	26 (14.6)	18 (10.1)	44 (12.3)
Female	152 (85.4)	161 (89.9)	313 (87.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	59 (33.1)	57 (31.8)	116 (32.5)
Not Hispanic or Latino	118 (66.3)	122 (68.2)	240 (67.2)
Unknown	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Race, n (%)			
White	61 (34.3)	68 (38.0)	129 (36.1)
Black or African American	13 (7.3)	21 (11.7)	34 (9.5)
American Indian or Alaska Native	4 (2.2)	0	4 (1.1)
Asian	56 (31.5)	53 (29.6)	109 (30.5)
Multiple Race	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Other including mixed race	43 (24.2)	37 (20.7)	80 (22.4)
Height (cm)			
Mean (SD)	162.04 (8.661)	161.13 (8.687)	161.58 (8.674)
Median	160.95	160.50	160.90
Min, Max	126.0, 188.0	141.0, 193.0	126.0, 193.0
Weight (kg)			
Mean (SD)	66.55 (16.113)	66.49 (17.074)	66.52 (16.578)
Median	63.50	64.60	64.10
Min, Max	36.0, 138.2	36.0, 142.0	36.0, 142.0
Weight Category, n (%)			
<45 kg	11 (6.2)	10 (5.6)	21 (5.9)
≥45 kg	167 (93.8)	169 (94.4)	336 (94.1)

Notes: Asian race includes Asian Indian, Chinese, Filipino, Japanese, Korean, Vietnamese and Other Asian.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12＞

表 2.7.3.3.1-10　　人口統計学的特性（AURA-LV 試験，FAS）

Demographic Variable	Placebo (N=88)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=89)	Voclosporin 39.5 mg BID (N=88)	Total (N=265)
Age, years				
Mean (SD)	33.1 (10.03)	31.4 (11.78)	30.6 (9.59)	31.7 (10.53)
Median	32.0	28.0	28.0	30.0
Min/Max	18/65	18/66	18/62	18/66
Sex, n (%)				
Male	15 (17.0%)	13 (14.6%)	7 (8.0%)	35 (13.2%)
Female	73 (83.0%)	76 (85.4%)	81 (92.0%)	230 (86.8%)
Weight, kg				
Mean (SD)	65.0 (16.26)	62.5 (16.67)	66.3 (19.18)	64.6 (17.42)
Median	61.9	60.0	59.0	60.6
Min/Max	40/125	38/133	42/128	38/133
Race, n (%)				
White	42 (47.7%)	30 (33.7%)	36 (40.9%)	108 (40.8%)
Asian – Indian Subcontinent[a]	18 (20.5%)	22 (24.7%)	20 (22.7%)	60 (22.6%)
Asian – Other[a]	18 (20.5%)	30 (33.7%)	24 (27.3%)	72 (27.2%)
Black	5 (5.7%)	3 (3.4%)	6 (6.8%)	14 (5.3%)
American Indian or Alaska Native	3 (3.4%)	4 (4.5%)	2 (2.3%)	9 (3.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Missing	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	13 (14.8%)	9 (10.1%)	13 (14.8%)	35 (13.2%)
Not Hispanic or Latino	75 (85.2%)	80 (89.9%)	75 (85.2%)	230 (86.8%)
Region, n (%)				
Americas[b]	19 (21.6%)	12 (13.5%)	20 (22.7%)	51 (19.2%)
Europe[c]	34 (38.6%)	25 (28.1%)	25 (28.4%)	84 (31.7%)
Asia[d]	35 (39.8%)	52 (58.4%)	43 (48.9%)	130 (49.1%)

[a] Subjects of Asian race were divided into two groups based on their region of origin: Asian-Indian Subcontinent (Bangladesh, Sri Lanka) and Other (all other countries).

[b] Ecuador, Guatemala, Mexico, USA.

[c] Belarus, Bulgaria, Georgia, Poland, Russia, Serbia, Spain, Ukraine.

[d] Bangladesh, Hong Kong, Korea, Philippines, Singapore, Sri Lanka, Taiwan, Thailand.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 15＞

2.7.3.3.1.3　ベースライン時の疾患特性

統合解析では，ベースライン時の疾患特性は投与群間で十分に均衡が取れていた。全体として，SLE 診断からの期間の中央値は 4.7 年で，最初の重度なタンパク尿からの期間の中央値は 2.5 年，最初の LN 診断からの期間の中央値は 2.2 年であった。被験者の約 60%は組織分類が Class V 以外であり，約半数はスクリーニング時に MMF を服用していた。ベースライン時の eGFR の平均値は 93 mL/min/1.73 m^2 であり，被験者の半数以上（54.9%）が 90 mL/min/1.73 m^2 以上であった。UPCR の中央値は 3.31 mg/mg であった（表 2.7.3.3.1-11 参照）。ベースライン時の特性（年齢，性別，LN 及び SLE の診断からの期間，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 及び UPCR）はいずれも，投与

群間で統計学的な有意差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T20BC.1.2.10.2 参照）。

試験別では，ベースライン時の疾患特性は，試験間及び投与群間で，以下を除き，類似していた（AURORA 1 試験：表 2.7.3.3.1-12，AURA-LV 試験：表 2.7.3.3.1-13 参照）。

- SLE 及び LN の診断からの期間は，AURORA 1 試験と比較して，AURA-LV 試験で短く，SLE の診断からの期間の中央値は，AURA-LV 試験 3.5 年に対し，AURORA 1 試験 5.0 年であり，最初の重度なタンパク尿からの期間の中央値は，AURA-LV 試験 1.6 年に対し，AURORA 1 試験 2.0 年，最初の LN 診断からの期間の中央値は，AURA-LV 試験 1.4 年に対し，AURORA 1 試験 2.0 年であった。スクリーニング時に MMF を服用していた被験者の割合は，AURORA 1 試験（54.9%）と比較して，AURA-LV 試験（33.6%）で低かった。ただし，本項で引用した AURA-LV 試験の中央値には，ボクロスポリン高用量群が含まれている。3 つの投与群間の違いを以下に記載した。
- AURA-LV 試験では，ベースライン時の疾患特性において投与群間で若干の差が認められた（資料番号 5.3.5.1-01，11.2.1 参照）。すなわち，プラセボ群及びボクロスポリン 39.5 mg BID 群と比較して，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群で，疾患の重症度は高く，eGFR の平均値は低く，UPCR の平均値は高く，最初の LN 診断からの期間の平均値/中央値及び最初の重度なタンパク尿からの期間は長かった。これは，低 GDP 国の被験者がボクロスポリン 23.7 mg BID 群に多く無作為化されたため，不均衡が生じたことによるものである。人口統計学的特性と同様，これらの不均衡は統合解析では影響を及ぼさなかった。

表 2.7.3.3.1-11　　ベースライン時の疾患特性（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Parameter	Statistic	Category	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		2.20	2.21	2.21
	Min, Max		0.6, 28.0	0.6, 32.3	0.6, 32.3
	(IQR)		(1.27, 6.82)	(1.26, 6.57)	(1.27, 6.61)
Time since SLE diagnosis (years)	n		265	267	532
	Mean (SD)		6.40 (5.736)	6.48 (6.220)	6.44 (5.978)
	Median		4.86	4.20	4.65
	Min, Max		0.6, 29.9	0.6, 37.8	0.6, 37.8
	(IQR)		(1.69, 9.22)	(1.63, 9.38)	(1.65, 9.35)
Time since first significant proteinuria (years)	n		244	247	491
	Mean (SD)		4.49 (4.345)	4.94 (5.306)	4.71 (4.852)
	Median		2.50	2.42	2.46
	Min, Max		0.6, 22.8	0.6, 32.3	0.6, 32.3
	(IQR)		(1.35, 6.57)	(1.35, 7.07)	(1.35, 6.75)
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		98.00	92.00	95.00
	Min, Max		25.0, 153.0	39.0, 168.0	25.0, 168.0
	(95% CI)		(90.16, 97.07)	(89.60, 96.76)	(90.92, 95.88)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)	n (%)	≥15 and <30	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
		≥30 and <45	7 (2.6)	10 (3.7)	17 (3.2)
		≥45 and <60	33 (12.4)	31 (11.6)	64 (12.0)
		≥60 and <90	75 (28.2)	83 (31.0)	158 (29.6)
		≥90	150 (56.4)	143 (53.4)	293 (54.9)
		Missing	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Baseline UPCR (mg/mg)	n		266	267	533
	Mean (SD)		4.05 (2.823)	4.48 (3.290)	4.26 (3.071)
	Median		3.10	3.54	3.31
	Min, Max		0.8, 19.3	0.2, 29.7	0.2, 29.7
	(95% CI)		(3.71, 4.39)	(4.08, 4.88)	(4.00, 4.52)
Baseline UPCR (mg/mg)	n (%)	<1	2 (0.8)	3 (1.1)	5 (0.9)
		≥1 and <2	49 (18.4)	47 (17.5)	96 (18.0)
		≥2	215 (80.8)	217 (81.0)	432 (80.9)
		Missing	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T20BC.1.2.10.1＞

表 2.7.3.3.1-12　　ベースライン時の疾患特性（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

Parameter	Placebo (N=178)	Voclosporin (N=179)	Overall (N=357)
Number of years since the first diagnosis of LN			
n	178	179	357
Mean (SD)	4.7 (4.89)	4.6 (5.07)	4.6 (4.97)
Median	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 28	1, 26	1, 28
Number of Years since Diagnosis of SLE			
n	177	179	356
Mean (SD)	6.9 (6.07)	6.6 (6.41)	6.7 (6.23)
Median	6.0	4.0	5.0
Min, Max	1, 30	1, 38	1, 38
Number of years since the 1st instance of a significant proteinuria (>500 mg/day)			
n	158	161	319
Mean (SD)	4.6 (4.51)	4.8 (5.20)	4.7 (4.86)
Median	3.0	2.0	2.0
Min, Max	1, 23	1, 26	1, 26
Kidney Biopsy Class, n (%)			
Pure CLASS III	29 (16.3)	18 (10.1)	47 (13.2)
Pure CLASS IV	77 (43.3)	91 (50.8)	168 (47.1)
Pure CLASS V	25 (14.0)	25 (14.0)	50 (14.0)
CLASS II and CLASS V Only	1 (0.6)	0	1 (0.3)
CLASS III and CLASS V Only	20 (11.2)	24 (13.4)	44 (12.3)
CLASS IV and CLASS V Only	26 (14.6)	19 (10.6)	45 (12.6)
MMF at Screening, n (%)	96 (53.9)	100 (55.9)	196 (54.9)
No MMF at Screening, n (%)	82 (46.1)	79 (44.1)	161 (45.1)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
n	178	178	356
Mean (SD)	90.4 (28.97)	92.1 (30.60)	91.2 (29.77)
Median	97.0	91.0	93.5
Min, Max	25, 140	39, 168	25, 168
Baseline UPCR (mg/mg)			
n	178	178	356
Mean (SD)	3.87 (2.363)	4.14 (2.711)	4.00 (2.543)
Median	3.13	3.36	3.22
Min, Max	0.79, 14.47	0.22, 15.01	0.22, 15.01

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 13，Table 15，Table 16，Table 14.1.2.3＞

表 2.7.3.3.1-13　　ベースライン時の主要な疾患特性（AURA-LV 試験，FAS）

	Placebo (N=88)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=89)	Voclosporin 39.5 mg BID (N=88)	Total (N=265)
Time since initial LN diagnosis, years				
Mean (SD)	3.5 (4.03)	4.2 (5.14)	3.2 (4.36)	3.7 (4.54)
Median	1.2	1.7	1.4	1.4
Min/Max	0.1/16.7	0.1/31.7	0.1/27.8	0.1/31.7
Time since initial SLE diagnosis, years				
Mean (SD)	4.8 (4.90)	5.6 (5.88)	5.1 (5.41)	5.2 (5.40)
Median	3.6	3.4	3.5	3.5
Min/Max	0.1/24.7	0.1/32.7	0.1/27.8	0.1/32.7
Time since first significant proteinuria[a], years				
n	86	87	88	261
Mean (SD)	3.6 (4.06)	4.5 (5.53)	3.3 (4.22)	3.8 (4.66)
Median	1.4	1.8	1.5	1.6
Min/Max	0.2/17.7	0.1/31.7	0.1/25.8	0.1/31.7
Biopsy Class, n (%)				
Class V[b]	29 (33.0%)	33 (37.1%)	25 (28.4%)	87 (32.8%)
Pure Class V[c]	13 (14.8%)	12 (13.5%)	14 (15.9%)	39 (14.7%)
Class III/IV	59 (67.0%)	56 (62.9%)	63 (71.6%)	178 (67.2%)
All except Pure Class V[c]	75 (85.2%)	77 (86.5%)	74 (84.1%)	226 (85.3%)
MMF at screening[d], n (%)				
Yes	31 (35.2%)	29 (32.6%)	29 (33.0%)	89 (33.6%)
No	57 (64.8%)	60 (67.4%)	59 (67.0%)	176 (66.4%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
n	82	83	82	247
Mean (SD)	100.2 (27.05)	95.3 (28.4)	104.0 (27.30)	99.8 (27.71)
Median	99.5	95.0	108.5	101.0
Min/Max	49.0/153.0	41.0/148.0	42.0/165.0	41.0/165.0
Baseline UPCR (mg/mg)				
n	87	89	88	264
Mean (SD)	4.43 (3.58)	5.16 (4.15)	4.48 (3.03)	4.69 (3.62)
Median	3.11	3.81	3.65	3.46
Min/Max	0.8/19.3	0.8/29.7	1.0/17.4	0.8/29.7

[a] Significant proteinuria defined as >0.5 g/24 hours or 0.5 mg/mg UPCR by first morning void.

[b] Includes combination biopsy classes (i.e., III+V and IV+V) as well as pure Class V.

[c] Determined post-hoc.

[d] The results in this table differ from those in the CSR because the number of subjects taking MMF at screening is based on whether or not MMF was recorded, and not on the tick box question, 'Was the subject receiving MMF at screen? Yes/no'

Notes: Baseline eGFR is defined in this table strictly as the mean of two values which were not available for 18 subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 16，Table 14.1.1.4＞

2.7.3.3.1.4　治験薬への曝露

全体として，LN 統合 ITT 解析対象集団におけるボクロスポリン，MMF，IV-mPSL，及び経口グルココルチコイドへの曝露は，治験実施計画書で規定されたレジメン及びガイダンスに従って，eGFR の減少が認められた場合，又はその他の特定の有害事象が発現した場合には，治験薬投与の中断又は減量を行っており，予測どおりであった。また，LN 統合集団での治験薬への曝露量は，LN 治療におけるボクロスポリンの臨床的に推奨された用法・用量を反映していた。

(1)　ボクロスポリン/プラセボの曝露

LN 統合 ITT 解析対象集団でのボクロスポリン群の平均 1 日投与量は 40.6 mg であり（表 2.7.3.3.1-14 参照），治験実施計画書で規定された用量である 47.4 mg（23.7 mg BID）を下回っていた。これは，eGFR の減少を管理するために推奨された治験実施計画書で規定された用量調節（減量又は中断を含む）のほか，その他の有害事象に対する用量変更による影響であり，予測されたものであった。全体として，ボクロスポリン群では 53.0%の被験者で 258 回の減量が行われたのに対し，プラセボ群では 25.2%の被験者で 88 回の減量が行われた。統合集団でのプラセボ群には，AURA-LV 試験の被験者 45 例が含まれており，5 カプセル（39.5 mg に相当）を BID 投与した結果，平均 1 日投与量は 49.9 mg BID（すなわち，3 カプセルを BID 投与した場合に考えられる最大投与量 47.4 mg よりも高い用量）となった。平均 1 日投与量の群間差（プラセボ群と比較し，ボクロスポリン群で 9.3 mg 低用量）では，統計学的な有意差が認められた（95% CI：−11.2，−7.5；$p < 0.0001$）。平均投与日数は投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 300.3 日，プラセボ群 295.8 日）。2 試験を通じて，ボクロスポリン群の 46.8%の被験者では，平均 1 日投与量が 47.4 mg であり，投与を中止する前に減量は行われず，3 カプセル BID が維持された。

表 2.7.3.3.1-14　　ボクロスポリン及びプラセボの曝露量（LN 統合 ITT 解析対象集団）

	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=268)
Mean Daily Dose (mg)		
n	266	267
Mean (SD)	49.9 (11.89)	40.6 (9.87)
Median	47.4	46.7
Min, Max	21.3, 77.8	6.0, 47.4
(IQR)	(47.4, 47.4)	(36.5, 47.4)
Difference vs Placebo		-9.3
(95% CI)		(-11.2, -7.5)
p-value		<.0001
Mean Daily Dose Category		
≤15.8 mg	0 (0.0)	7 (2.6)
>15.8 and ≤31.6 mg	9 (3.4)	41 (15.4)
>31.6 and <47.4 mg	52 (19.5)	94 (35.2)
47.4 mg	163 (61.3)	125 (46.8)
>47.4 mg	42 (15.8)[a]	0 (0.0)
Dose Decreases (Subjects (%) / Decreases)	67 (25.2) / 88	142 (53.0) / 258
Dose Increases (Subjects (%) / Increases)	99 (37.2) / 144	123 (45.9) / 265
Days on Treatment		
n	266	267
Mean (SD)	295.8 (105.80)	300.3 (110.82)
Median	343.0	357.0
Min, Max	1.0, 384.0	1.0, 384.0
(IQR)	(250.0, 366.0)	(304.0, 367.0)
Difference vs Placebo		4.5
(95% CI)		(-13.9, 22.9)
p-value		0.6316
Days on Treatment		
Up to 3 months	23 (8.6)	23 (8.6)
>3 to 6 months	30 (11.3)	31 (11.6)
>6 to 9 months	18 (6.8)	8 (3.0)
>9 to 12 months	183 (68.8)	188 (70.4)
>12 months[b]	12 (4.5)	17 (6.4)

[a] Placebo control subjects for the high dose (5 capsules BID) arm in AURA-LV.

[b] Subjects who were late attending the 52-week visit, i.e., after the protocol-specified visit window of Day 364±10 days.

Notes: Days on treatment calculated as the sum of all prescription record durations up to the last non-zero prescribing record.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T30EX.1.2.10.1＞

(2)　MMF の曝露

統合解析では，MMF の曝露量は投与群間で同程度であり，平均 1 日投与量はボクロスポリン群で 1841 mg 及びプラセボ群で 1928 mg，投与日数はそれぞれ 365.0 日及び 345.0 日であった（表 2.7.3.3.1-15 参照）。投与群間で平均 1 日投与量に統計学的な有意差が認められたが，データのばらつきによるものであり，臨床的に意義のあるものではなかった。大部分の被験者（各投与群の 86%）で MMF の平均 1 日投与量は，1000 mg 超及び 2000 mg 以下であった。MMF を減量した被験者の割合は，プラセボ群（29%）と比較して，ボクロスポリン群（37%）で高く，MMF を増量した被験者の割合は，投与群間で同程度であった（両群とも 71%）。

表 2.7.3.3.1-15　　MMF の曝露量（LN 統合 ITT 解析対象集団）

	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=268)
Mean Daily Dose (mg)		
n	260	256
Mean (SD)	1,928.3 (379.99)	1,840.5 (407.17)
Median	1,979.4	1,977.3
Min, Max	289.0, 3,000.0	215.2, 3,000.0
(IQR)	(1,942.7, 2,000.0)	(1,868.6, 2,000.0)
Difference vs Placebo		-87.8
(95% CI)		(-155.9, -19.7)
p-value		0.0116
Mean Daily Dose Category		
≤1,000 mg	8 (3.1)	18 (7.0)
>1,000 and ≤2,000 mg	223 (85.8)	220 (85.9)
>2,000 and ≤3,000 mg	29 (11.2)	18 (7.0)
Dose Decreases (Subjects (%) / Decreases)	77 (28.9) / 112	99 (36.9) / 146
Dose Increases (Subjects (%) / Increases)	190 (71.4) / 264	191 (71.3) / 280
Days on Treatment		
n	266	265
Mean (SD)	345.0 (192.91)	365.0 (242.51)
Median	364.0	365.0
Min, Max	1.0, 2,511.0	8.0, 3,494.0
(IQR)	(337.0, 373.0)	(344.0, 375.0)
Difference vs Placebo		20.0
(95% CI)		(-17.4, 57.4)
p-value		0.2933
Days on Treatment		
Up to 3 months	15 (5.6)	14 (5.3)
>3 to 6 months	17 (6.4)	12 (4.5)
>6 to 9 months	14 (5.3)	5 (1.9)
>9 to 12 months	109 (41.0)	113 (42.6)
>12 months	111 (41.7)	121 (45.7)

Notes: Days on treatment calculated as number of days where a non-zero dose was prescribed.
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T30EX.1.2.10.2＞

(3)　IV-mPSL 及び経口グルココルチコイドの曝露

統合解析では，IV-mPSL の曝露量は，総投与量及び曝露期間において投与群間で同程度であり，それぞれの治験実施計画書で規定されたレジメンと一致していた（表 2.7.3.3.1-16 参照）。経口グルココルチコイドの曝露量も，平均 1 日投与量及び曝露期間において，投与群間で同程度であった。グルココルチコイドの 1 日投与量の中央値は，スクリーニング時の体重が 45 kg 以上の被験者と比較して，45 kg 未満の被験者で低く，体重が 45 kg 未満の被験者の多く（ボクロスポリン群 50%，プラセボ群 59%）が 5 mg 以下の用量であったのに対し，45 kg 以上の被験者の多く（それぞれ 68%，63%）が 5 mg 超 10 mg 以下の用量であった。これは，開始時の用量が体重 45 kg 以上の被験者では 25 mg/日であったのに対し，体重 45 kg 未満の被験者では 20 mg/日と低かったためである。仮に，体重が 45 kg 未満の被験者が治験実施計画書に従い，正確に用量漸減した場合，経口グルココルチコイドの平均 1 日投与量は 4.48 mg であり，体重が 45 kg の被験者では 5.02 mg となる。ほぼすべての被験者が治験実施計画書で規定された漸減レジメ

ンに従って，グルココルチコイドを減量し，いずれの投与群及び体重カテゴリーでも，約半数の被験者が投与を増量する必要があった（表 2.7.3.3.1-17 参照）。

統合集団では，グルココルチコイドの 2.5 mg 以下の漸減を達成した被験者の割合は，16 週時点及び 6 ヵ月時点では，両群ともに 80%を超えており，1 年時点での用量は被験者の約 4 分の 3 が 2.5 mg 以下であった（表 2.7.3.3.1-18 参照）。

IV 又は経口グルココルチコイドの曝露において，投与群間又は体重カテゴリー間に統計学的な有意差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T30EX.1.2.10.4～Table T30EX.1.2.10.6 参照）。

統合集団での IV-mPSL の曝露量は，AURORA 1 試験と同様の結果であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 14.1.7.1.1 参照）が，AURA-LV 試験での集計は平均投与量のみであったため，比較できなかった。統合解析の経口グルココルチコイドの投与量は，各試験と同様であった。AURA-LV 試験では，体重カテゴリー別でのみ集計した。ボクロスポリン群で体重が 45 kg 未満の被験者は 9 例であり，そのうち 3 例が早期中止し，ステロイドの漸減が完了していなかったため，ほかの部分集団と比較して，投与量の平均値及び中央値が高かった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.1.7.3 参照）。

表 2.7.3.3.1-16　　IV-mPSL の曝露量（LN 統合 ITT 解析対象集団）

	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=268)
Total Dose (mg)		
n	244	238
Mean (SD)	1,007.2 (350.19)	1,008.5 (486.95)
Median	1,000.0	1,000.0
Min, Max	250.0, 3,000.0	200.0, 7,000.0
Days on treatment		
n	244	238
Mean (SD)	2.0 (0.35)	2.0 (0.51)
Median	2.0	2.0
Min, Max	1.0, 5.0	1.0, 7.0

Notes: Days on treatment calculated as number of days where a non-zero dose was prescribed.
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T30EX.1.2.10.3＞

表 2.7.3.3.1-17　経口グルココルチコイドの曝露量（LN 統合 ITT 解析対象集団）

	Overall		Screening weight <45 kg		Screening weight ≥45 kg	
	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=268)	Placebo (N=18)	23.7 mg BID (N=18)	Placebo (N=247)	23.7 mg BID (N=249)
Mean Daily Dose (mg)						
n	262	267	17	18	244	248
Mean (SD)	8.0 (5.24)	7.7 (5.42)	6.5 (3.33)	8.9 (6.13)	8.1 (5.35)	7.6 (5.38)
Median	5.3	5.4	4.8	5.0	5.3	5.4
Min, Max	3.2, 33.6	3.5, 48.6	4.5, 16.4	4.5, 22.2	3.2, 33.6	3.5, 48.6
Mean Daily Dose Category Subjects (%)						
≤5 mg	47 (17.9)	48 (18.0)	10 (58.8)	9 (50.0)	37 (15.2)	39 (15.7)
>5 and ≤10 mg	159 (60.7)	174 (65.2)	5 (29.4)	4 (22.2)	153 (62.7)	169 (68.1)
>10 and ≤20 mg	40 (15.3)	33 (12.4)	2 (11.8)	4 (22.2)	38 (15.6)	29 (11.7)
>20 mg	16 (6.1)	12 (4.5)	0 (0.0)	1 (5.6)	16 (6.6)	11 (4.4)
Dose changes (Subjects (%) Increases/Decreases)						
Dose Decreases	260 (97.7)	266 (99.3)	17 (94.4)	18 (100.0)	242 (98.0)	247 (99.2)
	1,308	1,327	67	68	1,237	1,255
Dose Increases	146 (54.9)	132 (49.3)	10 (55.6)	10 (55.6)	135 (54.7)	121 (48.6)
	202	195	14	12	187	182
Days on Treatment						
n	262	267	17	18	244	248
Mean (SD)	329.3	326.3	349.1	296.8	327.9	328.4
	(82.22)	(92.68)	(29.19)	(129.83)	(84.70)	(89.56)
Median	357.5	359.0	354.0	350.0	358.0	359.0
Min, Max	1.0, 453.0	13.0, 440.0	265.0, 395.0	14.0, 397.0	1.0, 453.0	13.0, 440.0
Days on Treatment Subjects (%)						
Up to 3 months	9 (3.4)	15 (5.6)	0 (0.0)	3 (16.7)	9 (3.7)	12 (4.8)
>3 to 6 months	16 (6.1)	17 (6.4)	0 (0.0)	1 (5.6)	16 (6.6)	16 (6.5)
>6 to 9 months	13 (5.0)	6 (2.2)	1 (5.9)	0 (0.0)	12 (4.9)	6 (2.4)
>9 to 12 months	137 (52.3)	138 (51.7)	12 (70.6)	7 (38.9)	124 (50.8)	130 (52.4)
>12 months	87 (33.2)	91 (34.1)	4 (23.5)	7 (38.9)	83 (34.0)	84 (33.9)

Notes: Steroid doses normalized to prednisone. Days on treatment calculated as number of days where a non-zero dose was prescribed.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T30EX.1.2.10.4～Table T30EX.1.2.10.6＞

表 2.7.3.3.1-18　経口グルココルチコイドの漸減の服薬アドヒアランス（LN 統合 ITT 解析対象集団）

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

Notes: Steroid doses normalized to prednisone.

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

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T30EX.1.2.10.7＞

2.7.3.3.2　　全試験を通しての有効性結果の比較

腎奏効に関する主要な統合解析の要約を以下に示し，腎奏効の結果を表 2.7.3.3.2-1 に，Kaplan-Meier 法を用いた UPCR の解析結果を表 2.7.3.3.2-2 に示した。その他の結果の詳細は，対応する項に示した。

- 6 ヵ月時点及び 1 年時点で，CEC の判定及びプログラムに基づいた腎奏効の統合解析での腎奏効率はいずれも，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に高かった。腎奏効を達成した被験者の割合は，6 ヵ月時点と比較して，1 年時点で高かった。
- グルココルチコイドの投与量をプレドニゾン換算で 5 mg 以下に漸減し，6 ヵ月時点及び 1 年時点で腎奏効を達成した被験者の割合は，全体の統合集団と同様であった。プレドニゾン換算で 2.5 mg 以下に漸減し，腎奏効を達成した被験者の割合は，1 年時点では全体の統合集団と比較してわずかに低く，その約半数の被験者が，6 ヵ月時点で漸減目標である 2.5 mg 以下まで減量し，腎奏効を達成していた。
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達した被験者の割合は，プラセボ群（41.7%）と比較して，ボクロスポリン群（64.6%）で高く，UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間は，ボクロスポリン群で有意に短く，中央値は 169 日であった。プラセボ群では，1 年時点の Kaplan-Meier 曲線が確率 0.5 に達していなかったため，UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間の中央値は算出できなかった。このタンパク尿の早期改善は，LN の良好な長期転帰の強い予測因子であることが示された。
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達した被験者における，UPCR が 0.5 mg/mg 以下を維持した期間の中央値は，投与群間で同程度であった（約 340 日）。ただし，中央値は打ち切りの多いデータに基づくものである。
- タンパク尿に関するその他の評価項目（腎の部分奏効，UPCR が 50%減少するまでの時間及び UPCR のベースラインからの変化量）はいずれも，臨床的に意義があり，かつ統計学的に有意な結果であり，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で良好であった。
- C3，C4，及び抗 dsDNA 抗体のベースラインからの改善は，両群で認められた。C3 及び C4 では，投与群間で統計学的な有意差は認められなかったが，抗 dsDNA 抗体では，6 ヵ月時点及び 1 年時点において，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で統計学的な有意差が認められた。
- 統合解析において，AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験の個々の試験でみられた有効性の結果が確認された。
- ボクロスポリンの治療ベネフィットは，すべての部分集団（年齢，性別，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）で認められた（2.7.3.3.3 参照）。

表 2.7.3.3.2-1　　腎奏効における統合解析（LN 統合 ITT 解析対象集団）

	1 Year			6 Months		
	Placebo (N=266) n (%)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268) n (%)	Odds Ratio 95% CI (vs placebo) p-value	Placebo (N=266) n (%)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268) n (%)	Odds Ratio 95% CI (vs placebo) p-value
Adjudicated Renal Response	62 (23.3)	117 (43.7)	2.76 (1.88, 4.05) <0.0001	54 (20.3)	85 (31.7)	2.01 (1.34, 3.01) 0.0008
Programmed Renal Response	60 (22.6)	116 (43.3)	2.83 (1.93, 4.17) <0.0001	52 (19.5)	88 (32.8)	2.20 (1.47, 3.31) 0.0001
Partial Renal Response	134 (50.6)	193 (72.0)	2.58 (1.79, 3.71) <0.0001	132 (49.8)	190 (70.9)	2.52 (1.74, 3.63) <0.0001
Programmed Renal Response with steroid taper (≤5 mg or ≤2.5 mg prednisone equivalent)						
Renal Response with ≤5 mg	57 (21.4)	111 (41.4)	2.80 (1.89, 4.14) <0.0001	52 (19.5)	81 (30.2)	1.94 (1.29, 2.92) 0.0015
Renal Response with ≤2.5 mg	53 (19.9)	107 (39.9)	2.82 (1.90, 4.18) <0.0001	26 (9.8)	49 (18.3)	2.28 (1.35, 3.84) 0.0019

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.1.2.10.1.1，Table T35EF.1.2.10.2.1，Table T35EF.1.2.10.3.1，Table T35EF.1.2.10.4.1，Table T35EF.1.2.10.6.1，Table T35EF.1.2.10.7.1，Table T35EF.1.2.10.19.1，Table T35EF.1.2.10.20.1，Table T35EF.1.2.10.21.1，Table T35EF.1.2.10.22.1＞

表 2.7.3.3.2-2　　UPCR の統合解析（LN 統合 ITT 解析対象集団）

	Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)	Hazard Ratio; (95% CI) (vs placebo) p-value
Time to UPCR ≤0.5 mg/mg			
Number (%) with event	111 (41.7)	173 (64.6)	
Median time to event (95% CI) (days)	NC (347, NC)	169 (139, 212)	2.14 (1.68, 2.72) <0.0001
Time to 50% reduction in UPCR			
Number (%) with event	200 (75.2)	251 (93.7)	
Median Time to event (95% CI) (days)	58 (57, 85)	29 (29, 31)	1.96 (1.62, 2.38) <0.0001
Duration of UPCR ≤0.5 mg/mg (i.e., attained UPCR ≤0.5 mg/mg and subsequently had second occurrence of UPCR >0.5 mg/mg)			
Number (%) with event	47 (42.3)	70 (40.5)	
Median duration of event (95% CI) (days)	336 (176, NC)	343 (203, NC)	0.90 (0.62, 1.31) 0.5872

Notes: Stratified analysis uses Cox's proportional hazards model with terms for study, treatment group, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at screening, and region. Hazard ratios greater than unity indicate events generally occur earlier on active treatment compared to placebo. Median time-to-event (CI) calculated using Kaplan Meier methods. Insufficient events during study can lead to results being non-determined.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.5.1，Table T35EF.1.2.10.10.1，Table T35EF.1.2.10.12.1＞

2.7.3.3.2.1　結果の表示及び結果の解釈に関する統計学的留意点

以下の項におけるロジスティック回帰分析の結果では，未調整 OR が概ね調整 OR の結果と同様であるため，調整 OR のみを表示した。OR が 1 より大きい場合，ボクロスポリンがベネフィットを有することを示している。

HR が 1 より大きい場合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で一般的にイベントが早期にみられたことを示している。

試験間での同等性の検定では，ほぼすべての検定で統計学的に有意な差が認められなかったため，AURORA 1 試験と AURA-LV 試験の統合は，適切であることが示された。

2.7.3.3.2.2　CEC の判定に基づく腎奏効

統合解析では，1 年時点の CEC の判定に基づく腎奏効を達成した被験者の割合は，統合したプラセボ群（23.3%）と比較して，統合したボクロスポリン群（43.7%）で有意に高く，AURORA 1 試験の結果と同様であった（表 2.7.3.3.2-3 参照）。調整後のロジスティック回帰分析の結果，ボクロスポリン群の腎奏効のオッズは，プラセボ群の 2.76 倍であり（OR：2.76；95% CI：1.88, 4.05；p < 0.0001），統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるボクロスポリンのベネフィットを示した。

AURORA 1 試験では，CEC の判定に基づく腎奏効が主要評価項目であったが，AURA-LV 試験では，腎奏効はプログラムに基づいて評価された。CEC の判定に基づく腎奏効の統合解析を可能にするために，AURA-LV 試験のデータは，AURORA 1 試験の評価基準を用いて，盲検下で CEC により事後に再評価及び判定された。したがって，AURA-LV 試験単体の結果は表 2.7.3.3.2-3 に示さなかった。

表 2.7.3.3.2-3　　1 年時点の CEC の判定に基づく腎奏効（LN 統合及び AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	AURORA 1		Pooled LN	
	Placebo (N=178)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=179)	Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)
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

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.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 28，Table T35EF.1.2.10.1.1＞

統合解析では，1 年時点での 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，投与群間での有意差が認められた CEC の判定に基づく腎奏効の要素は，「UPCR が 0.5 mg/mg 以下」のみであった（OR：3.05；95% CI：2.09，4.46；p < 0.0001）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.1.2.1 参照）。eGFR の安定（eGFR success）（資料番号

5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.1.2.2 参照），救済薬の使用（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.1.2.3 参照），1 年時点までの中止（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.1.2.4 参照），及び許容範囲内でのステロイド投与（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.1.2.5 参照）については，統計学的な有意差は認められなかった。

上記の結果は AURORA 1 試験でも同様であり，CEC の判定に基づく腎奏効において投与群間で有意差が認められた要素は，「UPCR が 0.5 mg/mg 以下」のみであった（OR：3.11；95% CI：1.93，5.00；p < 0.001）（資料番号 5.3.5.1-02，Table 14.2.1.5.1 参照）。AURA-LV 試験では，腎奏効の要素は解析しなかった。

統合解析では，予測されたとおり，6 ヵ月時点での CEC の判定に基づく腎奏効を達成した被験者の割合（ボクロスポリン群 31.7%，プラセボ群 20.3%；表 2.7.3.3.2-4 参照）は，1 年時点での腎奏効を達成した被験者の割合（ボクロスポリン群 43.7%，プラセボ群 23.3%；表 2.7.3.3.2-3 参照）よりも低く，2 時点間の差は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群でより大きかった。6 ヵ月時点での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有意に高かった（OR：2.01；95% CI：1.34，3.01；p = 0.0008）。統合解析の結果は，AURORA 1 試験で得られた結果と同様であった（表 2.7.3.3.2-4 参照）。

6 ヵ月時点での CEC の判定に基づく腎奏効の要素のロジスティック回帰分析でも，「UPCR が 0.5 mg/mg 以下」のみが統計学的な有意差を示す要素であり（OR：2.32；95% CI：1.56，3.44；p < 0.0001）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.2.2.1 参照），eGFR の安定（eGFR success），救済薬の使用，1 年時点での中止及び許容範囲内で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（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.2.2.2～Table T35EF.1.2.10.2.2.5 参照）。

表 2.7.3.3.2-4　　6 ヵ月時点での CEC の判定に基づく腎奏効（LN 統合及び AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	AURORA 1		Pooled LN	
	Placebo (N=178)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=179)	Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)
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

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.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 32，資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.2.1＞

AURORA 1 試験では，tipping point analysis を実施し，すべての中止例を非奏効例と仮定するのではなく，非奏効例から奏効例に段階的に再分類した。その結果，試験の主要評価項目の頑健性が確認された。例えば，ボクロスポリン群におけるすべての中止例が真に非奏効例であると仮定した場合，統計学的な有意性が失われるには，非奏効例と仮定したプラセボ群の 65%が真の奏効

例でなければならない（表 2.7.3.3.2-5 参照）。観察されたプラセボ群の奏効例が 22.5%であったことを考慮すると，中止例の実際の奏効率は 65%に近づく可能性は低いと考えられた。

表 2.7.3.3.2-5　　52 週時点における CEC の判定に基づく腎奏効ーTipping Point Analysis（AURORA 1 試験，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).
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 29＞

2.7.3.3.2.3　プログラムに基づく腎奏効

1 年時点でのプログラムに基づく腎奏効の結果は CEC の判定に基づく結果と一貫しており，腎奏効を達成した被験者の割合は，CEC の判定に基づく結果と比較して，プログラムに基づく結果がわずかに低かった（奏効例に分類された被験者は，ボクロスポリン群で 0.4%，プラセボ群で 0.7%少なかった）。

統合解析における 1 年時点でのプログラムに基づく腎奏効を達成した被験者の割合は，個々試験の結果から予測されたとおり，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で有意に高かった（ボクロスポリン群 43.3%，プラセボ群 22.6%）（表 2.7.3.3.2-6 参照）。調整後のロジスティック回帰分析の結果，ボクロスポリン群の腎奏効のオッズは，プラセボ群の 2.83 倍であり（OR：2.83；95% CI：1.93，4.17；p < 0.0001），ボクロスポリン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。

表 2.7.3.3.2-6　　1 年時点のプログラムに基づく腎奏効（LN 統合，AURORA 1 試験，及び AURA-LV 試験，ITT 解析対象集団）

	AURORA 1		AURA-LV		Pooled LN	
	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)
Renal Responders 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

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.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 14.2.1.1.2，資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.2.4.1，資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.3.1＞

1 年時点のプログラムに基づく腎奏効の 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，統合解析では，投与群間で有意な差（ボクロスポリン群が有意）を示した要素は，「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。eGFR の安定（eGFR success），救済薬の使用，1 年時点での中止，及び許容範囲内で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（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.3.2.1～Table T35EF.1.2.10.3.2.5 参照）。

統合解析では，AURORA 1 試験と同様の結果が認められ，AURORA 1 試験における腎奏効の個々の要素別のロジスティック回帰分析の結果，プログラムに基づく腎奏効の結果の重要な要素として，「UPCR が 0.5 mg/mg 以下」（OR：2.95；95% CI：1.83，4.74；p < 0.001）が認められた（資料番号 5.3.5.1-02，Table 14.2.1.5.2 参照）。AURA-LV 試験では，腎奏効の要素は解析しなかった。

AURA-LV 試験の主要評価項目は，6 ヵ月時点のプログラムに基づく腎奏効であった。

統合解析では，予測されたとおり，プログラムに基づく腎奏効を達成した被験者の割合は，1 年時点（ボクロスポリン群 43.3%，プラセボ群 22.6%；表 2.7.3.3.2-6 参照）と比較して，6 ヵ月時点（ボクロスポリン群 32.8%，プラセボ群 19.5%；表 2.7.3.3.2-7 参照）で低かった。6 ヵ月時点の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有意に高かった（OR：2.20；95% CI：1.47，3.31；p = 0.0001）。統合解析の結果は，個々の試験で得られた結果と同様であった（表 2.7.3.3.2-7 参照）。

6 ヵ月時点のプログラムに基づく腎奏効の要素のロジスティック回帰分析では，「UPCR が 0.5 mg/mg 以下」が統計学的に有意な唯一の要素であることが示され（OR：2.39；95% CI：1.61，3.55；p < 0.0001），eGFR の安定（eGFR success），救済薬の使用，1 年時点での中止，及び許容範囲内で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（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.4.2.1～Table T35EF.1.2.10.4.2.5 参照）。

表 2.7.3.3.2-7　　6 ヵ月時点のプログラムに基づく腎奏効（LN 統合，AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験，ITT 解析対象集団）

	AURORA 1		AURA-LV		Pooled LN	
	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)
Renal Responders 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

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.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 32，資料番号 5.3.5.1-01：Table 25，資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.4.1＞

2.7.3.3.2.4　腎の部分奏効

腎の完全奏効にみられたように，統合解析では，1 年時点及び 6 ヵ月時点に腎の部分奏効（UPCR がベースラインから 50%減少）を達成した被験者の割合は，プラセボ群（約 50%）と比較して，ボクロスポリン群（約 70%）で高かった（1 年時点の OR：2.58；95% CI：1.79，3.71；p < 0.0001）。腎奏効の解析と異なり，腎の部分奏効を達成した被験者の割合は，6 ヵ月時点から 1 年時点にかけて増加しなかった（表 2.7.3.3.2-8 参照）。

ベースラインに無作為化前の直近 2 回の UPCR の平均値（ベースライン 1）を用いたか，又はより厳しく定義された，投与前の使用可能な UPCR の最小値（ベースライン 2）を用いたかにかかわらず，腎奏効のオッズは有意に大きかった。腎奏効を達成した被験者の割合は，代替ベースライン（表のベースライン 2 参照）を用いた方が低かったが，これは，ベースライン値が低いほど 50%の減少を達成することがより困難であることから予測される（表 2.7.3.3.2-8 参照）。

統合解析の結果は，個々の試験で得られた結果と同様であった（AURA-LV 試験では，代替ベースラインを算出しなかった）。

表 2.7.3.3.2-8　　1 年時点及び 6 ヵ月時点のプログラムに基づいた腎の部分奏効（LN 統合，AURORA 1 試験，及び AURA-LV 試験，ITT 解析対象集団）

	AURORA 1		AURA-LV		Pooled LN	
	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)
Baseline 1						
1 Year						
Responders n (%)	92 (51.7)	132 (73.7)	42 (48.3)	61 (68.5)	134 (50.6)	193 (72.0)
Adjusted OR (95% CI)		2.76 (1.75, 4.35)		2.34 (1.27, 4.33)		2.58 (1.79, 3.71)
p-value		<0.001		0.007		<0.0001
6 Months						
Responders n (%)	89 (50.0)	128 (71.5)	43 (49.4)	62 (69.7)	132 (49.8)	190 (70.9)
Adjusted OR (95% CI)		2.58 (1.65, 4.04)		2.33 (1.26, 4.33)		2.52 (1.74, 3.63)
p-value		<0.001		0.007		<0.0001
Baseline 2						
1 Year						
Responders n (%)	82 (46.1)	122 (68.2)	NA	NA	125 (47.2)	184 (68.7)
Adjusted OR (95% CI)		2.60 (1.67, 4.06)		NA		2.47 (1.72, 3.53)
p-value		<0.001		NA		<0.0001
6 Months						
Responders n (%)	72 (40.4)	110 (61.5)	NA	NA	116 (43.8)	172 (64.2)
Adjusted OR (95% CI)		2.41 (1.56, 3.73)		NA		2.34 (1.64, 3.34)
p-value		<0.001		NA		<0.0001

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.
Baseline 1 UPCR is defined as the average of the latest 2 pre-randomization values.
Baseline 2 UPCR is defined as the lowest measurement available prior to dosing. This baseline was not calculated in the AURA-LV study.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 33，資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.2.13，Table 14.2.14，資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.6.1，Table T35EF.1.2.10.7.1，Table T35EF.1.2.10.8.1，Table T35EF.1.2.10.9.1＞

2.7.3.3.2.5　低用量ステロイド併用時のプログラムに基づく腎奏効

本解析では，経口グルココルチコイドの漸減に成功し，腎奏効評価の 8 週間前にプレドニゾン換算で 5 mg 以下又は 2.5 mg 以下の用量を維持した被験者を対象に，プログラムに基づく腎奏効を評価した。統合集団でのグルココルチコイドを 2.5 mg 以下まで漸減した被験者の割合は，16 週時点及び 6 ヵ月時点では両群ともに 80%を超えており，1 年時点では約 4 分の 3 の被験者が 2.5 mg 以下の用量を服用していた（表 2.7.3.3.1-18 参照）。

6 ヵ月時点及び 1 年時点での低用量ステロイド（プレドニゾン換算で 2.5 mg 以下及び 5 mg 以下まで漸減）を投与している被験者で腎奏効を達成した割合は，プラセボ群と比較して，ボクロ

スポリン群で有意に高く，腎奏効の他の解析と一致していた。プレドニゾン換算で 2.5 mg 以下まで漸減した被験者の解析では，両群とも 6 ヵ月時点と比較して，1 年時点で約 2 倍の被験者が腎奏効を達成した。プレドニゾン換算で 5 mg 以下まで漸減した被験者では，1 年時点でプレドニゾン換算で 2.5 mg 以下まで漸減した被験者と同様の結果が認められた。6 ヵ月時点での投与群間の差は，プレドニゾン換算で 2.5 mg 以下まで漸減した場合と比較して小さかった（表 2.7.3.3.2-9 参照）。

個々の試験の結果は CSR に示した（AURORA 1 試験：資料番号 5.3.5.1-02，Table 40，AURA-LV 試験：資料番号 5.3.5.1-01，Table 26 参照）。

表 2.7.3.3.2-9　　1 年時点及び 6 ヵ月時点での低用量ステロイド併用時のプログラムに基づく腎奏効（LN 統合 ITT 解析対象集団）

	≤2.5 mg prednisone equivalent		≤5 mg prednisone equivalent	
	Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)	Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)
1 Year				
Renal Responders n (%)	53 (19.9)	107 (39.9)	57 (21.4)	111 (41.4)
Adjusted Odds Ratio		2.82		2.80
95% CI		(1.90, 4.18)		(1.89, 4.14)
p-value		<0.0001		<0.0001
6 Months				
Renal Responders n (%)	26 (9.8)	49 (18.3)	52 (19.5)	81 (30.2)
Adjusted Odds Ratio		2.28		1.94
95% CI		(1.35, 3.84)		(1.29, 2.92)
p-value		0.0019		0.0015

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.1.2.10.19.1，Table T35EF.1.2.10.20.1，Table T35EF.1.2.10.21.1，Table T35EF.1.2.10.22.1＞

2.7.3.3.2.6　UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間

統合解析では，UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達した被験者の割合は，プラセボ群（41.7%）と比較して，ボクロスポリン群（64.6%）で高かった。UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間は，ボクロスポリン群で有意に短く，中央値は 169 日（HR：2.14；95% CI：1.68，2.72；$p < 0.0001$）であった。一方，プラセボ群での UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達成するまでの時間の中央値は，1 年時点で到達していなかったため，算出できなかった（図 2.7.3.3.2-1 において，プラセボ曲線は確率 0.5 に達していない）。統合解析の結果は，個々の試験で得られた結果と同様であった（表 2.7.3.3.2-10 参照）。

表 2.7.3.3.2-10　　UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間（LN 統合，AURORA 1 試験，及び AURA-LV 試験，ITT 解析対象集団）

	AURORA 1		AURA-LV		Pooled LN	
	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)
Number (%) with UPCR ≤0.5 mg/mg	78 (43.8)	116 (64.8)	32 (36.4)	54 (60.7)	111 (41.7)	173 (64.6)
Median Time to Remission (95% CI) (days)	372 (295, ND)	169 (141, 214)	ND (337, ND)	138 (113, 253)	ND (347, ND)	169 (139, 212)
Hazard Ratio (95% CI) (vs placebo)		2.03 (1.52, 2.71)		2.26 (1.45, 3.51)		2.14 (1.68, 2.72)
p-value		<0.001		<0.001		<0.0001

Notes: For pooled LN, stratified analysis use Cox's proportional hazards model with terms for study, treatment group, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at screening, and region. For AURORA 1, the terms were treatment arm, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at baseline, and region. In AURA-LV, models were stratified by biopsy classification (Class V only vs Others) and MMF use at screening.

Median time-to-event (CI) calculated using Kaplan-Meier methods. Insufficient events during study could lead to results being non-determined.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 31，資料番号 5.3.5.1-01：Figure 10，Table 14.2.9.1，資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.5.1＞

Kaplan-Meier プロットが示すとおり，両群の差は投与開始後 1 ヵ月以内に明らかにみられ，12 ヵ月まで持続した（図 2.7.3.3.2-1 参照）。

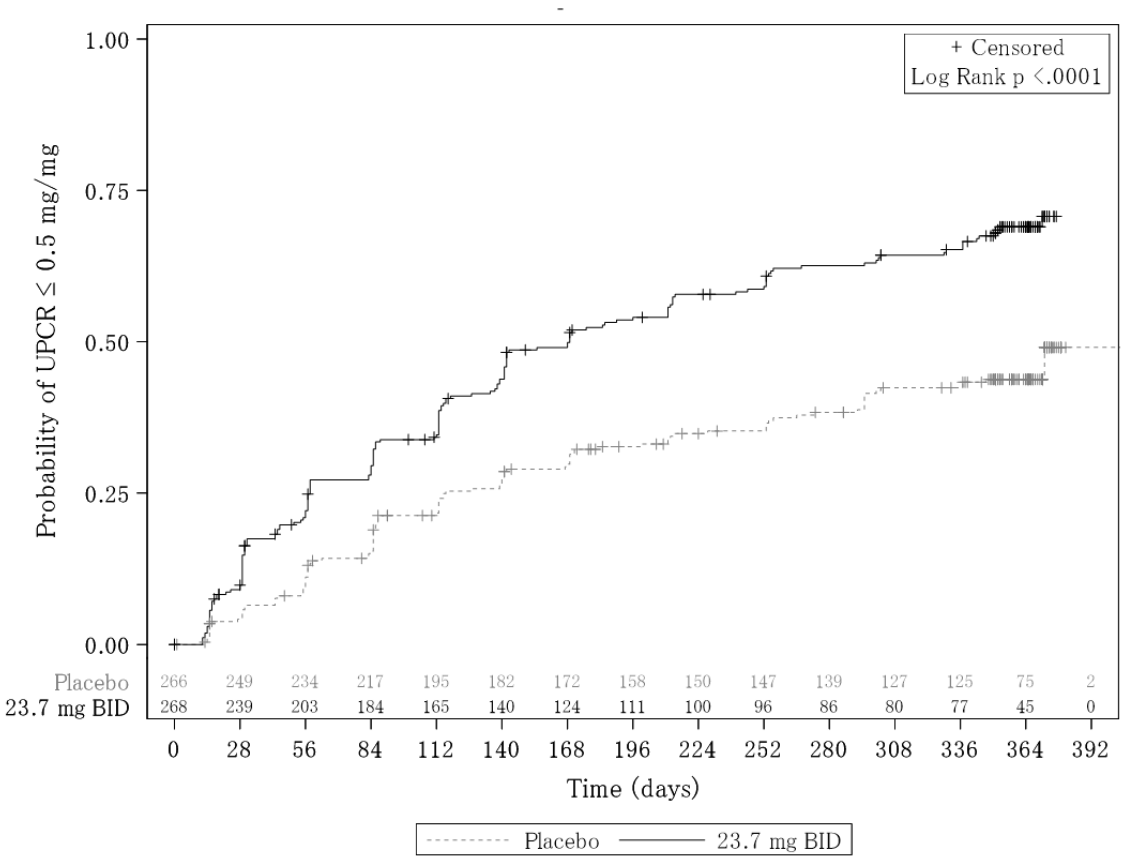


図 2.7.3.3.2-1　　UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（LN 統合 ITT 解析対象集団）

＜資料番号 5.3.5.3-01：Figure F35EF.1.2.10.5.1＞

Visit ごとの「UPCR が 0.5 mg/mg 以下」の事後解析では，各評価時点での UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達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（図 2.7.3.3.2-2 参照）。いずれの評価時点においても，OR は 2 超であり，すべての p 値は統計学的に有意であった。ただし，本解析は，統合された生データからプログラムに基づき出力された結果であり，CEC の判定に基づく個々の試験データを統合したデータの結果ではないため，腎奏効の要素である「UPCR が 0.5 mg/mg 以下」（6 ヵ月時点及び 1 年時点で実施）の解析と同一ではない。

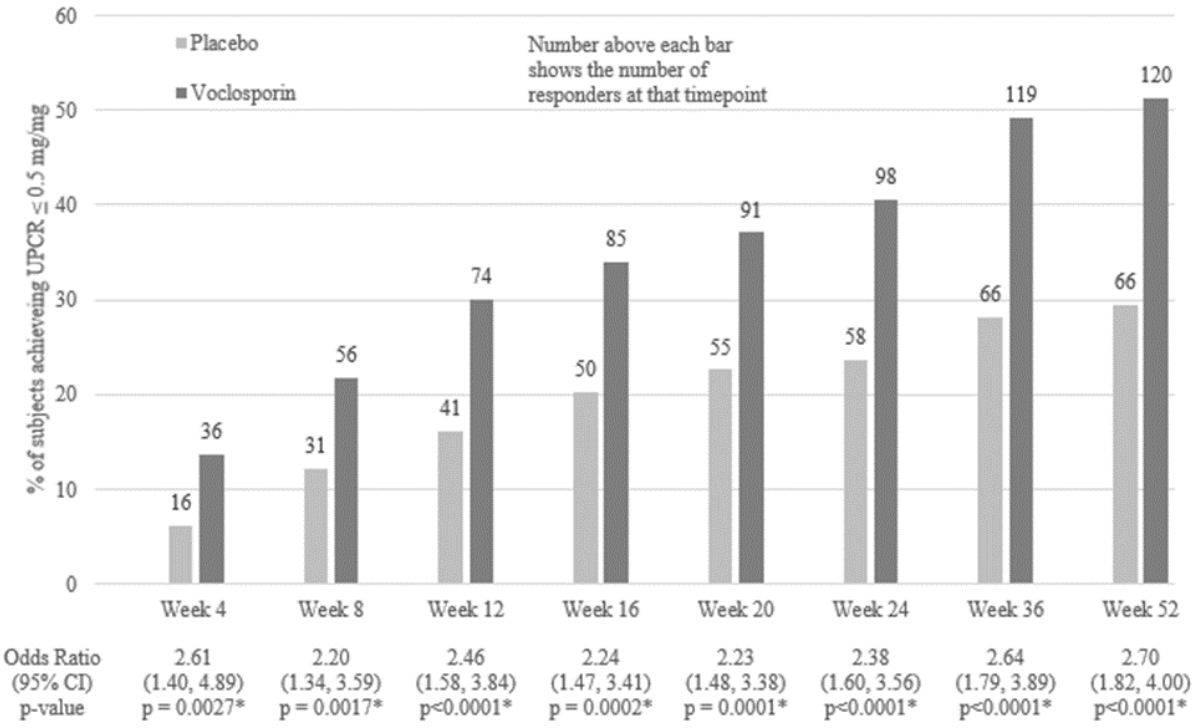


図 2.7.3.3.2-2　　UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達した被験者の割合（LN 統合 ITT 解析対象集団）

* Statistically Significant (post-hoc analysis)

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＞

2.7.3.3.2.7　UPCR が 50%減少するまでの時間

統合解析では，UPCR がベースラインから 50%減少した被験者の割合は，プラセボ群 75.2%と比較して，ボクロスポリン群 93.7%と高く，50%減少までの時間の中央値は，プラセボ群 58 日に対し，ボクロスポリン群では 29 日であった。UPCR が 50%減少するまでの時間は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で有意に短かった（HR：1.96；95% CI：1.62，2.38；p < 0.0001）（表 2.7.3.3.2-11 参照）。ただし，本解析では，規定された 6 ヵ月時点及び 1 年時点での UPCR の 50%減少（又は腎の部分奏効）を達成した被験者を検討した腎の部分奏効（表 2.7.3.3.2-8 参照）とは異なり，いずれかの時点で UPCR が 50%減少した被験者を検討した。

投与前の使用可能な UPCR の最小値（ベースライン 2）をベースラインと定義した場合，UPCR が 50%減少に達した割合は両群で低く，UPCR が 50%減少するまでの時間の中央値は，無作為化前の直近 2 回の UPCR の平均値（ベースライン 1）をベースラインとして用いた解析と比較して長かった。UPCR が 50%減少するまでの時間の中央値は，ボクロスポリン群で 20 日長く（ベースライン 1：29 日，ベースライン 2：49 日），プラセボ群で 29 日長かった（ベースライン 1：58 日，ベースライン 2：87 日）。使用したベースラインにかかわらず，投与群間の解析結果は同様であった（表 2.7.3.3.2-11 参照）。

UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間と同様に，UPCR が 50%減少するまでの時間の投与群間の差は，投与開始後 1 ヵ月以内に明らかにみられ，その差は 12 ヵ月まで持続した（図 2.7.3.3.2-3 参照）。

個々の試験でも同様の結果が報告された（AURA-LV 試験では，代替ベースラインを算出しなかった）。

表 2.7.3.3.2-11　　UPCR が 50%減少するまでの時間（LN 統合，AURORA 1 試験，及び AURA-LV 試験，ITT 解析対象集団）

	AURORA 1		AURA-LV		Pooled LN	
	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)
Baseline 1						
Number (%) with 50% reduction in UPCR	135 (75.8)	173 (96.6)	67 (77.0)	76 (85.4)	200 (75.2)	251 (93.7)
Median Time to 50% Reduction (95% CI) (days)	63 (57, 87)	29 (29, 32)	46 (32, 60)	30 (18, 41)	58 (57, 85)	29 (29, 31)
Hazard Ratio (95% CI)	2.06 (1.63, 2.61)		1.63 (1.16, 2.27)		1.96 (1.62, 2.38)	
p-value		<0.001		0.005		<0.0001
Baseline 2						
Number (%) with 50% reduction in UPCR	122 (68.5)	162 (90.5)	NA	NA	181 (68.0)	240 (89.6)
Median Time to 50% Reduction (95% CI) (days)	112 (85, 142)	56 (30, 58)	NA	NA	87 (84, 139)	49 (31, 57)
Hazard Ratio (95% CI)	1.90 (1.50, 2.42)			NA	1.97 (1.61, 2.40)	
p-value		<0.001		NA		<0.0001

Notes: For pooled LN, stratified analysis use Cox's proportional hazards model with terms for study, treatment group, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at screening, and region. For AURORA 1, the terms were treatment arm, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at baseline, and region. In AURA-LV, models were stratified by biopsy classification (Class V only vs Others) and MMF use at screening.

Median time-to-event (CI) calculated using Kaplan-Meier methods. Insufficient events during study could lead to results being non-determined.

In AURA-LV endpoint was time to partial remission.

Baseline 1 UPCR is defined as the average of the latest 2 pre-randomization values.

Baseline 2 UPCR is defined as the lowest measurement available prior to dosing. This baseline was not calculated in the AURA-LV study.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 34，Table 14.2.4.2，資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.2.15.1，資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.10.1，Table T35EF.1.2.10.11.1＞

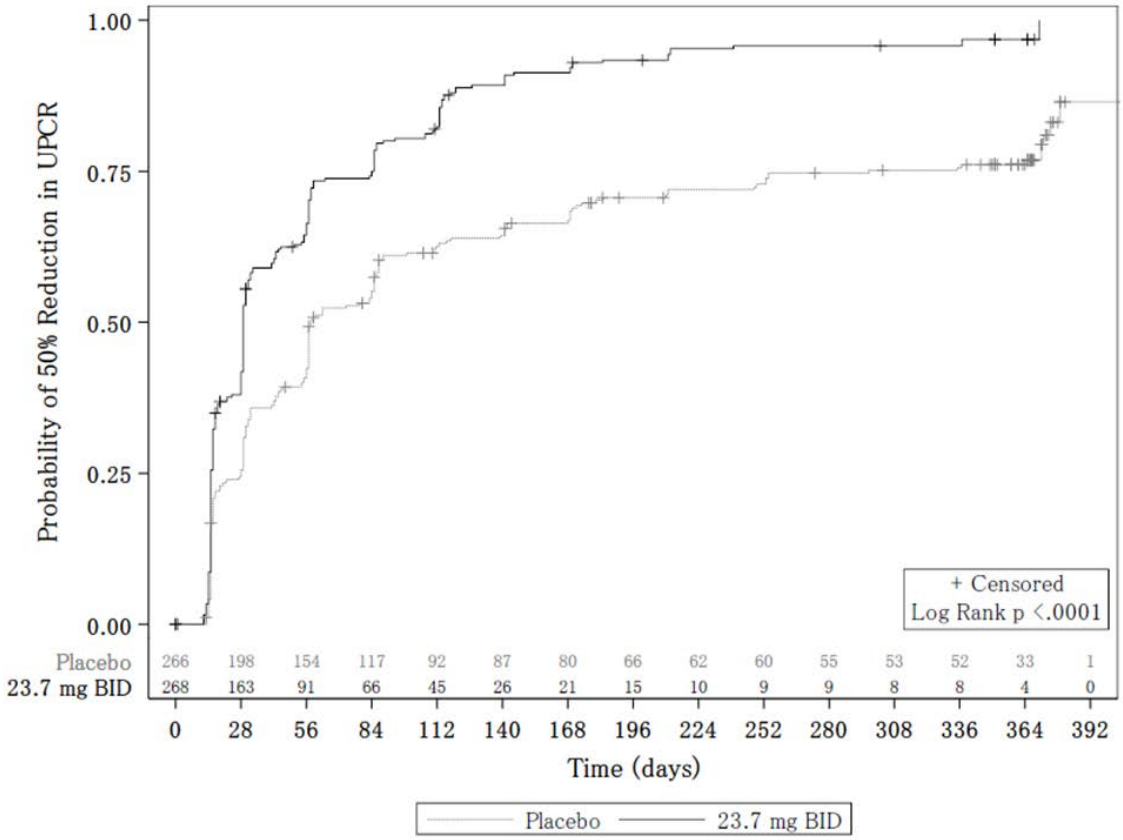


図 2.7.3.3.2-3　　UPCR が 50%減少するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（LN 統合 ITT 解析対象集団）

＜資料番号 5.3.5.3-01：Figure F35EF.1.2.10.10.1＞

2.7.3.3.2.8　UPCR が 0.5 mg/mg 以下を維持した期間

統合解析では，UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達した被験者の割合は，プラセボ群（41.7%）と比較して，ボクロスポリン群（64.6%）で高かった（2.7.3.3.2.6 参照）。UPCR は 0.5 mg/mg 以下に達した後，両群とも大部分の被験者で維持された（ボクロスポリン群：173 例中 59.5%，プラセボ群：111 例中 57.7%）（表 2.7.3.3.2-12 参照）。両群の残りの被験者（約 40%）では，UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達した後，UPCR が再度 0.5 mg/mg を超えた。UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間は，ボクロスポリン群で有意に短かったが［2.7.3.3.2.6 参照；ボクロスポリン群の中央値 169 日（HR：2.14；95% CI：1.68，2.72；$p < 0.0001$）］，UPCR が 0.5 mg/mg 以下を維持した期間では，投与群間の差はほとんどなかった（中央値：ボクロスポリン群 343 日，プラセボ群 336 日）（表 2.7.3.3.2-12 参照）。ただし，これらのデータでは，打ち切りとなった被験者の割合が高く，生存期間を算出できなかった被験者が多かった。これは Kaplan-Meier 曲線から明らかであり，140～336 日（約 5～11 ヵ月）の間にデータポイントの大部分が打ち切りとなり，いずれの曲線も比較的平坦であった（資料番号 5.3.5.3-01，Figure F35EF.1.2.10.12.1 参照）。

統合解析の結果は，AURORA 1 試験と一致した結果であった（この評価項目は AURA-LV 試験では定義されなかった）。

表 2.7.3.3.2-12　　UPCR が 0.5 mg/mg 以下を維持した期間（LN 統合及び AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	AURORA 1		Pooled LN	
	Placebo (N=178)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=179)	Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)
Number (%) achieving UPCR ≤0.5 mg/mg	78 (43.8)	116 (64.8)	111 (41.7)	173 (64.6)
Number (%) with second occurrence of UPCR >0.5 mg/mg	37 (47.4)	53 (45.7)	47 (42.3)	70 (40.5)
Number (%) without second occurrence of UPCR >0.5 mg/mg	41 (52.6)	63 (54.3)	64 (57.7)	103 (59.5)
Median duration of UPCR ≤0.5 mg/mg (95% CI) (days)	198 (103, ND)	221 (127, ND)	336 (176, ND)	343 (203, ND)
Hazard Ratio (95% CI) (vs placebo)		0.80 (0.52, 1.23)		0.90 (0.62, 1.31)
p-value		0.315		0.5872

Notes: For pooled LN, stratified analysis use Cox's proportional hazards model with terms for study, treatment group, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at screening, and region. For AURORA 1, the terms were treatment arm, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at baseline, and region. Hazard ratios greater than unity indicate events generally occur earlier on active treatment compared to placebo.
Median time-to-event (CI) calculated using Kaplan Meier methods. Insufficient events during study could lead to results being non-determined.
Duration of ≤0.5 mg/mg ends (an event) following second occurrence of UPCR >0.5 mg/mg.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 35，資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.5.1，Table T35EF.1.2.10.12.1＞

2.7.3.3.2.9　UPCR，血清クレアチニン，及び eGFR のベースラインからの変化量

統合解析では，ベースライン時の UPCR の平均値は投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 4.52 mg/mg，プラセボ群 4.05 mg/mg）。UPCR の平均値の減少は，両群とも早期（4 週時点）に認められ，52 週時点まで持続した。いずれの時点においても，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大きな減少が認められた（図 2.7.3.3.2-4，資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.13.1 参照）。

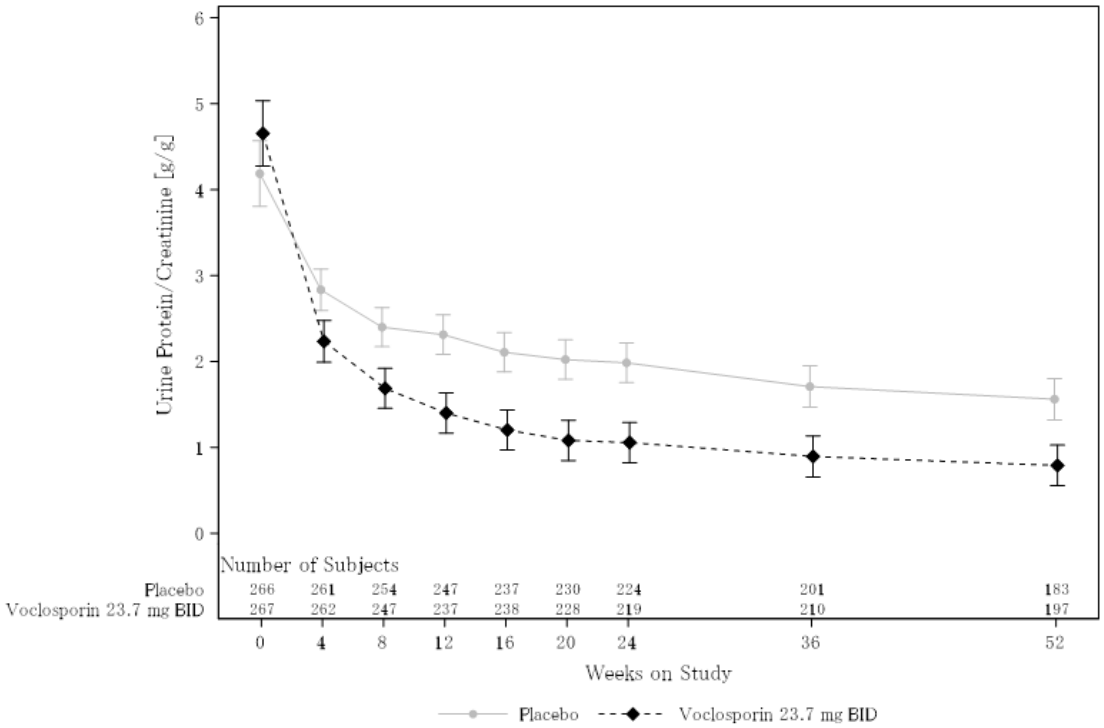


図 2.7.3.3.2-4　　Visit ごとの UPCR の最小二乗平均値（± 95% CI）（LN 統合安全性解析対象集団）

Notes: Baseline UPCR calculated as the average of two measures taken pre-study medication.
Baseline Least Squares (LS) Means and 95% Confidence Intervals are calculated from a model including treatment group and study.
Post treatment LS Means and 95% Confidence Intervals are calculated from a model including covariates for treatment group, study and baseline value.
＜資料番号 5.3.5.3-01：Figure F55LB.1.1.10.14.4＞

試験別では，ベースライン時の UPCR の平均値は，AURA-LV 試験で高く，特にボクロスポリン群で高かった（5.16 mg/mg）（表 2.7.3.3.2-13 参照）。

表 2.7.3.3.2-13　　UPCR のベースラインからの変化量（mg/mg）（LN 統合，AURORA 1 試験，及び AURA-LV 試験，ITT 解析対象集団）

		AURORA 1		AURA-LV		Pooled LN	
		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)
Baseline	n	178	178	87	89	266	267
	Mean	3.87	4.14	4.433	5.161	4.045	4.515
	(SD)	(2.363)	(2.711)	(3.5800)	(4.1510)	(2.8652)	(3.3136)
	Median	3.13	3.36	3.108	3.814	3.093	3.548
	Min, Max	0.8, 14.5	0.2, 15.0	0.79, 19.31	0.78, 29.70	0.79, 19.31	0.22, 29.70
Change to 6 months	n	166	163	75	74	224	219
	Mean	-1.59	-2.73	-2.216	-3.769	-1.986	-3.151
	(SD)	(2.899)	(2.554)	(3.9284)	(3.3510)	(3.0660)	(2.8742)
	Median	-1.61	-2.09	-2.139	-2.835	-1.655	-2.167
	Min, Max	-14.0, 9.9	-12.8, 3.6	-15.06, 12.31	-15.46, 5.14	-15.06, 5.21	-15.46, 2.96
Change to 12 months	n	147	158	64	69	183	197
	Mean	-1.88	-2.80	-2.384	-3.998	-2.413	-3.368
	(SD)	(3.050)	(3.009)	(3.4540)	(3.4208)	(3.0292)	(2.9745)
	Median	-1.62	-2.12	-1.761	-2.876	-1.831	-2.355
	Min, Max	-14.3, 6.6	-13.0, 14.3	-15.13, 4.40	-15.47, 1.26	-14.91, 4.80	-15.45, 3.77

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 14.2.8.1，資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.2.19，資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.13.1＞

統合データの MMRM 解析において，各投与群内での UPCR のベースラインからの変化量はすべて統計学的に有意であり，UPCR のベースラインからの変化量の投与群間差もすべての時点で統計学的に有意であった。52 週時点における両群間の UPCR のベースラインからの変化量の差の推定値は−1.1（95% CI：−1.5，−0.7；p < 0.0001）であった（表 2.7.3.3.2-14 参照）。

投与前の使用可能な UPCR の最小値（ベースライン 2）をベースラインとした解析では，両群ともにベースラインからの変化量の推定値は小さかったが，無作為化前の直近 2 回の UPCR の平均値（ベースライン 1）を用いた算出時と同様，統計学的に有意であった。これは，ベースライン 2 の平均値 ± SD 値が，ボクロスポリン群 3.78 ± 3.025 mg/mg（ベースライン 1 を用いた算出時：4.52 ± 3.314 mg/mg），プラセボ群 3.36 ± 2.548 mg/mg（ベースライン 1 を用いた算出時：4.05 ± 2.865 mg/mg）であったことを考慮すると，予測されたとおりであった（表 2.7.3.3.2-13，資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.13.3 参照）。52 週時点での UPCR のベースラインからの変化量の MMRM 推定値は，ボクロスポリン群−2.3（95% CI：−2.6，−2.1；p < 0.0001），プラセボ群−1.2（95% CI：−1.5，−1.0；p < 0.0001）であり，両群間の推定値の差は−1.1（95% CI：−1.5，−0.7；p < 0.0001）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.13.4 参照）。

統合解析の結果は，個々の試験と一貫した結果であり，UPCR のベースラインからの変化量は投与群間で統計学的な有意差が認められ，いずれの時点においてもボクロスポリンの方が良好であった［AURORA 1 試験では MMRM 解析（資料番号 5.3.5.1-02，Table 14.2.8.1 参照）及び AURA-LV 試験では ANCOVA 解析（資料番号 5.3.5.1-01，Table 29 参照）］。

表 2.7.3.3.2-14　　UPCR のベースラインからの変化量（mg/mg）－MMRM 解析
（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Visit	n/n	Placebo (N=266) Estimate[a]	95% CI	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268) Estimate[a]	95% CI	Treatment Comparison Voclosporin minus Placebo Estimate	95% CI	p-value
Week 4	261/262	-1.4	(-1.7, -1.2)	-2.0	(-2.2, -1.7)	-0.6	(-0.9, -0.2)	0.0010
Week 8	254/247	-1.7	(-2.0, -1.5)	-2.4	(-2.6, -2.2)	-0.7	(-1.0, -0.3)	<0.0001
Week 12	247/237	-1.8	(-2.0, -1.5)	-2.7	(-3.0, -2.5)	-0.9	(-1.3, -0.6)	<0.0001
Week 16	237/238	-1.9	(-2.1, -1.7)	-2.9	(-3.1, -2.7)	-1.0	(-1.3, -0.7)	<0.0001
Week 20	230/228	-1.9	(-2.1, -1.7)	-3.0	(-3.2, -2.7)	-1.1	(-1.4, -0.7)	<0.0001
Week 24	224/219	-1.9	(-2.1, -1.7)	-3.0	(-3.2, -2.8)	-1.1	(-1.4, -0.8)	<0.0001
Week 36	201/210	-1.9	(-2.2, -1.6)	-3.0	(-3.3, -2.8)	-1.1	(-1.5, -0.8)	<0.0001
Week 52	183/197	-1.9	(-2.2, -1.7)	-3.0	(-3.3, -2.8)	-1.1	(-1.5, -0.7)	<0.0001
Follow-up	141/130	-1.6	(-2.1, -1.2)	-2.6	(-3.1, -2.1)	-1.0	(-1.6, -0.3)	0.0028

[a] All p-values in within treatment group comparisons to baseline were <0.0001

Notes: Covariance structure: unstructured. Kenward-Roger degrees of freedom adjustment applied.
Model terms include: study, baseline covariate, treatment, visit, and treatment by visit interaction.
n/n = number of subjects with data in placebo group/number of subjects with data in voclosporin group
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.13.1，Table T35EF.1.2.10.13.2＞

eGFR は主要評価項目である腎奏効の要素であり，被験者の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上である，又はベースラインから 20%を超える eGFR の減少がみられていない場合に腎奏効とした。これらの基準を満たした被験者の割合は，解析全体（12 ヵ月時点及び 6 ヵ月時点の CEC の判定及びプログラムに基づいた腎奏効）で同様であり，両群ともに約 80%～90%の被験者が基準を満たしていた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.1.2.2，Table T35EF.1.2.10.2.2.2，Table T35EF.1.2.10.3.2.2，Table T35EF.1.2.10.4.2.2 参照）。

LN 統合 ITT 解析対象集団を対象に，補正 eGFR のベースラインからの変化量（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.15.1，Table T35EF.1.2.10.15.2 参照）及び実測 eGFR のベースラインからの変化量（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.15.3，Table T35EF.1.2.10.15.4 参照）を集計・解析した。LN 統合 ITT 解析対象集団を対象に，血清クレアチニンのベースラインからの変化量を集計・解析した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.14.1，Table T35EF.1.2.10.14.2 参照）。eGFR 及び血清クレアチニンの変化量の安全性は 2.7.4 3.1.1 に記載した。

2.7.3.3.2.10　免疫パラメータのベースラインからの変化量

(1)　C3 及び C4

統合解析では，ベースライン時の C3 及び C4 の平均値は両群間で同程度であり，いずれのパラメータも両群でベースラインからのわずかな増加（改善を示す）が認められた（表 2.7.3.3.2-15 参照）。統合解析の結果は，個々の試験で得られた結果と同様であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 14.2.12，資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.22 参照）。MMRM 解析では，ベースラインからの変化量の差は，投与群内での比較で統計学的な有意差が認められたが，プラセボ群との比較では統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.3.2-16 参照）。

表 2.7.3.3.2-15　C3 及び C4 のベースラインからの変化量（mg/dL）（LN 統合 ITT 解析対象集団）

		C3		C4	
		Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)	Placebo (N=266)	Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)
Baseline	n	266	266	266	266
	Mean (SD)	88.1 (36.84)	84.2 (35.83)	16.8 (9.40)	17.5 (13.33)
	Median	85.0	81.5	14.0	15.0
	Min, Max	17, 204	20, 218	2, 45	2, 133
Change to Week 24	n	224	218	224	218
	Mean (SD)	11.0 (26.91)	14.0 (29.14)	3.4 (7.37)	4.0 (10.23)
	Median	10.0	14.0	3.0	3.0
	Min, Max	-78, 89	-64, 135	-12, 58	-71, 40
Change to Week 52	n	180	192	180	192
	Mean (SD)	10.6 (28.43)	13.8 (30.72)	2.4 (6.63)	3.3 (9.59)
	Median	13.0	13.0	2.0	3.0
	Min, Max	-128, 71	-63, 113	-19, 27	-53, 41

Notes: Normal range for C3 is 90 to 180 mg/dL and normal range for C4 is 10 to 40 mg/dL
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.16.1，Table T35EF.1.2.10.17.1＞

表 2.7.3.3.2-16　　C3 及び C4 のベースラインからの変化量（mg/dL）－MMRM 解析（LN 統合 ITT 解析対象集団）

		Placebo (N=266)			Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)			Treatment Comparison Voclosporin minus placebo		
Visit	n/n	Estimate	95% CI	p-value	Estimate	95% CI	p-value	Estimate	95% CI	p-value
C3										
Week 24	224/218	12.0	(8.9, 15.2)	<0.0001	13.4	(10.2, 16.6)	<0.0001	1.4	(-3.0, 5.8)	0.5361
Week 52	180/192	11.2	(7.6, 14.8)	<0.0001	13.2	(9.6, 16.7)	<0.0001	2.0	(-3.0, 6.9)	0.4369
Follow-up	64/61	12.3	(5.8, 18.7)	0.0003	14.3	(7.7, 21.0)	<0.0001	2.1	(-7.2, 11.3)	0.6586
C4										
Week 24	224/218	3.4	(2.3, 4.5)	<0.0001	3.9	(2.8, 5.0)	<0.0001	0.5	(-1.1, 2.0)	0.5377
Week 52	180/192	2.4	(1.3, 3.4)	<0.0001	3.1	(2.1, 4.2)	<0.0001	0.8	(-0.6, 2.2)	0.2822
Follow-up	64/61	4.5	(1.5, 7.4)	0.0031	3.8	(0.8, 6.9)	0.0147	-0.6	(-4.9, 3.6)	0.7627

Notes: Covariance structure: unstructured. Kenward-Roger degrees of freedom adjustment applied.

Model terms include: study, baseline covariate, treatment, visit, and treatment by visit interaction.

n/n = number of subjects with data in placebo group/number of subjects with data in voclosporin group.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.16.1，Table T35EF.1.2.10.16.2，Table T35EF.1.2.10.17.1，Table T35EF.1.2.10.17.2＞

C3 が低値（90 mg/dL 未満）から正常値に移行，又はベースラインから 25%以上増加した被験者の割合を検討する事後解析において，両群ともに約半数の被験者で 6 ヵ月時点及び 1 年時点に C3 濃度の改善が認められた（表 2.7.3.3.2-17 参照）。

表 2.7.3.3.2-17　　Visit ごとの C3 の変化量（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Criteria	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=268)
Week 24		
Low C3 at Baseline with no Week 24 assessment	23 / 143 (16.1)	31 / 151 (20.5)
Low C3 at Baseline with low and not increased Week 24 assessment	48 / 143 (33.6)	32 / 151 (21.2)
Low C3 at Baseline with normal or increased Week 24 assessment	72 / 143 (50.3)	88 / 151 (58.3)
Week 52		
Low C3 at Baseline with no Week 52 assessment	50 / 143 (35.0)	46 / 151 (30.5)
Low C3 at Baseline with low and not increased Week 52 assessment	27 / 143 (18.9)	30 / 151 (19.9)
Low C3 at Baseline with normal or increased Week 52 assessment	66 / 143 (46.2)	75 / 151 (49.7)

Notes: Data presented as: number of subjects per criterion / number of subjects with low C3 at baseline (percentage)

'Low' defined as <90 mg/dL. 'Increased' defined as a 25% increase from baseline.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.16.3＞

(2)　抗 dsDNA 抗体

統合解析では，ベースライン時の抗 dsDNA 抗体の平均値は両群間で同程度であり（ボクロスポリン群 94.8 IU/mL，プラセボ群 90.3 IU/mL），両群でベースラインからの減少（改善を示す）が認められ，減少量の平均値は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で大きかった（1 年時点の平均値：ボクロスポリン群 47.3 IU/mL，プラセボ群 61.4 IU/mL）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.18.1 参照）。MMRM 解析では，ベースラインからの変化量の差は，投与群内での比較では統計学的な有意差が認められ，6 ヵ月時点及び 1 年時点でのプラセボ群との比較でも同様であった（追跡調査時は有意な差は認められなかった）（表 2.7.3.3.2-18 参照）。個々の試験において，AURORA 1 試験では，プラセボ群との比較で統計学的な有意差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 35 参照）が，AURA-LV 試験では，同時点において統計学的な有意差が認められた（資料番号 5.3.5.1-01，Table 32 参照）。

表 2.7.3.3.2-18　　抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化量（IU/mL）－MMRM 解析（LN 統合 ITT 解析対象集団）

		Placebo (N=266)			Voclosporin 23.7 mg BID (N=268)			Treatment Comparison Voclosporin minus placebo		
Visit	n/n	Estimate	95% CI	p-value	Estimate	95% CI	p-value	Estimate	95% CI	p-value
Week 24	224/217	-22.1	(-29.2, -15.1)	<0.0001	-36.7	(-43.9, -29.5)	<0.0001	-14.6	(-24.4, -4.9)	0.0034
Week 52	179/190	-22.0	(-30.2, -13.9)	<0.0001	-36.0	(-44.2, -27.9)	<0.0001	-14.0	(-25.2, -2.8)	0.0144
Follow-up	64/61	-36.0	(-52.0, -20.0)	<0.0001	-40.7	(-57.0, -24.4)	<0.0001	-4.7	(-27.5, 18.1)	0.6851

Notes: Normal range for anti-dsDNA antibody is ≤25 IU/mL

Covariance Structure: Unstructured. Kenward-Roger degrees of freedom adjustment applied.

Model terms include: study, baseline covariate, treatment, visit, and treatment by visit interaction.

MMRM = Mixed effects Model for Repeated Measures; n/n = number of subjects with data in placebo group/number of subjects with data in voclosporin group.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.10.18.1，Table T35EF.1.2.10.18.2＞

(3) 抗核抗体

両群の被験者の約 60%は，ベースライン時に ANA 陽性であった。6 ヵ月時点及び 1 年時点も，被験者の約 55%は陽性を維持しており，意義のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.18.3 参照）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 LN 統合 ITT 解析対象集団の部分集団解析

LN 統合 ITT 解析対象集団の内訳，人口統計学的特性，及びベースライン時の特性を，有効性の統合解析の主要評価項目である腎奏効とともに，部分集団別で解析した。以下に要約を記載する。

- 性別，年齢，民族，及び疾患特性別の内訳，人口統計学的特性並びにベースライン時の特性の要約は，部分集団に基づき予測される差を示していたが，それ以外は十分に均衡が取れていた。
- ボクロスポリンの治療ベネフィットは，年齢，性別，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，体重について，すべての部分集団で認められた。多くの部分集団で統計学的に有意な結果が認められ，ボクロスポリンによる腎奏効の達成に対する良好な効果が確認された。
- 統計学的な有意差が認められなかった部分集団（主に男性，インド亜大陸出身のアジア人，組織分類が pure Class V，及びベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満）は，被験者数が少なく，OR はプラセボよりもボクロスポリンが優れていた。

部分集団における被験者の割合を表 2.7.3.3.3-1 に示した。部分集団の特性に関して，投与群間で均衡が取れており，ベースライン時の疾患特性のいずれについても投与群間で統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.3.3-1，資料番号 5.3.5.3-01，Table T15DM.1.2.10.1，Table T20BC.1.2.10.2 参照）。

表 2.7.3.3.3-1　　部分集団（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 (%)
Sex	Male	41 (15.4)	31 (11.6)	72 (13.5)
	Female	225 (84.6)	237 (88.4)	462 (86.5)
Age (years)	≤30	120 (45.1)	141 (52.6)	261 (48.9)
	>30	146 (54.9)	127 (47.4)	273 (51.1)
Race	White	103 (38.7)	98 (36.6)	201 (37.6)
	Asian: Indian Subcontinent	18 (6.8)	22 (8.2)	40 (7.5)
	Asian: Other	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)	47 (17.7)	36 (13.4)	83 (15.5)
Region	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	47 (17.7)	61 (22.8)	108 (20.2)
	Asia: High GDP	40 (15.0)	43 (16.0)	83 (15.5)
Ethnicity	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)
Biopsy Class	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	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)	<60	41 (15.4)	41 (15.3)	82 (15.4)
	≥60 and <90	75 (28.2)	83 (31.0)	158 (29.6)
	≥90	150 (56.4)	143 (53.4)	293 (54.9)
	Missing	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
Baseline UPCR (mg/mg)	<2	51 (19.2)	50 (18.7)	101 (18.9)
	≥2	215 (80.8)	217 (81.0)	432 (80.9)
	Missing	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

Notes: Threshold for 'Low GDP' is approximately USD $5,000 per capita.

Black race includes mixed race where black is recorded. All other mixed race codes to Other.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T20BC.1.2.10.3＞

(1)　CEC の判定に基づく腎奏効

部分集団別の 1 年時点での CEC の判定に基づく腎奏効の統合解析では，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 服用，ベースライン時の eGFR 及び UPCR）で，OR はすべて 1 を超えており，ボクロスポリンの治療ベネフィットが認められた。一部の部分集団［男性，アジア人（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 を下回るが，これらは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 の範囲が広くなることが予測された（図 2.7.3.3.3-1 参照）。

部分集団別の 6 ヵ月時点での CEC の判定に基づく腎奏効の解析では，アジア人（インド亜大

陸）の OR 0.98 がフォレストプロットで 1.0 に丸められた以外は，すべての OR が 1 を超えており，95% CI の下限値が 1 を下回る部分集団の数が増加していた（図 2.7.3.3.3-2 参照）。部分集団別の OR（ほとんどが 2.3 未満）は，対応する 1 年時点での OR（ほとんどが 2.3 超）よりも低い傾向にあった。これらの結果は，6 ヵ月時点と比較して，1 年時点でのボクロスポリンの有効性が改善したことを示した全体での解析を支持するものであった。

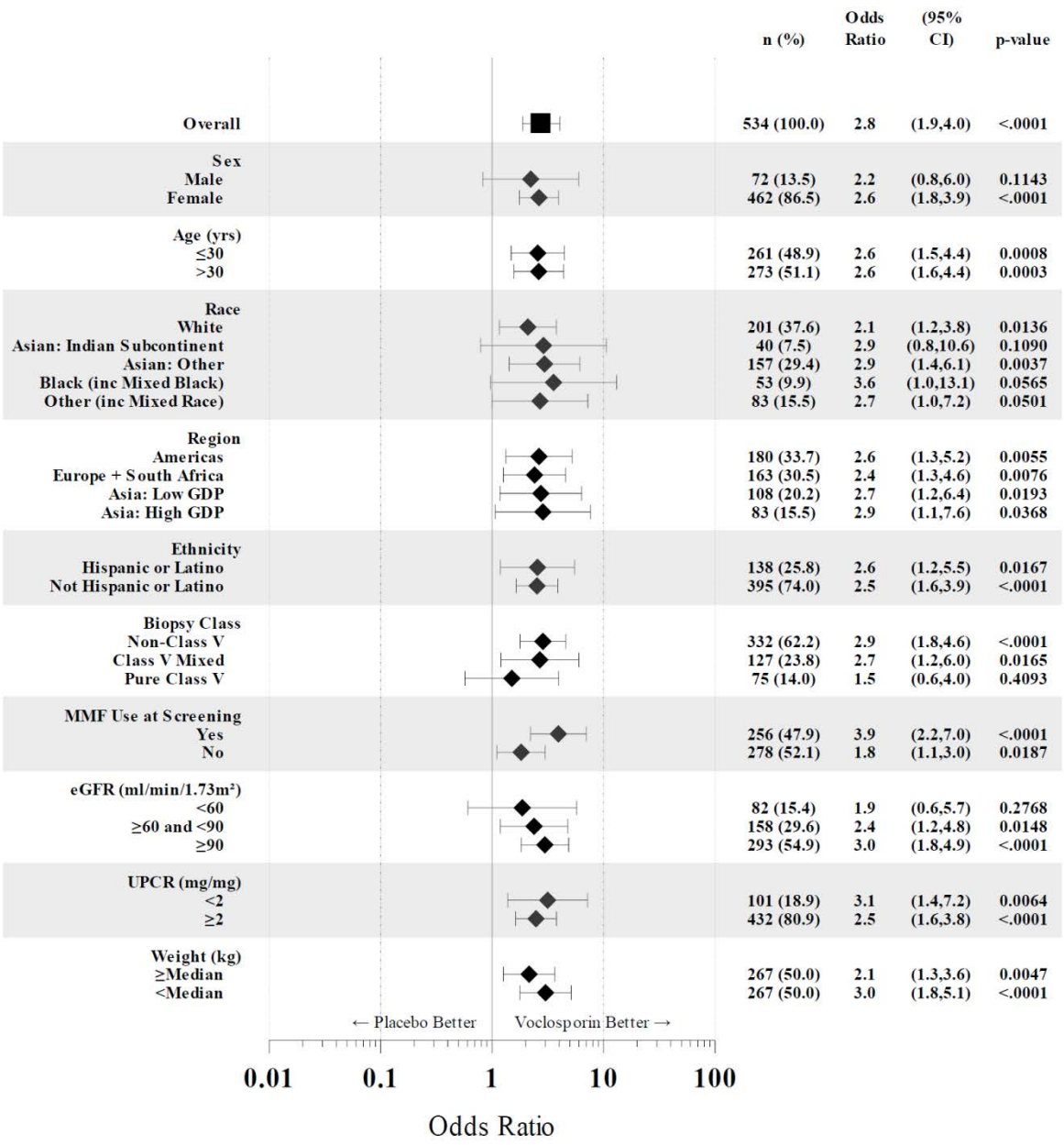


図 2.7.3.3.3-1　　1 年時点での CEC の判定に基づく腎奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

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 uses a logistic regression model with terms for study, treatment group, sub-group and treatment by sub-group interaction.

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure F35EF.1.2.10.1.3.J.9.1.1＞

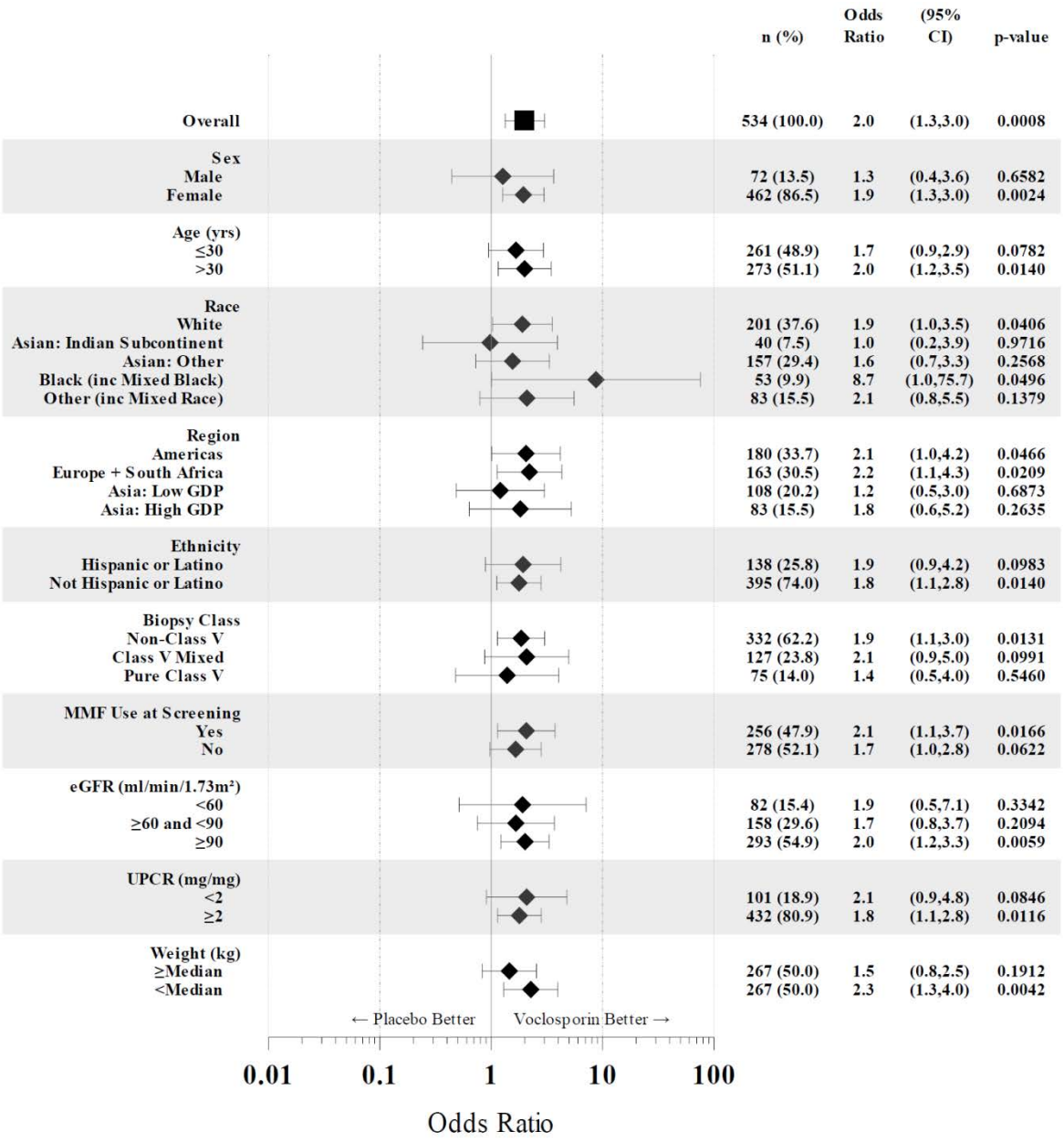


図 2.7.3.3.3-2　　6 ヵ月時点での CEC の判定に基づく腎奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

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 uses a logistic regression model with terms for study, treatment group, sub-group and treatment by sub-group interaction.

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure F35EF.1.2.10.2.3.J.9.1.1＞

(2)　プログラムに基づく腎奏効

部分集団別の 1 年時点及び 6 ヵ月時点でのプログラムに基づく腎奏効の統合解析では，OR はすべて 1 を超え，すべての部分集団でボクロスポリンの治療ベネフィットが認められ，CEC の判定に基づいた解析の結果が支持された（図 2.7.3.3.3-3，図 2.7.3.3.3-4 参照）。95% CI の下限

値が 1 を下回る部分集団でも同様の傾向がみられ，当該部分集団には，男性，アジア人（インド亜大陸），組織分類で pure Class V，ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満が含まれていた。

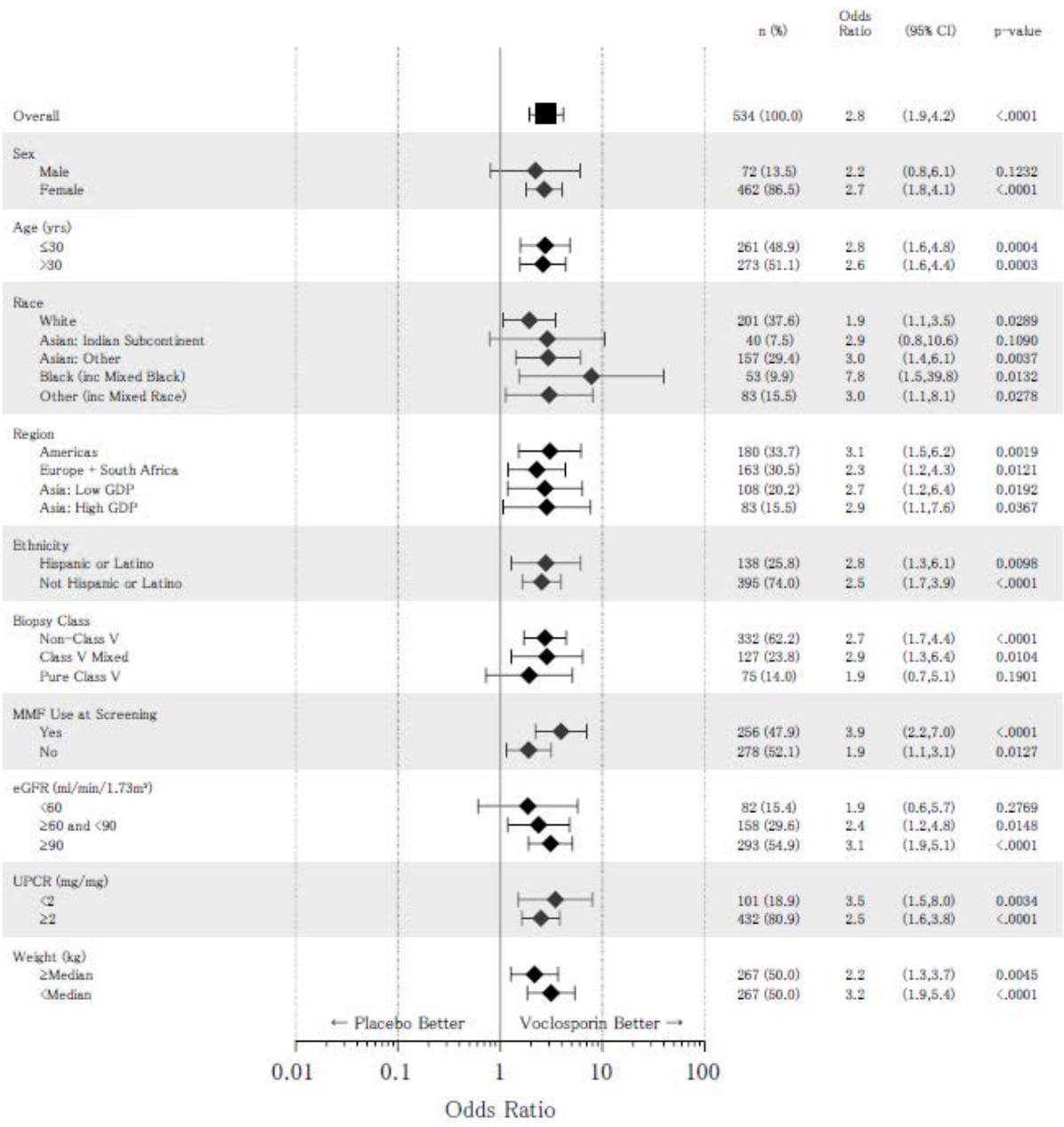


図 2.7.3.3.3-3　　1 年時点でのプログラムに基づく腎奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

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 uses a logistic regression model with terms for study, treatment group, sub-group and treatment by sub-group interaction.

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure F35EF.1.2.10.3.3.J.9.1.1＞

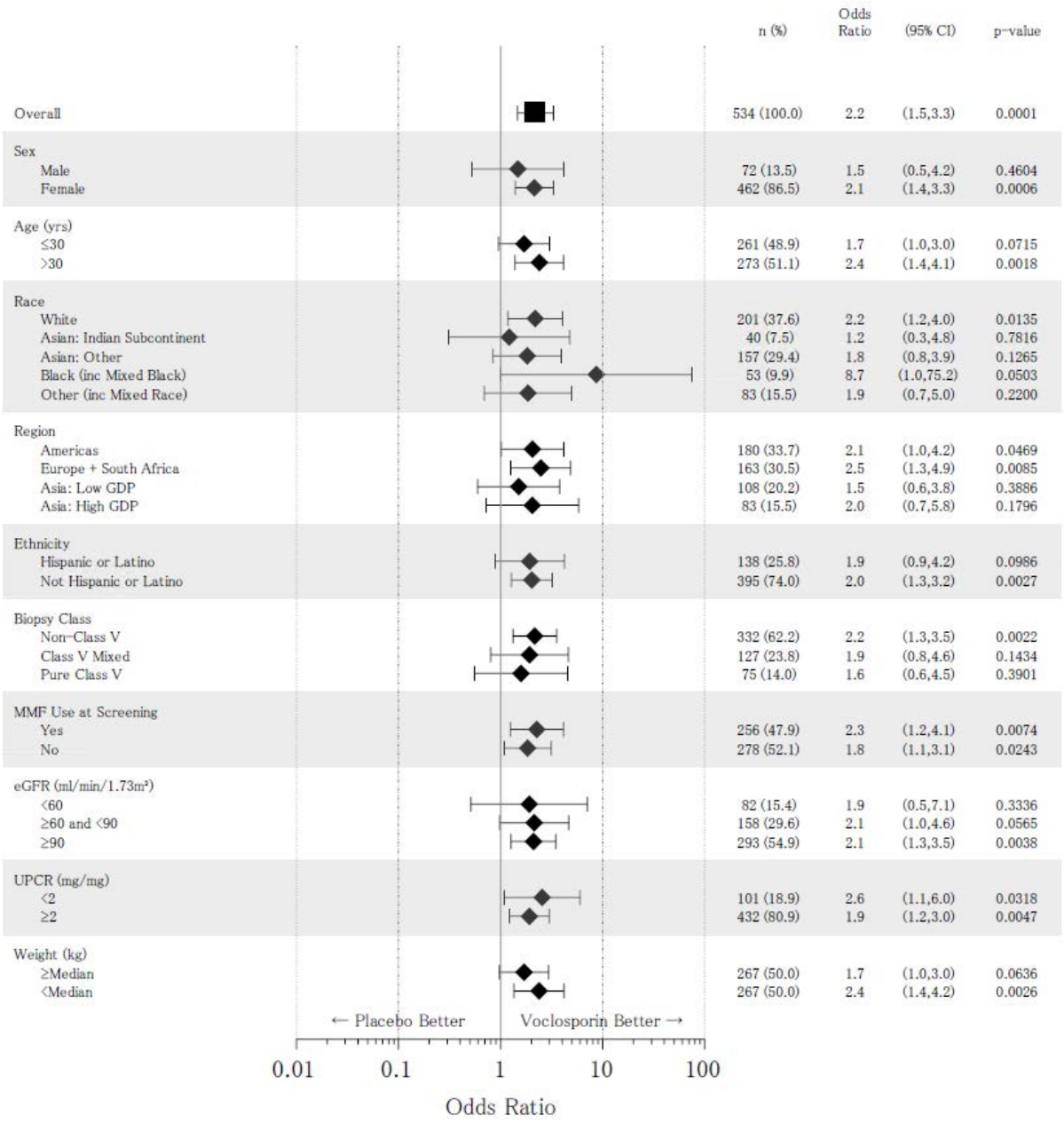


図 2.7.3.3.3-4　　6 ヵ月時点でのプログラムに基づく腎奏効のフォレストプロット
（LN 統合 ITT 解析対象集団）

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 uses a logistic regression model with terms for study, treatment group, sub-group and treatment by sub-group interaction.
＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure F35EF.1.2.10.4.3.J.9.1.1＞

(3)　UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間

部分集団別の UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間の統合解析では，HR はすべて 1 を超えており，すべての部分集団でボクロスポリンの治療ベネフィットが認められた。95% CI の下限値が 1 を下回る部分集団でも同様の傾向が認められ，当該部分集団は，男性，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［ただし，アジア人（インド亜大陸）は含まない］であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.15.5.2～Table T35EF.1.2.55.5.2 参照）。

(4)　腎の部分奏効

部分集団別の 1 年時点及び 6 ヵ月時点での腎の部分奏効の統合解析でも，OR はすべて 1 を超え，すべての部分集団でボクロスポリンの治療ベネフィットが認められ，腎奏効の解析結果が支持された。95% CI の下限値が 1 を下回る部分集団でも同様の傾向が認められ，当該部分集団には，アジア人（インド亜大陸），組織分類で pure Class V，ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満が含まれており，男性では 1 年時点での下限値は 1.0 であった（図 2.7.3.3.3-5，図 2.7.3.3.3-6 参照）。投与前の使用可能な UPCR 値の最小値を代替ベースライン値として用いた解析でも同様の傾向の結果が示された（1 年時点での腎の部分奏効のフォレストプロットは，資料番号 5.3.5.3-01，Figure F35EF.1.2.10.8.2 参照，6 ヵ月時点での腎の部分奏効のフォレストプロットは，資料番号 5.3.5.3-01，Figure F35EF.1.2.10.9.2 参照）。

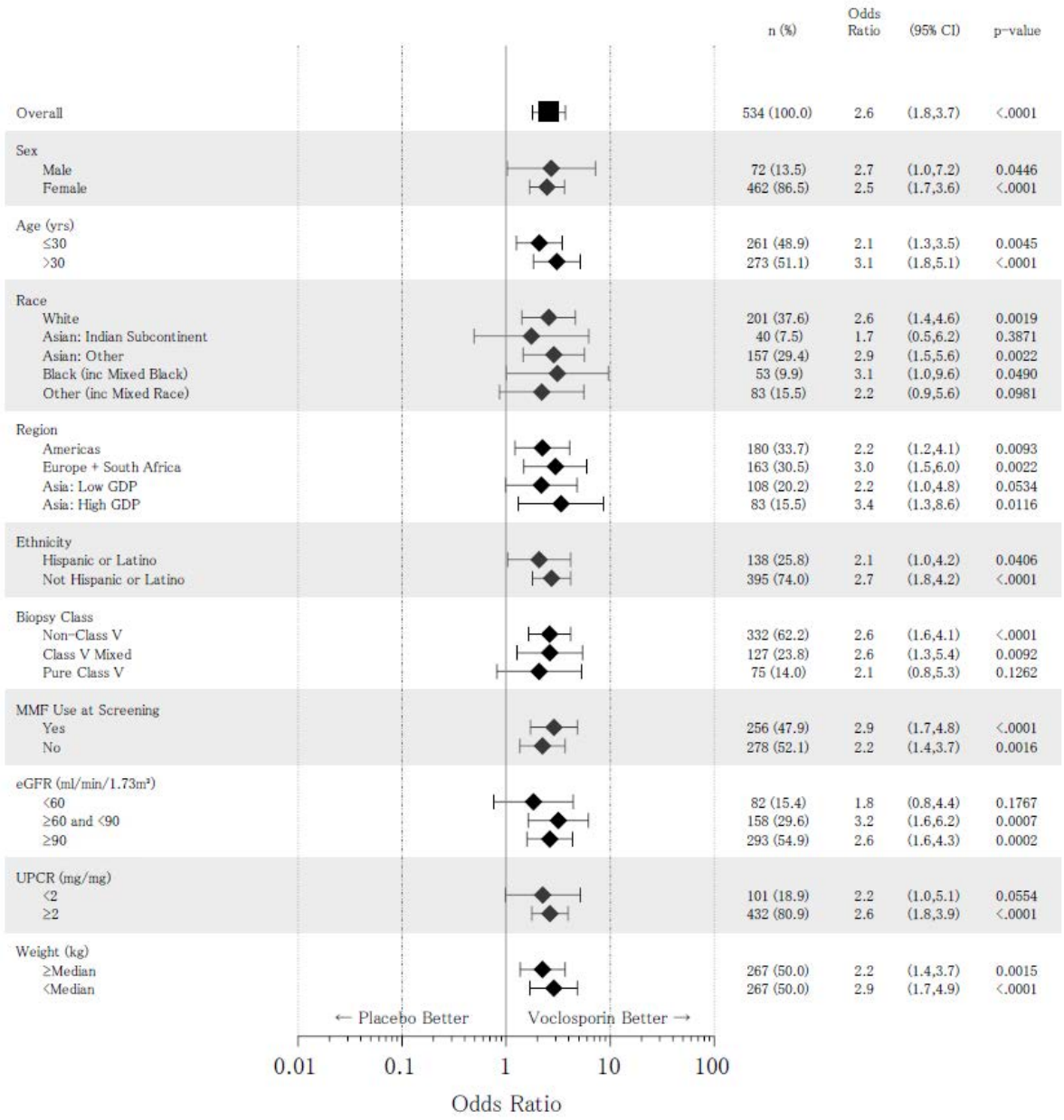


図 2.7.3.3.3-5　　1 年時点でのプログラムに基づく腎の部分奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Partial Renal Response: 50% reduction from baseline in UPCR

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

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure F35EF.1.2.10.6.2.J.9.1.1＞

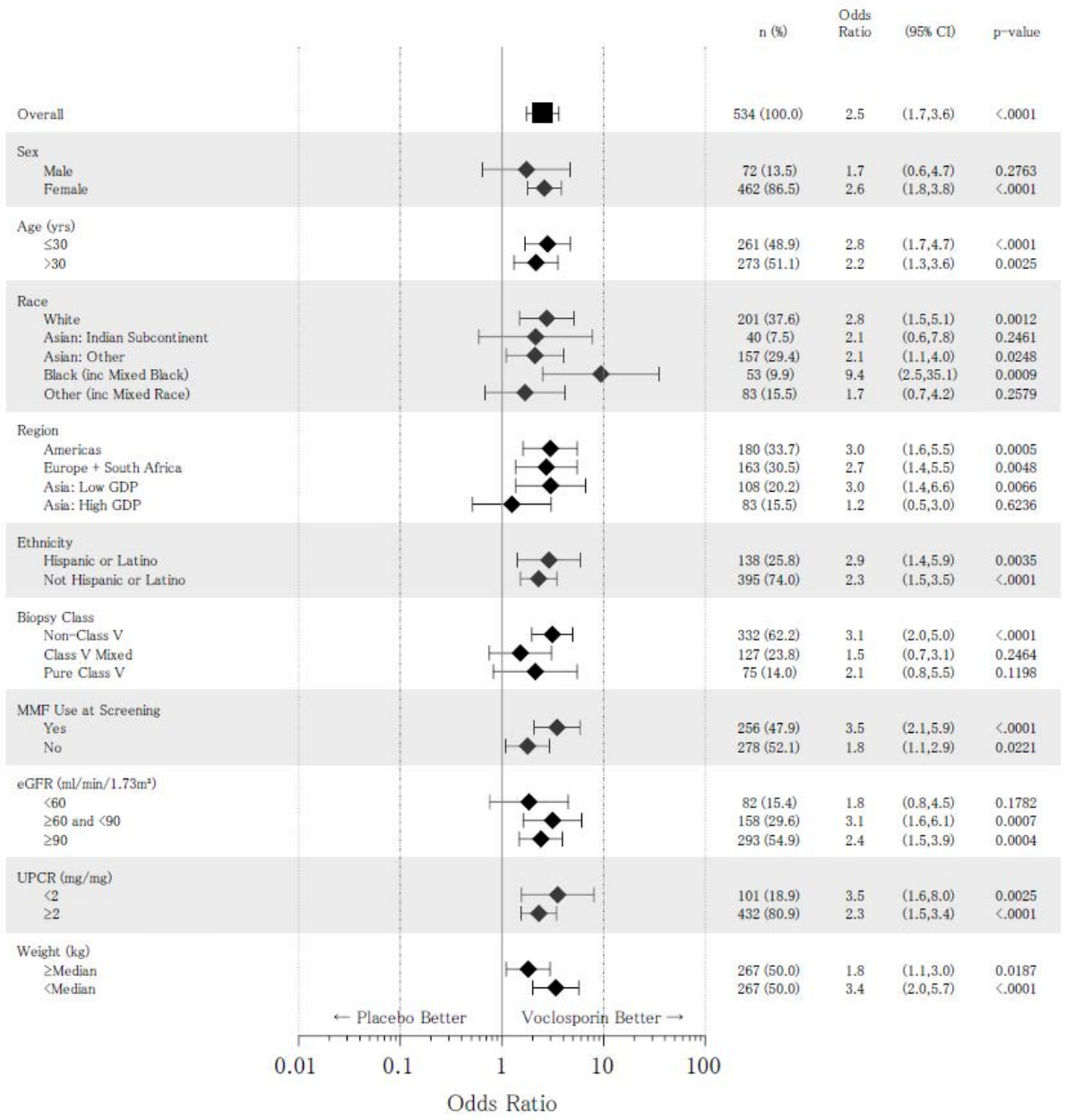


図 2.7.3.3.3-6　　6 ヵ月時点でのプログラムに基づく腎の部分奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

Partial Renal Response: 50% reduction from baseline in UPCR

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

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure F35EF.1.2.10.7.2.J.9.1.1＞

(5)　UPCR が 50%減少するまでの時間

部分集団別の UPCR が 50%減少するまでの時間の統合解析では，HR はすべて 1 を超えており，すべての部分集団でボクロスポリンの治療ベネフィットが認められた。この評価項目では，95% CI の下限値が 1 を下回る部分集団は認められなかったが，男性では下限値が 1.0 であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.15.10.2～Table T35EF.1.2.55.10.2 参照）。UPCR の代

替ベースライン値を用いた結果も同様であり，男性に加え，ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の部分集団でも 95% CI の下限値が 1.0 であった（資料番号 5.3.5.3-01, Table T35EF.1.2.15.11.2～Table T35EF.1.2.55.11.2 参照）。

(6)　低用量ステロイド併用時のプログラムに基づく腎奏効

部分集団別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統合解析では，OR はすべて 1 を超えており，すべての部分集団でボクロスポリンの治療ベネフィットが認められた。プレドニゾン換算で 5 mg 以下の低用量ステロイドの 6 ヵ月時点の解析では，アジア人（インド亜大陸）（当該部分集団では OR 0.98 がフォレストプロットで 1.0 に丸められた）のみで OR が 1.0 未満であったが，その他の部分集団では OR はすべて 1 を超えていた。95% CI の下限値が 1 を下回る部分集団に関しては同様の傾向が認められ，プレドニゾン換算で 5 mg 又は 2.5 mg 以下の低用量ステロイド併用時のそれぞれ 6 ヵ月時点及び 1 年時点での 4 つの解析すべてにおいて，アジア人（インド亜大陸），組織分類が pure Class V，及びベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満が含まれていた（図 2.7.3.3.3-7，図 2.7.3.3.3-8，図 2.7.3.3.3-9，図 2.7.3.3.3-10 参照）。

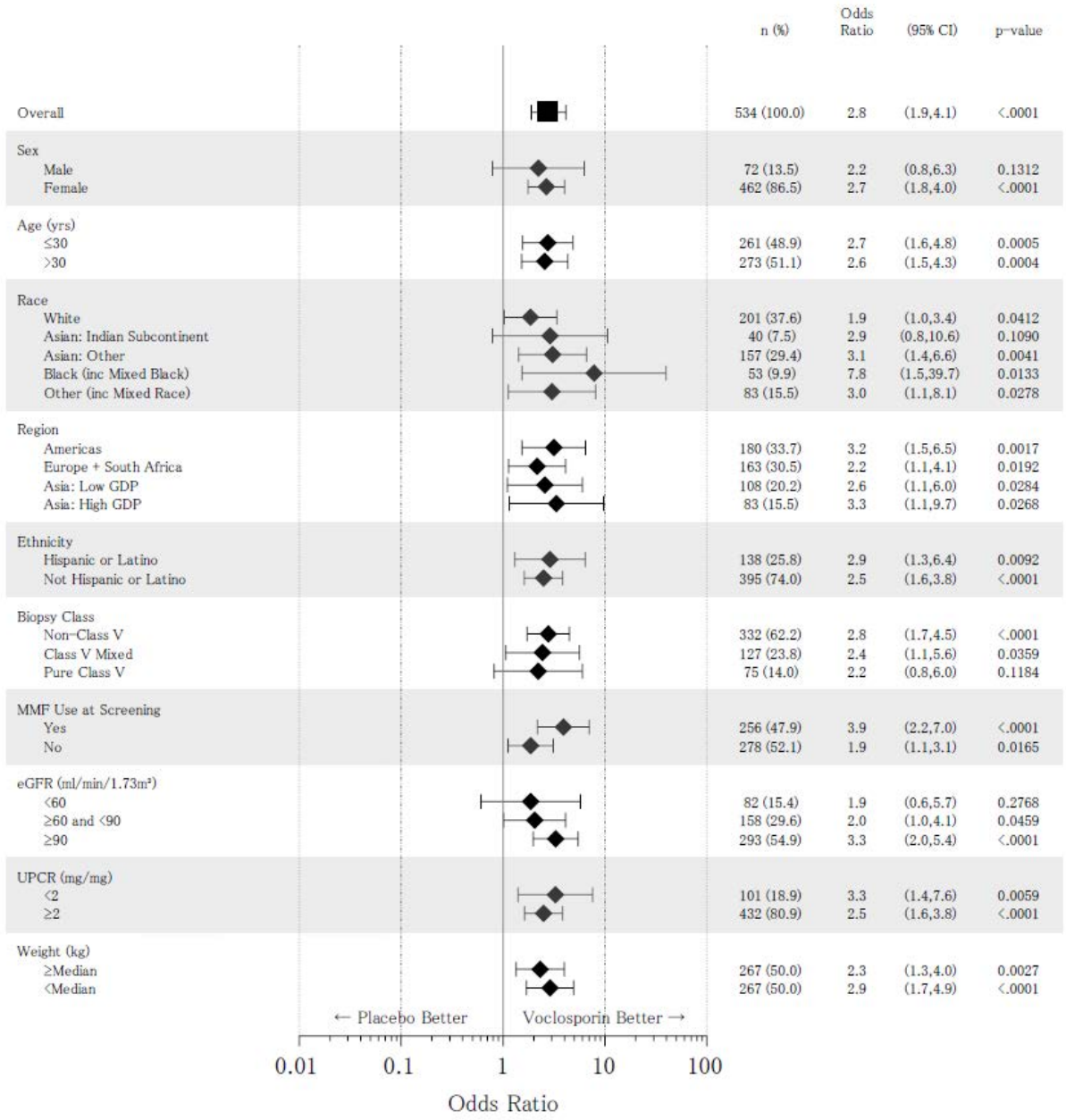


図 2.7.3.3.3-7　　プレドニゾン換算で 5 mg 以下の低用量ステロイド併用時の 1 年時点でのプログラムに基づく腎奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

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 uses a logistic regression model with terms for study, treatment group, sub-group and treatment by sub-group interaction.
＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure F35EF.1.2.10.19.2.J.9.1.1＞

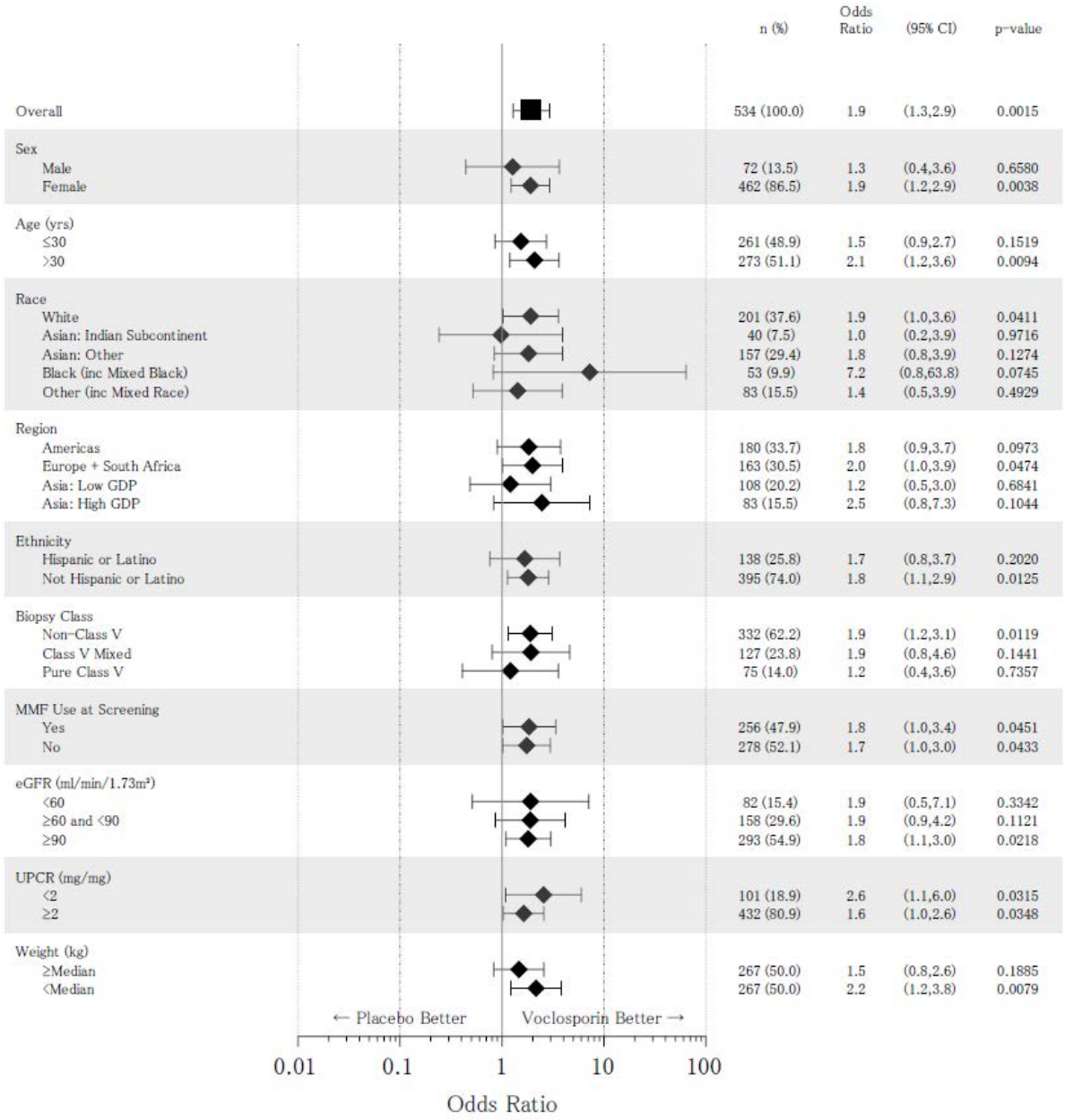


図 2.7.3.3.3-8　　プレドニゾン換算で 5 mg 以下の低用量ステロイド併用時の 6 ヵ月時点でのプログラムに基づく腎奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

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 uses a logistic regression model with terms for study, treatment group, sub-group and treatment by sub-group interaction.
＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure F35EF.1.2.10.21.2.J.9.1.1＞

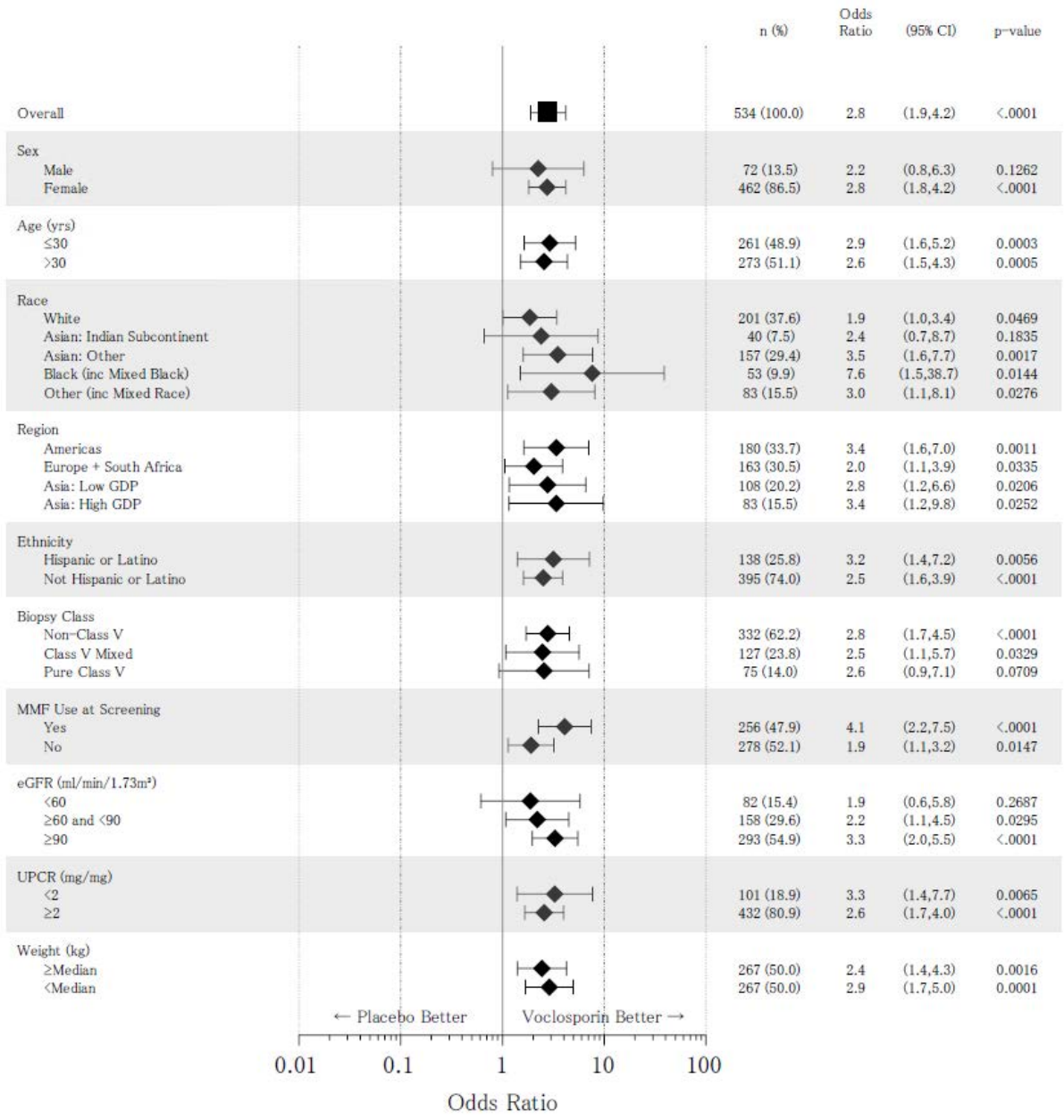


図 2.7.3.3.3-9　　プレドニゾン換算で 2.5 mg 以下の低用量ステロイド併用時の 1 年間時点でのプログラムに基づく腎奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

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 uses a logistic regression model with terms for study, treatment group, sub-group and treatment by sub-group interaction.
＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure F35EF.1.2.10.20.2.J.9.1.1＞

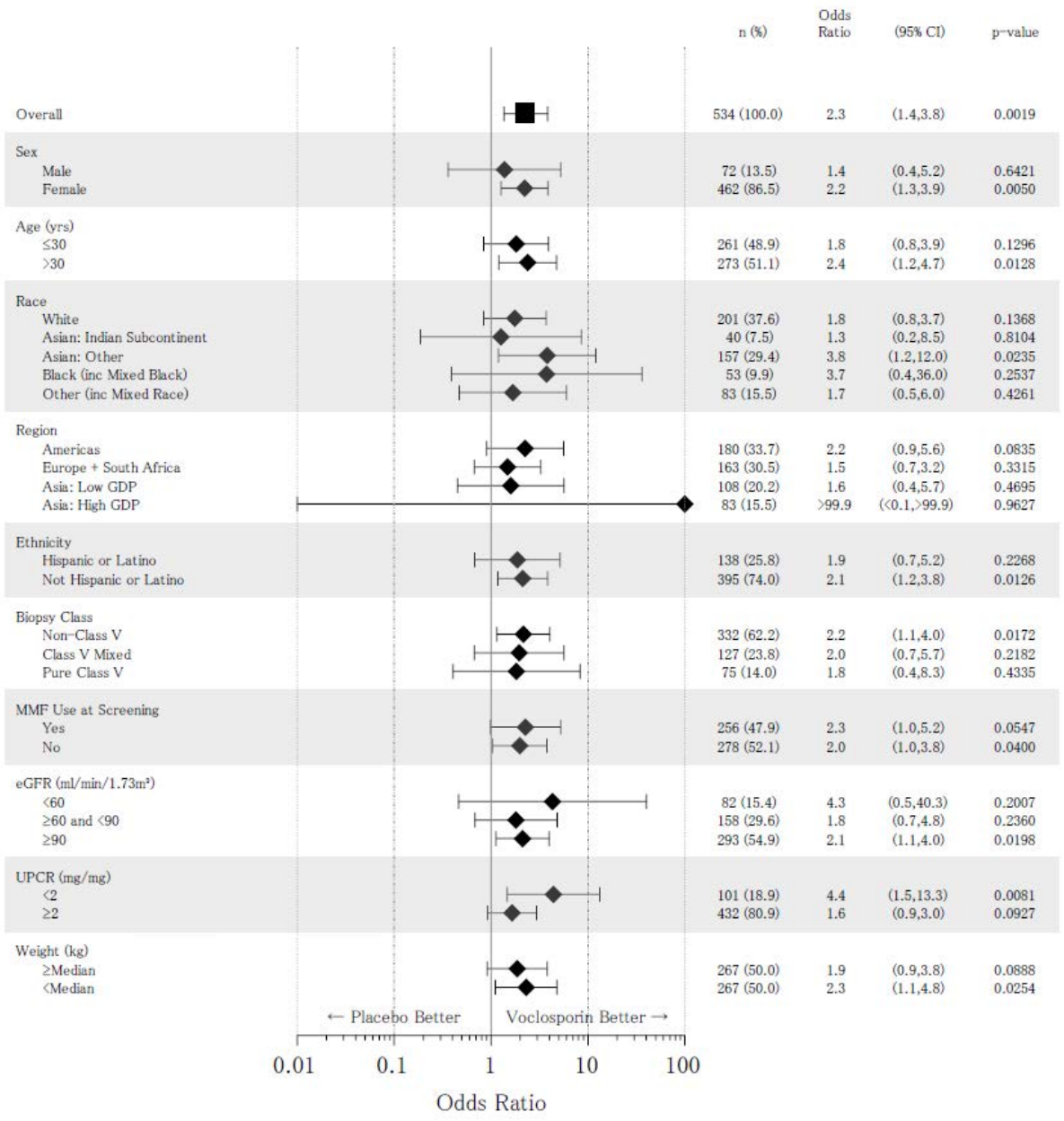


図 2.7.3.3.3-10　　プレドニゾン換算で 2.5 mg 以下の低用量ステロイド併用時の 6 ヵ月時点でのプログラムに基づく腎奏効のフォレストプロット（LN 統合 ITT 解析対象集団）

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 uses a logistic regression model with terms for study, treatment group, sub-group and treatment by sub-group interaction.
＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure F35EF.1.2.10.22.2.J.9.1.1＞

(7)　LN 疾患カテゴリー別の部分集団解析－事後解析

LN 疾患カテゴリー別の腎奏効の事後解析では，LN の発症時期，LN の高活動性の有無，及び前治療に対する治療抵抗性の有無に応じて，オーリニア社の臨床研究チームが部分集団を定義した（定義は表 2.7.3.3.3-2 の脚注参照）。両群ともに，新たな発症ありの被験者，活動性が

高くない被験者，治療抵抗性ではない被験者の部分集団で，奏効例の割合が高かった。調整後のロジスティック回帰分析の結果，ボクロスポリン群の奏効オッズはプラセボ群の 2 倍を超えており，OR はすべての部分集団で同程度であり，治療抵抗性の被験者を除くすべての部分集団で統計学的に有意な結果が得られた（表 2.7.3.3.3-2 参照）。

表 2.7.3.3.3-2　　LN 疾患カテゴリー別の 1 年時点での CEC の判定に基づく腎奏効（LN 統合 ITT 解析対象集団）

LN Disease Category	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=268)	Odds Ratio (95% CI)	p-value
	n/n (%)	n/n (%)		
New Onset	35/126 (27.8)	62/125 (49.6)	2.58 (1.53, 4.37)	0.0004
Non New Onset	27/140 (19.3)	55/143 (38.5)	2.60 (1.52, 4.46)	0.0005
Floridly Active Disease	19/111 (17.1)	46/116 (39.7)	3.20 (1.72, 5.95)	0.0002
Non Floridly Active	43/155 (27.7)	71/152 (46.7)	2.29 (1.42, 3.68)	0.0007
Refractory Disease	10/58 (17.2)	19/59 (32.2)	2.27 (0.95, 5.43)	0.0662
Non Refractory Disease	52/208 (25.0)	98/209 (46.9)	2.66 (1.75, 4.03)	<0.0001

Notes: Analysis used a logistic regression model with terms for study, treatment group, disease category, and treatment by disease category interaction. Odds ratios greater than unity indicate benefit of voclosporin.
New onset disease: diagnosis of LN within 12 months of randomization. Floridly active disease: biopsy Class III or IV with active lesions or active and chronic lesions and baseline UPCR >3 mg/mg.
Refractory disease: start date of azathioprine, MMF or IV cyclophosphamide >6 months prior to randomization and UPCR >1.5 mg/mg.
n/n = number of subjects with response/number of subjects in disease category
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T35EF.1.2.60.1.3，Table T35EF.1.2.61.1.3，Table T35EF.1.2.62.1.3＞

2.7.3.3.3.2　日本の LN 患者での有効性

本項では，日本の LN 患者の評価のために，AURORA 1 試験を用い，全体及び部分集団［日本，東アジア（日本，韓国，台湾）］の結果を示した。個々の被験者別の評価については，2.7.3.6.2 に示した。

(1)　被験者の内訳

AURORA 1 試験での全体，日本，及び東アジア（日本，韓国，台湾）の集団別の被験者の内訳を表 2.7.3.3.3-3 に示した。

AURORA 1 試験に組入れられた被験者は，全体で 357 例（ボクロスポリン群 179 例，プラセボ群 178 例）で，そのうち日本は 13 例（ボクロスポリン群 8 例，プラセボ群 5 例），東アジアは 32 例（ボクロスポリン群 20 例，プラセボ群 12 例）であった。試験を完了した日本の被験者は 10 例［ボクロスポリン群 5 例（62.5%），プラセボ群 5 例（100.0%）］，治験薬の投与を完了した日本の被験者は 8 例［ボクロスポリン群 4 例（50.0%），プラセボ群 4 例（80.0%）］であった。

表 2.7.3.3.3-3　　被験者の内訳：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

		Overall		Japan		East Asia	
Parameter	Category	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Safety[a]	Yes	178 (100.0)	178 (99.4)	5 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	20 (100.0)
Study Completed[b]	No	31 (17.4)	16 (8.9)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (25.0)	3 (15.0)
Treatment Completed[c]	No	59 (33.1)	43 (24.0)	1 (20.0)	4 (50.0)	4 (33.3)	4 (20.0)

[a] Safety Yes = Safety Analysis Set

[b] Study Completed No = Number of early permanent withdrawals (the expression "Withdrawal from Study" differs depending on the Source Table, but has the same meaning)

[c] Treatment Cmplated No = Discontinuation from Voclosporin/Placebo

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 8，Table 9，Table 11，資料番号 5.3.5.3-02：Table 14.1.2.1.J.1.1.2，Table 14.1.2.1.J.1.1.3＞

(a)　試験を中止した被験者

AURORA 1 試験の日本の被験者集団での試験を中止した被験者の要約を表 2.7.3.3.3-4 に示した。

試験を中止した日本の被験者は，ボクロスポリン群 3 例（37.5%）で，中止理由の内訳は，「同意撤回」2 例（25.0%），「追跡不能」1 例（12.5%）であった。プラセボ群では，試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.3.3.3-4　　試験を中止した被験者：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178)	Voclosporin (N = 179)	Placebo (N = 5)	Voclosporin (N = 8)	Placebo (N = 12)	Voclosporin (N = 20)
Parameter/Category	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of early permanent withdrawals	31 (17.4)	16 (8.9)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (25.0)	3 (15.0)
Primary reasons for early permanent withdrawals						
Intolerable adverse event	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	5 (2.8)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow up	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.0)
Physician decision	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
Prohibited medication required	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol non-compliance	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal of consent	14 (7.9)	7 (3.9)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (8.3)	2 (10.0)
Lack of efficacy	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
Other	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 8，資料番号 5.3.5.3-02：Table 14.1.2.1.J.1.1.2，Table 14.1.2.1.J.1.1.3＞

(b)　治験薬の投与を中止した被験者

AURORA 1 試験の日本の被験者集団での治験薬の投与を中止した被験者の要約を表 2.7.3.3.3-5 に示した。

治験薬の投与を中止した日本の被験者は 5 例［ボクロスポリン群 4 例（50.0%），プラセボ群 1 例（20.0%）］であった。投与中止理由の内訳は，ボクロスポリン群では，「許容できない有害事象」2 例（25.0%），「追跡不能」及び「有効性の欠如」各 1 例（12.5%）であり，プラセボ群では，「有効性の欠如」1 例（20.0%）であった。

表 2.7.3.3.3-5　　治験薬の投与を中止した被験者：全体，日本，東アジア
（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
Parameter/Category	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Treatment Completed/No	59 (33.1)	43 (24.0)	1 (20.0)	4 (50.0)	4 (33.3)	4 (20.0)
Primary reasons for discontinuation from Voclosporin/Placebo						
Intolerable adverse event	24 (13.5)	23 (12.8)	0 (0.0)	2 (25.0)	1 (8.3)	2 (10.0)
Death	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow up	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.0)
Physician decision	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
Prohibited medication required	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol non-compliance	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal of consent	9 (5.1)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
Lack of efficacy	11 (6.2)	4 (2.2)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (8.3)	1 (5.0)
Other	7 (3.9)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 9，資料番号 5.3.5.3-02：Table 14.1.2.1.J.1.1.2，Table 14.1.2.1.J.1.1.3＞

(2)　ベースライン時の人口統計学的特性

AURORA 1 試験の日本の被験者集団でのベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.3-6 に示した。

日本の被験者全体の平均年齢（範囲，中央値）は 40.4（23～57，45.0）歳［ボクロスポリン群 43.1（24～57，46.0）歳，プラセボ群 36.0（23～52，29.0）歳（以下同順）］であり，日本の被験者の大部分は女性［87.5%（7/8 例），100.0%（5/5 例）］であった。平均体重（範囲，中央値）は 58.18（43.4～75.1，57.70）kg［58.89（43.4～75.1，57.05）kg，57.06（43.9～70.7，60.00）kg］であり，45 kg 以上の被験者が多かった［87.5%（7/8 例），80.0%（4/5 例）］。日本の被験者集団の平均体重は，全集団（66.52 kg）と比較して 10%程度低かった。

表 2.7.3.3.3-6　　ベースライン時の人口統計学的特性：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall			Japan			East Asia		
Parameter	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Total (N = 357) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Total (N = 13) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)	Total (N = 32) n (%)
Age at time of consent (years)									
Mean (SD)	33.6 (11.00)	32.8 (10.93)	33.2 (10.96)	36.0 (13.06)	43.1 (11.58)	40.4 (12.17)	34.8 (10.08)	39.4 (9.93)	37.7 (10.08)
Median	31.5	31.0	31.0	29.0	46.0	45.0	32.0	41.5	37.5
Min, Max	18, 72	18, 62	18, 72	23, 52	24, 57	23, 57	23, 52	24, 57	23, 57
Sex, n (%)									
Male	26 (14.6)	18 (10.1)	44 (12.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.3)
Female	152 (85.4)	161 (89.9)	313 (87.7)	5 (100.0)	7 (87.5)	12 (92.3)	12 (100.0)	18 (90.0)	30 (93.8)
Ethnicity, n (%)									
Hispanic or Latino	59 (33.1)	57 (31.8)	116 (32.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	118 (66.3)	122 (68.2)	240 (67.2)	5 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)	11 (91.7)	20 (100.0)	31 (96.9)
Unknown	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.1)
Race, n (%)									
White	61 (34.3)	68 (38.0)	129 (36.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	13 (7.3)	21 (11.7)	34 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian[a]	56 (31.5)	53 (29.6)	109 (30.5)	5 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	20 (100.0)	32 (100.0)
Multiple Race	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other including mixed race	43 (24.2)	37 (20.7)	80 (22.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Overall			Japan			East Asia		
	Placebo (N = 178)	Voclosporin (N = 179)	Total (N = 357)	Placebo (N = 5)	Voclosporin (N = 8)	Total (N = 13)	Placebo (N = 12)	Voclosporin (N = 20)	Total (N = 32)
Parameter	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Height (cm)									
Mean (SD)	162.04 (8.661)	161.13 (8.687)	161.58 (8.674)	157.40 (2.723)	160.04 (7.450)	159.02 (6.052)	159.46 (4.733)	160.81 (7.101)	160.30 (6.268)
Median	160.95	160.50	160.90	159.00	158.60	159.00	159.85	161.30	160.35
Min, Max	126.0, 188.0	141.0, 193.0	126.0, 193.0	154.3, 160.0	152.0, 173.1	152.0, 173.1	150.0, 167.0	151.4, 174.7	150.0, 174.7
Weight (kg)									
Mean (SD)	66.55 (16.113)	66.49 (17.074)	66.52 (16.578)	57.06 (10.514)	58.89 (11.080)	58.18 (10.455)	58.58 (7.102)	57.70 (9.847)	58.03 (8.804)
Median	63.50	64.60	64.10	60.00	57.05	57.70	60.45	55.85	56.50
Min, Max	36.0, 138.2	36.0, 142.0	36.0, 142.0	43.9, 70.7	43.4, 75.1	43.4, 75.1	43.9, 70.7	43.4, 79.5	43.4, 79.5
Weight Category, n (%)									
<45 kg	11 (6.2)	10 (5.6)	21 (5.9)	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (15.4)	1 (8.3)	1 (5.0)	2 (6.3)
≥45 kg	167 (93.8)	169 (94.4)	336 (94.1)	4 (80.0)	7 (87.5)	11 (84.6)	11 (91.7)	19 (95.0)	30 (93.8)

[a] Asian race includes Asian Indian, Chinese, Filipino, Japanese, Korean, Vietnamese and Other Asian. East Asian includes Japanese, Korean, Taiwanese.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12，資料番号 5.3.5.3-02：Table 14.1.3.1.J.1.1.2，Table 14.1.3.1.J.1.1.3＞

(3)　ベースライン時の疾患特性

AURORA 1 試験の日本の被験者集団でのベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.3-7 に示した。

日本の被験者集団でのボクロスポリン群及びプラセボ群の最初の LN 診断からの期間の中央値は 1.5 年及び 6.0 年，SLE 診断からの期間の中央値は 1.5 年及び 8.0 年，初回の重度のタンパク尿からの期間の中央値は 1.0 年及び 5.0 年，組織分類の Class が pure Class IV の割合は 37.5%（3/8 例）及び 0.0%（0/5 例），pure Class V の割合は 25.0%（2/8 例）及び 40.0%（2/5 例），ベースライン時の eGFR の中央値は 95.0 mL/min/1.73 m^2 及び 116.0 mL/min/1.73 m^2，ベースライン時の UPCR の中央値は 2.38 mg/mg 及び 2.97 mg/mg であった。

腎の組織分類では，全集団では pure Class IV［47.1%（168/357 例）］が最も多かったのに対し，日本の被験者集団では pure Class V［30.8%（4/13 例）］が最も多かった。全集団と比較して，日本の被験者集団では，ベースライン時の eGFR（中央値）は高く（日本 109.0 mL/min/1.73 m^2，全体 93.5 mL/min/1.73 m^2），ベースライン時の UPCR（中央値）は低かった（日本 2.62 mg/mg，全体 3.22 mg/mg）。

表 2.7.3.3.3-7　　ベースライン時の疾患特性：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall			Japan			East Asia		
Parameter	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Total (N = 357) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Total (N = 13) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)	Total (N = 32) n (%)
Number of years since the first diagnosis of LN									
n	178	179	357	5	8	13	12	20	32
Mean (SD)	4.7 (4.89)	4.6 (5.07)	4.6 (4.97)	5.8 (2.59)	4.4 (5.66)	4.9 (4.63)	6.2 (4.61)	6.0 (6.81)	6.0 (6.00)
Median	2.0	2.0	2.0	6.0	1.5	2.0	6.0	2.0	4.0
Min, Max	1, 28	1, 26	1, 28	2, 9	1, 14	1, 14	1, 16	1, 22	1, 22
Number of Years since Diagnosis of SLE									
n	177	179	356	5	8	13	12	20	32
Mean (SD)	6.9 (6.07)	6.6 (6.41)	6.7 (6.23)	7.6 (3.65)	4.4 (5.66)	5.6 (5.08)	8.9 (6.29)	7.8 (7.15)	8.2 (6.76)
Median	6.0	4.0	5.0	8.0	1.5	2.0	8.5	5.0	7.0
Min, Max	1, 30	1, 38	1, 38	2, 12	1, 14	1, 14	1, 22	1, 22	1, 22
Number of years since the 1st instance of a significant proteinuria (>500 mg/day)									
n	158	161	319	3	7	10	10	19	29
Mean (SD)	4.6 (4.51)	4.8 (5.20)	4.7 (4.86)	4.3 (2.08)	4.7 (6.02)	4.6 (5.02)	6.0 (4.81)	7.8 (7.32)	7.2 (6.53)
Median	3.0	2.0	2.0	5.0	1.0	2.0	5.5	4.0	5.0
Min, Max	1, 23	1, 26	1, 26	2, 6	1, 14	1, 14	1, 16	1, 22	1, 22
Kidney Biopsy Class[a], n (%)									
Pure CLASS III	29 (16.3)	18 (10.1)	47 (13.2)	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (23.1)	2 (16.7)	2 (10.0)	4 (12.5)
Pure CLASS IV	77 (43.3)	91 (50.8)	168 (47.1)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (23.1)	5 (41.7)	8 (40.0)	13 (40.6)
Pure CLASS V	25 (14.0)	25 (14.0)	50 (14.0)	2 (40.0)	2 (25.0)	4 (30.8)	2 (16.7)	4 (20.0)	6 (18.8)
CLASS II and CLASS V Only	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CLASS III and CLASS V Only	20 (11.2)	24 (13.4)	44 (12.3)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (16.7)	3 (15.0)	5 (15.6)
CLASS IV and CLASS V Only	26 (14.6)	19 (10.6)	45 (12.6)	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (15.4)	1 (8.3)	3 (15.0)	4 (12.5)

	Overall			Japan			East Asia		
Parameter	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Total (N = 357) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Total (N = 13) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)	Total (N = 32) n (%)
MMF at Screening, n	96	100	196	3	5	8	9	15	24
No MMF at Screening, n	82	79	161	2	3	5	3	5	8
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)									
n	178	178	356	5	8	13	12	20	32
Mean (SD)	90.4 (28.97)	92.1 (30.60)	91.2 (29.77)	109.6 (21.17)	96.5 (21.23)	101.5 (21.36)	112.3 (21.13)	91.6 (26.24)	99.3 (26.15)
Median	97.0	91.0	93.5	116.0	95.0	109.0	118.0	87.0	106.5
Min, Max	25, 140	39, 168	25, 168	74, 129	70, 127	70, 129	71, 136	48, 131	48, 136
Baseline UPCR (mg/mg)[b]									
n	178	178	356	5	8	13	12	20	32
Mean (SD)	3.87 (2.363)	4.14 (2.711)	4.00 (2.543)	2.96 (0.673)	2.98 (1.668)	2.97 (1.332)	3.37 (1.380)	3.42 (2.132)	3.40 (1.861)
Median	3.13	3.36	3.22	2.97	2.38	2.62	3.25	3.08	3.25
Min, Max	0.79, 14.47	0.22, 15.01	0.22, 15.01	2.28, 3.72	1.51, 6.29	1.51, 6.29	1.55, 5.93	1.51, 10.10	1.51, 10.10

[a] Kidney biopsy class summarized for 177/179 voclosporin patients. Of the remaining 2 subjects, one was Class III/Class IV mix, one was mixed Class III.

[b] Baseline UPCR is defined as the average of the latest 2 pre-randomization values. One subject in the voclosporin arm who withdrew prior to receiving treatment had only a single UPCR and eGFR value recorded and was not included in the baseline summary statistics.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 13, Table 15, Table 16, Table 14.1.2.3, 資料番号 5.3.5.3-02：Table 14.1.2.3.J.1.1.2, Table 14.1.2.3.J.1.1.3, Table 14.1.5.1.1.J.1.1.2, Table 14.1.5.1.1.J.1.1.3, Table 14.1.5.3.1.J.1.1.2, Table 14.1.5.3.1.J.1.1.3, Table 14.1.5.4.1.J.1.1.2, Table 14.1.5.4.1.J.1.1.3＞

(4) 治験薬の曝露

(a) ボクロスポリン/プラセボの曝露

ボクロスポリン及びプラセボの曝露量を表 2.7.3.3.3-8 に，投与量の変更を表 2.7.3.3.3-9 に示した。

AURORA 1 試験の日本の被験者集団での 1 日投与量（中央値）は，ボクロスポリン群，プラセボ群ともに 47.4 mg であり，治験実施計画書で規定された用量である 47.4 mg（23.7 mg BID）と等しかった。投与日数（中央値）は，ボクロスポリン群で 259.5 日，プラセボ群で 365.0 日であった。日本の被験者集団で治験薬の投与量を変更しなかった被験者は，ボクロスポリン群で 37.5%（3/8 例），プラセボ群で 60.0%（3/5 例）であった。最も多い治験薬の投与量変更理由は，ボクロスポリン群で eGFR によるもの及び eGFR 又は血圧上昇以外の有害事象によるものが各 25.0%（2/8 例），プラセボ群でその他が 40.0%（2/5 例）であった。

表 2.7.3.3.3-8　　ボクロスポリン及びプラセボの曝露量：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	23.7 mg BID (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	23.7 mg BID (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	23.7 mg BID (N = 20) n (%)
Mean Daily Dose (mg)						
n	178	178	5	8	12	20
Mean (SD)	45.5 (4.79)	41.3 (9.67)	47.4 (0.06)	45.6 (4.08)	47.1 (0.77)	44.6 (6.82)
Median	47.4	47.0	47.4	47.4	47.4	47.4
Min, Max	21.3 ,47.4	6.0 ,47.4	47.3 ,47.4	35.8 ,47.4	45.2 ,47.4	19.1 ,47.4
(IQR)	(47.0,47.4)	(37.7,47.4)	(47.4,47.4)	(46.1,47.4)	(47.3,47.4)	(45.6,47.4)
Difference vs Placebo		-4.2		-1.7		-2.5
(95% CI)		(-5.8,-2.7)		(-5.8,2.3)		(-6.5,1.6)
p-value		<.0001		0.3669		0.2253
Mean Daily Dose Category						
≤15.8 mg	0 (0.0)	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>15.8 and ≤31.6 mg	7 (3.9)	22 (12.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
>31.6 and <47.4 mg	42 (23.6)	63 (35.4)	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (25.0)	6 (30.0)
47.4 mg	129 (72.5)	87 (48.9)	4 (80.0)	6 (75.0)	9 (75.0)	13 (65.0)
Dose Decreases (Subjects (%) / Decreases)	48 (27.0) / 60	91 (50.8) / 159	1 (20.0) / 1	2 (25.0) / 2	3 (25.0) / 3	7 (35.0) / 8
Dose Increases (Subjects (%) / Increases)	47 (26.4) / 76	80 (44.7) / 174	1 (20.0) / 1	0 (0.0) / 0	3 (25.0) / 3	4 (20.0) / 6

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	23.7 mg BID (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	23.7 mg BID (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	23.7 mg BID (N = 20) n (%)
Days on Treatment						
n	178	178	5	8	12	20
Mean (SD)	306.5 (105.13)	321.4 (97.40)	320.8 (99.40)	213.9 (169.49)	305.2 (101.31)	305.9 (128.57)
Median	364.0	365.0	365.0	259.5	365.0	365.0
Min, Max	1.0 ,384.0	1.0 ,384.0	143.0 ,367.0	1.0 ,373.0	108.0 ,379.0	1.0 ,373.0
(IQR)	(266.0,370.0)	(357.0,371.0)	(364.0,365.0)	(43.5,365.5)	(237.5,365.5)	(362.0,369.0)
Difference vs Placebo		14.9		-106.9		0.7
(95% CI)		(-6.2,36.0)		(-292.5,78.7)		(-88.3,89.6)
p-value		0.1670		0.2309		0.9876
Days on Treatment						
Up to 3 months	13 (7.3)	9 (5.1)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (15.0)
>3 to 6 months	18 (10.1)	19 (10.7)	1 (20.0)	1 (12.5)	3 (25.0)	1 (5.0)
>6 to 9 months	14 (7.9)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>9 to 12 months	64 (36.0)	66 (37.1)	3 (60.0)	2 (25.0)	6 (50.0)	7 (35.0)
>12 months	69 (38.8)	79 (44.4)	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (25.0)	9 (45.0)

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table T30EX.1.2.10.1.J.1.1.1～Table T30EX.1.2.10.1.J.1.1.3＞

表 2.7.3.3.3-9　　ボクロスポリン及びプラセボの投与量の変更：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 178[a]) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Overall						
No Change [n (%)]	85 (47.8)	72 (40.4)	3 (60.0)	3 (37.5)	6 (50.0)	10 (50.0)
Decrease [n (%)]	63 (35.4)	63 (35.4)	1 (20.0)	5 (62.5)	4 (33.3)	7 (35.0)
Increase [n (%)]	47 (26.4)	81 (45.5)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	4 (20.0)
Temporary Interruption [n (%)]	45 (25.3)	78 (43.8)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	4 (20.0)
Reason for Change						
Due to eGFR [n (%)]	25 (14.0)	64 (36.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (8.3)	5 (25.0)
Due to eGFR Recovered [n (%)]	14 (7.9)	43 (24.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)
Due to BP Increase [n (%)]	1 (0.6)	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Due to BP Recovered [n (%)]	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Due to AE Other than eGFR or BP [n (%)]	49 (27.5)	46 (25.8)	1 (20.0)	2 (25.0)	4 (33.3)	4 (20.0)
AE Resolved [n (%)]	29 (16.3)	37 (20.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.0)
Other [n (%)]	35 (19.7)	26 (14.6)	2 (40.0)	1 (12.5)	4 (33.3)	2 (10.0)
Missing [n (%)]	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.0)

[a] One subject, who discontinued the study from 179 subjects in ITT population before administration of the study drug after randomization, was excluded.

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table AH122.3.2.1.J.1.1.1，Table AH122.3.2.4.J.1.1.2，Table AH122.3.2.3.J.1.1.3，Table AH122.4.2.1.J.1.1.1，Table AH122.4.2.4. J.1.1.2，Table AH122.4.2.3.J.1.1.3＞

(b)　MMF の曝露

AURORA 1 試験の日本の被験者集団での MMF の曝露量は投与群間で同程度であり，1 日投与量（中央値）はボクロスポリン群で 1961.6 mg 及びプラセボ群で 2000.0 mg であった。投与日数（中央値）はそれぞれ 365.0 日及び 367.0 日であった（表 2.7.3.3.3-10 参照）。大部分の被験者（各投与群の 80%以上）で MMF の平均 1 日投与量は，1000 mg 超及び 2000 mg 以下であった。MMF を減量した被験者の割合は，プラセボ群（40.0%）と比較して，ボクロスポリン群（50.0%）で高く，MMF を増量した被験者の割合は，プラセボ群（60.0%）と比較して，ボクロスポリン群（75.0%）で高かった。

表 2.7.3.3.3-10　　MMF の曝露量：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Mean Daily Dose (mg)						
n	178	176	5	8	12	20
Mean (SD)	1959.7 (377.89)	1871.1 (407.00)	2093.3 (528.78)	1757.4 (378.04)	1916.2 (413.18)	1861.3 (273.28)
Median	1981.1	1980.8	2000.0	1961.6	1958.0	1980.4
Min, Max	582.1 ,3000.0	215.2 ,3000.0	1520.5 ,2965.3	1125.0 ,2136.9	1248.6 ,2965.3	1125.0 ,2136.9
(IQR)	(1954.4,2000.0)	(1876.2,2000.0)	(1980.8,2000.0)	(1437.0,2000.0)	(1707.7,2000.0)	(1938.4,2000.0)
Difference vs Placebo		-88.5		-335.9		-54.9
(95% CI)		(-170.6,-6.4)		(-886.6,214.8)		(-302.1,192.3)
p-value		0.0347		0.2064		0.6533
Mean Daily Dose Category						
≤1,000 mg	5 (2.8)	10 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>1,000 and ≤2,000 mg	148 (83.1)	151 (85.8)	4 (80.0)	7 (87.5)	11 (91.7)	19 (95.0)
>2,000 and ≤3,000 mg	25 (14.0)	15 (8.5)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (8.3)	1 (5.0)
Dose Decreases (Subjects (%) / Decreases)	48 (27.0) / 71	67 (37.4) / 105	2 (40.0) / 3	4 (50.0) / 8	6 (50.0) / 9	8 (40.0) / 13
Dose Increases (Subjects (%) / Increases)	112 (62.9) / 167	114 (63.7) / 186	3 (60.0) / 4	6 (75.0) / 11	7 (58.3) / 10	14 (70.0) / 20

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Days on Treatment						
n	178	176	5	8	12	20
Mean (SD)	325.0 (99.60)	347.3 (82.85)	378.8 (18.28)	257.4 (180.48)	335.0 (95.35)	332.2 (126.67)
Median	366.0	368.0	367.0	365.0	365.5	376.0
Min, Max	1.0 ,443.0	8.0 ,442.0	365.0 ,403.0	8.0 ,431.0	108.0 ,405.0	8.0 ,431.0
(IQR)	(356.0,374.0)	(363.0,376.0)	(365.0,394.0)	(58.5,386.5)	(335.5,397.5)	(364.5,393.5)
Difference vs Placebo		22.3		-121.4		-2.9
(95% CI)		(3.1,41.4)		(-302.6,59.8)		(-89.5,83.8)
p-value		0.0228		0.1682		0.9469
Days on Treatment						
Up to 3 months	9 (5.1)	8 (4.5)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (15.0)
>3 to 6 months	14 (7.9)	7 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
>6 to 9 months	13 (7.3)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>9 to 12 months	51 (28.7)	59 (33.5)	2 (40.0)	2 (25.0)	4 (33.3)	5 (25.0)
>12 months	91 (51.1)	99 (56.3)	3 (60.0)	3 (37.5)	6 (50.0)	12 (60.0)

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table T30EX.1.2.10.2.J.1.1.1～Table T30EX.1.2.10.2.J.1.1.3＞

(c)　IV-mPSL/経口グルココルチコイドの曝露

日本の被験者集団の IV-mPSL の曝露量及び投与日数は，両群で同程度であり，両群ともに1日投与量（中央値）1000.0 mg，投与日数（中央値）2 日であった（表 2.7.3.3.3-11 参照）。経口グルココルチコイドの 1 日投与量（中央値）は，ボクロスポリン群で 9.7 mg，プラセボ群で 7.9 mg であり，投与日数（中央値）は，ボクロスポリン群で 363 日，プラセボ群で 365 日であった（表 2.7.3.3.3-12 参照）。経口グルココルチコイドの 2.5 mg 以下の漸減を達成した被験者の割合は，16 週時点及び 24 週時点では，ボクロスポリン群で 66.7%，プラセボ群で 40.0%であり，52 週時点では，ボクロスポリン群で 80.0%，プラセボ群で 40.0%であった（表 2.7.3.3.3-13 参照）。

表 2.7.3.3.3-11　　IV-mPSL の曝露量：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Total Dose (mg)						
n	176	177	5	8	12	20
Mean (SD)	1018.5 (297.63)	1016.8 (286.54)	900.0 (223.61)	937.5 (176.78)	958.3 (144.34)	1074.0 (466.84)
Median	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0
Min, Max	250.0 ,3000.0	500.0 ,3000.0	500.0 ,1000.0	500.0 ,1000.0	500.0 ,1000.0	500.0 ,3000.0
Days on treatment						
n	176	177	5	8	12	20
Mean (SD)	2.0 (0.28)	2.2 (1.27)	2.0 (0.00)	2.0 (0.00)	2.0 (0.00)	3.2 (3.62)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Min, Max	1.0 ,4.0	1.0 ,17.0	2.0 ,2.0	2.0 ,2.0	2.0 ,2.0	2.0 ,17.0

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table T30EX.1.2.10.3.J.1.1.1～Table T30EX.1.2.10.3.J.1.1.3＞

表 2.7.3.3.3-12　　経口グルココルチコイドの曝露量：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Mean Daily Dose (mg)						
n	176	178	5	8	12	20
Mean (SD)	8.1 (5.38)	7.5 (5.06)	8.8 (3.54)	10.7 (6.28)	7.9 (3.55)	7.7 (4.69)
Median	5.2	5.1	7.9	9.7	6.1	5.1
Min, Max	3.2 ,33.6	3.5 ,48.6	4.9 ,13.7	4.9 ,19.6	4.8 ,13.8	4.9 ,19.6
Mean Daily Dose Category Subjects (%)						
≤5 mg	36 (20.5)	38 (21.3)	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (25.0)	7 (35.0)
>5 and ≤10 mg	101 (57.4)	112 (62.9)	2 (40.0)	2 (25.0)	5 (41.7)	9 (45.0)
>10 and ≤20 mg	28 (15.9)	21 (11.8)	2 (40.0)	4 (50.0)	4 (33.3)	4 (20.0)
>20 mg	11 (6.3)	7 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dose changes (Subjects (%) Increases/Decreases)						
Dose Decreases	175 (98.3) / 958	178 (99.4) / 992	5 (100.0) / 28	8 (100.0) / 38	12 (100.0) / 62	20 (100.0) / 97
Dose Increases	64 (36.0) / 107	53 (29.6) / 102	1 (20.0) / 1	3 (37.5) / 4	3 (25.0) / 4	4 (20.0) / 5
Days on Treatment						
n	176	178	5	8	12	20
Mean (SD)	340.5 (80.57)	344.7 (80.47)	376.2 (17.82)	260.4 (171.27)	332.6 (95.41)	327.2 (119.94)
Median	365.0	366.5	365.0	363.0	364.0	366.0
Min, Max	1.0 ,453.0	26.0 ,440.0	362.0 ,399.0	42.0 ,430.0	106.0 ,403.0	42.0 ,430.0
Days on Treatment Subjects (%)						
Up to 3 months	4 (2.3)	5 (2.8)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (15.0)
>3 to 6 months	12 (6.8)	11 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
>6 to 9 months	10 (5.7)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>9 to 12 months	63 (35.8)	66 (37.1)	3 (60.0)	2 (25.0)	6 (50.0)	7 (35.0)
>12 months	87 (49.4)	91 (51.1)	2 (40.0)	3 (37.5)	4 (33.3)	10 (50.0)

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table T30EX.1.2.10.4.J.1.1.1～Table T30EX.1.2.10.4.J.1.1.3＞

表 2.7.3.3.3-13　　経口グルココルチコイド漸減のアドヒアランス：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

		Overall		Japan		East Asia	
		Placebo (N = 178)	Voclosporin (N = 179)	Placebo (N = 5)	Voclosporin (N = 8)	Placebo (N = 12)	Voclosporin (N = 20)
Visit	Dose	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Study Day 118	>2.5mg	33 (19.3)	32 (18.4)	3 (60.0)	2 (33.3)	5 (41.7)	4 (22.2)
(last possible day for Week 16)	≤2.5mg	138 (80.7)	142 (81.6)	2 (40.0)	4 (66.7)	7 (58.3)	14 (77.8)
Study Day 168	>2.5mg	29 (17.2)	33 (19.2)	3 (60.0)	2 (33.3)	4 (36.4)	4 (22.2)
(Week 24)	≤2.5mg	140 (82.8)	139 (80.8)	2 (40.0)	4 (66.7)	7 (63.6)	14 (77.8)
Study Visit 15	>2.5mg	39 (26.5)	41 (25.3)	3 (60.0)	1 (20.0)	3 (33.3)	4 (23.5)
(Week 52)	≤2.5mg	108 (73.5)	121 (74.7)	2 (40.0)	4 (80.0)	6 (66.7)	13 (76.5)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 14.1.7.1.5，資料番号 5.3.5.3-02：Table 14.1.7.1.5.J.1.1.2，Table 14.1.7.1.5.J.1.1.3＞

(5) 有効性評価

(a) 52 週時点の腎奏効

AURORA 1 試験の日本の被験者集団での 52 週時点の腎奏効を表 2.7.3.3.3-14 に示した。

AURORA 1 試験の主要評価項目である 52 週時点の腎奏効に達した被験者の割合は，日本の被験者集団では，ボクロスポリン群 37.5%（3/8 例），プラセボ群 20.0%（1/5 例）であった。調整後のロジスティック解析では，ボクロスポリン群のオッズはプラセボ群の 2.37 倍（OR：2.37；95% CI：0.17，> 9.99；p = 0.520）であり，ボクロスポリン群が優れていた。

表 2.7.3.3.3-14　52 週時点の腎奏効：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Renal Responders n (%)	40 (22.5)	73 (40.8)	1 (20.0)	3 (37.5)	2 (16.7)	10 (50.0)
Adjusted Odds Ratio		2.65		2.37		5.02
95% CI		1.64, 4.27		0.17, >9.99		0.86, >9.99
p-value		<0.001		0.520		0.072

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 and East Asia population.

Odds ratios greater than unity indicate benefit of voclosporin.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 28，資料番号 5.3.5.3-02：Table AH092.1.1.J.1.1.2，Table AH092.1.2.J.1.1.3＞

(b) UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間

AURORA 1 試験の日本の被験者集団での UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間を表 2.7.3.3.3-15 に示した。

AURORA 1 試験の主な副次的評価項目である UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達した被験者の割合は，日本の被験者集団では，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で低かった［ボクロスポリン群 50.0%（4/8 例），プラセボ群 80.0%（4/5 例）］。UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間（中央値）は，ボクロスポリン群及びプラセボ群ともに 253 日であった（HR：0.84；95% CI：0.20，3.52；p = 0.807）。

表 2.7.3.3.3-15　UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Number (%) with UPCR ≤0.5 mg/mg	78 (43.8)	116 (64.8)	4 (80.0)	4 (50.0)	5 (41.7)	13 (65.0)
Median Time to Remission (95% CI) (days)	372 (295, NC)	169 (141, 214)	253 (63.0, NC)	253 (28.0, NC)	NC (116.0, NC)	143 (29.0, NC)
Hazard Ratio (95% CI) (vs placebo)		2.03 (1.52, 2.71)		0.84 (0.20, 3.52)		2.15 (0.75, 6.13)
p-value		<0.001		0.807		0.153

Note: Median time-to-event (CI) calculated using Kaplan Meier methods.

The hazard ratios are from a Cox's proportional hazards model with terms for treatment arm, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at baseline and region in Overall population and East Asia population, and with terms for treatment group and baseline UPCR in Japanese population.

Hazard ratios > unity indicate events generally occur earlier on active treatment compared to placebo.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 31，資料番号 5.3.5.3-02：Table AH092.5.1.J.1.1.2，Table AH092.5.2.J.1.1.3＞

(c)　24 週時点の腎奏効

AURORA 1 試験の日本の被験者集団での 24 週時点の腎奏効を表 2.7.3.3.3-16 に示した。

AURORA 1 試験の主な副次的評価項目である 24 週時点の腎奏効を達成した被験者の割合は，日本の被験者集団では，ボクロスポリン群 25.0%（2/8 例），プラセボ群 20.0%（1/5 例）であった。調整後のロジスティック解析では，ボクロスポリン群のオッズはプラセボ群の 1.01 倍（OR：1.01；95% CI：0.05，> 9.99；p = 0.993）であり，両群で同程度であった。

表 2.7.3.3.3-16　24 週時点の腎奏効：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Renal Responders n (%)	35 (19.7)	58 (32.4)	1 (20.0)	2 (25.0)	2 (16.7)	7 (35.0)
Adjusted Odds Ratio		2.23		1.01		2.70
95% CI		1.34, 3.72		0.05, >9.99		0.46, >9.99
p-value		0.002		0.993		0.273

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 and East Asia population.

Odds ratios greater than unity indicate benefit of voclosporin.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 32，資料番号 5.3.5.3-02：Table AH092.2.1.J.1.1.2，Table AH092.2.2.J.1.1.3＞

(d)　24 週時点及び 52 週時点の腎の部分奏効

AURORA 1 試験の日本の被験者集団での 24 週時点及び 52 週時点の腎の部分奏効を表 2.7.3.3.3-17 に示した。

AURORA 1 試験の主な副次的評価項目である 24 週時点の腎の部分奏効に達した被験者の割合は，日本の被験者集団では，ボクロスポリン群 37.5%（3/8 例），プラセボ群 60.0%（3/5 例）であった。調整後のロジスティック解析では，ボクロスポリン群のオッズはプラセボ群の 0.34 倍（OR：0.34；95% CI：0.03，4.03；p = 0.392）であった。

同様に，52 週時点の腎の部分奏効に達した被験者の割合は，日本の被験者集団では，ボクロスポリン群 50.0%（4/8 例），プラセボ群 60.0%（3/5 例）であった。調整後のロジスティック解析では，ボクロスポリン群のオッズはプラセボ群の 0.67 倍（OR：0.67；95% CI：0.07，6.41；p = 0.726）であった。

表 2.7.3.3.3-17　　24 週時点及び 52 週時点の腎の部分奏効：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
6 Months						
Partial Renal Responders n (%)	89 (50.0)	128 (71.5)	3 (60.0)	3 (37.5)	5 (41.7)	12 (60.0)
Adjusted Odds Ratio		2.58		0.34		2.11
(95% CI)		(1.65, 4.04)		(0.03, 4.03)		(0.49, 9.04)
p-value		<0.001		0.3923		0.3160
1 Year						
Partial Renal Responders n (%)	92 (51.7)	132 (73.7)	3 (60.0)	4 (50.0)	5 (41.7)	15 (75.0)
Adjusted Odds Ratio		2.76		0.67		4.32
(95% CI)		(1.75, 4.35)		(0.07, 6.41)		(0.92, >9.99)
p-value		<0.001		0.7255		0.0636

Note: The model is based on a logistic regression with terms for treatment, baseline UPCR, MMF use at baseline and Region in Overall population, and with terms for treatment group and baseline UPCR in Japanese population and East Asia population.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 33，資料番号 5.3.5.3-02：Table AH092.3.1.J.1.1.2，Table AH092.3.2.J.1.1.3，Table AH092.4.1.J.1.1.2，Table AH092.4.2.J.1.1.3＞

(e)　UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間

AURORA 1 試験の日本の被験者集団での UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間を表 2.7.3.3.3-18 に示した。

AURORA 1 試験の主な副次的評価項目である UPCR がベースラインから 50%減少した被験

者の割合は，日本の被験者集団では，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で高かった［ボクロスポリン群 100.0%（8/8 例），プラセボ群 80.0%（4/5 例）］。UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間（中央値）は，ボクロスポリン群 29.5 日，プラセボ群 63.0 日であった（HR：1.70；95% CI：0.51，5.71；p = 0.390）。

表 2.7.3.3.3-18　UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 179) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Number (%) with 50% reduction in UPCR	135 (75.8)	173 (96.6)	4 (80.0)	8 (100.0)	7 (58.3)	20 (100.0)
Median Time to 50% Reduction (95% CI) (days)	63 (57, 87)	29 (29, 32)	63.0 (29.0, NC)	29.5 (14.0, 85.0)	170.0 (29.0, NC)	29.0 (15.0, 64.0)
Hazard Ratio (95% CI)		2.06 (1.63, 2.61)		1.70 (0.51, 5.71)		4.38 (1.66, >9.99)
p-value		<0.001		0.390		0.003

Note: Median time-to-event (CI) calculated using Kaplan Meier methods.

The hazard ratios are from a Cox's proportional hazards model with terms for treatment arm, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at baseline and region in Overall population and East Asia population, and with terms for treatment group and baseline UPCR in Japanese population.

Hazard ratios > unity indicate events generally occur earlier on active treatment compared to placebo.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 34，資料番号 5.3.5.3-02：Table AH092.6.1.J.1.1.2，Table AH092.6.2.J.1.1.3＞

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

成人 LN 患者の治療における推奨用量は，23.7 mg BID（7.9 mg カプセル，BID，3 カプセル）の経口投与である。成人では，用量漸増又は血中トラフ濃度のモニタリングは必要としない。

臨床試験では，MMF 及び低用量ステロイドを併用してボクロスポリンを投与した。LN の登録患者は，ベースライン時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 を超えており，eGFR（CKD-EPI 式を用いて算出）により腎機能をモニタリングした。用量は，治験実施計画書に規定されたガイダンスに従って調整した。AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験の結果から，本剤投与に関連する eGFR の減少は可逆的であり，治験薬の減量又は中断により管理可能であることが示された。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満に減少した患者，又は血圧が上昇した患者には，以下に示す用量の調整が必要である。

- eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 を下回った場合：
  - eGFR の減少がベースラインと比較して 30%以上の場合は，eGFR が回復するまでボクロスポリンを中断し，その後はより低用量で投与を再開する。
  - eGFR の減少がベースラインと比較して 20%超 30%未満の場合は，ボクロスポリンの用量を 7.9 mg BID 減量し，2 週間以内に再検査を行う。eGFR の減少が回復していない場

合は，さらに 7.9 mg BID 減量する。

- eGFR の減少がベースラインと比較して 20%以下の場合，ボクロスポリンの用量は維持し，患者をモニタリングする。

- 患者の血圧が 165/105 mmHg を超え，高血圧の症状を有する場合，ボクロスポリンの投与を中止し，降圧療法を開始する。収縮期血圧が 130 mmHg 超 165 mmHg 以下，拡張期血圧が 80 mmHg 超 105 mmHg 以下の場合，降圧療法を開始してもよい。

LN 患者を対象とした最初の試験である AURA-LV 試験での投与量は，健康被験者，腎移植患者，尋常性乾癬患者，及び非感染性ぶどう膜炎患者におけるこれまでのボクロスポリンの投与経験に基づき設定した。AURA-LV 試験では，約 0.3～0.4 mg/kg BID（23.7 mg BID）及び 0.5～0.6 mg/kg BID（39.5 mg BID）に相当する用量が用いられ，23.7 mg BID を最初の 2 週間投与後，39.5 mg BID まで漸増した。

AURORA 1 試験でのボクロスポリンの投与量は，AURA-LV 試験の結果に基づき設定した。AURA-LV 試験での 24 週時点での腎の完全奏効を達成した被験者の割合は，プラセボと比較して，ボクロスポリン 23.7 mg BID で有意に優れており（p = 0.045），高用量投与（39.5 mg BID）で有効性の増加は認められなかった（表 2.7.3.2.3-1 参照）。いずれの用量も許容可能な安全性プロファイルを有しており，高用量投与に対する有効性の優位性が認められなかったことから，AURORA 1 試験では 23.7 mg BID を設定した。

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験の統合解析データでみられたように，ボクロスポリン 23.7 mg BID 投与は，プラセボと比較して，臨床的に意義があり，かつ統計学的に有意に高い腎奏効率をもたらし，すべての部分集団でボクロスポリンの良好な治療ベネフィットが認められた。

健康被験者を対象とした初期の忍容性試験では，カルシニューリン阻害を評価した。ボクロスポリンのカルシニューリン阻害能は，最大 1.0 mg/kg まで用量との相関が認められた。初期の忍容性試験及び多くの臨床薬理試験では，ボクロスポリンの用量は体重換算で算出し，薬物相互作用試験，並びに腎障害及び肝障害の影響に関する試験では，0.4 mg/kg の用量を用いた。23.7 mg BID の用量は，無作為化臨床試験に参加した LN 患者の体重の中央値（64 kg）を用いた場合の 0.37 mg/kg BID の用量に相当する。

LN 患者での母集団 PK モデルを構築し，AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験の統合解析データに基づいた曝露量（AUC）に対する共変量の影響を評価した。LN 患者を対象とした母集団 PK 解析の結果，体重，年齢，性別はボクロスポリンの曝露量に影響を及ぼさなかった。アジア人では曝露量が高いようにみえたが，臨床的に意味のある差とはみなされなかった（2.7.2.3.14 参照）。

母集団 PK 解析から得られた個々の AUC 値に基づき，CEC の判定に基づく腎の完全奏効及び 1 年時点での腎の部分奏効の OR を，曝露量（AUC）に基づく四分位数解析により評価した。23.7 mg BID レジメンでは，AUC と腎奏効に関連性は認められなかった（2.7.2.3.16 参照）。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

AURORA 1 試験で 52 週時点の治療を完了した被験者は，AURORA 2 試験に参加し，さらに 24

ヵ月間（総曝露期間 36 ヵ月まで），AURORA 1 試験で無作為化された治療を継続することが可能であった。AURORA 2 試験での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（2.7.3.1.2.4(1)参照）を用いて 6 ヵ月ごとにプログラムに基づいて評価した。有効性のその他の副次的評価項目は，腎の部分奏効及び腎フレアとした。

2.7.3.5.1　AURORA 2 試験対象集団

AURORA 1 試験で無作為化された 357 例のうち，計 216 例（60.5%）の被験者が AURORA 2 試験で 12 ヵ月を超えて盲検下の治験薬投与を継続し，その内訳はボクロスポリン群 116/179 例（64.8%），プラセボ群 100/178 例（56.2%）であった。

AURORA 1 試験で無作為化され，AURORA 2 試験に移行しなかった 141 例のうち，46 例（ボクロスポリン群 15 例，プラセボ群 31 例）は AURORA 1 試験を早期に中止し，55 例（ボクロスポリン群 27 例，プラセボ群 28 例）は AURORA 1 試験を完了したが治験薬投与を中止したため，AURORA 2 試験への参加は不適格であった。また，18 例は，管理上の理由（規制当局の承認が間に合わなかった，実施医療機関又は国が参加しないと判断したなど）により，AURORA 2 試験に登録できず，7 例は妊娠の計画又は地域外への引越のため同意が得られなかった。残りの 14 例は適格であった可能性があるが，AURORA 2 試験に登録しなかった理由は不明である。

すべての被験者が治験薬を 1 回以上投与された。試験を完了して 36 ヵ月まで継続した被験者は，全体で 186 例（86.1%）であり，プラセボ群［85 例（85.0%）］と比較して，ボクロスポリン群［101 例（87.1%）］でわずかに多かった（図 2.7.3.5.1-1 参照）。30 例（13.9%）が試験を早期に中止した［ボクロスポリン群 15 例（12.9%），プラセボ群 15 例（15.0%）］（資料番号 5.3.5.1-03，Table 7 参照）。早期の試験中止の理由で最も多かったのは同意撤回で，ボクロスポリン群 4 例（3.4%）及びプラセボ群 5 例（5.0%）であった。試験期間中の死亡が 3 例，有害事象による中止が 2 例であり，いずれもプラセボ群であった。

治験薬の投与を中止した被験者は，プラセボ群［27 例（27.0%）］と比較して，ボクロスポリン群［24 例（20.7%）］で少なかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 8 参照）。最も多かった投与中止理由は，許容できない有害事象であり，ボクロスポリン群 7 例（6.0%），プラセボ群 14 例（14.0%）であった。

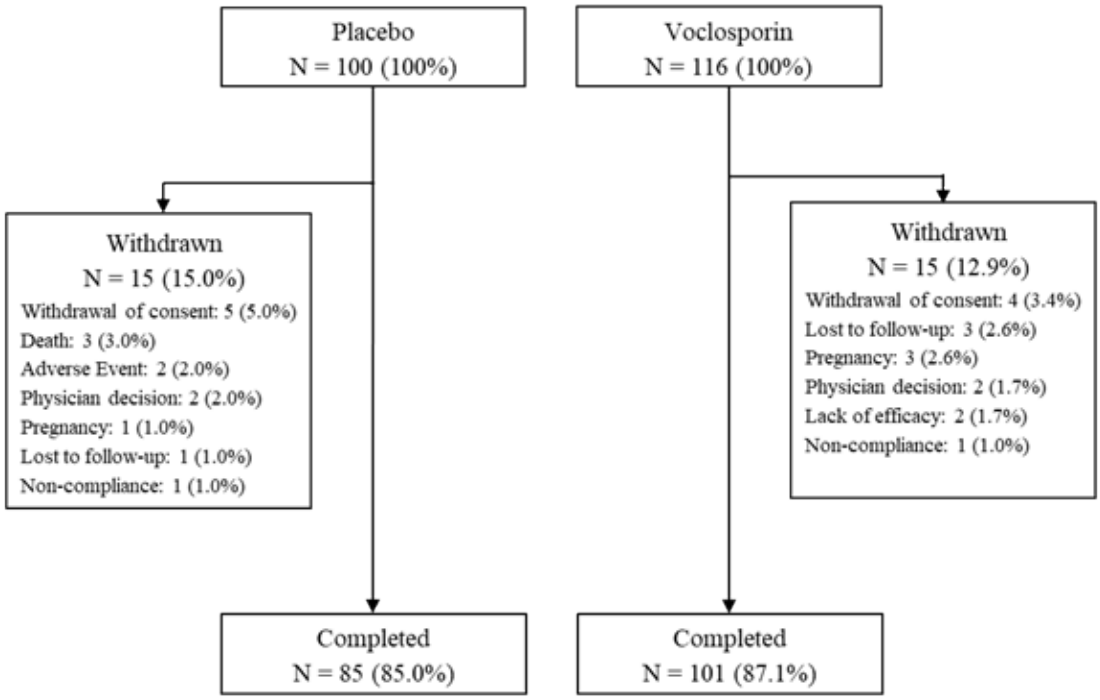


図 2.7.3.5.1-1　　被験者の内訳（AURORA 2 試験）

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 3＞

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）は，AURORA 1 試験の全集団の人口統計学的特性（表 2.7.3.3.1-9 参照）を反映しており，継続試験に移行した被験者と移行しなかった被験者との間に特記すべき差は認められなかった（表 2.7.3.5.1-1 参照）。

表 2.7.3.5.1-1　AURORA 2 試験に移行した被験者又は移行しなかった被験者の AURORA 1 試験での人口統計学的特性（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

	AURORA 2			AURORA 1 Only		
Parameter	Placebo (N=100)	23.7 mg BID (N=116)	Overall (N=216)	Placebo (N=78)	23.7 mg BID (N=63)	Overall (N=141)
Age (years)						
Mean (SD)	35.4 (11.64)	32.3 (10.31)	33.7 (11.03)	31.4 (9.75)	33.7 (12.03)	32.5 (10.85)
Median	33.0	30.0	31.0	29.0	31.0	30.0
Min, Max	18, 72	18, 59	18, 72	18, 68	19, 62	18, 68
Sex n (%)						
Male	12 (12.0)	11 (9.5)	23 (10.6)	14 (17.9)	7 (11.1)	21 (14.9)
Female	88 (88.0)	105 (90.5)	193 (89.4)	64 (82.1)	56 (88.9)	120 (85.1)
Race n (%)						
White	40 (40.0)	44 (37.9)	84 (38.9)	21 (26.9)	24 (38.1)	45 (31.9)
Asian	30 (30.0)	30 (25.9)	60 (27.8)	26 (33.3)	23 (36.5)	49 (34.8)
Black	7 (7.0)	18 (15.5)	25 (11.6)	12 (15.4)	8 (12.7)	20 (14.2)
Other	23 (23.0)	24 (20.7)	47 (21.8)	19 (24.4)	8 (12.7)	27 (19.1)
Ethnicity n (%)						
Hispanic or Latino	33 (33.0)	39 (33.6)	72 (33.3)	26 (33.3)	18 (28.6)	44 (31.2)
Not Hispanic or Latino	67 (67.0)	77 (66.4)	144 (66.7)	51 (65.4)	45 (71.4)	96 (68.1)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)
Region n (%)						
Americas	36 (36.0)	49 (42.2)	85 (39.4)	38 (48.7)	26 (41.3)	64 (45.4)
Europe + S. Africa	37 (37.0)	38 (32.8)	75 (34.7)	15 (19.2)	14 (22.2)	29 (20.6)
Asia	27 (27.0)	29 (25.0)	56 (25.9)	25 (32.1)	23 (36.5)	48 (34.0)
Weight (kg)						
Mean (SD)	65.2 (14.65)	66.6 (16.24)	65.9 (15.51)	68.3 (17.75)	66.3 (18.65)	67.4 (18.12)
Median	64.2	65.2	64.6	63.5	60.4	62.5
Min, Max	36, 114	37, 121	36, 121	41, 138	36, 142	36, 142

Note: Black race includes mixed race where black is recorded. All other mixed race codes to Other.
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T15DM.2.2.10.2，Table T15DM.5.2.10.1＞

ベースライン時の UPCR 及び eGFR の平均値において，AURORA 2 試験で投与を継続した被験者と継続しなかった被験者との間に臨床的に重要な差は認められなかった（表 2.7.3.5.1-2 参照）。AURORA 2 試験を継続した被験者と AURORA 1 試験後中止した被験者で，組織分類が Class V の被験者の割合は同程度であった。

表 2.7.3.5.1-2　AURORA 2 試験に移行した被験者又は移行しなかった被験者の AURORA 1 試験での UPCR，eGFR，及び腎の組織分類（AURORA 1 試験，ITT 解析対象集団）

Parameter	AURORA 2			AURORA 1 Only		
	Placebo (N=100)	23.7 mg BID (N=116)	Overall (N=216)	Placebo (N=78)	23.7 mg BID (N=63)	Overall (N=141)
UPCR (mg/mg)						
Mean (SD)	3.87 (2.476)	3.94 (2.577)	3.91 (2.525)	3.87 (2.224)	4.51 (2.932)	4.15 (2.572)
Median	2.96	2.81	2.92	3.29	3.73	3.58
Min, Max	0.8, 14.5	0.2, 13.1	0.2, 14.5	1.1, 11.4	1.5, 15.0	1.1, 15.0
eGFR (mL/min/1.73m^2)						
Mean (SD)	92.0 (28.04)	94.1 (31.36)	93.2 (29.82)	88.2 (30.17)	88.3 (28.98)	88.2 (29.54)
Median	99.0	92.5	97.0	93.0	89.5	90.5
Min, Max	25, 140	39, 168	25, 168	32, 140	39, 138	32, 140
KIDNEY BIOPSY CLASS, n (%)						
Pure CLASS III	21 (21.0)	13 (11.2)	34 (15.7)	8 (10.3)	6 (9.7)	14 (10.0)
Pure CLASS IV	37 (37.0)	64 (55.2)	101 (46.8)	40 (51.3)	27 (43.5)	67 (47.9)
Pure CLASS V	14 (14.0)	17 (14.7)	31 (14.4)	11 (14.1)	8 (12.9)	19 (13.6)
CLASS II and CLASS V Only	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.7)
CLASS III and CLASS V Only	12 (12.0)	11 (9.5)	23 (10.6)	8 (10.3)	12 (19.4)	20 (14.3)
CLASS IV and CLASS V Only	16 (16.0)	10 (8.6)	26 (12.0)	10 (12.8)	9 (14.5)	19 (13.6)

Note: Baseline UPCR is defined as the average of the latest 2 pre-randomization values.
Baseline eGFR is defined as the minimum observed value before the first dose on Day 1.
One subject in voclosporin arm (AURORA 1 only) who withdrew prior to receiving treatment had only a single UPCR and eGFR value recorded and was not included in the summary statistics.
One subject in the voclosporin arm (AURORA 2) was reported to be Class IIIA and Class IV-S, A and was not included in the biopsy class summary.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.1.4.4.1，資料番号 5.3.5.1.-03：Addendum，Table 14.1.4.4.3，資料番号 5.3.5.3-01：Table T20BC.5.2.10.1＞

腎奏効を達成した状態で AURORA 2 試験に移行した被験者は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で多かった（プログラムに基づく腎奏効率：ボクロスポリン群 52.6%，プラセボ群 34.0%）（表 2.7.3.5.1-3 参照）。両群の被験者の多くは，AURORA 1 試験の終了時点で腎の部分奏効（すなわち，UPCR がベースラインから 50%減少）を達成していた。

表 2.7.3.5.1-3　　AURORA 1 試験終了時点での奏効状態（AURORA 2 試験集団）

Parameter	Category	Placebo (N = 100) n (%)	Voclosporin (N = 116) n (%)
Programmed Response at 1 Year	Yes	34 (34.0)	61 (52.6)
	No	66 (66.0)	55 (47.4)
Partial Response at 1 Year	Yes	70 (70.0)	104 (89.7)
	No	30 (30.0)	12 (10.3)
UPCR ≤0.5 mg/mg at 1 year	Yes	34 (34.0)	63 (54.3)
	No	66 (66.0)	53 (45.7)
UPCR (mg/mg)	Mean (SD)	1.47 (1.640)	0.86 (1.363)
	Median	0.75	0.42
	Min, Max	0.0, 7.9	0.1, 11.6
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Mean (SD)	101.1 (25.43)	94.4 (27.31)
	Median	108.0	93.0
	Min, Max	42, 141	43, 162

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 15＞

AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験にわたる総曝露期間（日）及び 1 日曝露量（mg）は両群で同程度であった（表 2.7.3.5.1-4 参照）。33 ヵ月以上投与を継続した被験者の割合は，プラセボ群では 75%であったのに対し，ボクロスポリン群では 80%を超えていた。なお，36 ヵ月の visit が，投与開始 1095 日目より前の 10 日以内［治験実施計画書に規定された許容範囲（± 10 日）］であった被験者は，曝露期間を 33 ヵ月以上 36 ヵ月未満とした。

表 2.7.3.5.1-4　　試験治療への曝露－AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験
（AURORA 2 試験集団，0～3 ヵ月）

	Placebo (N = 100) n (%)	Voclosporin (N = 116) n (%)
Overall Duration of Exposure (days)		
Mean (SD)	989.9 (192.03)	1003.1 (186.11)
Median	1085.0	1084.5
Min, Max	(397, 1113)	(361, 1123)
Duration of Exposure		
0 Months to < 12 Months[a]	0	1 (0.9)
12 Months to < 15 Months	3 (3.0)	3 (2.6)
15 Months to < 18 Months	2 (2.0)	1 (0.9)
18 Months to < 21 Months	4 (4.0)	5 (4.3)
21 Months to < 24 Months	6 (6.0)	4 (3.4)
24 Months to < 27 Months	3 (3.0)	5 (4.3)
27 Months to < 30 Months	3 (3.0)	3 (2.6)
30 Months to < 33 Months	4 (4.0)	1 (0.9)
33 Months to < 36 Months	68 (68.0)	82 (70.7)
>= 36 Months	7 (7.0)	11 (9.5)
Overall mg/day Exposure		
Mean (SD)	44.848 (5.7062)	40.597 (9.7105)
Median	47.400	46.351
Min, Max	(20.07, 47.40)	(14.75, 47.40)

[a] One subject completed AURORA 1 and entered AURORA 2 on Day 359 but stopped study treatment on Day 361, hence received <12 months exposure.

Notes: Duration of exposure is calculated as the number of days from the date of the first dose (AURORA 1) to the date of the last dose (AURORA 2). For subjects lost to follow up, the date of the last available visit was used as the last dose date.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 18＞

AURORA 1 試験と同様，eGFR の減少及び血圧の上昇は，治験実施計画書で規定されたガイダンスに従った用量変更により管理した。投与期間（最長 3 年）を通して，治験薬の用量変更を行わなかった被験者は，ボクロスポリン群（58.0%）と比較してプラセボ群（39.7%）で少なかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 19 参照）。

MMF 又はグルココルチコイドの用量について，両群間に特記すべき差異は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 22，Table 23 参照）。

2.7.3.5.2　　経時的な腎奏効

ボクロスポリン投与による治療ベネフィットが 1 年を超えて継続しているかを評価するために，腎奏効を達成した被験者の割合を 6 ヵ月間隔でロジスティック回帰分析を行った。腎奏効は，AURORA 2 試験中の救済薬の使用を除き，すべての要素を用いてプログラムに基づき評価した。

すべての評価時点において，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明らかに高かった（表 2.7.3.5.2-1 参照）。ロジスティック回帰分析の結果から，

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高く，1.74～2.3 倍であった。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，統計学的な有意な差が認められた（p < 0.05）。これらの結果から，ボクロスポリンを最長 3 年間投与したときのプラセボを上回る臨床的に意味のあるベネフィットが確認された。

表 2.7.3.5.2-1　　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.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 25＞

AURORA 1 試験では，UPCR の 0.5 mg/mg 以下への改善は，投与群間で観察された腎奏効率の差を説明する最も重要な因子であった。AURORA 1 試験の全集団と一致して，AURORA 2 試験に移行した被験者において，早期（3 ヵ月時点）で UPCR が 0.5 mg/mg 以下となった被験者の割合に，明らかな差が認められた（ボクロスポリン群 33%，プラセボ群 18%）（図 2.7.3.5.2-1 参照）。その差は試験期間 3 年全体にわたり，持続していた。

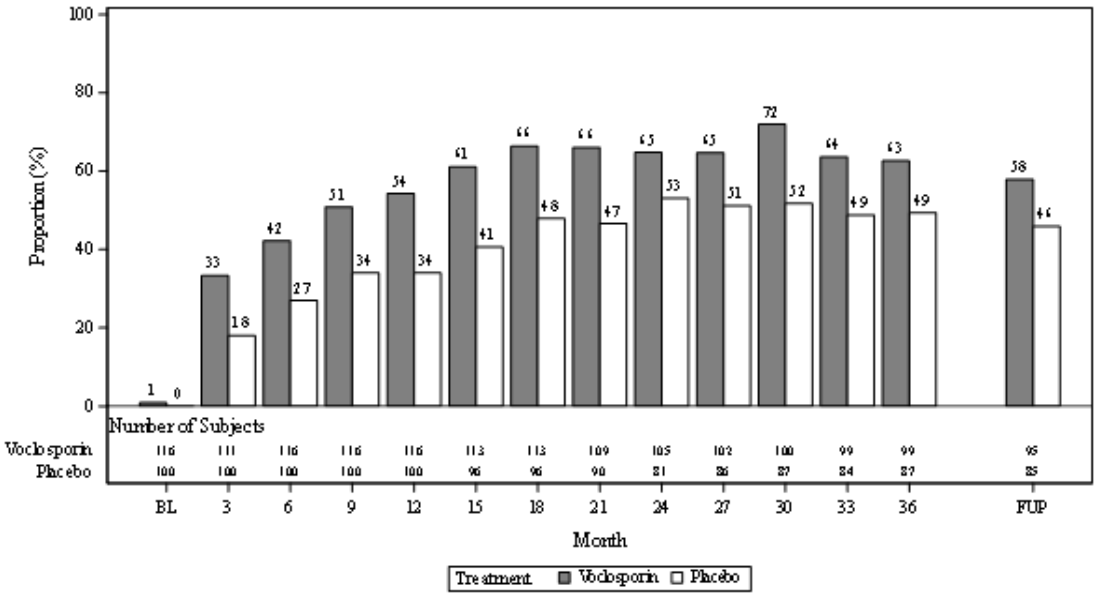


図 2.7.3.5.2-1　　Visit ごとの UPCR が 0.5 mg/mg 以下となった被験者の割合（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 4＞

2.7.3.5.3　　経時的な腎の部分奏効

投与開始後 12 ヵ月終了時点で腎の部分奏効を達成している被験者は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で有意に多かった（表 2.7.3.5.1-3 参照）。両群での腎の部分奏効率は，さらに最長 2 年間の AURORA 2 試験での投与継続により，持続した（図 2.7.3.5.3-1 参照）。

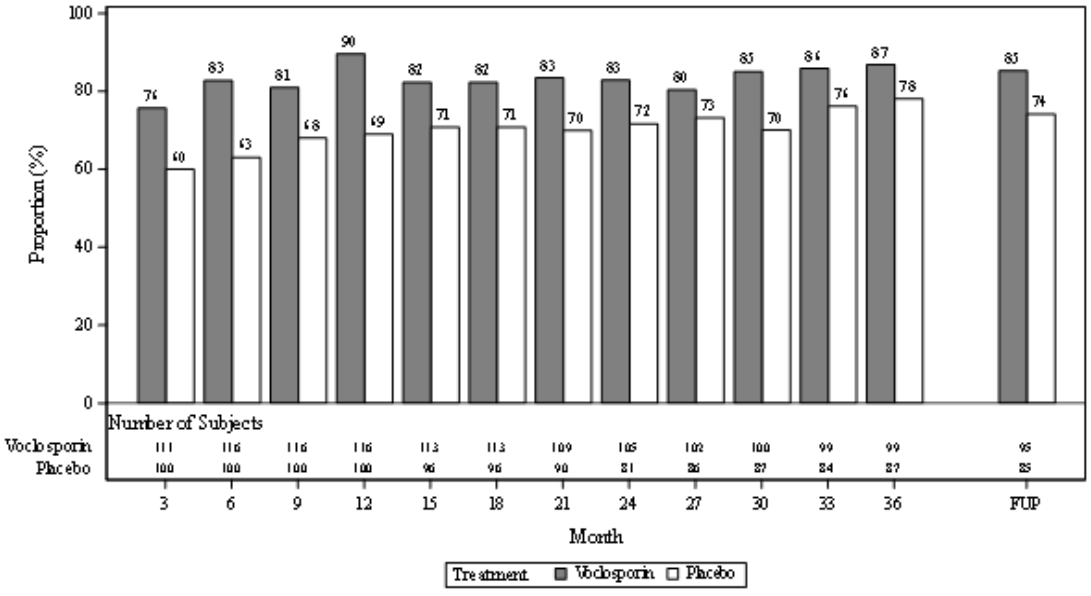


図 2.7.3.5.3-1　　Visit ごとの腎の部分奏効を達成した被験者の割合（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 5＞

腎の部分奏効達成のオッズは，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群の大きなベネフィットを示した（表 2.7.3.5.3-1 参照）。30 ヵ月時点までのすべての評価時点で統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.3.5.3-1　　Visit ごとの腎の部分奏効－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 (%)	63 (63.0)	96 (82.8)	3.06 (1.59, 5.87)	<0.001
No	n (%)	37 (37.0)	20 (17.2)		
Month 12 (End of AURORA 1)					
Yes	n (%)	70 (70.0)	104 (89.7)	3.99 (1.88, 8.46)	<0.001
No	n (%)	30 (30.0)	12 (10.3)		
Month 18 (AURORA 2)					
Yes	n (%)	68 (68.0)	96 (82.8)	2.50 (1.28, 4.88)	0.008
No	n (%)	32 (32.0)	20 (17.2)		
Month 24 (AURORA 2)					
Yes	n (%)	58 (58.0)	90 (77.6)	2.68 (1.46, 4.91)	0.001
No	n (%)	42 (42.0)	26 (22.4)		
Month 30 (AURORA 2)					
Yes	n (%)	61 (61.0)	85 (73.3)	1.86 (1.03, 3.34)	0.040
No	n (%)	39 (39.0)	31 (26.7)		
Month 36 (End of AURORA 2)					
Yes	n (%)	69 (69.0)	86 (74.1)	1.39 (0.75, 2.58)	0.290
No	n (%)	31 (31.0)	30 (25.9)		

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.

Baseline UPCR is defined as the average of the latest 2 pre-randomization values in AURORA 1.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 26＞

2.7.3.5.4　　腎フレア

CEC は AURORA 2 試験のガイダンス（資料番号 5.3.5.1-03，9.6.3.3 参照）に従い，AURORA 2 試験に移行した全 216 例について，AURORA 1 試験での投与開始から，適切な腎奏効，腎フレア，腎フレアの回復を判定した。

被験者は，腎フレアを呈する前に，まず，十分な腎奏効を達成している必要があった。3 年間の試験期間を通して，十分な腎奏効と判定された被験者の割合は，プラセボ群と比較して，ボク

ロスポリン群で高かった（ボクロスポリン群 87.1%，プラセボ群 73.0%）が，3 年間の試験期間中に腎フレアが認められた被験者の割合は，両群で同程度であった（ボクロスポリン群 23.8%，プラセボ群 26.0%）（資料番号 5.3.5.1-03，Table 27 参照）。

十分な腎奏効を達成し，腎フレアが認められなかった被験者は，良好な腎アウトカムが得られたとみなした。これらの基準を用いると，良好なアウトカム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（ボクロスポリン群 66.4%，プラセボ群 54.0%）（表 2.7.3.5.4-1 参照）。

表 2.7.3.5.4-1　　CEC の判定に基づく腎アウトカム（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

	Placebo (N = 100) n (%)	Voclosporin (N = 116) n (%)	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)	p-value
Overall				
Number of Subjects without Adequate Response or with Flares	46 (46.0)	39 (33.6)	0.56 (0.32, 0.99)	0.045
Number of Subjects with Adequate Response and without Flares	54 (54.0)	77 (66.4)		
Year 1 (Study Days 1-365)				
Number of Subjects without Adequate Response or with Flares	47 (47.0)	29 (25.0)	0.33 (0.18, 0.60)	<.001
Number of Subjects with Adequate Response and without Flares	53 (53.0)	87 (75.0)		
Year 2 (Study Days 366-730)				
Number of Subjects without Adequate Response or with Flares	40 (40.0)	30 (25.9)	0.49 (0.27, 0.88)	0.017
Number of Subjects with Adequate Response and without Flares	60 (60.0)	86 (74.1)		
Year 3 (Study Days 731 -->)				
Number of Subjects without Adequate Response or with Flares	33 (33.0)	27 (23.3)	0.58 (0.31, 1.07)	0.079
Number of Subjects with Adequate Response and without Flares	67 (67.0)	89 (76.7)		

Notes: An odds ratio < unity indicates benefit of voclosporin.
Good renal outcome is defined as with adequate response and without flare.
The model is analysing 'Without Response or With Flare' using a logistic regression with terms for treatment, baseline UPCR, biopsy class, MMF use at baseline and region.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.2.3.1.2＞

2.7.3.5.5　　UPCR のベースラインからの変化量

UPCR のベースラインからの変化量は，AURORA 1 試験のベースラインを用いて算出した。AURORA 2 試験への移行例において，投与開始 12 ヵ月後に認められた UPCR の改善は，被験者の投与継続により持続した（図 2.7.3.5.5-1 参照）。

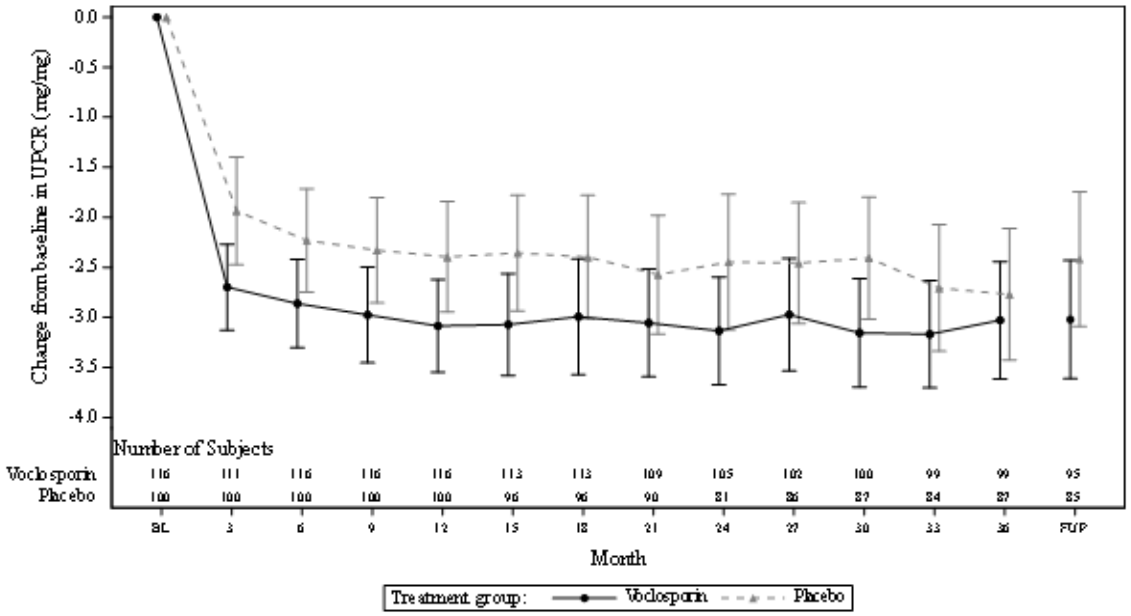


図 2.7.3.5.5-1　　Visit ごとの UPCR の AURORA 1 試験のベースラインからの平均変化量（mg/mg）（± 95% CI）（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 7＞

33 ヵ月時点までの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，UPCR の統計学的に有意なベースラインからの減少が認められた（表 2.7.3.5.5-1 参照）。

表 2.7.3.5.5-1　　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.

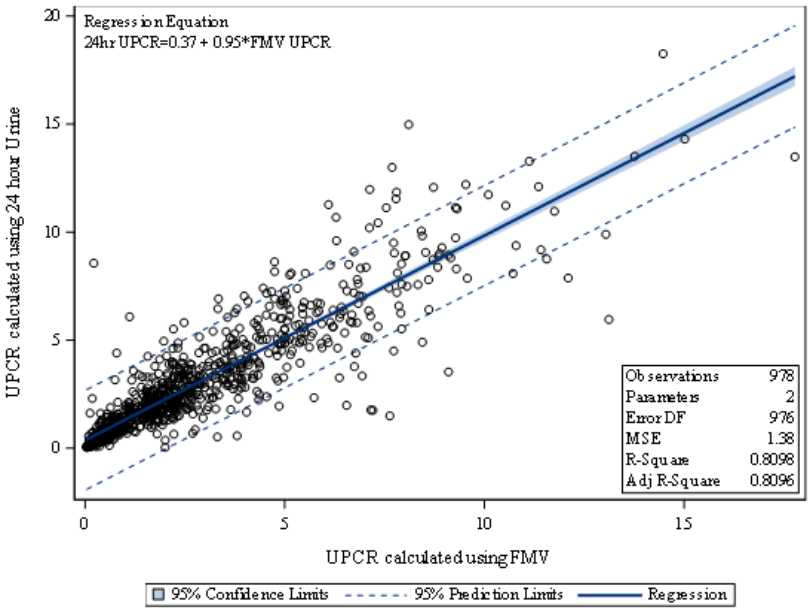
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 30＞

2.7.3.6　付録

2.7.3.6.1　採尿方法の相関性

AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験について，24 時間蓄尿と FMV を用いて算出した UPCR の相関関係を図 2.7.3.6.1-1 に示した。両試験ともに，2 つ採尿方法で算出した UPCR 値には明らかな相関関係が認められた。

AURORA 1 試験：



AURA-LV 試験：

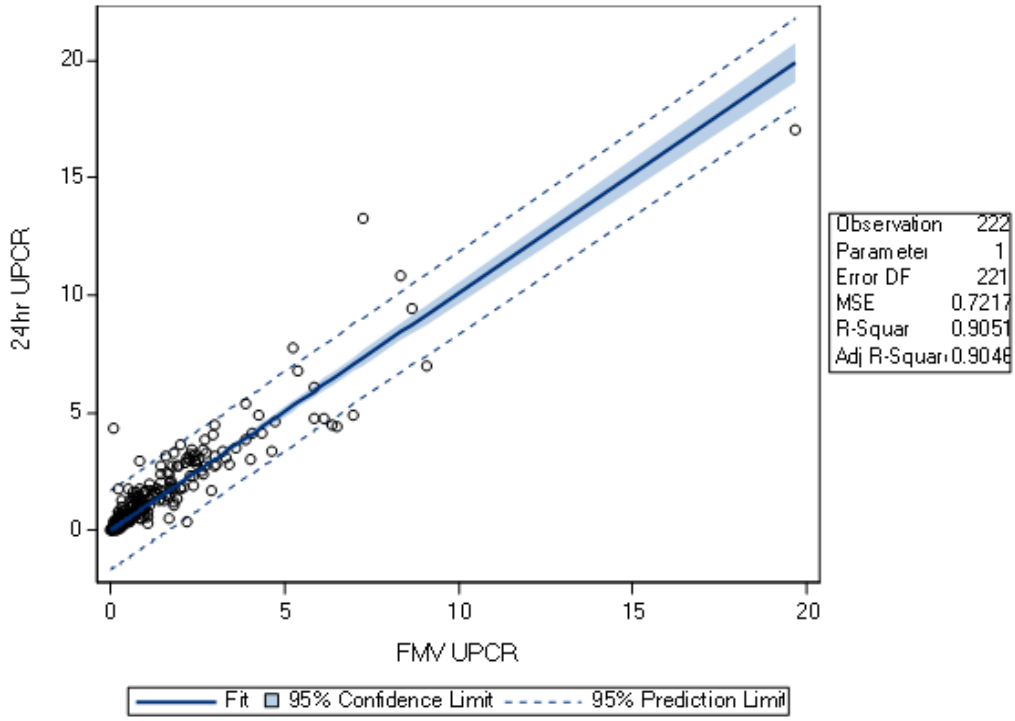


図 2.7.3.6.1-1　　24 時間蓄尿及び FMV を用いて算出した UPCR［AURORA 1 試験（安全性解析対象集団），AURA-LV 試験（安全性解析対象集団）］

2.7.3.6.2　日本の被験者別の評価

AURORA 1 試験に組入れられた日本の被験者集団 13 例（ボクロスポリン群 8 例，プラセボ群 5 例）の被験者ごとのデータを示す。AURORA 2 試験に移行した被験者（ボクロスポリン群 3 例，プラセボ群 3 例）については，AURORA 2 試験のデータを含めた。

2.7.3.6.2.1　ボクロスポリン群

AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験の日本の被験者集団での被験者概要を表 2.7.3.6.2-1（AURORA 1 試験完了例）及び表 2.7.3.6.2-2（AURORA 1 試験，試験中止例）に，visit 時ごとのボクロスポリンの投与量を表 2.7.3.6.2-3（AURORA 1 試験，試験完了例），表 2.7.3.6.2-4（AURORA 2 試験），及び表 2.7.3.6.2-5（AURORA 1 試験，試験中止例）に示した。また，UPCR の推移を図 2.7.3.6.2-1～図 2.7.3.6.2-8 に示した。

表 2.7.3.6.2-1　　被験者概要：日本（AURORA 1 試験，AURORA 2 試験，ボクロスポリン群，AURORA 1 試験完了例）

Completed Subject No. (Subject No.)	Age (years)	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Biopsy Class	UPCR at baseline (mg/mg)	eGFR at baseline (mL/min/1.73m^2)	Withdrawals from AURORA 1	Enrolled in to AURORA 2	Withdrawals from AURORA 2
1 ([redacted])	2[redacted]	Female	15[redacted]	5[redacted]	CLASS IV-G, A	3.895	87	N	Y	N
2 ([redacted])	2[redacted]	Female	16[redacted]	5[redacted]	CLASS IV-G, A	1.812	131	N	N	
3 ([redacted])	4[redacted]	Female	15[redacted]	7[redacted]	CLASS III, C	2.138	70	N	Y	N
4 ([redacted])	4[redacted]	Female	15[redacted]	5[redacted]	CLASS IV-G, A/C	1.517	101	N	Y	N
5 ([redacted])	4[redacted]	Female	15[redacted]	5[redacted]	CLASS V	4.056	123	N	N	

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.8.3，Listing 16.2.8.8，資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.1.1＞

表 2.7.3.6.2-2　　被験者概要：日本（AURORA 1 試験，ボクロスポリン群，AURORA 1 試験中止例）

Discontinued Subject No. (Subject No.)	Age (years)	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Biopsy Class	UPCR at baseline (mg/mg)	eGFR at baseline (mL/min/1.73m^2)	Withdrawals from AURORA 1
1 ([redacted])	4[redacted]	Female	16[redacted]	7[redacted]	CLASS V	6.294	115	Y
2 ([redacted])	5[redacted]	Male	17[redacted]	6[redacted]	CLASS IV-G, A, CLASS V	2.624	98	Y
3 ([redacted])	5[redacted]	Female	15[redacted]	4[redacted]	CLASS III, A/C	1.514	93	Y

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.8.3，Listing 16.2.8.8＞

表 2.7.3.6.2-3　　Visit 時ごとの投与量：日本（AURORA 1 試験，ボクロスポリン群，試験完了例）

Completed Subject No. (Subject No.)	Medication	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 30	Week 36	Week 42	Week 48	Week52
1 ([redacted])	Voclosporin	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID
2 ([redacted])	Voclosporin	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID
3 ([redacted])	Voclosporin	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID
4 ([redacted])	Voclosporin	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID
5 ([redacted])	Voclosporin	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	2 capsules BID	0 capsules	0 capsules	0 capsules	0 capsules	0 capsules	0 capsules

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.5.1.1＞

表 2.7.3.6.2-4　　Visit 時ごとの投与量：日本（AURORA 2 試験，ボクロスポリン群）

Completed Sunbject No. (Subject No.)	Medication	Month 15	Month 18	Month 21	Month 24	Month 27	Month 30	Month 33	Month 36
1 ([redacted])	Voclosporin	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID	2 capsules BID
3 ([redacted])	Voclosporin	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID
4 ([redacted])	Voclosporin	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.4.1＞

表 2.7.3.6.2-5　　Visit 時ごとの投与量：日本（AURORA 1 試験，ボクロスポリン群，試験中止例）

Completed Sunbject No. (Subject No.)	Medication	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Early Termination
1 ([redacted])	Voclosporin	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID		
2 ([redacted])	Voclosporin	3 capsules BID	3 capsules BID	0 capsules (Day 57)		0 capsules (Day 59)
3 ([redacted])	Voclosporin	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	0 capsules (Day 86)	0 capsules (Day 107)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.5.1.1＞

(1)　試験完了例 1（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，2[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class IV-G，A，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 3.895 mg/mg 及び 87 mL/min/1.73 m^2 であった。

ボクロスポリンは，Day 97 に減量したものの，52 週まで投与を続け，AURORA 1 試験を完了した。AURORA 1 試験完了後，AURORA 2 試験に移行し，36 ヵ月で AURORA 2 試験を完了した。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

ボクロスポリンを Day 1～97 まで 3 カプセル BID で投与した。Day 74 に発現した片頭痛の有害事象により，Day 97 に投与量を 2 カプセル BID に減量し，AURORA 1 試験の終了時まで投与を継続した。AURORA 2 試験では投与量を変更することなく，試験終了時まで 2 カプセル BID を投与した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-6 に示した。

表 2.7.3.6.2-6　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 1)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 3)	[redacted]20[redacted] (Day 14)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 15)	[redacted]20[redacted] (Day 28)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 29)	[redacted]20[redacted] (Day 42)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 43)	[redacted]20[redacted] (Day 56)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 57)	[redacted]20[redacted] (Day 84)	5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 85)	[redacted]20[redacted] (Day 97)	2.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 98)	[redacted]20[redacted] (Day 112)	5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 113)	[redacted]20[redacted] (Day 365/End of AURORA 1)	2.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 366)	Ongoing at end of AURORA 2	2.5/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 173)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 174)	[redacted]20[redacted] (Day 174)	1/g	Daily	
	[redacted]20[redacted] (Day 175)	[redacted]20[redacted] (Day 196)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 197)	[redacted]20[redacted] (Day 365/End of AURORA 1)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 366)	Ongoing at end of AURORA 2	1/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2＞

(c)　UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 3.895 mg/mg で，12 週時点に 0.841 mg/mg に減少し，その後も軽微な減少傾向を継続し，36 ヵ月では 0.087 mg/mg であった。

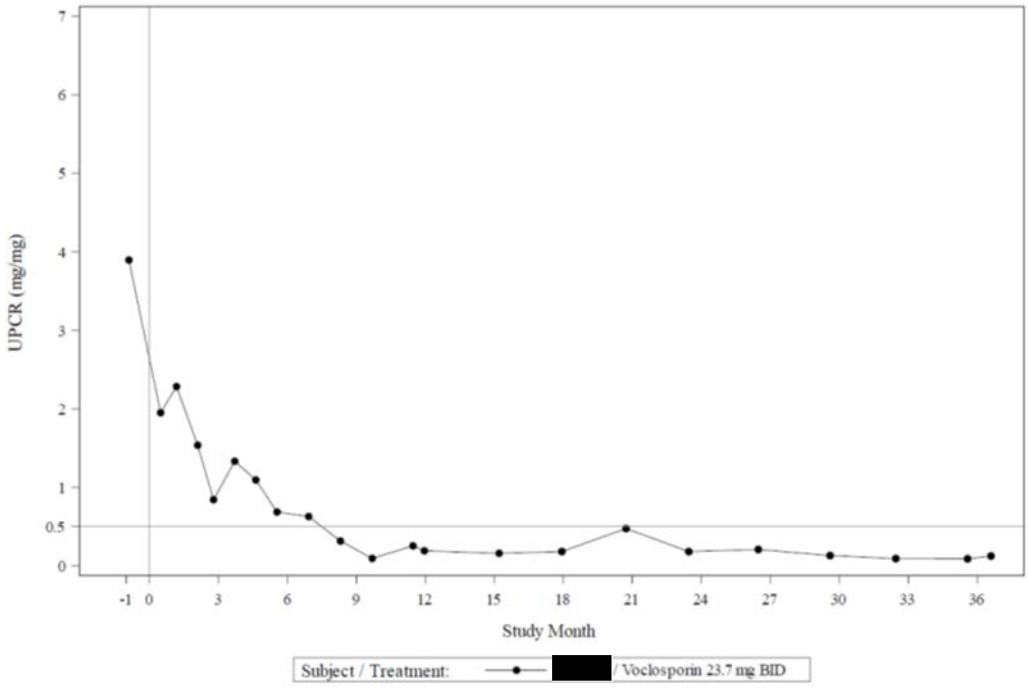


図 2.7.3.6.2-1　　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

AURORA 1 試験

- 52 週時点の腎奏効：達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：達成（253 日間）
- 24 週時点の腎奏効：未達成
- 24 週時点の腎部分奏効：達成
- 52 週時点の腎部分奏効：達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（64 日間）

AURORA 2 試験

- プログラム腎奏効：12 ヵ月以降 36 ヵ月まで達成を持続
- 腎部分奏効：24 週以降 36 ヵ月まで達成を持続
- CEC 判定による腎フレア：1～3 年時点で腎フレアなし

(2)　試験完了例 2（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，2[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class IV-G，A，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 1.812 mg/mg 及び 131 mL/min/1.73 m^2 であった。

ボクロスポリンは，投与量の変更なく，52 週時点まで投与を続け，AURORA 1 試験を完了した。AURORA 1 試験完了後，AURORA 2 試験には移行しなかった。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

ボクロスポリンを 3 カプセル BID で投与し，AURORA 1 試験の終了時まで投与を継続した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-7 に示した。

表 2.7.3.6.2-7　　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20 (Day 1)	[redacted]20 (Day 1)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20 (Day 2)	[redacted]20 (Day 2)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20 (Day 3)	[redacted]20 (Day 14)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20 (Day 15)	[redacted]20 (Day 28)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20 (Day 29)	[redacted]20 (Day 42)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20 (Day 43)	[redacted]20 (Day 56)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20 (Day 57)	[redacted]20 (Day 112)	5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20 (Day 113)	[redacted]20 (Day 392)	2.5/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20 (Day 1)	[redacted]20 (Day 1)	0.5/g	Daily	
	[redacted]20 (Day 2)	[redacted]20 (Day 10)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20 (Day 11)	[redacted]20 (Day 168)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20 (Day 169)	Ongoing at end of AURORA 1	1/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.5.2，Listing 16.2.5.3＞

(c)　UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 1.812 mg/mg で 12 週時点に 0.062 mg/mg に減少し，その後 52 週時点まで同程度の値で推移した。

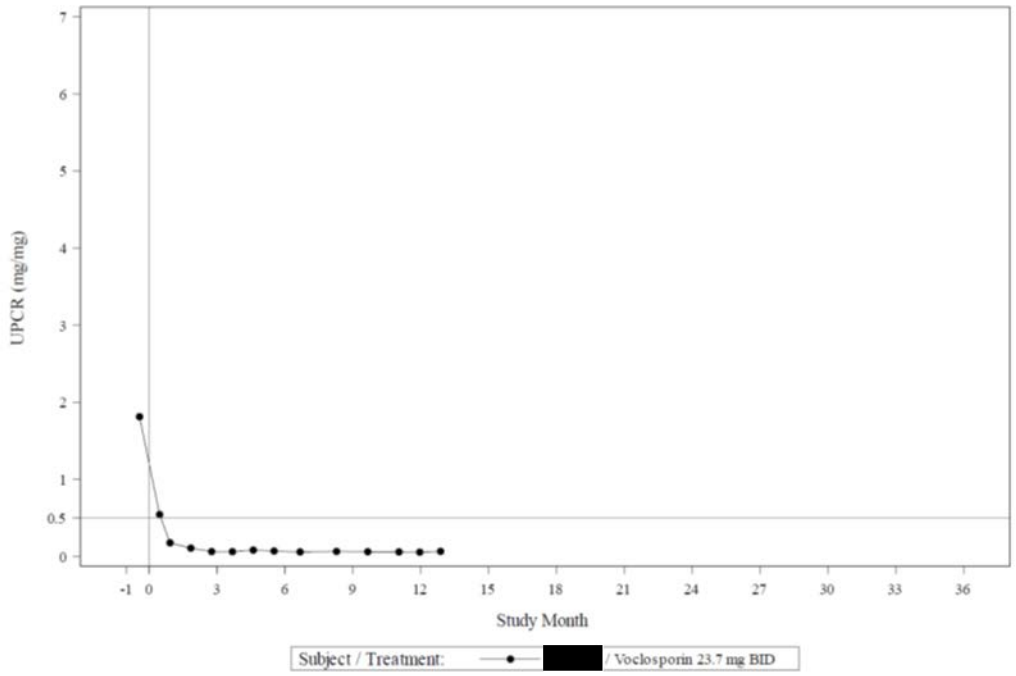


図 2.7.3.6.2-2　　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

- 52 週時点での腎奏効：達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：達成（28 日間）
- 24 週時点の腎奏効：達成
- 24 週時点の腎部分奏効：達成
- 52 週時点の腎部分奏効：達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（14 日間）

(3)　試験完了例 3（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，4[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class III，C，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 2.138 mg/mg 及び 70 mL/min/1.73 m^2 であった。

ボクロスポリンは，投与量の変更なく，52 週時点まで投与を続け，AURORA 1 試験を完了した。AURORA 1 試験完了後，AURORA 2 試験に移行し，36 ヵ月で AURORA 2 試験を完了した。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

ボクロスポリンを 3 カプセル BID で投与し，AURORA 1 試験の終了時まで投与を継続し

た。AURORA 2 試験でも投与量を変更せず，試験開始時から終了時まで 3 カプセル BID を投与した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-8 に示した。

表 2.7.3.6.2-8　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 1)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 3)	[redacted]20[redacted] (Day 14)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 15)	[redacted]20[redacted] (Day 28)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 29)	[redacted]20[redacted] (Day 41)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 42)	[redacted]20[redacted] (Day 56)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 57)	[redacted]20[redacted] (Day 112)	5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 113)	[redacted]20[redacted] (Day 364/End of AURORA 1)	2.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 365)	Ongoing at end of AURORA 2	2.5/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 5)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 6)	[redacted]20[redacted] (Day 364/End of AURORA 1)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 365)	Ongoing at end of AURORA 2	1/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2＞

(c)　UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 2.138 mg/mg であり，2 週時点で 1.013 mg/mg に減少したものの，その後 0.872（36 週時点）～4.071（30 ヵ月時点）mg/mg の範囲で増減を繰り返して推移した。

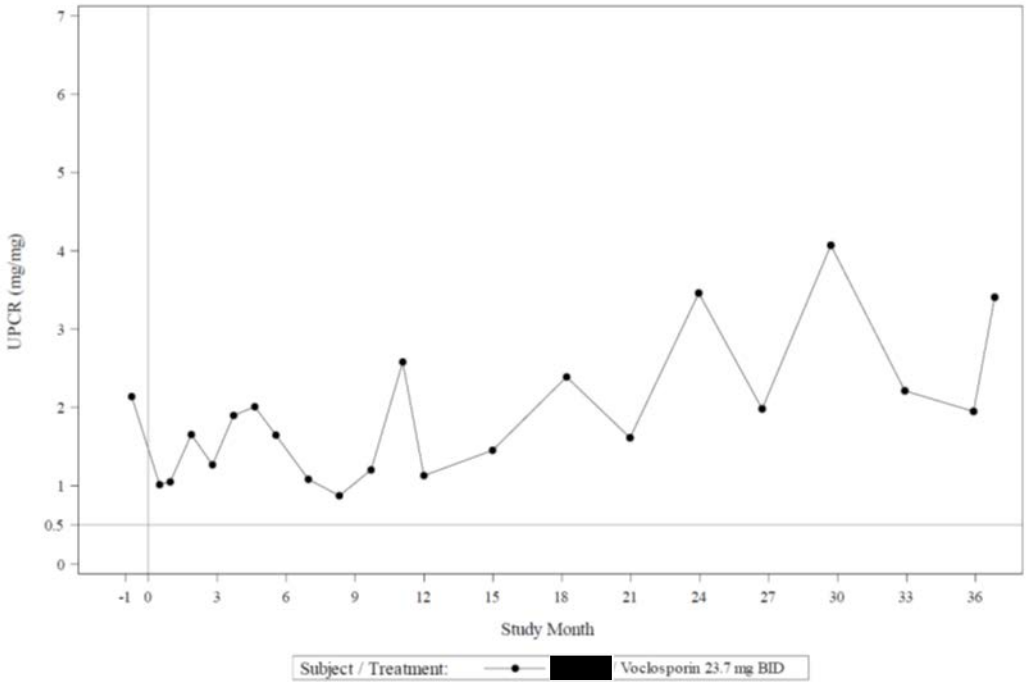


図 2.7.3.6.2-3　　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

AURORA 1 試験

- 52 週時点での腎奏効：未達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：未達成（365 日間）
- 24 週時点の腎奏効：未達成
- 24 週時点の腎部分奏効：未達成
- 52 週時点の腎部分奏効：未達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（15 日間）

AURORA 2 試験

- プログラム腎奏効：36 ヵ月まで全評価時点で未達成
- 腎部分奏効：36 ヵ月まで全評価時点で未達成
- CEC 判定による腎フレア：腎奏効未達のため，評価なし

(4)　試験完了例 4（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，4[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class IV-G，A/C，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 1.517 mg/mg 及び 101 mL/min/1.73 m^2 であった。

ボクロスポリンは，投与量の変更なく，52 週時点まで投与を続け，AURORA 1 試験を完了した。AURORA 1 試験完了後，AURORA 2 試験に移行し，36 ヵ月で AURORA 2 試験を完了した。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

ボクロスポリンを 3 カプセル BID で投与し，AURORA 1 試験の終了時まで投与を継続した。AURORA 2 試験でも投与量を変更せず，試験開始時から終了時まで 3 カプセル BID を投与した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-9 に示した。

表 2.7.3.6.2-9　　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 1)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 3)	[redacted]20[redacted] (Day 15)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 16)	[redacted]20[redacted] (Day 29)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 30)	[redacted]20[redacted] (Day 43)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 44)	[redacted]20[redacted] (Day 57)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 58)	[redacted]20[redacted] (Day 113)	5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 114)	[redacted]20[redacted] (Day 373/End of AURORA 1)	2.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 374)	Ongoing at end of AURORA 2	2.5/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 117)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 117)	[redacted]20[redacted] (Day 146)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 146)	[redacted]20[redacted] (Day 173)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 174)	[redacted]20[redacted] (Day 257)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 257)	[redacted]20[redacted] (Day 271)	0/g		
	[redacted]20[redacted] (Day 271)	[redacted]20[redacted] (Day 341)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 341)	[redacted]20[redacted] (Day 355)	0/g		
	[redacted]20[redacted] (Day 355)	[redacted]20[redacted] (Day 366)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 366)	[redacted]20[redacted] (Day 373)	0/g		
	[redacted]20[redacted] (Day 373)	[redacted]20[redacted] (Day 373/End of AURORA 1)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 374)	Ongoing at end of AURORA 2	0.5/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2＞

(c)　UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 1.517 mg/mg であり，4 週時点で 2.246 mg/mg に増加後，24 週時点で 0.083 mg/mg まで減少し，その後 AURORA 2 試験終了時点（37 ヵ月時点）まで同程度の

値で推移した。

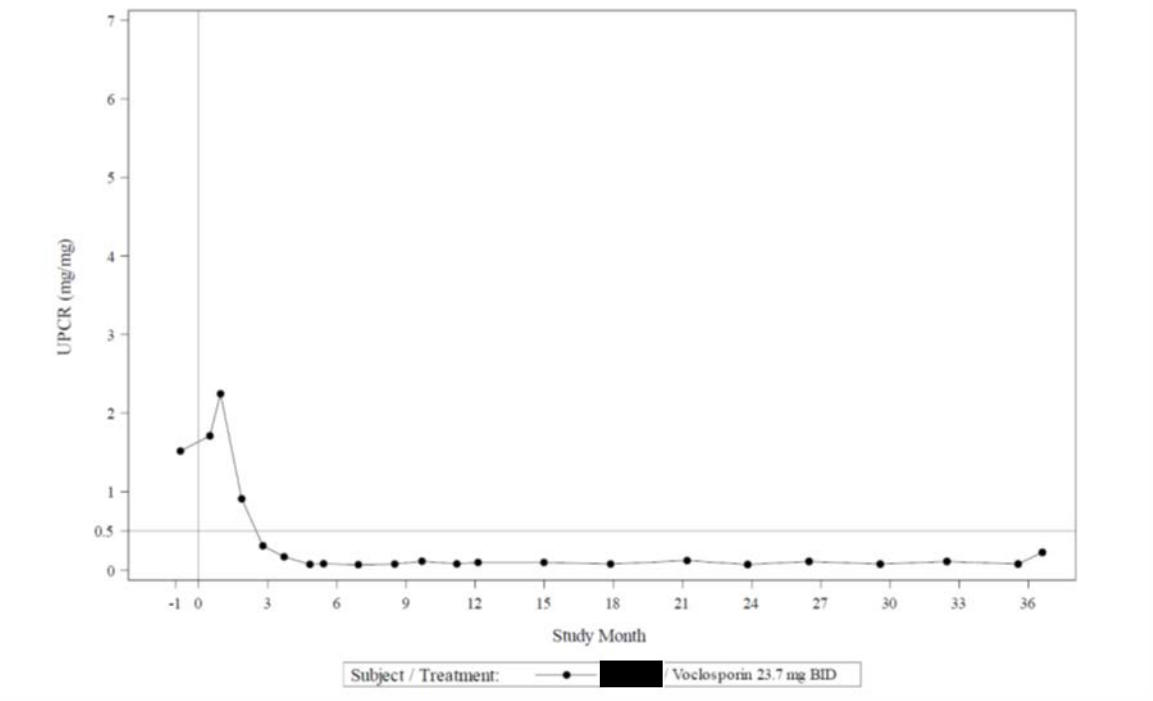


図 2.7.3.6.2-4　　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

AURORA 1 試験

- 52 週時点での腎奏効：達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：達成（85 日間）
- 24 週時点の腎奏効：達成
- 24 週時点の腎部分奏効：達成
- 52 週時点の腎部分奏効：達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（85 日間）

AURORA 2 試験

- プログラム腎奏効：24 週以降 36 ヵ月まで達成を持続
- 腎部分奏効：24 週以降 36 ヵ月まで達成を持続
- CEC 判定による腎フレア：1～3 年時点で腎フレアなし

(5)　試験完了例５（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，4[redacted]歳女性，LN の腎組織分類は Class V，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 4.056 mg/mg 及び 123 mL/min/1.73 m^2 であった。

ボクロスポリンは，Day 130 に減量し，Day 154 に治験薬の投与を中止した。治験薬中止後も，試験は 52 週までは継続し，AURORA 1 試験を完了した。AURORA 1 試験完了後，AURORA 2 試験には移行しなかった。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

ボクロスポリンを Day 1～130 まで 3 カプセル BID で投与した。eGFR の減少により，Day 130 に投与量を 2 カプセル BID に減量した。その後，Day 154 に治験薬の投与を中止した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-10 に示した。

表 2.7.3.6.2-10　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day -7)	[redacted]20[redacted] (Day -7)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day -6)	[redacted]20[redacted] (Day -6)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 16)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 17)	[redacted]20[redacted] (Day 29)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 30)	[redacted]20[redacted] (Day 43)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 44)	[redacted]20[redacted] (Day 57)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 58)	[redacted]20[redacted] (Day 68)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 69)	[redacted]20[redacted] (Day 69)	0/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 338)	[redacted]20[redacted] (Day 394)	12.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 395)	Ongoing	10/mg	Daily	Oral
Prednisone	[redacted]20[redacted] (Day 70)	[redacted]20[redacted] (Day 337)	15/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 14)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 15)	[redacted]20[redacted] (Day 57)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 58)	[redacted]20[redacted] (Day 130)	1.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 130)	Ongoing	1/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.5.2，Listing 16.2.5.3＞

(c)　UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 4.056 mg/mg であり，2 週時点で 1.778 mg/mg に減少したものの，4 及び 8 週時点で 4.617 及び 4.657 mg/mg に増加した。その後徐々に減少し，52 週時点では 0.789 mg/mg であった。

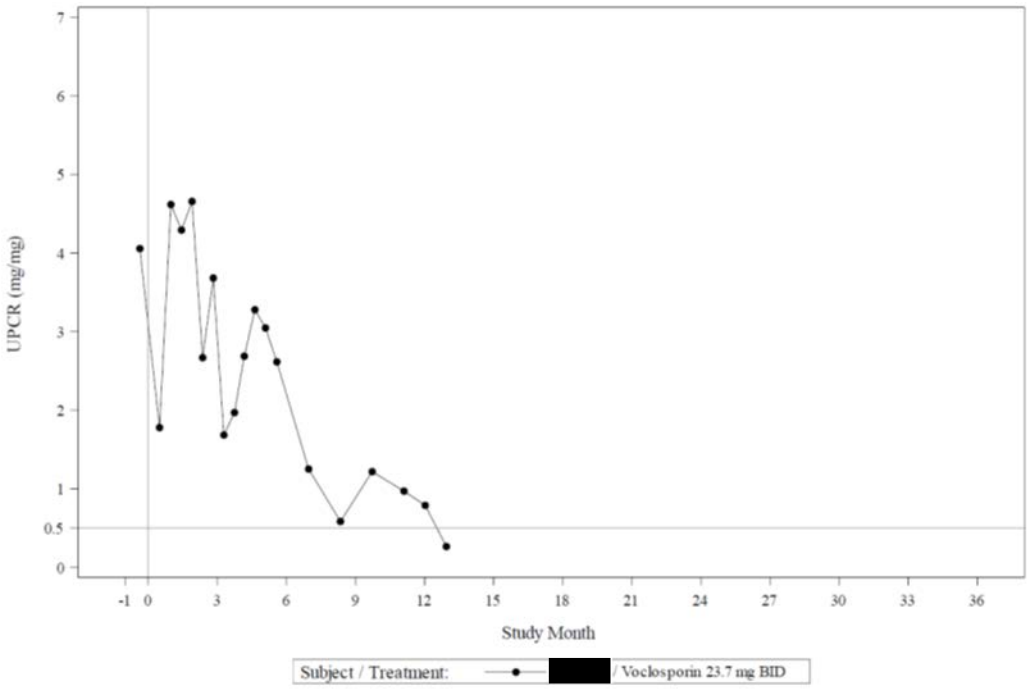


図 2.7.3.6.2-5　　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

- 52 週時点での腎奏効：未達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：未達成（366 日間）
- 24 週時点の腎奏効：未達成
- 24 週時点の腎部分奏効：未達成
- 52 週時点の腎部分奏効：達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（15 日間）

(6)　試験中止例 1（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，4[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class V，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 6.294 mg/mg 及び 115 mL/min/1.73 m^2 であった。

ボクロスポリンは，Day 30 以降に服薬不遵守が認められ，Day 203 に追跡不能により試験を中止した。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

ボクロスポリンを Visit 6（Week 8）まで 3 カプセル BID で処方されたが，Visit 5（Day 30）処方分の服薬率は 50%であり，Visit 6（Day 57）処方分は未服薬であった。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-11 に示した。

表 2.7.3.6.2-11　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 1)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 3)	[redacted]20[redacted] (Day 13)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 14)	[redacted]20[redacted] (Day 30)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 31)	[redacted]20[redacted] (Day 41)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 42)	[redacted]20[redacted] (Day 57)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 58)	-	5/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 7)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 8)		1/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.5.2，Listing 16.2.5.3＞

(c)　UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 6.294 mg/mg であり，2 週時点で 3.329 mg/mg に減少し，その後 8 週時点まで同程度の値で推移した。

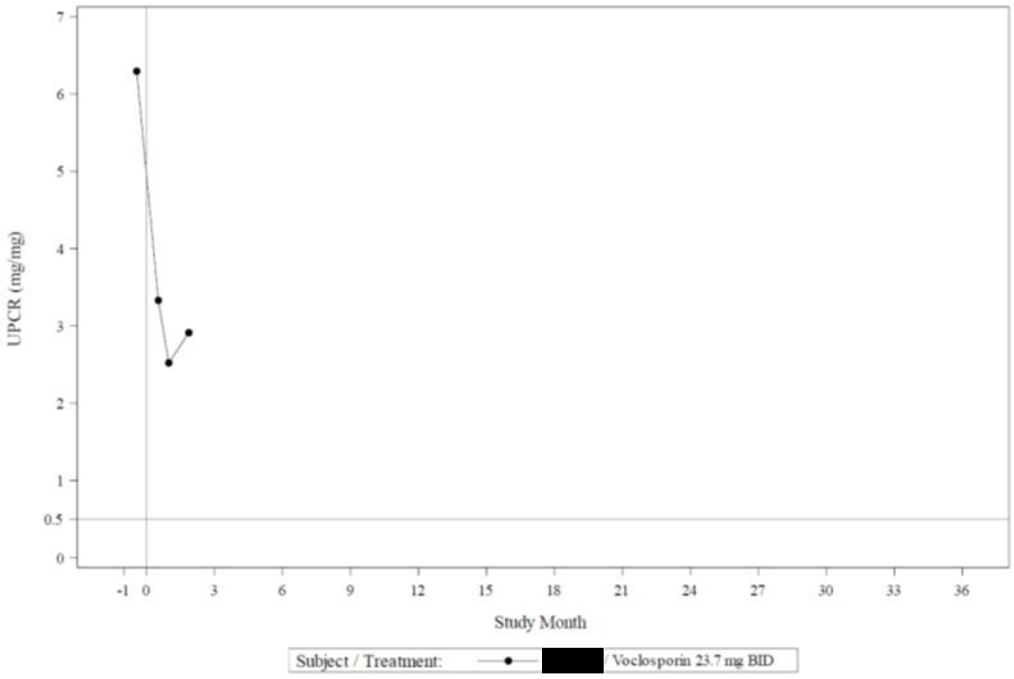


図 2.7.3.6.2-6　　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

- 52 週時点での腎奏効：未達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：未達成（57 日間）
- 24 週時点の腎奏効：未達成
- 24 週時点の腎部分奏効：未達成
- 52 週時点の腎部分奏効：未達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（30 日間）

(7)　試験中止例 2（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，5[redacted] 歳男性，LN の腎組織分類は Class IV-G，A，Class V，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 2.624 mg/mg 及び 98 mL/min/1.73 m^2 であった。

ボクロスポリンは，Visit 4（Day 15）以降に服薬不遵守が認められた。Day 29 に発現した腎機能障害の有害事象により，治験薬の投与を中断したものの，同じく Day 29 に発現した神経精神ループスの有害事象が継続したため，治験薬の投与を中止した。その後，被験者による同意撤回により Day 63 に試験を中止した。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

ボクロスポリンを Visit 5（Day 29）まで 3 カプセル BID が処方されたが，Day 29 に発現した腎機能障害及び神経精神ループスの有害事象により，治験薬の投与を中断・中止した。Visit 4（Day 15）及び Visit 5（Day 29）で治験薬の処方は行われたものの，未服薬であった。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-12 に示した。

表 2.7.3.6.2-12　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 1)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 3)	[redacted]20[redacted] (Day 15)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 16)	[redacted]20[redacted] (Day 29)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 30)	[redacted]20[redacted] (Day 43)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 44)	Ongoing at end of AURORA 1	10/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 59)	1/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.5.2，Listing 16.2.5.3＞

(c)　UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 2.624 mg/mg で 4 週時点に 0.237 mg/mg に減少し，その後，試験中止時（検査日：Day 59）まで同程度の値で推移した。

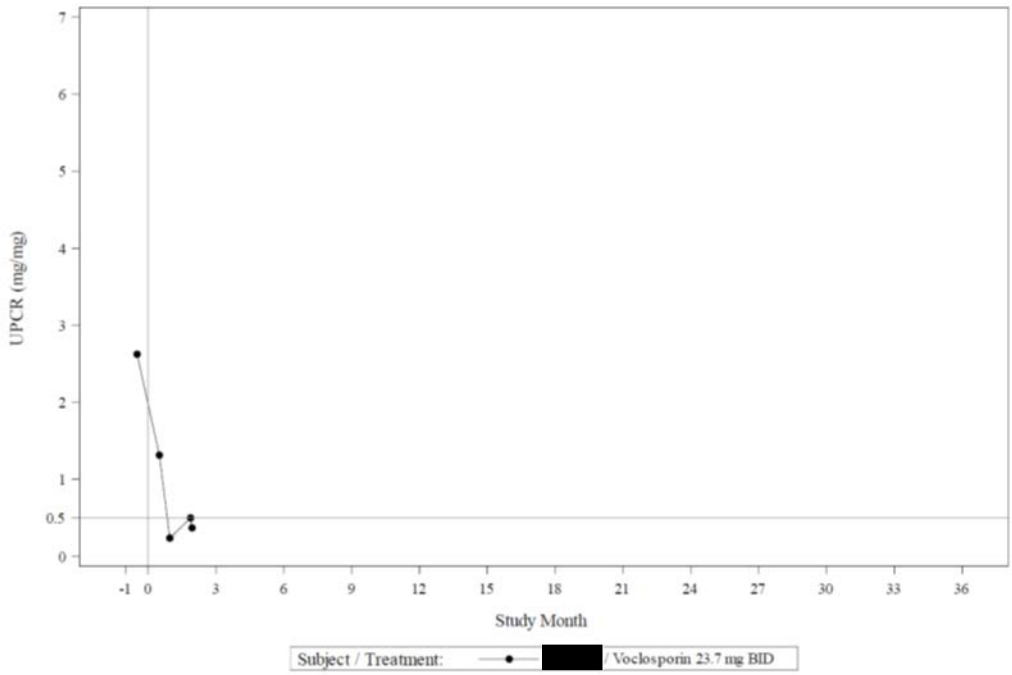


図 2.7.3.6.2-7　　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

- 52 週時点での腎奏効：未達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：達成（29 日間）
- 24 週時点の腎奏効：未達成
- 24 週時点の腎部分奏効：未達成
- 52 週時点の腎部分奏効：未達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（29 日間）

(8)　試験中止例 3（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，5[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class III，A/C，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 1.514 mg/mg 及び 93 mL/min/1.73 m^2 であった。

ボクロスポリンは，Visit 5（Day 29）以降に服薬不遵守が認められた。Day 47 に発現した肺膿瘍の有害事象により，Day 58 に治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止後も，試験は継続し，Day 107 に同意撤回により試験を中止した。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

被験者は，ボクロスポリンを Visit 6（Day 57）まで 3 カプセル BID が処方されたが，Visit 5

（Day 29）処方分の服薬率は 25%であり，Visit 6（Day 57）処方分は未服薬であった。Day 47 に発現した肺膿瘍の有害事象により，Day 58 に治験薬の投与を中止した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-13 に示した。

表 2.7.3.6.2-13　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day -24)	[redacted]20[redacted] (Day -24)	0.25/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day -23)	[redacted]20[redacted] (Day -23)	0.25/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 14)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 15)	[redacted]20[redacted] (Day 28)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 29)	[redacted]20[redacted] (Day 56)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 57)	[redacted]20[redacted] (Day 58)	5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 59)	[redacted]20[redacted] (Day 67)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 68)	Ongoing at end of AURORA 1	15/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 58)	1/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.5.2，Listing 16.2.5.3＞

(c)　UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 1.514 mg/mg であり，その後，試験中止時（検査日：Day 107）まで 0.607（試験中止時検査）～1.514（4 週時点）mg/mg の範囲で推移した。

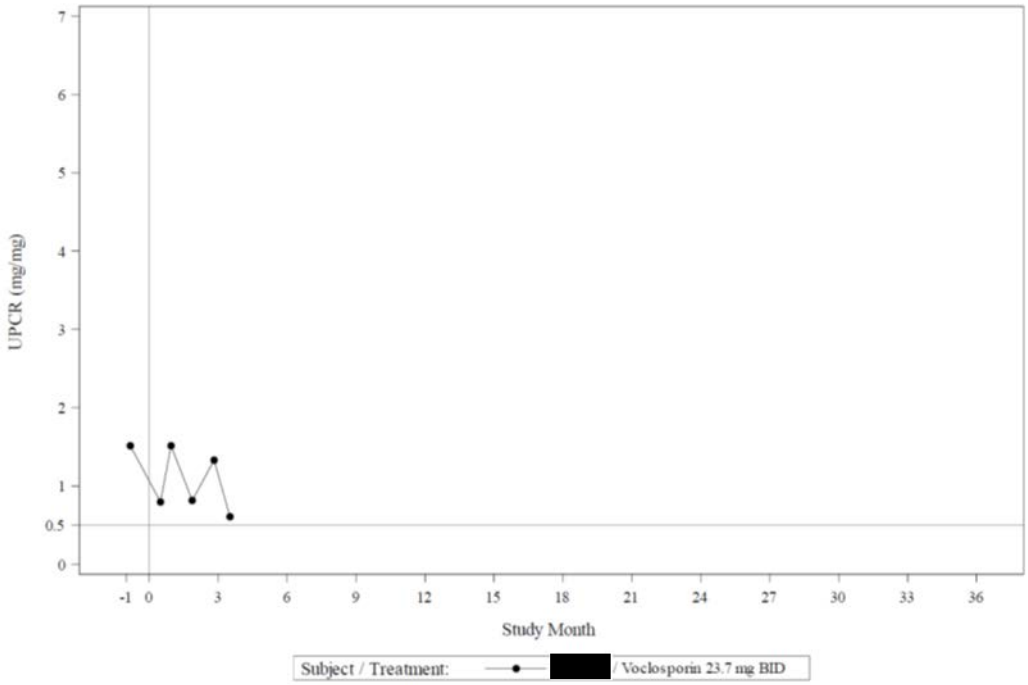


図 2.7.3.6.2-8　　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

- 52 週時点での腎奏効：未達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：未達成（107 日間）
- 24 週時点の腎奏効：未達成
- 24 週時点の腎部分奏効：未達成
- 52 週時点の腎部分奏効：未達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（107 日間）

2.7.3.6.2.2　プラセボ群

AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験の日本の被験者集団での被験者概要を表 2.7.3.6.2-14 に，visit 時ごとのプラセボの投与量を表 2.7.3.6.2-15（AURORA 1 試験）及び表 2.7.3.6.2-16（AURORA 2 試験）に示した。また，UPCR の推移を図 2.7.3.6.2-9～図 2.7.3.6.2-13 に示した。

表 2.7.3.6.2-14　　被験者概要：日本（AURORA 1 試験，AURORA 2 試験，プラセボ群）

Completed Subject No. (Subject No.)	Age (years)	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Biopsy Class	UPCR at baseline (mg/mg)	eGFR at baseline (mL/min/1.73m^2)	Withdrawals from AURORA 1	Enrolled in to AURORA 2	Withdrawals from AURORA 2
1 ([redacted])	4[redacted]	Female	16[redacted]	7[redacted]	CLASS V	2.280	109	N	Y	N
2 ([redacted])	5[redacted]	Female	15[redacted]	6[redacted]	CLASS IV-G, C, CLASS V	2.974	89	N	Y	N
3 ([redacted])	2[redacted]	Female	15[redacted]	4[redacted]	CLASS V	3.717	136	N	N	
4 ([redacted])	2[redacted]	Female	15[redacted]	4[redacted]	CLASS III, A/C	3.533	120	N	Y	N
5 ([redacted])	2[redacted]	Female	15[redacted]	6[redacted]	CLASS III, A/C, CLASS V	2.292	127	N	N	

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.1.1，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.8.3，Listing 16.2.8.8，資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.1.1＞

表 2.7.3.6.2-15　　Visit 時ごとの投与量：日本（AURORA 1 試験，プラセボ群）

Completed Subject No. (Subject No.)	Medication	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 30	Week 36	Week 42	Week 48	Week 52
1 ([redacted])	Placebo	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID
2 ([redacted])	Placebo	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID
3 ([redacted])	Placebo	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID
4 ([redacted])	Placebo	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID
5 ([redacted])	Placebo	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	0 capsules	0 capsules	0 capsules	0 capsules	0 capsules	0 capsules

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.5.1.1＞

表 2.7.3.6.2-16　　Visit 時ごとの投与量：日本（AURORA 2 試験，プラセボ群）

Completed Sunbject No. (Subject No.)	Medication	Month 15	Month 18	Month 21	Month 24	Month 27	Month 30	Month 33	Month 36
1 ([redacted])	Placebo	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	0 capsules	0 capsules
2 ([redacted])	Placebo	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID
4 ([redacted])	Placebo	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID	3 capsules BID

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.4.1＞

(1)　試験完了例 1（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，4[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class V，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 2.280 mg/mg 及び 109 mL/min/1.73 m^2 であった。

プラセボは，投与量の変更なく，52 週時点まで投与を続け，AURORA 1 試験を完了した。AURORA 1 試験完了後，AURORA 2 試験に移行し，投与量の変更なく Day 907 まで投与を続けたが，Day 870 に発現した副鼻腔気管支炎の有害事象により治験薬の投与を中止した。投与中止後も試験を継続し，36 ヵ月で AURORA 2 試験を完了した。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

プラセボを 3 カプセル BID で投与し，Day 907 まで投与を続けたが，Day 870 に発現した副鼻腔気管支炎の有害事象により治験薬の投与を中止した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-17 に示した。

表 2.7.3.6.2-17　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 1)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 3)	[redacted]20[redacted] (Day 15)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 16)	[redacted]20[redacted] (Day 29)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 30)	[redacted]20[redacted] (Day 43)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 44)	[redacted]20[redacted] (Day 57)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 58)	[redacted]20[redacted] (Day 169)	7.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 170)	[redacted]20[redacted] (Day 253)	6/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 254)	[redacted]20[redacted] (Day 365)	5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 366)	[redacted]20[redacted] (Day 456)	4/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 457)	[redacted]20[redacted] (Day 540)	3/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 541)	Ongoing at end of AURORA 2	2.5/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 7)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 8)	[redacted]20[redacted] (Day 365/End of AURORA 1)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 366)	Ongoing at end of AURORA 2	1/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2＞

(c)　UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 2.280 mg/mg であり，2 週時点で 1.646 mg/mg に減少し，その後 52 週時点まで緩やかに減少した。

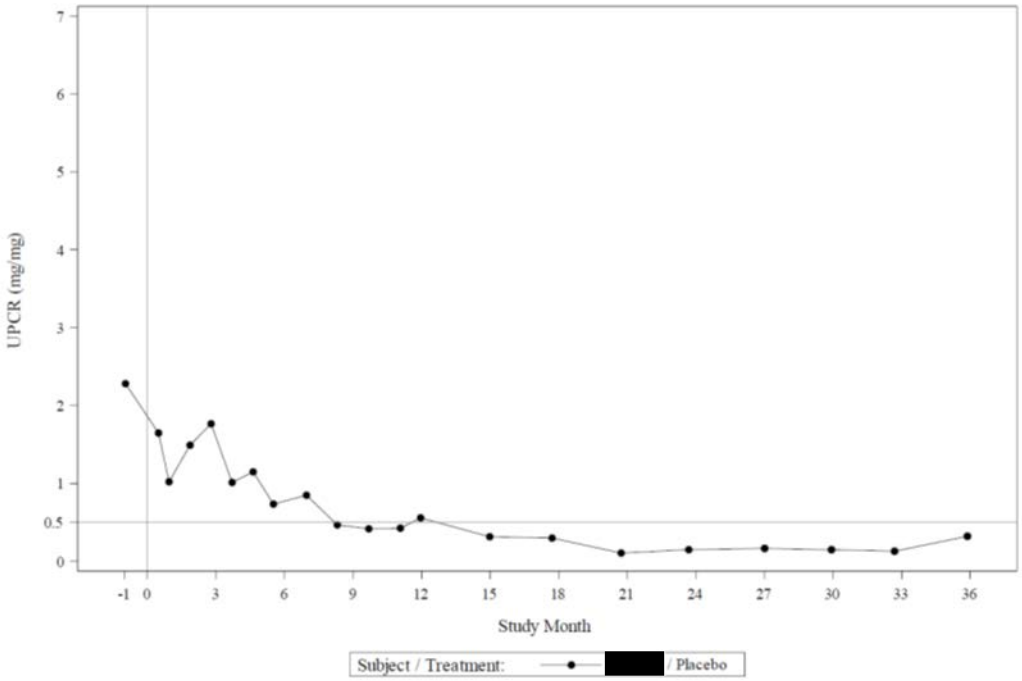


図 2.7.3.6.2-9　　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

AURORA 1 試験

- 52 週時点での腎奏効：未達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：達成（253 日間）
- 24 週時点の腎奏効：未達成
- 24 週時点の腎部分奏効：達成
- 52 週時点の腎部分奏効：達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（29 日間）

AURORA 2 試験

- プログラム腎奏効：18 ヵ月以降 36 ヵ月まで達成を持続
- 腎部分奏効：24 週以降 36 ヵ月まで達成を持続
- CEC 判定による腎フレア：1～3 年時点で腎フレアなし

(2)　試験完了例 2（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，5[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class IV-G，C，Class V，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 2.974 mg/mg 及び 89 mL/min/1.73 m^2 であった。

プラセボは，Day 364 及び Day 367～377 に治験薬の投与を中断したものの，試験を継続し，AURORA 1 試験を完了した。AURORA 1 試験完了後，治験薬の投与中断のまま AURORA 2 試験に移行し，Day 378 に投与を再開した。Day 378 及び Day 389 に段階的に増量して治験薬の投与を継続し，36 ヵ月で AURORA 2 試験を完了した。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

プラセボを Day 1～363 まで 3 カプセル BID で投与し，Day 364 に発現した脱水の有害事象に伴い，Day 364 に治験薬の投与を中断した。治験薬の投与は中断当日（Day 364）に 3 カプセル BID で再開した。Day 367～377 に eGFR の減少により，再び治験薬の投与を中断した。その後，Day 378 に治験薬の投与を 2 カプセル BID で再開し，Day 389 に eGFR の回復により 3 カプセル BID に増量し，試験終了時まで投与を継続した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-18 に示した。

表 2.7.3.6.2-18　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 1)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 3)	[redacted]20[redacted] (Day 14)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 15)	[redacted]20[redacted] (Day 28)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 29)	[redacted]20[redacted] (Day 210)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 211)	[redacted]20[redacted] (Day 294)	12.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 295)	[redacted]20[redacted] (Day 336)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 337)	[redacted]20[redacted] (Day 363/End of AURORA 1)	7.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 364)	[redacted]20[redacted] (Day 462)	7.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 463)	Ongoing at end of AURORA 2	5/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 363/End of AURORA 1)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 364)	Ongoing at end of AURORA 2	1/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2＞

(c) UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 2.974 mg/mg であり，52 週時点まで 1.868（48 週時点）～5.410（12 週時点）mg/mg の範囲で増減を繰り返した。

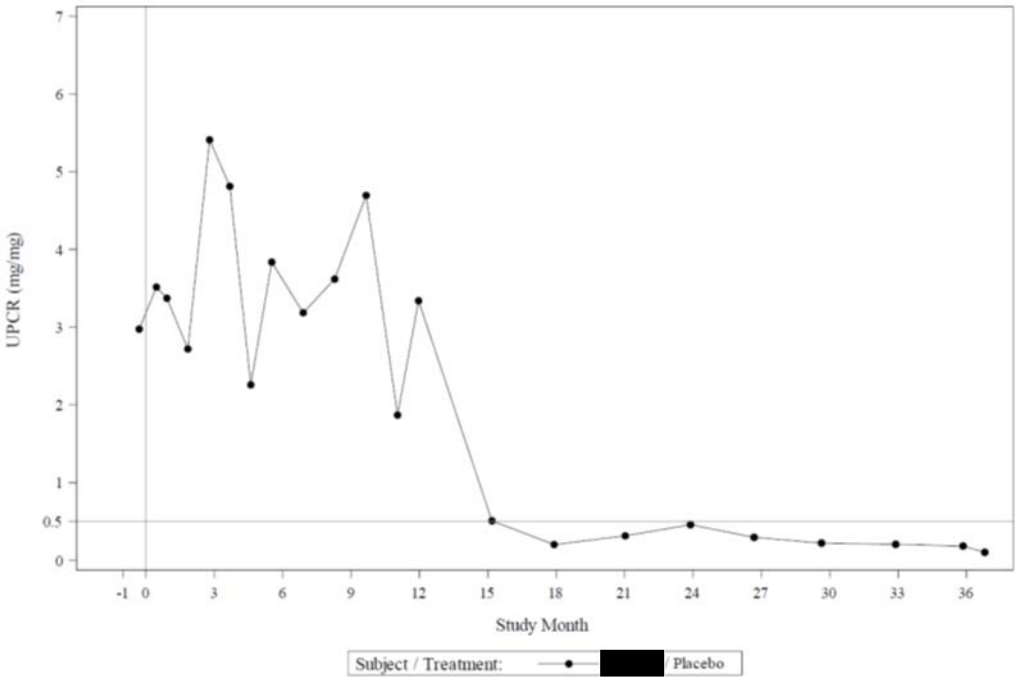


図 2.7.3.6.2-10　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d) 有効性評価項目

AURORA 1 試験

- 52 週時点での腎奏効：未達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：未達成（364 日間）
- 24 週時点の腎奏効：未達成
- 24 週時点の腎部分奏効：未達成
- 52 週時点の腎部分奏効：未達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：未達成（364 日間）

AURORA 2 試験

- プログラム腎奏効：18 ヵ月以降 36 ヵ月まで達成を持続
- 腎部分奏効：18 ヵ月以降 36 ヵ月まで達成を持続
- CEC 判定による腎フレア：2～3 年時点で腎フレアなし（1 年時点は腎奏効未達のため，評価なし）

(3) 試験完了例 3（被験者番号：[redacted]）

(a) 被験者概要

被験者は，2[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class V，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 3.717 mg/mg 及び 136 mL/min/1.73 m^2 であった。

プラセボは，投与量の変更なく，52 週時点まで投与を続け，AURORA 1 試験を完了した。AURORA 1 試験完了後，AURORA 2 試験には移行しなかった。

(b) 投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

被験者は，プラセボを 3 カプセル BID で投与し，試験終了時まで投与を継続した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-19 に示した。

表 2.7.3.6.2-19　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 1)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 3)	[redacted]20[redacted] (Day 14)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 15)	[redacted]20[redacted] (Day 28)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 29)	[redacted]20[redacted] (Day 42)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 43)	[redacted]20[redacted] (Day 57)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 58)	[redacted]20[redacted] (Day 112)	5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 113)	Ongoing at end of AURORA 1	2.5/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	Ongoing at end of AURORA 1	1/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.5.2，Listing 16.2.5.3＞

(c) UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 3.717 mg/mg であり，4 週時点で 1.080 mg/mg に減少し，その後，52 週時点まで 0.236（42 週時点）～3.163（12 週時点）mg/mg の範囲で増減を繰り返した。

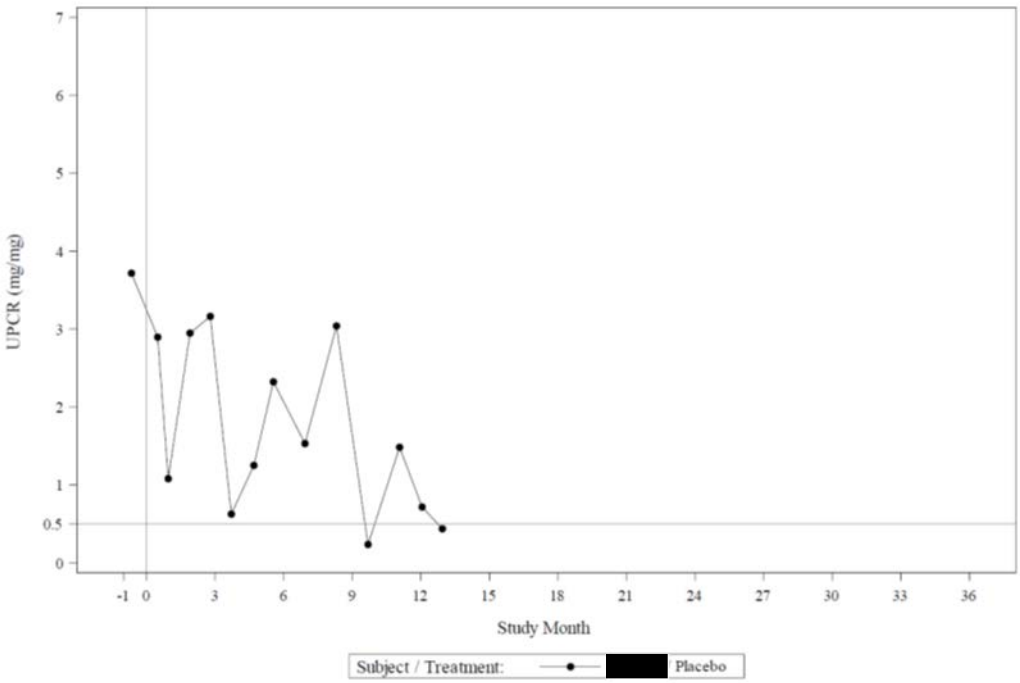


図 2.7.3.6.2-11　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

- 52 週時点での腎奏効：未達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：達成（295 日間）
- 24 週時点の腎奏効：未達成
- 24 週時点の腎部分奏効：未達成
- 52 週時点の腎部分奏効：達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（29 日間）

(4)　試験完了例 4（被験者番号：[redacted]）

(a)　被験者概要

被験者は，2[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class III，A/C，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 3.533 mg/mg 及び 120 mL/min/1.73 m^2 であった。

プラセボは，投与量の変更なく，52 週時点まで投与を続け，AURORA 1 試験を完了した。AURORA 1 試験完了後，AURORA 2 試験に移行し，36 ヵ月で AURORA 2 試験を完了した。

(b)　投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

プラセボを 3 カプセル BID で投与し，試験終了時まで投与を継続した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表

2.7.3.6.2-20 に示した。

表 2.7.3.6.2-20　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 1)	0.25/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	0.25/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 3)	[redacted]20[redacted] (Day 17)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 18)	[redacted]20[redacted] (Day 83)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 84)	[redacted]20[redacted] (Day 112)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 113)	[redacted]20[redacted] (Day 167)	5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 168)	[redacted]20[redacted] (Day 363/ End of AURORA 1)	2.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 364)	Ongoing at end of AURORA 2	2.5/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 7)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 8)	[redacted]20[redacted] (Day 17)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 17)	[redacted]20[redacted] (Day 27)	1.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 28)	[redacted]20[redacted] (Day 41)	1/g	3 Times Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 42)	[redacted]20[redacted] (Day 171)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 172)	[redacted]20[redacted] (Day 363/End of AURORA 1)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 364)	[redacted]20[redacted] (Day 461)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 461)	[redacted]20[redacted] (Day 472)	0/g		
	[redacted]20[redacted] (Day 472)	[redacted]20[redacted] (Day 556)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 556)	[redacted]20[redacted] (Day 563)	0/g		

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
	[redacted]20[redacted] (Day 563)	[redacted]20[redacted] (Day 1083)	0.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 1084)	Ongoing at end of AURORA 2	0.75/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2＞

(c) UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 3.533 mg/mg であり，30 週時点で 0.076 mg/mg まで減少し，その後，52 週時点まで同程度の値で推移した。

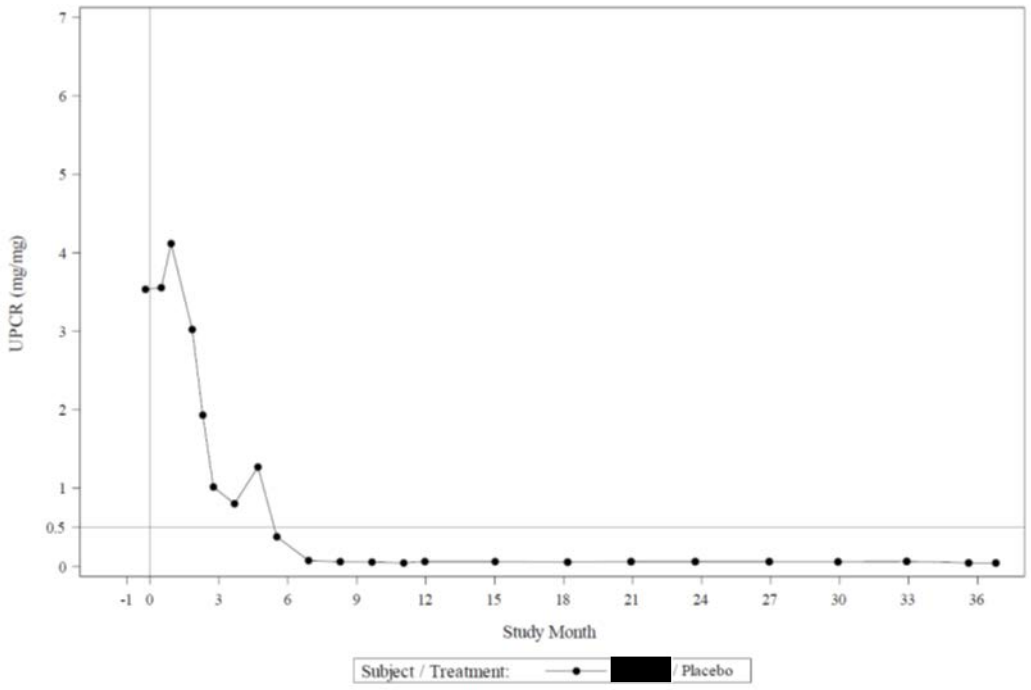


図 2.7.3.6.2-12　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d) 有効性評価項目

AURORA 1 試験

- 52 週時点での腎奏効：達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：達成（168 日間）
- 24 週時点の腎奏効：達成
- 24 週時点の腎部分奏効：達成

- 52 週時点の腎部分奏効：達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（84 日間）

AURORA 2 試験

- プログラム腎奏効：24 週以降 36 ヵ月まで達成を持続
- 腎部分奏効：24 週以降 36 ヵ月まで達成を持続
- CEC 判定による腎フレア：1～3 年時点で腎フレアなし

(5) 試験完了例 5（被験者番号：[redacted]）

(a) 被験者概要

被験者は，2[redacted] 歳女性，LN の腎組織分類は Class III，A/C，Class V，ベースライン時の UPCR 及び eGFR は 2.292 mg/mg 及び 127 mL/min/1.73 m^2 であった。

プラセボは，投与量の変更なく，Day 143 まで投与を続け，治験薬の投与を中止した。その後も試験は継続し，AURORA 1 試験を完了した。AURORA 1 試験完了後，AURORA 2 試験には移行しなかった。

(b) 投与量の推移（治験薬及び基礎治療薬）

プラセボを Day 1～143 まで 3 カプセル BID で投与後，治験薬の投与を中止した。

基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移を表 2.7.3.6.2-21 に示した。

表 2.7.3.6.2-21　基礎治療薬（IV-mPSL，経口グルココルチコイド，及び MMF）の投与量の推移：日本（被験者番号：[redacted]）

Medication	Start Date (Study Day)	Stop Date (Study Day)	Dose/Dose Unit	Frequency	Route
Methylprednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 1)	0.5/g		Intravenous
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	0.5/g		Intravenous
Prednisolone	[redacted]20[redacted] (Day 3)	[redacted]20[redacted] (Day 15)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 16)	[redacted]20[redacted] (Day 29)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 30)	[redacted]20[redacted] (Day 42)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 43)	[redacted]20[redacted] (Day 57)	10/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 58)	[redacted]20[redacted] (Day 115)	5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 116)	[redacted]20[redacted] (Day 143)	2.5/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 144)	[redacted]20[redacted] (Day 157)	25/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 158)	[redacted]20[redacted] (Day 171)	20/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 172)	[redacted]20[redacted] (Day 192)	15/mg	Daily	Oral
	[redacted]20[redacted] (Day 193)	Ongoing at end of AURORA 1	10/mg	Daily	Oral
Mycophenolate Mofetil	[redacted]20[redacted] (Day 1)	[redacted]20[redacted] (Day 2)	1.5/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 2)	[redacted]20[redacted] (Day 15)	1/g	Twice Per Day	
	[redacted]20[redacted] (Day 15)	Ongoing at end of AURORA 1	1.5/g	Twice Per Day	

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.5.2，Listing 16.2.5.3＞

(c)　UPCR の推移

ベースライン時の UPCR は 2.292 mg/mg であり，52 週時点まで 0.470（30 週時点）～2.948（16 週時点）mg/mg の範囲で増減を繰り返しながら，減少傾向を示した。

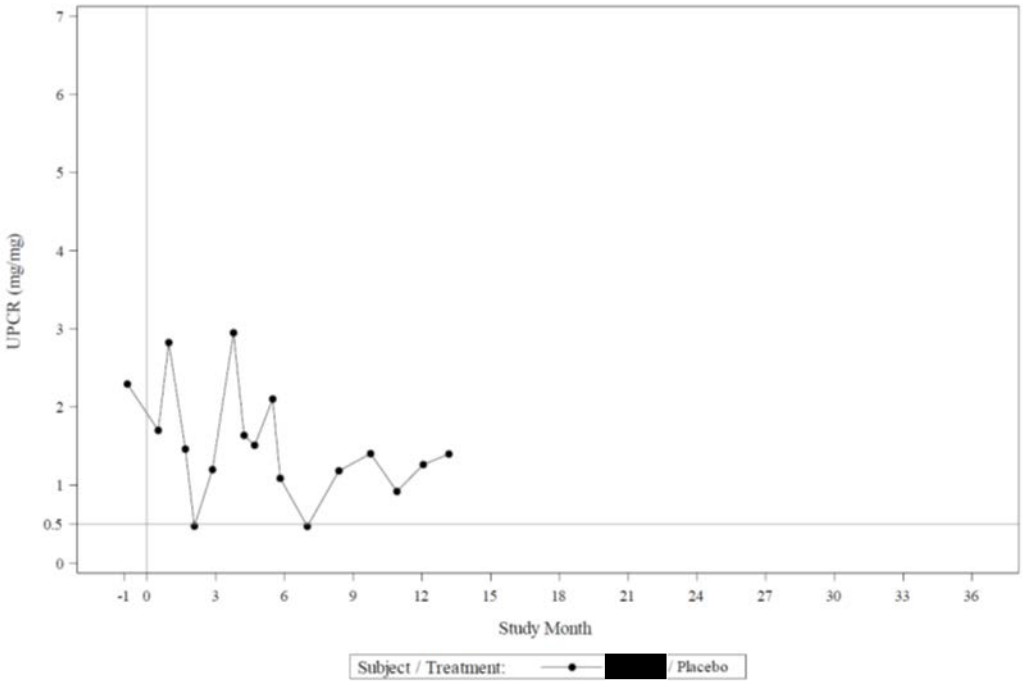


図 2.7.3.6.2-13　被験者ごとの UPCR（mg/mg）の経時的変化：日本（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-1.J.1.0.2＞

(d)　有効性評価項目

- 52 週時点での腎奏効：未達成
- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間：達成（63 日間）
- 24 週時点の腎奏効：未達成
- 24 週時点の腎部分奏効：達成
- 52 週時点の腎部分奏効：未達成
- UPCR がベースラインから 50%減少するまでの時間：達成（63 日間）

2.7.3.7 参考文献

1 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.

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）

2.7.4 臨床的安全性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 5

2.7.4 臨床的安全性 7

2.7.4.1 医薬品への曝露 7

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 7

2.7.4.1.1.2 個々の試験の要約 16

2.7.4.1.1.3 安全性解析計画 17

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 25

2.7.4.1.2.1 LN を対象とした試験 26

2.7.4.1.2.2 尋常性乾癬及びぶどう膜炎を対象とした試験 33

2.7.4.1.2.3 腎移植を対象とした後期第 II 相試験 36

2.7.4.1.2.4 第 I 相試験 37

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 37

2.7.4.1.3.1 LN を対象とした試験 38

2.7.4.1.3.2 尋常性乾癬及びぶどう膜炎を対象とした試験 41

2.7.4.1.3.3 腎移植を対象とした後期第 II 相試験 43

2.7.4.1.3.4 第 I 相試験 43

2.7.4.2 有害事象 44

2.7.4.2.1 LN における有害事象の解析 44

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 45

2.7.4.2.1.2 死亡 66

2.7.4.2.1.3 重篤な TEAE 68

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 73

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 77

2.7.4.2.1.6 高用量ボクロスポリン投与時の TEAE（AURA-LV 試験） 91

2.7.4.2.1.7 AURION 試験における有害事象 94

2.7.4.2.2 尋常性乾癬及びぶどう膜炎における有害事象の解析 94

2.7.4.2.2.1 比較的よくみられる有害事象 95

2.7.4.2.2.2 死亡 108

2.7.4.2.2.3 尋常性乾癬及びぶどう膜炎を有する被験者での重篤な TEAE 108

2.7.4.2.2.4 尋常性乾癬及びぶどう膜炎を有する被験者で認められたその他の

重要な有害事象 110
2.7.4.2.2.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析 112
2.7.4.2.3 腎移植における有害事象の解析 115
2.7.4.2.4 第Ⅰ相試験における有害事象の解析 118
2.7.4.3 臨床検査値の評価 121
2.7.4.3.1 LN を対象とした試験 121
2.7.4.3.1.1 腎機能 121
2.7.4.3.1.2 血液生化学検査及び肝機能 132
2.7.4.3.1.3 血液学的検査及び凝固検査 135
2.7.4.3.1.4 脂質及び血糖値 136
2.7.4.3.1.5 尿検査 139
2.7.4.3.2 尋常性乾癬及びぶどう膜炎を対象とした試験 139
2.7.4.3.2.1 eGFR を含む腎機能 140
2.7.4.3.2.2 血液生化学検査及び肝機能 141
2.7.4.3.2.3 血液学的検査と凝固系検査 142
2.7.4.3.2.4 脂質及び血糖値 142
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 143
2.7.4.4.1 バイタルサイン 143
2.7.4.4.1.1 LN を対象とした試験 143
2.7.4.4.1.2 尋常性乾癬及びぶどう膜炎を対象とした試験 149
2.7.4.4.2 ECG 151
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 152
2.7.4.5.1 内因性要因 152
2.7.4.5.1.1 人種別の有害事象 152
2.7.4.5.1.2 ベースラインの eGFR 別有害事象 156
2.7.4.5.1.3 ベースラインの UPCR 別の有害事象 159
2.7.4.5.1.4 薬物－疾患相互作用 161
2.7.4.5.2 外因性要因 162
2.7.4.5.2.1 地域別の有害事象 162
2.7.4.5.2.2 日本の部分集団の結果 166
2.7.4.5.3 DDI 177
2.7.4.5.3.1 DDI 177
2.7.4.5.3.2 食事の影響 182
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 182

2.7.4.5.4.1 妊娠 182
2.7.4.5.4.2 授乳 184
2.7.4.5.5 過量投与 185
2.7.4.5.6 薬物乱用 185
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 186
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 189
2.7.4.6 市販後データ 191
2.7.4.7 付録 192
2.7.4.7.1 日本の被験者別の評価 192
2.7.4.7.1.1 ボクロスポリン群 192
2.7.4.7.1.2 プラセボ群 209
2.7.4.8 参考文献 219

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
AEGT	Adverse event grouping term　有害事象グループ用語
AKD	Acute kidney disease　急性腎臓病
AKI	Acute kidney injury　急性腎障害
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated partial thromboplastin time　活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Asparate Transaminase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical　解剖治療化学
BID	Twice daily　1 日 2 回
BUN	Blood urea nitrogen　血中尿素窒素
CfB	Change from baseline　ベースラインからの変化量
CI	Confidence interval　信頼区間
CK	Creatine kinase　クレアチンキナーゼ
CKD	Chronic kidney disease　慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration　慢性腎臓病疫学共同研究
CNI	Calcineurin inhibitor　カルシニューリン阻害薬
CRP	C-reactive protein　C 反応性タンパク
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
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction　薬物相互作用
DSMB	Data and Safety Monitoring Board　データ・安全性モニタリング委員会
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate　曝露期間で調整した有害事象の発現割合
ECG	Electrocardiogram　心電図
eGFR	Estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量
ESRD	End-stage renal disease　末期腎疾患
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」）
GGT	Gamma glutamyl transferase　γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c　ヘモグロビン A1c
HDL	High density lipoprotein　高比重リポタンパク
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
IND	Investigational New Drug　治験許可申請
IQR	Interquartile range　四分位範囲
ISN/RPS	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
ITT	Intent-to-treat　治療意図に基づく
IV	Intravenous　静脈内
LDH	Lactate dehydrogenase　乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein　低比重リポタンパク
LN	Lupus nephritis　ループス腎炎
LS	Least square　最小二乗
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

略号	省略していない表現又は定義
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
OR	Odds ratio　オッズ比
PD	Pharmacodynamic　薬力学
P-gp	P-glycoprotein　P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
PsU	Psoriasis and uveitis pooled analysis population　乾癬及びぶどう膜炎
PT	Preferred term　基本語
QD	Once daily　1 日 1 回
Q8H	Once every 8 hours
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
SLE	Systemic lupus erythematosus　全身性エリテマトーデス
SMQ	Structured MedDRA queries　MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class　器官別大分類
TAC	Tacrolimus　タクロリムス
TEAE	Treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
UPCR	Urine protein creatinine ratio　尿タンパク/クレアチニン比

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

ボクロスポリンの安全性は，複数の適応症に対する非臨床及び臨床研究の包括的なプログラムで充分に特徴付けられている。非臨床データは，ヒトにおけるボクロスポリンの安全性を支持しており，臨床試験における固有の安全性モニタリングの必要性を示唆しなかった（2.6.6 参照）。

2.7.4 では，以下の適応症を対象としたボクロスポリンの臨床試験での安全性データを示している。

- ループス腎炎（LN）：第 II 相試験 2 試験及び第 III 相試験 2 試験（継続試験 1 試験を含む）（631 例）
- 尋常性乾癬：第 III 相試験 3 試験（長期投与試験 1 試験を含む）（964 例）
- 非感染性ぶどう膜炎：第 II/III 相試験 4 試験（710 例）
- 腎移植：後期第 II 相試験 1 試験（248 例）

また，健康成人，肝機能障害又は腎機能障害患者，及び SLE 患者を対象とした第 I 相試験 19 試験の安全性データも示した（694 例）。

ボクロスポリン開発プログラムに含まれる試験デザイン及び被験者数の概要を表 2.7.4.1.1-1 に示した。

表 2.7.4.1.1-1　　ボクロスポリンの安全性を支持する試験の概要

試験番号/試験略名 資料番号 ［資料の取扱い］	試験名	デザイン	投与方法	対象	投与群ごとの被験者数 （投与例/完了例）
LN を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験					
AUR-VCS-2016-01/AURORA 1 5.3.5.1-02 ［評価］	活動性 LN 患者を対象とした腎奏効達成におけるボクロスポリン（23.7 mg BID）の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照，無作為化，二重盲検比較試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	ボクロスポリン：23.7 mg BID（7.9 mg ソフトゲルカプセル） プラセボ：対応するプラセボカプセル その他：IV-mPSL の漸減投与，MMF 2 g/日 投与期間：最長 52 週間	LN 患者	ボクロスポリン 23.7 mg BID：178/163 例 プラセボ：178/147 例
AUR-VCS-2012-01/AURA-LV 5.3.5.1-01 ［評価］	活動性 LN 患者を対象とした腎寛解達成におけるボクロスポリン（23.7 mg BID 又は 39.5 mg BID）の有効性と安全性を評価するプラセボ対照，無作為化，二重盲検比較試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	ボクロスポリン：23.7 mg BID 又は 39.5 mg BID（7.9 mg ソフトゲルカプセル） プラセボ：対応するプラセボカプセル その他：IV-mPSL の漸減投与，MMF 2 g/日 投与期間：最長 48 週間	LN 患者	ボクロスポリン 23.7 mg BID：89/73 例 ボクロスポリン 39.5 mg BID：88/80 例 プラセボ：88/70 例
AUR-VCS-2016-02/AURORA 2 5.3.5.1-03 ［評価］	LN 患者を対象としたボクロスポリン（23.7 mg BID）の長期投与時の安全性と有効性を評価する無作為化，プラセボ対照，二重盲検，継続投与試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，長期継続試験	AUR-VCS-2016-01（AURORA 1）で割付けられたボクロスポリン又はプラセボを同じ用量で投与 投与期間：最長 24 ヵ月（AURORA 1 からの最長累積曝露期間：36 ヵ月）	LN 患者	ボクロスポリン 23.7 mg BID：116/101 例 プラセボ：100/85 例
AUR-VCS-2014-01/AURION 5.3.5.2-01 ［評価］	活動性 LN 患者を対象としたボクロスポリン 23.7 mg BID と標準治療の併用による寛解の短期予測因子を評価する探索的試験	多施設共同，単群，非盲検	ボクロスポリン：23.7 mg BID（7.9 mg ソフトゲルカプセル） その他：IV-mPSL の漸減投与，MMF 2 g/日 投与期間：最長 48 週間	LN 患者	ボクロスポリン 23.7 mg BID：10/9 例

試験番号/試験略名 資料番号 ［資料の取扱い］	試験名	デザイン	投与方法	対象	投与群ごとの被験者数 （投与例/完了例）
尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相試験					
ISA04-03 5.3.5.4-01 ［参考］	尋常性乾癬患者を対象としたボクロスポリンの第 III 相，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検比較試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	ボクロスポリン：0.2，0.3，又は 0.4 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） プラセボ：対応するプラセボカプセルを 12 週間投与した後，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID を投与 投与期間：最長 24 週間	尋常性乾癬患者	ボクロスポリン 0.2 mg/kg：107/76 例 ボクロスポリン 0.3 mg/kg：113/91 例 ボクロスポリン 0.4 mg/kg：116/83 例 プラセボ：115/92 例
ISA05-02 5.3.5.4-08 ［参考］	尋常性乾癬患者を対象としたボクロスポリンの安全性と有効性を評価する ISA04-03 試験からの 36 週間の継続長期試験	非盲検，単群，ISA04-03 試験からの継続試験	ボクロスポリン：0.3 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） 投与期間：最長 36 週間（最長累積曝露期間 60 週間）	尋常性乾癬患者	296/178 例
ISA05-25 5.3.5.4-02 ［参考］	尋常性乾癬患者を対象としたボクロスポリンのプラセボ及び CsA を対照とした第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検比較試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ及び陽性対照	ボクロスポリン：0.4 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） CsA：1.5 mg/kg BID プラセボ：対応するプラセボカプセルを 12 週間投与した後，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID を投与 投与期間：最長 60 週間	尋常性乾癬患者	ボクロスポリン 0.4 mg/kg：385/103 例（60 週） CsA：129/33 例（60 週） プラセボ：128/40 例（60 週）
ぶどう膜炎患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験					
LX211-01 5.3.5.4-03 ［参考］	活動性非感染性ぶどう膜炎患者（中間部，前部・中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎）を対象にボクロスポリンの有効性と安全性を評価する，任意の継続投与を含む多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	ボクロスポリン：0.2，0.4，又は 0.6 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） プラセボ：対応するプラセボカプセル その他：経口及び局所グルココルチコイドの漸減投与 投与期間：最長 24 週間 + 任意の継続投与（最長累積曝露期間 48 週間）	非感染性ぶどう膜炎患者（中間部，前部・中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎）	ボクロスポリン 0.2 mg/kg：64/28 例（継続投与 19/13 例） ボクロスポリン 0.4 mg/kg：64/28 例（継続投与 15/10 例） ボクロスポリン 0.6 mg/kg：61/22 例（継続投与 15/5 例） プラセボ：28/14 例（継続投与 7/4 例）

試験番号/試験略名 資料番号 ［資料の取扱い］	試験名	デザイン	投与方法	対象	投与群ごとの被験者数 （投与例/完了例）
LX211-02 5.3.5.4-04 ［参考］	沈静期非感染性ぶどう膜炎患者（中間部，前部・中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎）を対象にボクロスポリンの有効性と安全性を評価する，任意の継続投与を含む多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	ボクロスポリン：0.2，0.4，又は 0.6 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） プラセボ：対応するプラセボカプセル その他：経口及び局所グルココルチコイドの漸減投与 投与期間：最長 26 週間 ＋ 任意の継続投与（最長累積曝露期間 50 週間）	非感染性ぶどう膜炎患者（中間部，前部・中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎）	ボクロスポリン 0.2 mg/kg：68/31 例（継続投与 21/15 例） ボクロスポリン 0.4 mg/kg：66/36 例（継続投与 21/14 例） ボクロスポリン 0.6 mg/kg：65/27 例（継続投与 17/8 例） プラセボ：31/14 例（継続投与 10/1 例）
LX211-03 5.3.5.4-05 ［参考］	活動性非感染性ぶどう膜炎患者を対象にボクロスポリンの有効性と安全性を評価する，任意の継続投与を含む多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量設定試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	ボクロスポリン：0.2，0.4，又は 0.6 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） プラセボ：対応するプラセボカプセル その他：経口及び局所グルココルチコイドの漸減投与 投与期間：最長 24 週間 ＋ 任意の継続投与（最長累積曝露期間 48 週間）	非感染性ぶどう膜炎（前部）	ボクロスポリン 0.2 mg/kg：35/19 例（継続投与 7/4 例） ボクロスポリン 0.4 mg/kg：29/11 例（継続投与 7/5 例） ボクロスポリン 0.6 mg/kg：30/3 例（継続投与 2/1 例） プラセボ：14/8 例（継続投与 8/3 例）
LX211-11 5.3.5.4-06 ［参考］	活動性非感染性ぶどう膜炎患者（中間部及び/又は後部）を対象としたボクロスポリンの有効性と安全性を評価する多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	ボクロスポリン：0.4 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） プラセボ：対応するプラセボカプセル その他：経口及び局所グルココルチコイドの漸減投与 投与期間：最長 24 週間	非感染性ぶどう膜炎患者（中間部，前部・中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎）	ボクロスポリン 0.4 mg/kg：79/61 例 プラセボ：76/66 例

試験番号/試験略名 資料番号 ［資料の取扱い］	試験名	デザイン	投与方法	対象	投与群ごとの被験者数 （投与例/完了例）
腎移植患者を対象とした後期第 II 相試験					
ISA05-01 5.3.5.4-07 ［参考］	新規腎移植患者を対象としたボクロスポリン及び TAC（Prograf®）の安全性を評価する後期第 II 相，多施設共同，無作為化，非盲検試験	多施設共同，無作為化，非盲検，陽性対照（長期継続：非盲検，単群）	ボクロスポリン（主試験及び継続試験）：0.4，0.6，0.8 mg/kg BID（1，5，10 mg ソフトゲルカプセル）（指定された薬物濃度を維持するために必要に応じて用量調整） ボクロスポリン（長期継続試験）：必要に応じてトラフ濃度 11～20 ng/mL（低用量） TAC（主試験及び継続試験）： 0.05 mg/kg BID（指定された薬物濃度を維持するために必要に応じて用量調整） その他：IV-mPSL（漸減），MMF 1 g/日，ダクリズマブ又はバシリキシマブ 投与期間：6 ヵ月（主試験），1 年（継続試験），2 年（長期継続試験）	腎移植患者	ボクロスポリン 0.4 mg/kg：84/36 例（12 ヵ月） ボクロスポリン 0.6 mg/kg：77/36 例（12 ヵ月） ボクロスポリン 0.8 mg/kg：87/41 例（12 ヵ月） TAC：86/62 例（12 ヵ月） 長期継続試験： ボクロスポリン： 140/72 例（24 ヵ月）（50/68 例は治験依頼者が治験を中止したため完了しなかった）
第 I 相試験					
ISA03-10 5.3.3.1-01 ［参考］	健康成人を対象としたボクロスポリンの安全性，忍容性，PK，及び PD を評価する単回経口漸増投与試験	二重盲検，プラセボ対照，単回投与，用量漸増	ボクロスポリン：0.25，0.5，1.5，3，4.5 mg/kg（空腹時に経口投与） Mix-ISA247：1 mg/kg（空腹時に経口投与） プラセボ：対応するプラセボカプセル 投与期間：単回投与	健康成人	ボクロスポリン：42/40 例（各コホート 6～13 例） Mix-ISA247：6/4 例 プラセボ：14/14 例
ISA03-12 5.3.3.1-02 ［参考］	健康成人を対象としたボクロスポリンの安全性，忍容性，PK，及び PD を評価する反復経口漸増投与試験	二重盲検，プラセボ対照，無作為化（ボクロスポリン：プラセボ，3:1）反復投与，用量漸増	ボクロスポリン：0.25，0.5，1.0，1.5 mg/kg BID（空腹時に経口投与） プラセボ：対応するプラセボカプセル 投与期間：10 日間	健康成人	ボクロスポリン：35/30 例（各コホート 8～9 例） プラセボ：12/12 例
AUR-VCS-20[redacted]-04 5.3.3.1-04 ［参考］	授乳中の健康成人女性を対象としたボクロスポリンの乳汁移行性，安全性，及び忍容性を評価する単回経口投与試験	単施設，非盲検，単回投与，単群	ボクロスポリン：23.7 mg（7.9 mg ソフトゲルカプセル，空腹時に経口投与） 投与期間：単回投与	授乳中の健康成人女性	12/12 例

試験番号/試験略名 資料番号 ［資料の取扱い］	試験名	デザイン	投与方法	対象	投与群ごとの被験者数 （投与例/完了例）
AUR-VCS-2015-J01 5.3.3.3-01 ［参考］	日本人健康成人を対象としたボクロスポリンの安全性，忍容性，PK，及び PD を評価する単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，反復漸増投与試験	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	ボクロスポリン：0.25，0.5，1.0，1.5 mg/kg BID（7.9 mg ソフトゲルカプセル） プラセボ：対応するプラセボカプセル 投与期間：13 日間	健康成人 （日本人）	ボクロスポリン：32/32 例（各コホート 8 例） プラセボ：8/8 例
ISA03-11 5.3.4.1-01 ［参考］	健康成人を対象としたボクロスポリンの安全性，忍容性，PK，及び QTc を評価する無作為化，プラセボ及びモキシフロキサシン対照，二重盲検，並行群間比較試験	二重盲検，プラセボ対照，陽性対照，単回投与	ボクロスポリン：0.5，1.5，3.0，4.5 mg/kg（空腹時に経口投与） モキシフロキサシン：400 mg プラセボ：対応するプラセボカプセル 投与期間：単回投与	健康成人	ボクロスポリン：160/160 例 モキシフロキサシン：40/40 例 プラセボ：40/40 例
ISA05-03 5.3.4.1-02 ［参考］	健康成人を対象としたボクロスポリンの QTc を評価する無作為化，プラセボ及びモキシフロキサシン対照，二重盲検，クロスオーバー反復投与試験	無作為化，二重盲検，4-way クロスオーバー，プラセボ及び陽性対照	ボクロスポリン：0.3（B），0.5（C），1.5 mg/kg（D）（10 mg ソフトゲルカプセル） モキシフロキサシン（E）：400 mg プラセボ（A）：対応するプラセボカプセル レジメン：ボクロスポリン及びプラセボの投与期間（A～D）は 6 日間とし，投与の順番は無作為に決定。各投与期間の間には 10 日間のウォッシュアウト期間を設定し，その後，モキシフロキサシンを単回投与（E）	健康成人	60/31 例 （被験者 1 例で報告された結核によるグループ全体へのリスクを考慮して 20 例を中止）
ISA07-08 5.3.3.3-02 ［参考］	健康成人及び腎機能障害患者を対象としたボクロスポリンの PK と PD を評価する第 I 相，多施設共同，無作為化，非盲検，比較試験	多施設共同，逐次的，非盲検，複数群	ボクロスポリン：0.4 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） 投与期間：10 日間（重度腎機能障害群の 1 日を除く）	健康成人 腎機能障害患者	軽度腎機能障害：8/8 例 中等度腎機能障害：8/7 例 重度腎機能障害：9/9 例 正常：8/8 例

試験番号/試験略名 資料番号 ［資料の取扱い］	試験名	デザイン	投与方法	対象	投与群ごとの被験者数 （投与例/完了例）
ISA07-09 5.3.3.3-03 ［参考］	健康成人及び肝機能障害患者を対象としたボクロスポリンの PK と PD を評価する第 I 相，多施設共同，逐次的，非盲検，比較試験	多施設共同，逐次的，非盲検，複数群	ボクロスポリン：0.4 mg/kg BID （10 mg ソフトゲルカプセル） 投与期間：Child-Pugh 分類 A は 10 日間，Child-Pugh 分類 B は 1 日間	健康成人 肝機能障害患者	Child-Pugh 分類 A ：6/6 例 Child-Pugh 分類 B ：6/6 例 正常：6/6 例
ISA04-01 5.3.1.2-01 ［参考］	空腹時の健康成人を対象にボクロスポリン 100 mg を水又はリンゴジュースで経口投与した場合の液剤及びカプセル剤を比較する非盲検，4-way クロスオーバー，生物学的同等性試験	非盲検，4-way クロスオーバー，生物学的同等性	ボクロスポリン：100 mg（固定用量，経口液剤又は 2 × 50 mg ソフトゲルカプセル） 投与期間：4 回の単回投与（各投与には 10 日間のウォッシュアウト期間を設定）	健康成人	ボクロスポリン：19/13 例
ISA04-02 5.3.1.1-01 ［参考］	健康成人を対象にボクロスポリンを空腹時及び食後に経口投与した場合の PK を評価する非盲検，3-way クロスオーバー，食事の影響試験	非盲検，3-way クロスオーバー，食事の影響	ボクロスポリン：1.5 mg/kg（経口液剤） 投与期間：3 回の単回投与（各投与には 12 日間のウォッシュアウト期間を設定）	健康成人	ボクロスポリン：18/15 例
LX211-05 5.3.3.1-03 ［参考］	健康な男性被験者に ^{14}C-ボクロスポリンを単回経口投与したときの吸収，代謝，及び排泄を評価する第 I 相，単回投与試験	非盲検，非無作為化，^{14}C-ボクロスポリンの吸収，代謝，及び排泄試験	ボクロスポリン：^{14}C-ボクロスポリン約 70 mg（約 200 μCi の放射能） 投与期間：単回投与	健康成人男性	^{14}C-ボクロスポリン：6/6 例
ISA07-07 5.3.3.4-02 ［参考］	ボクロスポリンの定常状態下でのミダゾラムの PK に対するボクロスポリンの影響を評価する第 I 相試験	単施設，非盲検，単群，DDI	ボクロスポリン：0.4 mg/kg BID （10 mg ソフトゲルカプセル） ミダゾラム：7.5 mg レジメン：ボクロスポリン投与の投与前と最終日にミダゾラムを単回投与，ボクロスポリンの投与期間は 11 日間	健康成人	ボクロスポリン： 24/22 例 ボクロスポリン + ミダゾラム：22/22 例

試験番号/試験略名 資料番号 ［資料の取扱い］	試験名	デザイン	投与方法	対象	投与群ごとの被験者数 （投与例/完了例）
LX211-06 5.3.3.4-03 ［参考］	ボクロスポリン及びケトコナゾールの定常状態下でのボクロスポリンの PK に対するケトコナゾールの影響を評価する第 I 相試験	単施設，非盲検，単群，DDI	ボクロスポリン：0.4 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） ケトコナゾール：400 mg QD（200 mg 錠剤） レジメン：ケトコナゾールを 10 日間投与後，ボクロスポリン ＋ ケトコナゾールを 9 日間投与	健康成人	ボクロスポリン：24/24 例 ボクロスポリン ＋ ケトコナゾール：24/11 例
LX211-07 5.3.3.4-04 ［参考］	ボクロスポリン及びベラパミルの定常状態下でのボクロスポリンの PK に対するベラパミルの影響を評価する第 I 相試験	単施設，非盲検，単群，DDI	ボクロスポリン：0.4 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） ベラパミル：240 mg Q8H（80 mg 錠剤） レジメン：ボクロスポリンを 10 日間投与後，ボクロスポリン ＋ ベラパミルを 10 日間投与	健康成人	ボクロスポリン：24/21 例 ボクロスポリン ＋ ベラパミル：21/20 例
LX211-08 5.3.3.4-05 ［参考］	ボクロスポリン及びジゴキシンの定常状態下でのジゴキシンの PK に対するボクロスポリンの影響を評価する第 I 相試験	単施設，非盲検，単群，DDI	ボクロスポリン：0.4 mg/kg BID（10 mg ソフトゲルカプセル） ジゴキシン：0.5 mg 単回投与後，0.25 mg QD（0.25 mg 錠剤） レジメン：ジゴキシンを 7 日間投与後，ボクロスポリン ＋ ジゴキシンを 11 日間投与	健康成人	ジゴキシン：24/24 例 ボクロスポリン ＋ ジゴキシン：24/23 例
LX211-09 5.3.3.4-06 ［参考］	リファンピン定常状態下でのボクロスポリンの PK に対するリファンピンの影響を評価する第 I 相試験	単施設，非盲検，単群，DDI	ボクロスポリン：0.4 mg/kg（10 mg ソフトゲルカプセル） リファンピン：600 mg レジメン：ボクロスポリン単回投与後にウォッシュアウト期間を設定し，その後，10 日間連続でリファンピンを投与，最終日にボクロスポリン ＋ リファンピンを投与	健康成人	ボクロスポリン：24/23 例 ボクロスポリン ＋ リファンピン：23/23 例

試験番号/試験略名 資料番号 ［資料の取扱い］	試験名	デザイン	投与方法	対象	投与群ごとの被験者数 （投与例/完了例）
AUR-VCS-20[redacted]-01 /AUR-DDI 5.3.3.4-01 ［参考］	全身性エリテマトーデス患者を対象に MMF（1000 mg BID）の血中濃度に対するボクロスポリン（23.7 mg BID）の影響の可能性を評価する多施設共同，非盲検，第 I 相試験	多施設共同，単群，非盲検，DDI	ボクロスポリン：MMF との組み合わせで 23.7 mg BID を 7 日間連続で投与（7.9 mg ソフトゲルカプセル） MMF：試験開始 28 日前から 2 g/日で投与（500 mg 錠剤で 1 g BID）	全身性エリテマトーデス患者	ボクロスポリン+ MMF：25/23 例
AUR-VCS-2021-02 5.3.3.4-07 ［参考］	健康成人を対象にシンバスタチンに対するボクロスポリンの PK に対するボクロスポリンの影響を評価する単施設，非盲検，第 I 相 DDI 試験	単施設，単群，非盲検，DDI	ボクロスポリン：23.7 mg BID（7.9 mg ソフトゲルカプセル）を連続 7 日間投与（2～8 日目） シンバスタチン：1 日目及び 8 日目に 40 mg の単回投与	健康成人	ボクロスポリン + シンバスタチン：24/24 例
348-102-00010 5.3.1.1-02 ［評価］	健康成人男性を対象に経口ボクロスポリンの PK に対する食事の影響を評価する単施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期のクロスオーバー試験（第 I 相試験）	単施設，非盲検，2 群 2 期のクロスオーバー試験	ボクロスポリン：23.7 mg（7.9 mg ソフトゲルカプセルを 3 カプセル） 2 回の単回投与（1 日目及び 10 日目）	健康成人男性	16/16 例

mix-ISA247 = predicate formulation containing a mixture of *trans*- and *cis*-isomers of voclosporin; *trans*-ISA247/ISA247/LX211 = voclosporin

2.7.4.1.1.2　個々の試験の要約

(1)　LN を対象とした試験

AURORA 1 試験，AURORA 2 試験，AURA-LV 試験，及び AURION 試験の詳細は，2.7.3.2 に記載した。試験間で選択基準及び除外基準にいくつか異なる点があるが，これらの試験は，スクリーニング時に持続性 LN の徴候及び症状を有する患者を登録するように設計された。

安全性は，LN を対象としたすべての臨床試験で同様に，有害事象，糸球体濾過量（GFR）（CKD-EPI 式に基づき推算），バイタルサイン，心電図（ECG），及び併用薬を評価した。また，これら 4 試験で同様に生化学検査の包括的なプロファイルを観察し，AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験ではさらに C 反応性タンパク（CRP）を追加した。

4 試験のうち，AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験には日本の被験者が含まれた。

(2)　尋常性乾癬を対象とした試験

尋常性乾癬患者を対象とした，無作為化，二重盲検，プラセボ対照第 III 相試験 2 試験（ISA04-03 試験，ISA05-25 試験）及び非盲検長期投与試験 1 試験（ISA05-02 試験）は，ボクロスポリンの安全性を支持する結果を示した。これらの臨床試験では，LN 患者と比較し，併用した免疫抑制剤への曝露がほとんどない，又はまったくない比較的健康な被験者を登録した。これら 3 試験でのボクロスポリンの投与量は 0.2～0.4 mg/kg BID（1 日 2 回）の範囲であった。治験薬（ボクロスポリン又はプラセボ）を除き，尋常性乾癬に対する局所又は全身の免疫抑制療法や他の治療の併用は許容されておらず，ISA04-03 試験/ISA05-02 長期投与試験の 5%未満の被験者及び ISA05-25 試験の 30%未満の被験者が，尋常性乾癬に対する治療として，全身性免疫抑制療法を治験前に受けていた。各臨床試験の概要を表 2.7.4.1.1-1 に示した。

(3)　ぶどう膜炎

非感染性ぶどう膜炎（以下，ぶどう膜炎）患者を対象とした，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，第 II/III 相試験 4 試験（LX211-01 試験，LX211-02 試験，LX211-03 試験，LX211-11 試験）は，ボクロスポリンの安全性を支持する結果であった。4 試験でのボクロスポリンの投与量は 0.2～0.6 mg/kg BID の範囲であった。尋常性乾癬を有する被験者と同様に，これらの臨床試験の被験者は，LN を有する被験者と比較して，全般的に健康で，併用した免疫抑制剤の曝露量が少なかった。これらの臨床試験の被験者は，スクリーニング時に全身性グルココルチコイド及び/又は他の免疫抑制療法が必要であったが，グルココルチコイド漸減レジメンが治験薬投与期間中に実施され，他のすべての免疫抑制剤は中止された。各臨床試験の概要を表 2.7.4.1.1-1 に示した。

(4)　腎移植を対象とした試験

ISA05-01 試験は，後期第 II 相，無作為化，多施設共同，非盲検，陽性対照試験であり，死体又は生体から腎移植を受けた 18～65 歳の被験者 334 例を対象とした。この被験者は，LN の被験者よりも，より強く免疫抑制されている患者集団である。また，LN と比べ，腎移植後の状態は，特有のリスク及び腎機能プロファイルと関連しているため，本試験で得られた安全性のデ

ータは，他の疾患の結果とは分けて考察した。

被験者は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg，0.6 mg/kg，0.8 mg/kg 又は TAC 0.05 mg/kg BID の開始用量による治療に無作為に割付けられた。各投与群のその後の用量は，事前に規定した治療トラフ濃度の維持に基づいて調整した。被験者は，移植後 24 時間以内に治験薬の初回投与を受け，6 ヵ月間治療を継続した後，12 ヵ月まで延長された。その後，試験を変更して長期継続投与を追加することとし，12 ヵ月目にボクロスポリンの投与を受けていた被験者に 36 ヵ月まで治験薬の投与を継続した。長期継続投与では，全被験者が，治療トラフ濃度 11～20 ng/mL（無作為化された 3 種類の用量のうち最も低い用量）を維持できるように投与された。また，全被験者に，ダクリズマブ又はバシリキシマブの IV 投与（添付文書に記載された用量）による誘導性免疫抑制療法が行われ，試験期間中は，MMF（1 g BID）及び mPSL（60 日目までに 5 mg/日を下回らない用量まで漸減）を併用投与した。

被験者 334 例を 4 群に無作為に割付けた（ボクロスポリン 0.4 mg/kg 群 84 例，0.6 mg/kg 群 77 例，0.8 mg/kg 群 87 例，TAC 群 86 例）。12 ヵ月目に試験を完了した被験者の割合は，TAC 群（91.9%）と比較し，ボクロスポリン 3 群（ボクロスポリン 0.4 mg/kg 群 76.2%，0.6 mg/kg 群 83.1%，0.8 mg/kg 群 79.3%）で有意に低かった（それぞれ $p = 0.004$，$p = 0.05$，$p = 0.018$）。

12 ヵ月目に 140 例がボクロスポリンの長期継続投与に移行した。長期継続投与は，治験依頼者により早期に中止されたため，36 ヵ月間のボクロスポリン投与を完了した被験者はおらず，51.4%の被験者が 24 ヵ月間の投与を完了した。長期継続投与に参加した被験者のフォローアップ可能期間の中央値は，754 日（範囲：422～1072 日）であった。

(5) 第 I 相試験

第 I 相試験はいずれも短期間であり，多くは単回投与で，BID で投与される治験薬への曝露期間が 13 日間を超える試験はなかった。また，これらの試験は主に健康被験者が参加しており，特別な集団（腎機能障害，肝機能障害，グルココルチコイドと MMF を併用している SLE 患者）を対象に実施された試験もあった。したがって，これらの試験は，支持する安全性のデータが限られており，ボクロスポリンに関する他の臨床試験とは別に検討した。

2.7.4.1.1.3 安全性解析計画

安全性データは，適応症別に記載した。主に LN を対象とした試験の安全性データであり，必要に応じて統合解析と個々の試験データの両方を考慮した。他の適応症に関する安全性データは，安全性を支持するデータとして提供した。

(1) LN における安全性の解析

(a) 解析対象集団

統合解析では，2 つの主要な試験である AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験において，ボクロスポリン 23.7 mg BID 又はプラセボを少なくとも 1 回投与された 533 例の被験者の集団を LN 統合集団と定義した。本 LN 統合集団は，最長 1 年間の治験薬に対する曝露に関する安全性データを網羅している（安全性解析対象集団）。

また，ボクロスポリンの長期投与時（投与期間 1 年超）の安全性は，AURORA 1 試験を完了した被験者 216 例が登録された AURORA 2 試験によって検討された。これらの被験者の解析は，必要に応じて AURORA 2 試験のみ（12～36 ヵ月）又は AURORA 1 試験の投与開始から全治療期間（0～36 ヵ月）のいずれかに基づいて実施した。

AURA-LV 試験のボクロスポリン 39.5 mg BID 群（88 例）から得られた安全性のデータは，個々の試験結果に基づき 2.7.4.2.1.6 で考察した。この投与量は 1 試験のみに含まれており，統合解析に適切ではないと考え，統合解析には含めなかった。

AURION 試験（10 例）から得られた安全性のデータは，個々の試験結果に基づき 2.7.4.2.1.7 で考察した。本試験はプラセボ対照のない非盲検試験であったため，他のプラセボ対照試験との統合は適切ではないと考え，統合解析に含めなかった。

(b)　解析方法

臨床試験の規模の違いを説明するため，LN 統合集団の解析を試験別で層別化した。投与された薬剤別に被験者を解析したが，誤った薬剤を投与された被験者はいなかった。記述的要約には，人口統計学的特性，被験者の内訳，治験薬の曝露/コンプライアンス，TEAE，死亡，バイタルサイン，及び安全性臨床検査値を含めた。

LN 統合集団で対象とした両試験では，ECG を実施したが，収集方法が異なる（例：3 回又はそれ以外）ため，これらのデータは統合せず，結果は個々の試験報告書に記載した。ボクロスポリン開発プログラムでの心臓の安全性の評価方法については，2.7.4.1.1.3(2)に記載した。

i)　曝露

治験薬への曝露は，初回投与から最終投与までの投与日数として評価し，プラセボ又はボクロスポリン，IV-mPSL，経口グルココルチコイド（プレドニゾン換算で算出），及び MMF を含めた。規定された投与期間が短かった IV-mPSL を除き，平均 1 日投与量を算出した。また，ボクロスポリン及びプラセボは，曝露人・年数で算出した。

プレドニゾン 2.5 mg 以下に相当する経口ステロイド量を達成した，LN 統合集団の被験者数は，16 週終了時点（治験実施計画書の漸減終了時），6 ヵ月時点及び 1 年時点を集計した。

ii)　TEAE

LN 統合集団での安全性統合解析に含まれる AURA-LV 試験の TEAE は，AURORA 1 試験で用いたコーディングのバージョンと一致するように，MedDRA version 20.0 を用いて再コーディングした。表 2.7.4.1.1-2 に，統合解析と AURA-LV 試験の CSR でコーディングが異なる事象のうち，カルシニューリン阻害剤（CNI）で治療した LN 患者において 2 回以上発現した注目すべき有害事象（10 件）のコーディングを示した。

表 2.7.4.1.1-2　　解析対象集団における MedDRA の PT 及び SOC のコーディング比較

Verbatim Term	AURORA 1+2 and LN Integrated Analyses (Version 20.0)	AURA-LV Analysis (Version 17.0)
Preferred Term Variations (System Organ Class)		
Acute kidney injury	Acute kidney injury (Renal and urinary disorders)	Renal failure acute (Renal and urinary disorders)
Cold / common cold	Viral upper respiratory tract infection (Infections and infestations)	Nasopharyngitis (Infections and infestations)
Convulsion	Seizure (Nervous system disorders)	Convulsion (Nervous system disorders)
Seizure	Seizure (Nervous system disorders)	Convulsion (Nervous system disorders)
Swelling of both lower limbs / Swelling of the legs	Peripheral swelling (General disorders and administration site conditions)	Local swelling (General disorders and administration site conditions)
Multi organ failure	Multiple organ dysfunction syndrome (General disorders and administration site conditions)	Multi-organ failure (General disorders and administration site conditions)
Varicella zoster	Varicella zoster virus infection (Infections and infestations)	Herpes zoster (Infections and infestations)
Post-tussive emesis	Post-tussive vomiting (Gastrointestinal disorders)	Vomiting (Gastrointestinal disorders)
System Organ Class Variations		
Pyuria	Pyuria (Infections and infestations)	Pyuria (Renal and urinary disorders)
Type 2 diabetes decompensated	Diabetes mellitus inadequate control (Metabolism and nutrition disorders)	Diabetes mellitus inadequate control (Endocrine disorders)

＜資料番号 5.3.5.3-01：G40AE.1.1.10.1＞

統合解析では，TEAE として以下を定義した。

- 規定のレジメンの治験薬初回投与以降，当該レジメンの治験薬最終投与 30 日後までに発現した有害事象。
- 同一の実薬投与で継続試験に移行した被験者（すなわち，AURORA 1 試験から AURORA 2 試験）については，最終投与後 30 日間を継続試験開始前の終了日までに短縮した。

この TEAE の定義は，AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験で用いた定義と同じである。AURA-LV 試験では，試験完了又は中止から 14 日後までに発現した有害事象を TEAE と定義した。なお，AURION 試験（本 2.7.4 では個々の試験結果として提示）での TEAE は，AURA-LV 試験と同様に定義した。

TEAE の発現割合の要約は，累積発現割合そのままを用いて，LN 統合集団（533 例）での要約は，Study-Size の方法論 [1]を使用し，各試験の被験者数に比例した weighted incidence rate（重みづけ発現割合）を用いて，SOC 別及び PT 別に作成した。また，TEAE の特定のグループについては，曝露期間で調整した有害事象の発現割合（EAIR）として，事象を発現した被験者数（n）を投与群の全被験者のリスクの総期間で除した値として算出し，事象数/100 人・年の曝露量として示した。当該事象を発現した被験者では，リスクが生じた時点は，最初の事象が発現するまで投与を受けていた時点とした。当該事象を発現しなかった被験者では，治験薬最終投与 30 日後を曝露期間終了時として算出した。EAIR の差（ボクロスポリン群か

らプラセボ群を引いた値）とその 95% CI は，Mantel-Haenszel 流の方法を用いて，試験の層で調整した。EAIR の表は，治療方針の estimand を目標とするため繰り返し示した。

LN 統合集団（533 例）では，人種，地域，民族，組織分類，ベースライン時の推算糸球体濾過量（eGFR），及びベースライン時の尿タンパク/クレアチニン比（UPCR）に基づく部分集団ごとに，TEAE，重篤な TEAE，及び死亡の要約を作成した。地域別部分集団解析では，AURA-LV 試験の死亡率解析の結果，GDP が低い被験者ほど死亡率が高いことが示されたことにより，アジア地域は GDP に基づき分けて定義された。GDP が低いアジアの部分集団には，GDP が低く，専門医療サービスへのアクセスが限られる国（バングラデシュ，フィリピン，スリランカ，ベトナム）の被験者が含まれており，GDP が高いアジアの部分集団には，香港，日本，韓国，マレーシア，シンガポール，台湾，タイの被験者（試験の適切な母集団）が含まれた。

LN 統合集団（533 例）の TEAE，治験薬の投与中止に至った TEAE，及び治験薬の用量変更に至った TEAE をスタチンの併用に基づき集計した。なお，スタチンは ATC 分類レベル 4 コード：C10AA（HMG CoA 還元酵素阻害剤）を用いて特定した。

SMQ 及び治験依頼者が定義した有害事象グループ用語（AEGT）の要約を作成し，急性腎不全（SMQ 20000003），慢性腎臓病（CKD）（SMQ 20000213），高血圧（SMQ 20000147），CNI に関連する TEAE（AEGT），日和見感染（AEGT），悪性疾患（SMQ 20000090）などの注目すべき TEAE を検討した。

iii) バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，体温，体重）のベースラインからの平均変化量の群間差は，試験を共変量に含めたモデルを用いて，ボクロスポリン群からプラセボ群を引いた値とし，95% CI を算出した。以下の基準を用いて，バイタルサインのベースラインからの重要な変化には，フラグを表示した（表 2.7.4.1.1-3 参照）。

表 2.7.4.1.1-3　　バイタルサインの臨床的に重要な変化

Parameter	Critical Value	Critical Change from Baseline
Systolic blood pressure	≥140 mmHg	Increase of ≥20 mmHg
Diastolic blood pressure	≥90 mmHg	Increase of ≥10 mmHg
Pulse rate	≤50 beats/min	Decrease of ≥15 beats/min
	≥120 beats/min	Increase of ≥15 beats/min
Body temperature	≤36.0°C	Not applicable
	>38.3°C	
Body weight	Not applicable	Increase of ≥10%
		Decrease of ≥10%

iv) eGFR を含む臨床検査値

臨床検査値は，AURORA 1 試験で用いた正常範囲に基づき標準化した。なお，標準化前の値に関連するフラグ（高値/低値/正常値）は，標準化した値にかかわらず，維持した。また，

CTCAE ver.5 に基づき，標準化した臨床検査値にもフラグを付け，CTCAE Grade 別シフト表を作成した。LN 統合集団（プラセボ及びボクロスポリン 23.7 mg BID のみ）でのスタチン併用の有無による，ベースラインからの変化量及び CTCAE Grade 別シフトを含む，肝機能検査値の追加解析も実施した（2.7.4.5.3.1(5)参照）。臨床検査値のベースラインからの変化量の群間差は，試験を共変量に含めたモデルを用いて，ボクロスポリン群からプラセボ群を引いた値とし，95% CI を算出した。また，Hy's Law に一致する肝機能検査値有無別の要約表を作成した。

eGFR の要約では，90 mL/min/1.73 m^2 を超えるすべての値を最大値 90 mL/min/1.73 m^2 とし［データ・安全性モニタリング委員会（DSMB）の要請による］，これにより腎臓での過剰濾過から正常な腎機能への低下を除外した。これらの eGFR 値は「補正 eGFR」とし，eGFR の臨床的に重要な減少（30%以上）について，未補正 eGFR 及び補正 eGFR，未補正 eGFR 及び補正 eGFR の減少量，マグネシウム又はカリウムの変化を伴う減少量の確認など，いくつかの方法で要約した。確認方法としては，eGFR が少なくとも 3 日間，ベースラインから 30%以上減少した場合，eGFR が 30%以上減少とした。マグネシウムの変化は，マグネシウム濃度が CTCAE で 1 Grade 以上悪化し，Grade 3 以上の低マグネシウム血症（0.4 mmol/L 未満）になった場合と定義し，カリウムの変化は，カリウム濃度が CTCAE で 1 Grade 以上悪化し，Grade 2 以上の高カリウム血症（5.5 mmol/L 超）になった場合と定義した。eGFR のベースラインからの平均変化量の群間差は，試験を共変量に含めたモデルを用いて，ボクロスポリン群からプラセボ群を引いた値とし，95% CI を算出した。

eGFR の探索的解析を実施し，ベースラインから 4 週後までの急激な eGFR 勾配及び 4 週後以降のなだらかな勾配について検討した。また，LN 統合集団での補正 eGFR 及び未補正 eGFR の勾配を検討した。

投与群別及び 52 週時点の奏効状態別の eGFR の推移図を作成した。

AURA-LV 試験の被験者，AURORA 1 試験を中止した又は AURORA 2 試験への参加に同意しなかった被験者，AURORA 2 試験の被験者での，投与中の最後の値から投与終了後の最後の値への eGFR の変化を要約した。

(c)　治験依頼者による腎関連有害事象の評価

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に事象を PT で分類したが，同様の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と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に，AURA-LV 試験（MedDRA v17.0），AURORA 1 試験（MedDRA v20.0），及び AURORA 2 試験（MedDRA v20.0）におけるすべての糸球体濾過率（GFR）減少，急性腎障害（AKI）/急性腎不全，CKD，腎不全/末期腎疾患（ESRD），及び腎機能障害の TEAE を治験依頼者がレビューした。この治験依頼者の解析には，LN 統合集団での統合解析（2.7.4.1.1.3(1)(b)参照）での TEAE の定義に合致した事象のみを含めた。評価を行うにあたり，治験依頼者は，各 TEAE の臨床的背景を理解するため，関連する臨床検査値の結果及び重篤な有害事象の報告（該当する場合）を含む複数の情報について検討した。臨床検査値の評価では，eGFR はスクリーニング時又は Day 1 の低い値，血清クレアチニンはスクリーニング時又は Day 1 の高い値

をベースライン値とした。このベースラインの定義は，治験薬の投与開始直前に測定した最後の測定値を用いた LN 統合集団（2.7.4.3 参照）での臨床検査値に用いた統合解析方法とは異なる。

同じ PT で表現される TEAE の臨床症状が様々であったため，治験依頼者は，臨床試験内及び試験間の一貫性のために，ガイドラインに基づき以下の標準的な定義を適用した。

- eGFR 減少：補正 eGFR が一時的に 20%～50%減少し，ベースラインまで回復する場合。未補正 eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 を上回っていた場合は，本レビューの目的より，当該 eGFR の減少は TEAE とみなさなかった。血清クレアチニンがベースラインの 1.5 倍を超えて増加した場合は，eGFR ではなくクレアチニンに基づき保守的に評価［よって，AKI 又は急性腎臓病（AKD）の用語を使用］した [2,3,4]。
- AKI：7 日以内に血清クレアチニンがベースラインの 1.5 倍以上増加した場合 [4]。
- AKD：血清クレアチニンがベースラインの 1.5 倍以上増加し，7 日から 3 ヵ月間持続した場合 [3]。治験実施計画書に規定された検査の間隔により，一部の AKI は AKD に分類された可能性がある。
- CKD：eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満に減少し，3 ヵ月以上持続して回復しない場合 [4]。
- 腎不全/ESRD：eGFR が不可逆的に 15 mL/min/1.73 m^2 未満に減少した場合 [4]。
- 有害事象に該当しない：いずれのカテゴリーの基準にも該当しない事象（eGFR の減少が 20%未満など）又は同一被験者における 2 種類の腎に関する事象が時間的に重複しており，1 つの用語で正確に定義できる場合。

腎機能障害という用語は，公表文献やガイドラインに基づいて明確な定義を設定することができなかったため，治験依頼者の評価では使用しなかった。腎機能障害という用語で報告された TEAE はすべて，上記のより正確な用語に再分類した。

(d) COVID-19：パンデミックの軽減と影響

AURORA 2 試験は，北米及び南米，アジア，欧州及び南アフリカの実施医療機関で実施された。新型コロナウイルス感染症 SARS-CoV-2（COVID-19）のパンデミックが始まった時点で本試験への登録は完了していたが，このパンデミックに対する様々な公衆衛生及び政府の対応が，本試験が実施された全地域に影響を及ぼした。パンデミックの発生初期に，オーリニア社及び AURORA 2 試験の開発業務受託機関は，パンデミックによるリスクを特定，評価，軽減，及び対応するためのリスク軽減計画を作成した。計画の目標は，被験者の安全性を確保しながら，可能な限り試験の継続性を確保することであった。各実施医療機関での地域の条件及び要件に基づき，具体的かつ目標を定めた軽減・対応計画を実施した。

AURORA 2 試験の被験者のほとんどは試験を継続し，休薬はないか，あってもごくわずかであった。被験者の約 3%が移動や隔離の制限の影響を受け，1 回以上の visit 及び/又は臨床検査を含む手順の欠如が生じ，被験者の約 15%が 1 回以上自宅又は電話/ビデオ電話で visit 対応を行った。被験者が visit できない場合は，被験者の自宅へ治験薬を届けた。

移動や隔離の制限により，実施医療機関でのモニタリング訪問が許可されなかった場合のデ

ータの質を維持するための措置は，遠隔地の原資料の検証（地域の規制当局で認められている場合）など，COVID-19 リスクの軽減・対応計画の一環として実施された。オフサイトモニタリングには，遠隔電子データのキャプチャーチェック，編集された原資料のリモート品質管理，又は地域の規制当局若しくは実施医療機関の方針に従って許可された場合の電子カルテのレビューが含まれた。

COVID-19 による制限の影響は，visit の間隔が 3 ヵ月間であることから限定的であったため，解析方法の調整は不要と考えられた。

(2) ボクロスポリンの臨床開発プログラムにおける心臓に関する安全性解析

ボクロスポリンの臨床開発プログラムにおける心臓に関する安全性を以下の情報から考察した。

- 健康被験者を対象に，ボクロスポリンの単回投与及び反復投与の影響を評価するため，2 種類の Thorough QT 試験を実施した（ISA03-11 試験，ISA05-03 試験）。これらの試験では，治療用量を超える量のボクロスポリンが使用された。ECG パラメータの結果については 2.7.2.2.4 で考察し，安全性の結果については 2.7.4.4.2 で考察した。
- 非臨床試験，第 I 相試験（2008 年以前に実施），尋常性乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験，腎移植患者を対象とした後期第 II 相試験から得られた ECG データの統合レビューは，独立した心臓専門医が実施した。本報告書は資料番号 5.3.5.3-03 に添付し，結論は 2.7.4.4.2 に要約した。
- LN 患者を対象とした AURA-LV 試験の ECG 及び心臓の安全性データは，独立した心臓専門医がレビューした。本報告書は CSR（資料番号 5.3.5.1-01，16. APPENDICES 参照）に添付し，結論は 2.7.4.4.2 に要約した。
- LN 患者を対象とした AURORA 1 試験の ECG 及び心臓の安全性のデータは，独立した心臓専門医がレビューした。本報告書は CSR（資料番号 5.3.5.1-02，Evaluation of QTcF changes in the AURORA 1 study 参照）に添付し，結論は 2.7.4.4.2 に要約した。

(3) その他の適応症における裏付けとなる安全性解析

ボクロスポリンの尋常性乾癬，ぶどう膜炎，腎移植を対象とした臨床試験，及び第 I 相試験の対象集団は，LN 統合集団と大きく異なるため，安全性を裏付けるデータとして提示した（2.7.4.1.1.2 参照）。また，これらの試験では，LN 患者とは異なる用法・用量が用いられたため，これらの安全性データの統合解析及びレビューのアプローチ方法は，LN 患者を対象とした試験に用いた方法とは異なった。

(a) 尋常性乾癬及びぶどう膜炎を統合した安全性解析

尋常性乾癬又はぶどう膜炎を有する被験者では，一次診断が異なっているにもかかわらず，人口統計学的特性及び全般的健康状態に関しては十分に類似していると考えられたため，安全性のデータを単一の大規模な統合集団（ISA04-03 試験，ISA05-02 試験，ISA05-25 試験，LX211-01 試験，LX211-02 試験，LX211-03 試験，及び LX211-11 試験）にまとめることが妥当

であると判断した。これらすべての試験の選択/除外基準には，臨床検査の結果及びバイタルサインが正常であること，他に併発する全身的な健康状態の不具合がないこと，重要な既往歴（悪性腫瘍など）がないことが設定され，基礎疾患に特有の徴候及び症状（重要な多臓器への影響なし）は伴うが，それ以外は健康である被験者を登録するように設計された。一般的に，被験者は併用薬の使用が類似しており，試験期間中の免疫調節療法への曝露は，グルココルチコイド（ぶどう膜炎の被験者のみ）の全身投与に限定された。また，これらの試験は同様に，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，長期投与期間を含む試験もあった（ただし，ISA05-02 試験は，ISA04-03 試験から独立した非盲検長期投与試験）。乾癬及びぶどう膜炎（PsU）集団は大規模（1674 例）であり，ボクロスポリンの曝露期間が十分に長く（12～60 週），ボクロスポリンの全般的な安全性及び忍容性を評価する上で有用な補足データを提供した。この統合解析対象集団では，CNI クラスに関連する典型的な全身性有害事象の発現割合を検討し，被験者数が多いため，まれではあるが重要な可能性のある事象を評価した。これら 2 つの患者群での疾患に関連する有害事象の差は，安全性評価の妨げにはならないと考えた。

すべての PsU 集団での統合解析は，LN 統合集団と同様，少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた被験者と定義した安全性解析対象集団に基づいて実施した。尋常性乾癬患者を対象とした試験において，プラセボ群から実薬群にクロスオーバーした被験者は，各投与群に適用可能なデータを提供した。PsU 集団での統合解析は，試験間の差を考慮するために，試験又は適切な場合には診断で調整した。

PsU 集団での安全性統合解析では，LN 統合集団と同様の TEAE の定義を用いた。これは，治験薬投与終了後 7 日間までに発現した有害事象を TEAE に含むと定義した LX211-11 試験を除き，フォローアップ期間中に発現したすべての有害事象も TEAE とした個々の PsU 試験とは異なる。

PsU 集団での統合解析では，有害事象は，LX211-11 試験（MedDRA ver.14.0）は CSR でのコーディングを用い，そのほかの試験では，CSR の MedDRA バージョン（MedDRA ver.7.1，10.0，又は 10.1）から MedDRA ver.12.0 に再コーディングされた。MedDRA ver.12.0 と ver.14.0 の違いは，統合集団における有害事象の発現割合の推定，すなわちボクロスポリンの体系的な安全性の評価に影響しない。MedDRA ver.12.0 にはない PT（外傷性歯転位及び過度の紫外線曝露）にコーディングされた有害事象は，LX211-11 試験で各 1 例に 2 件発現し，治験薬との因果関係は関連なしと判断されたためである。

LN 統合集団データで行った集計及び解析は，若干の差異が認められたものの，PsU 集団でも実施された。具体的には，治験薬曝露の解析はボクロスポリン又はプラセボのみとし，PsU 集団では，発現時期別の TEAE 発現割合の要約表及び一部の LN に特異的な部分集団解析を省略した（人種及び地域の部分集団のみを PsU 集団に適用した）。

(b)　その他の安全性データの統合レビュー

腎移植患者を対象とした後期第 II 相試験（ISA05-01 試験）で得られた安全性データを検討した結果，腎移植患者集団は，LN 患者と比較して，健康状態がはるかに悪く，免疫抑制レベルが高く，疾患関連リスクプロファイルが全般的に高いことに留意する必要がある。このような背景から，被験者はボクロスポリン又は TAC に加えて IL-2 阻害剤，mPSL，MMF による治

療を受けていたことから，この試験の安全性結果は，高度の免疫抑制状態にある患者集団でのボクロスポリンの使用（LN に対する推奨用量より高用量）を示すのに有用である。安全性のデータについては，無作為化された全被験者の ITT 集団を用いて実施した CSR での安全性の解析結果に基づき考察した。

健康被験者，腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者及び SLE 被験者を対象とした第 I 相試験の安全性データについて関連する所見を検討した結果，これらの試験は全般的に単回投与又は短期間（13 日間を超えない）のみであり，LN 治療とは異なる剤形及び用法・用量を用いていることを考慮し，統合しなかった。全体として，CSR で示された安全性解析は，治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者の安全性データセットを用いて実施された。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

全体として，本 2.7.4 では，臨床試験においてボクロスポリンに曝露された被験者 2713 例（用量又は期間を問わない）及びプラセボに曝露された被験者 777 例の安全性データを要約した（表 2.7.4.1.1-1 参照）。ボクロスポリンに曝露された LN 患者（用量又は期間を問わない）は 365 例であった（表 2.7.4.1.2-1 参照）。ボクロスポリンは，尋常性乾癬患者 924 例，ぶどう膜炎患者 561 例，腎移植患者 248 例，第 I 相試験 615 例（健康被験者，SLE 被験者，腎又は肝障害を有する被験者を含む）にも投与された。

表 2.7.4.1.2-1　本治験の概要におけるボクロスポリン又はプラセボを投与した被験者数

Population	Placebo (N)	Voclosporin (Any Dose, N)	Total (N)
All Lupus Nephritis (LN)[a]	266	365	631
Pooled LN[b]	266	267	533
AURORA 2[c]	100	116	216
Psoriasis/Uveitis (PsU)[d]	392	1485	1674
Phase 2b Renal Transplant	0	248	248
Phase 1[d]	119	615	694
Total Unique Subjects[d]	777	2713	3247

[a] Includes subjects from AURORA 1, AURORA 2 (not unique subjects), AURA-LV (placebo, 23.7 mg twice daily (BID), and 39.5 mg BID voclosporin groups), and AURION

[b] Includes subjects from AURORA 1 and AURA-LV (placebo and 23.7 mg BID voclosporin groups) with exposure up to 1 year

[c] Includes subjects from AURORA 1 who consented to participate in the AURORA 2 study with exposure >12 months and up to 36 months

[d] Some placebo subjects in this population crossed over to active voclosporin treatment, therefore counts of placebo + voclosporin will not be additive

＜表 2.7.4.1.1-1＞

ボクロスポリンの 6 ヵ月を超える安全性データが得られた被験者は 1119 例（LN 統合安全性解析対象集団 213 例，AURA-LV 試験のボクロスポリン 39.5 mg BID 群 65 例，AURION 試験 9 例，PsU 集団 832 例）であった（表 2.7.4.1.2-2，表 2.7.4.1.2-5，資料番号 5.3.5.1-01，資料番号 5.3.5.2-01 参照）。ボクロスポリンの 1 年を超える安全性のデータが得られた被験者は 385 例

（AURORA 2 継続試験に移行した LN 患者 116 例，PsU 集団 269 例）であった（表 2.7.4.1.2-3，表 2.7.4.1.2-5 参照）。

LN 患者の治療におけるボクロスポリンの推奨用量は 23.7 mg BID である。LN 患者を対象とした臨床試験において，ボクロスポリンは 23.7 mg 又は 39.5 mg BID で投与された。尋常性乾癬，ぶどう膜炎，又は腎移植の被験者 1 例での曝露量は 0.2～0.8 mg/kg の用量範囲で，24 週間までの投与期間で，最長約 3 年間にわたって投与された。反復投与用量漸増安全性試験において，最大 1.5 mg/kg BID のボクロスポリンを 10 日間投与した被験者に用量制限となる TEAE は認められなかった。

したがって，臨床試験から得られた曝露量は，多くの被験者から得られたものであり，有意義かつ適切な投与期間を含み，LN に対するボクロスポリンの安全性プロファイルを適切に評価するための推奨用量を示している。それぞれの対象集団でのボクロスポリンの曝露量の詳細を，以下に記載した。

2.7.4.1.2.1　LN を対象とした試験

(1)　被験者の内訳

LN 統合集団での被験者（ITT 解析対象集団 534 例）の内訳を 2.7.3.3.1.1 に記載した。377 例（70.6%）が治験実施計画書に規定された治験薬投与期間（AURORA 1 試験：52 週間，AURA-LV 試験：48 週間）を完了し，治験薬の投与を完了した被験者の割合は，プラセボ群［181/266 例（68.0%）］よりもボクロスポリン群［196/268 例（73.1%）］で高かった。治験薬の早期投与中止率は，ボクロスポリン群（26.9%）よりもプラセボ群（32.0%）で高かった。最も多い投与中止理由は，有害事象の発現（全体の 13.3%）で，投与群間で同程度（ボクロスポリン群 14.2%，プラセボ群 12.4%）であった。次いで，有効性の欠如（全体の 5.4%）であり，ボクロスポリン群よりもプラセボ群で高かった（ボクロスポリン群 2.2%，プラセボ群 8.6%）。

AURORA 2 試験の被験者（216 例）の内訳を 2.7.3.5.1 に示した。試験完了例は 186 例（86.1%）であり，36 ヵ月継続した被験者は，プラセボ群［85 例（85.0%）］と比較して，ボクロスポリン群［101 例（87.1%）］でわずかに多かった。治験中止例は 30 例（13.9%）であり，ボクロスポリン群 15 例（12.9%），プラセボ群 15 例（15.0%）であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 7 参照）。最も多い中止理由は，同意撤回であり，プラセボ群 5 例（5.0%），ボクロスポリン群 4 例（3.4%）であった。

治験薬の投与を中止した被験者は，プラセボ群［27 例（27.0%）］と比較してボクロスポリン群［24 例（20.7%）］で少なかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 8 参照）。最も多い治験薬投与の中止理由は，許容できない有害事象であり，プラセボ群 14 例（14.0%），ボクロスポリン群 7 例（6.0%）であった。

(2)　治験薬の曝露

LN 統合安全性解析対象集団（533 例）及び AURORA 2 試験の被験者（216 例）におけるボクロスポリン，MMF，IV-mPSL，及び経口グルココルチコイドの曝露量は想定どおりであり，治験実施計画書に規定された用法・用量及び eGFR の減少，血圧の上昇などの有害事象が発現し

た場合に治験薬の投与を一時的に中断又は減量するために提供されたガイダンスに基づくものだった。

統合集団における治験薬の曝露量は，LN 治療におけるボクロスポリンの臨床推奨用法・用量も反映している。ボクロスポリンの推奨用法・用量は，23.7 mg BID（7.9 mg カプセル，BID，3 カプセル）である。用量は漸増の必要がなく，血中トラフ濃度のモニタリングも不要である。腎機能低下（eGFR で測定）及び血圧上昇が認められた場合には，用量調節が推奨される（図 2.7.4.1.2-1，図 2.7.4.1.2-2 参照）。

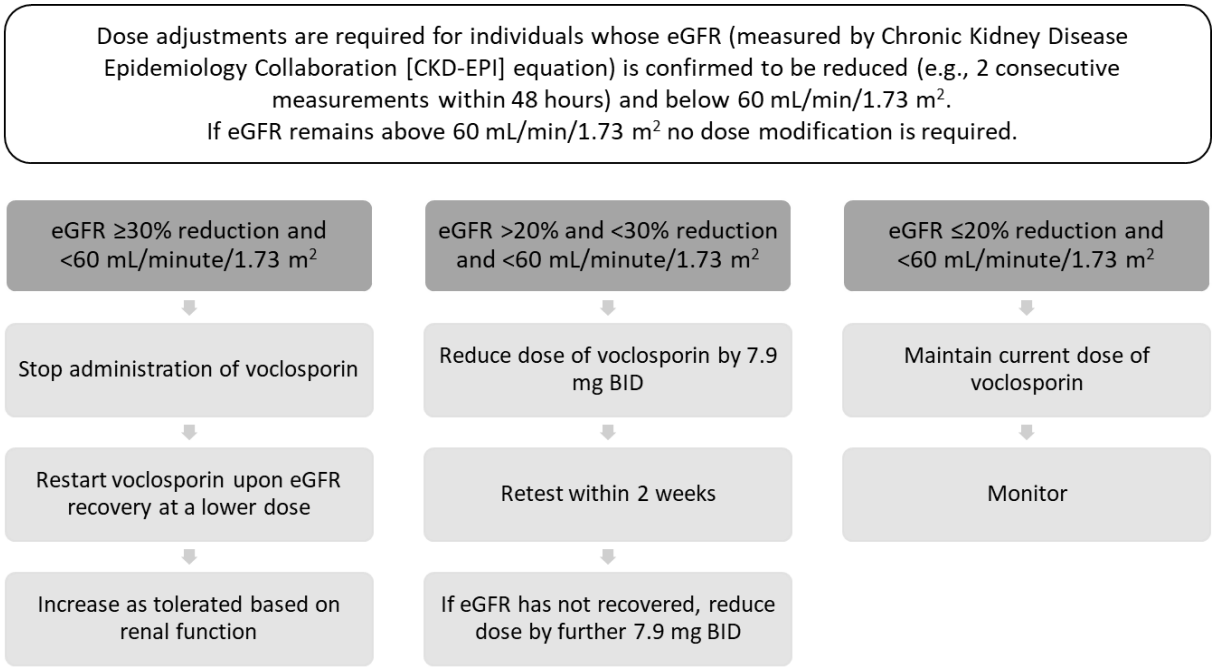


図 2.7.4.1.2-1　　eGFR に応じたボクロスポリンの推奨用量調節

Note: Individuals requiring a decrease in dose should be reassessed for eGFR recovery within 2 weeks. For patients that had a decrease in dose due to eGFR reduction, consider increasing the dose by 7.9 mg BID for each eGFR measurement that is ≥80% of baseline; do not exceed the starting dose.

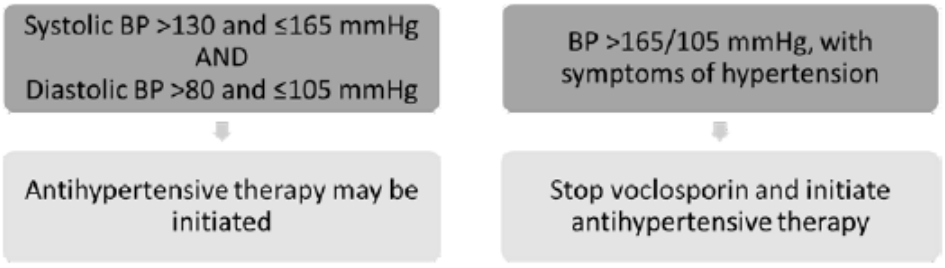


図 2.7.4.1.2-2　　血圧上昇時の推奨管理

(a)　ボクロスポリン及びプラセボの曝露

LN 統合集団でのボクロスポリン及びプラセボの曝露は，ボクロスポリン群（267 例）が 219.7 人・年，プラセボ群（266 例）が 215.6 人・年であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T30EX.1.1.10.8.1 参照）。

LN 統合集団のボクロスポリン群（267 例）では，ボクロスポリンの平均投与量及び投与期間は 40.6 mg/日及び 300 日であった（表 2.7.4.1.2-2 参照）。臨床推奨用量は，47.4 mg/日（23.7 mg BID 投与）に相当する。eGFR の減少が認められた場合，用量調節に関する治験実施計画書のガイダンスに基づき，ボクロスポリン群では約半数（53.2%）の被験者で減量されたが，これらは概ね一時的なものであり，被験者の 46.8%が投与全体の 1 日規定用量（47.4 mg）を維持し，さらに被験者の 35.2%が，1 日規定用量の 67%以上（31.6 mg 超 47.4 mg 未満）を維持していたことから，平均曝露量の大幅な低下には至らなかった。これに対し，プラセボ群（266 例）の平均投与期間はボクロスポリン群の平均投与期間（296 日）と同程度であり，減量及び増量を行った被験者は少なかった（それぞれ 25.2%及び 37.2%）。LN 統合集団での平均プラセボ用量 49.9 mg/日は，高用量のボクロスポリン 39.5 mg BID 群に合わせてプラセボ 5 カプセルを BID 投与した AURA-LV 試験の被験者が含まれていたため，推奨用量（47.4 mg/日）よりも高かった。

表 2.7.4.1.2-2　　ボクロスポリン又はプラセボへの曝露状況（LN 統合安全性解析対象集団）

	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)
Mean Daily Dose (mg)		
n	266	267
Mean (SD)	49.9 (11.89)	40.6 (9.87)
Median	47.4	46.7
Min, Max	21.3, 77.8	6.0, 47.4
(IQR)	(47.4, 47.4)	(36.5, 47.4)
Mean Daily Dose Category		
≤15.8 mg	0 (0.0)	7 (2.6)
>15.8 and ≤31.6 mg	9 (3.4)	41 (15.4)
>31.6 and <47.4 mg	52 (19.5)	94 (35.2)
47.4 mg	163 (61.3)	125 (46.8)
>47.4 mg[a]	42 (15.8)	0 (0.0)
Dose Decreases (Subjects (%) / Decreases)	67 (25.2) / 88	142 (53.2) / 258
Dose Increases (Subjects (%) / Increases)	99 (37.2) / 144	123 (46.1) / 265
Total Days on Treatment[b]		
n	266	267
Mean (SD)	295.8 (105.80)	300.3 (110.82)
Median	343.0	357.0
Min, Max	1.0, 384.0	1.0, 384.0
(IQR)	(250.0, 366.0)	(304.0, 367.0)
Days on Treatment[b]		
Up to 3 months	23 (8.6)	23 (8.6)
>3 to 6 months	30 (11.3)	31 (11.6)
>6 to 9 months	18 (6.8)	8 (3.0)
>9 to 12 months	183 (68.8)	188 (70.4)
>12 months[c]	12 (4.5)	17 (6.4)

[a] Placebo control subjects for the high-dose (5 capsules BID) arm in AURA-LV.

[b] Days on treatment calculated as the sum of all prescription record durations up to the last non-zero prescribing record.

[c] Subjects who attended the Week 52 visit after the protocol-specified window of Day 364±10 days; subjects with 365 to 374 days of study treatment are counted in the category of >9 to 12 months because this is within the visit window.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T30EX.1.1.10.1＞

LN 統合集団では，AURORA 1 試験（41.3 mg）のボクロスポリンの平均 1 日投与量は，AURA-LV 試験（34.6 mg）よりも高かった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 21，資料番号 5.3.5.1-01，Table 34 参照）。用量調節又は休薬に関するガイダンスは，AURA-LV 試験の治験実施計画書と AURORA 1 試験の治験実施計画書間で同様であったが（図 2.7.4.1.2-1 参照），LN 開発プログラムの初期に実施され，安全性情報が少ないことを考慮し，AURA-LV 試験ではより慎重なアプローチが用いられた。AURA-LV 試験では，ベースラインからの一定の減少率（eGFR が正常値を維持していても）に基づいて減量され，規定された治験薬投与レジメンに戻るか，その用量付近に戻ることについては，より注意が払われた。

AURORA 2 試験の被験者集団（0～36 ヵ月）での曝露は，ボクロスポリン群（116 例）で 318.6 人・年，プラセボ群（100 例）で 271.0 人・年であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table

T30EX.2.1.10.8.1 参照）。

AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験における全体の平均 1 日投与量及び投与日数は，両投与群で同程度であった（表 2.7.4.1.2-3 参照）。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%を超えていたのに対し，プラセボ群では 75%であった。なお，治験薬投与開始 1095 日目より前の 10 日間に 36 ヵ月（治験実施計画書に規定された許容範囲：± 10 日）の visit を実施した被験者は，曝露期間 33 ヵ月以上 36 ヵ月未満として集計された。

3 年間の試験期間において，用量を変更した被験者は，プラセボ群よりボクロスポリン群で多かった。用量を変更しなかった被験者の割合は，ボクロスポリン群で 39.7%であったのに対し，プラセボ群で 58.0%であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 19 参照）。用量を変更しなかった被験者の割合は，ボクロスポリン群で 1 年目 55.2%から 3 年目 78.4%へと年々増加した。プラセボ群は，1 年目 74%から 3 年目 87.1%に増加した。予測されたとおり，ボクロスポリン群での用量変更の大部分は eGFR の変化によるものであった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 20 参照）。

表 2.7.4.1.2-3　　ボクロスポリン又はプラセボへの曝露状況（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

	Placebo (N = 100) n (%)	Voclosporin (N = 116) n (%)
Mean Daily Dose (mg)		
Mean (SD)	44.848 (5.7062)	40.597 (9.7105)
Median	47.400	46.351
Min, Max	(20.07, 47.40)	(14.75, 47.40)
Total Days on Treatment		
Mean (SD)	989.9 (192.03)	1003.1 (186.11)
Median	1085.0	1084.5
Min, Max	(397, 1113)	(361, 1123)
Days on Treatment		
0 Months to < 12 Months[a]	0	1 (0.9)
12 Months to < 15 Months	3 (3.0)	3 (2.6)
15 Months to < 18 Months	2 (2.0)	1 (0.9)
18 Months to < 21 Months	4 (4.0)	5 (4.3)
21 Months to < 24 Months	6 (6.0)	4 (3.4)
24 Months to < 27 Months	3 (3.0)	5 (4.3)
27 Months to < 30 Months	3 (3.0)	3 (2.6)
30 Months to < 33 Months	4 (4.0)	1 (0.9)
33 Months to < 36 Months	68 (68.0)	82 (70.7)
>= 36 Months	7 (7.0)	11 (9.5)

[a] One subject completed AURORA 1 and entered AURORA 2 on Day 359 but stopped study treatment on Day 361, hence received <12 months exposure.

Notes: Duration of exposure is calculated as the number of days from the date of the first dose (AURORA 1) to the date of the last dose (AURORA 2). For subjects lost to follow up, the date of the last available visit was used as the last dose date.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 18＞

(b)　MMF の曝露

LN 統合集団での MMF 併用投与の曝露期間は，ボクロスポリン群（365 日）とプラセボ群（345 日）で同程度であった。平均 1 日投与量は，プラセボ群（1928 mg）と比較して，ボクロスポリン群（1841 mg）で有意に少なかった（p = 0.0116）が，データのばらつきによるものであり，臨床的に意味のあるものではなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T30EX.1.1.10.2 参照）。各投与群の多くの被験者は，1 日あたり 1 g より多くかつ 2 g 以下の MMF を使用していた（ボクロスポリン群 85.9%，プラセボ群 85.8%）。

AURA-LV 試験又は AURORA 1 試験への参加前に MMF を投与されていなかった被験者は，1 週目は 500 mg BID から開始し，以降は 8 日目に 1000 mg BID（2 g/日）まで増量する漸増レジメンで MMF を投与された。MMF 投与量を分割又は減量するためのガイダンスは治験実施計画書で規定されていたが，MMF 投与量が 2 g/日を超えた場合には，医学モニターと協議した。MMF の平均 1 日投与量が 2 g/日を超えた被験者（3 g/日を超えた被験者はいなかった）は，ボクロスポリン群及びプラセボ群でそれぞれ 7.0%及び 11.2%のみであった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T30EX.1.1.10.2 参照）。

AURORA 2 試験での MMF による治療は，AURORA 1 試験で用いたガイダンスに従って継続された。MMF の曝露量は，3 年間の治療期間を通して両群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.1.6.1 参照）。試験期間中に MMF を中止した被験者は少数であり，全被験者の 80.6%が治験終了時に MMF を継続していた。MMF の 3 年間の平均投与量は，両群ともに 1.9 g/日であった。AURORA 1 試験の治験薬投与開始前に MMF が 2 g/日を超えて投与されていた被験者は，AURORA 2 試験では 8%のみであった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.1.7.4.1 参照）。

(c)　mPSL 及びグルココルチコイドの曝露

治験実施計画書に従い，LN 統合集団の治験薬投与開始時の IV-mPSL の平均投与日数は，ボクロスポリン群及びプラセボ群ともに 2 日であり，平均累積投与量は約 1 g であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T30EX.1.1.10.3 参照）。

併用する経口グルココルチコイドの曝露量は，ボクロスポリン群とプラセボ群で同程度であった［スクリーニング時の平均投与量：ボクロスポリン群 23.5 mg/日，プラセボ群 22.3 mg/日，治験薬投与期間中（初期用量及び治験実施計画書に規定された漸減法を含む）の平均投与量：ボクロスポリン群 7.7 mg/日，プラセボ群 8.0 mg/日］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T25CM.1.1.10.2，Table T30EX.1.1.10.4 参照）。平均 1 日グルココルチコイド投与量又は投与期間は，ボクロスポリン群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T30EX.1.1.10.4 参照）。

経口グルココルチコイドの漸減計画（目標：2.5 mg/日以下で投与 16 週まで）の遵守率は，両試験とも高く，投与 16 週までに目標用量に到達した被験者の割合は，AURA-LV 試験（プラセボ群及びボクロスポリン 23.7 mg BID 群）が 74%（資料番号 5.3.5.1-01，Table 36 参照），AURORA 1 試験（各群同様）が 81%であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 14.1.7.1.5 参照）。したがって，LN 統合集団の両試験を通じて，グルココルチコイド漸減法の遵守状況は，16 週

時点で 80%超，6 ヵ月時点で 80%超，1 年時点で 70%超であった（表 2.7.4.1.2-4 参照）。一部の被験者（ボクロスポリン群 25.1%，プラセボ群 30.1%）では，治験薬投与期間中のいくつかの時点でグルココルチコイドの増量が認められたが（資料番号 5.3.5.3-01，Table T30EX.1.1.10.4 参照），この増量は医学モニターの承認を得た場合のみであり，試験完了時点での目標である 2.5 mg 以下への漸減を遵守している割合は高かった。

表 2.7.4.1.2-4　　経口グルココルチコイド漸減の遵守（LN 統合安全性解析対象集団）

Visit	Dose[a]	Placebo (N=266) n (%)	23.7 mg BID (N=267) n (%)
Study Day 118 (last possible day of Week 16)	>2.5 mg	48 (19.6)	42 (16.9)
	≤2.5 mg	197 (80.4)	207 (83.1)
Study Day 168 (6 months)	>2.5 mg	36 (15.0)	40 (16.8)
	≤2.5 mg	204 (85.0)	198 (83.2)
Study Day 336 (1 year - allowing for AURA-LV)	>2.5 mg	53 (26.1)	51 (24.2)
	≤2.5 mg	150 (73.9)	160 (75.8)

[a] Steroid doses normalized to prednisone.

Notes: Percentages calculated out of number of subjects still on study at time point.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T30EX.1.2.10.7＞

スクリーニング時の体重に基づく，LN 統合集団の平均経口グルココルチコイド曝露量に明確な差は認められなかった（45 kg 未満対 45 kg 以上：資料番号 5.3.5.3-01，Table T30EX.1.1.10.5，Table T30EX.1.1.10.6 参照）。

AURORA 2 試験では，経口グルココルチコイドの平均曝露期間は，プラセボ群（1021 日）と比較してボクロスポリン群（995 日）でわずかに短かった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 23 参照）。両群ともに約 80%の被験者が 33 ヵ月間以上経口ステロイドを投与されており，3 年間の平均投与量は両群ともに約 5 mg/日であった。

大部分の被験者（各群で 85%以上）が AURORA 1 試験終了時（12 ヵ月時点）に 2.5 mg/日以下のプレドニゾン（又は相当量）を投与されていた（資料番号 5.3.5.1-03，Table 24 参照）。AURORA 2 試験の 2 年間で，この被験者の割合はわずかに減少して約 80%となり，36 ヵ月時点ではプラセボ群 78%及びボクロスポリン群 76%で 2.5 mg/日以下の投与量であった。

(3)　AURORA 1 試験及び AURA-LV 試験における他の併用薬の曝露

LN 統合集団で併用薬の統合解析は実施されなかったが，個々の試験結果に基づき検討したところ，併用薬のプロファイルは，LN 統合集団で予測されたとおりであり，投与群間で均衡が取れていた。

AURORA 1 試験では，ベースライン時の併用薬として最も多かったのは，アンジオテンシン受容体拮抗薬又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬であった。58.7%の被験者で報告され，その内訳はボクロスポリン群 56.2%，プラセボ群 61.2%であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 19 参

照）。脂質修飾薬の投与例はボクロスポリン群の方がプラセボ群より少なく（それぞれ21.9%，29.2%），抗貧血薬の投与例はボクロスポリン群の方がプラセボ群より多かった（それぞれ20.8%，16.3%）。カルシウム拮抗薬は28.4%，β遮断薬は20.2%の被験者が使用していた。治験薬投与期間中に開始された薬剤（有害事象に対する治療又は治験薬投与中止後の治療）で最も多かったのは抗菌薬であり，被験者の45%が投与されていた（投与群間で同程度）（資料番号5.3.5.1-02，Table 20参照）。降圧治療の開始頻度は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で高かった（カルシウム拮抗薬：ボクロスポリン群33.1%，プラセボ群20.8%，β遮断薬：18.0%，11.2%，高血圧治療薬：10.7%，9.6%）。被験者の約50%～60%が，ベースライン時にLNの治療に抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン/クロロキン及びその塩）を使用しており，治験薬投与開始後も継続していた（資料番号5.3.5.1-02，Table 14.1.6.3.1参照）。

AURA-LV試験での併用薬は，ベースライン時の薬剤と治験薬投与後に開始された新規薬剤について別々に報告されていなかったが，結果は，AURORA 1試験と同様の併用薬プロファイルを示した。アンジオテンシン受容体拮抗薬又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬は58.9%の被験者から報告があり，その内訳はボクロスポリン群59.6%及びプラセボ群60.2%であった（資料番号5.3.5.1-01，Table 23参照）。カルシウム拮抗薬及びβ遮断薬は，それぞれ46.1%及び28.1%の被験者に投与された。抗貧血薬を投与された被験者は，ボクロスポリン群38.2%及びプラセボ群20.5%，脂質修飾薬を投与された被験者は，ボクロスポリン群28.1%及びプラセボ群30.7%であった。ボクロスポリン群の約47%及びプラセボ群の約49%の被験者が，ヒドロキシクロロキン及びその硫酸塩を使用していた。

(4)　LN統合集団以外のLNにおける治験薬の曝露

AURA-LV試験には，LN統合集団に含まれた推奨用量の23.7 mg BID群に加えて，治験実施計画に規定された用量として39.5 mg BID（7.9 mgソフトゲルカプセル）を48週間まで投与した高用量のボクロスポリン群（88例）が含まれていた。この高用量群での実際の1日投与量は1～78 mg/日であり，1日投与量の中央値は51.7 mgであった（資料番号5.3.5.1-01，Table 34参照）。併用薬のMMF及びグルココルチコイドの曝露量は，LN統合集団と同様であった（資料番号5.3.5.1-01，Table 35，Table 36，資料番号5.3.5.3-01，Table T30EX.1.1.10.2，Table T30EX.1.1.10.4参照）。

AURION試験（10例）では曝露の詳細な要約は作成されなかったが，すべての被験者が，治験実施計画書に規定されたボクロスポリン23.7 mg BIDを7.9 mgソフトゲルカプセルで，MMF及びグルココルチコイドとの併用で最長48週間投与された（資料番号5.3.5.2-01，12.1参照）。

2.7.4.1.2.2　尋常性乾癬及びぶどう膜炎を対象とした試験

PsU集団（安全性解析対象集団）には，プラセボ群392例及びボクロスポリン群1485例が含まれ，用量は0.2 mg/kg BID（274例），0.3 mg/kg BID（348例），0.4 mg/kg BID（844例）又は0.6 mg/kg BID（156例）であった（表2.7.4.1.2-5参照）。2.7.4.1.1.2(2)及び2.7.4.1.1.2(3)に要約した試験デザインに基づき，複数の投与群に属する被験者もいた。それぞれの試験を完了した被験者の割合は，ボクロスポリン群（52.0%）と比較して，プラセボ群（75.5%）で高かった（資料番

号 5.3.5.3-01，Table T10DS.3.1.10.1 参照）。これは，プラセボ群の試験期間がより短く，一部の試験では，最初にプラセボ投与後ボクロスポリンにクロスオーバーしたためと考えられる。両群で最も多かった中止理由は，有効性の欠如であった（ボクロスポリン群 41.6%，プラセボ群 45.8%）。

被験者の曝露期間の中央値は，ボクロスポリン群 171 日間に対し，プラセボ群 85 日間であった（表 2.7.4.1.2-5 参照）。曝露量の差は，試験デザインによるものであり，一部の試験ではプラセボからボクロスポリンにクロスオーバーし，1 試験ではボクロスポリンのみ長期投与した。

0.4 mg/kg BID は，ボクロスポリンを投与された被験者数が最も多い用量であった（PsU 集団でのボクロスポリン投与例の 56.8%）（表 2.7.4.1.2-5 参照）。0.3 mg/kg BID 群では，ボクロスポリンの曝露期間が最も長く（中央値 259 日，最長 533 日，6 ヵ月以上継続投与例 73.6%），0.6 mg/kg BID 群では，いずれの投与量とも重複が認められたものの，最も曝露期間が短かった（中央値 122 日，最長 376 日，6 ヵ月以上継続投与例 33.3%）。

以上，PsU 集団でのボクロスポリンの曝露量は，LN 患者に対して推奨する用法・用量である 23.7 mg BID を含む範囲かつ十分な期間を包含した（本 PsU 集団では，ほとんどが 0.3 mg/kg BID 群及び 0.4 mg/kg BID 群で投与された実際の用量の範囲内に収まっていた）。

表 2.7.4.1.2-5　　尋常性乾癬又はぶどう膜炎を有する被験者におけるプラセボ及びボクロスポリンの曝露量（PsU 集団）

		Placebo (N=392)	0.2 mg/kgBID (N=274)	0.3 mg/kg BID (N=348)	0.4 mg/kg BID (N=844)	0.6 mg/kg BID (N=156)	All Active (N=1,485)
Exposure (Days)	n	392	274	348	844	156	1,485
	Mean (SD)	109.0 (64.72)	157.0 (90.80)	268.0 (128.70)	194.2 (116.81)	140.2 (93.15)	216.8 (138.04)
	Median	85.0	168.0	259.0	169.0	122.0	171.0
	Min, Max	2, 375	1, 366	11, 533	3, 513	3, 376	1, 533
	(IQR)	(84.0, 161.0)	(85.0, 176.0)	(167.0, 344.0)	(120.5, 250.0)	(72.0, 183.0)	(112.0, 337.0)
Exposure (Weeks),	Up to 4 weeks	27 (6.9)	17 (6.2)	5 (1.4)	40 (4.7)	12 (7.7)	73 (4.9)
n (%)	>4 to 8 weeks	21 (5.4)	25 (9.1)	9 (2.6)	37 (4.4)	13 (8.3)	81 (5.5)
	>8 to 12 weeks	70 (17.9)	26 (9.5)	20 (5.7)	65 (7.7)	21 (13.5)	120 (8.1)
	>12 to 16 weeks	166 (42.3)	16 (5.8)	20 (5.7)	52 (6.2)	24 (15.4)	102 (6.9)
	>16 to 20 weeks	2 (0.5)	18 (6.6)	14 (4.0)	42 (5.0)	22 (14.1)	92 (6.2)
	>20 to 24 weeks	37 (9.4)	41 (15.0)	24 (6.9)	150 (17.8)	12 (7.7)	185 (12.5)
	>24 to 36 weeks	51 (13.0)	93 (33.9)	57 (16.4)	251 (29.7)	31 (19.9)	316 (21.3)
	>36 to 52 weeks	17 (4.3)	37 (13.5)	127 (36.5)	101 (12.0)	18 (11.5)	247 (16.6)
	>52 weeks	1 (0.3)	1 (0.4)	72 (20.7)	106 (12.6)	3 (1.9)	269 (18.1)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T30EX.3.1.10.1＞

2.7.4.1.2.3　腎移植を対象とした後期第 II 相試験

腎移植患者を対象とした ISA05-01 試験は，低用量（84 例），中用量（77 例），又は高用量（87 例）のボクロスポリン（ソフトゲルカプセルでそれぞれ 1 mg，5 mg，10 mg），又は TAC（86 例）に無作為に割付けられた濃度調節試験であった。ボクロスポリン群の低用量，中用量，又は高用量の被験者には，それぞれ 0.4 mg/kg，0.6 mg/kg，又は 0.8 mg/kg BID の初回投与が行われ，その後の投与は，試験での時点ごとに事前に設定されたトラフ濃度レベルを維持するように調節された。試験の最初の 12 ヵ月間にわたって投与された実際のボクロスポリンの平均 1 日投与量（54～140 mg/日）は，LN の治療で推奨する用量（23.7 mg BID = 47.4 mg/日）よりも高かった（表 2.7.4.1.2-6 参照）。

表 2.7.4.1.2-6　　腎移植の被験者における 12 ヵ月間の治験薬の曝露（ISA05-01 試験）

	Voclosporin Low[a] (N=84)	Voclosporin Mid[b] (N=77)	Voclosporin High[c] (N=87)	Tacrolimus[d] (N=86)
Completed 6 months of treatment, n (%)	54 (64.3)	59 (77.6)	61 (74.4)	73 (85.9)
Completed 12 months of treatment, n (%)	36 (42.9)	36 (47.4)	41 (50.0)	62 (72.9)
Average daily drug dose Day 1 to Month 3, (mg/day)	79	111	140	8
Average daily drug dose Month 3 to Month 6, (mg/day)	65	81	93	7
Average daily drug dose Month 6 to Month 12, (mg/day)	54	59	71	6

[a] Initial dose of 0.4 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 20-30 ng/mL from Day 1 to Month 3, 11-20 ng/mL from Month 3 to study completion

[b] Initial dose of 0.6 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 35-50 ng/mL from Day 1 to Month 3, 21-30 ng/mL from Month 3 to 6, and 11-20 ng/mL from Month 6 to study completion

[c] Initial dose of 0.8 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 60-85 ng/mL from Day 1 to Month 3, 31-40 ng/mL from Month 3 to 6, and 11-20 ng/mL from Month 6 to study completion

[d] Initial dose of 0.05 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 7-20 ng/mL from Day 1 to Month 3, 5-15 ng/mL from Month 3 to Month 12; this group did continue in the long-term extension beyond Month 12

＜資料番号 5.3.5.4-07（6 ヵ月）：Table 70，資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月）：Table 29，Table 70＞

また，本試験の全被験者には，ダクリズマブ又はバシリキシマブ，mPSL（術中 200～500 mg，60 日目までに 5 mg/日以上まで漸減）のいずれかによる導入免疫抑制療法及び MMF 1 g BID を試験期間中投与した。これら薬剤への曝露量は，投与群間で同程度であった。MMF の平均累積総投与量は，1 日目から 6 ヵ月目までが約 300 g であり，6 ヵ月目以降 12 ヵ月目まで一定していた［資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），Table 27 参照］。総グルココルチコイドの平均累積曝露量は，60 日目までは約 2000 mg で，60 日目から 6 ヵ月目までは約 1000 mg に減少し，6 ヵ月目から 12 ヵ月目までは約 1000 mg で推移した［資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），Table 28 参照］。

ISA05-01 試験の長期投与において，ボクロスポリン投与を継続した被験者は 140 例であった。

すべての被験者に，無作為割付けされた低用量群からのトラフ濃度を目標とする用量でボクロスポリンを投与した（TAC が投与された被験者はいなかった）。被験者の 51.4%が 24 ヵ月間のフォローアップ visit を完了し，試験参加期間の中央値（範囲）は，754.5 日（422～1072 日）であり，ボクロスポリンの投与期間とほぼ同様であった［資料番号 5.3.5.4-07（長期継続投与），Table 10.1-1 参照］。長期投与継続試験期間中のボクロスポリンの 1 日投与量の中央値は 50 mg であったが，被験者間でばらつきが認められ，いくつかの時点で 1 日投与量 130 mg という高用量が投与された［資料番号 5.3.5.4-07（長期継続投与），Table 11.3-1 参照］。

2.7.4.1.2.4　第 I 相試験

第 I 相試験には，健康被験者，腎機能障害又は肝機能障害の被験者，SLE 被験者を合わせて 694 例が含まれる。本集団を対象とした試験では，615 例に 1 回以上ボクロスポリンが投与された。これら第 I 相試験では，内服液，ソフトゲルカプセル 10 mg，ソフトゲルカプセル 7.9 mg を含む様々な剤形が用いられた（表 2.7.4.1.1-1 参照）。

ボクロスポリンが投与された健康被験者（553 例）には，単回及び反復投与により幅広い用法・用量が投与され（表 2.7.4.1.2-7 参照），46 例での単回投与時の最大曝露量は 4.5 mg/kg，59 例での反復投与時の最大曝露量は 1.5 mg/kg BID，13 日間投与であった。また，ミダゾラム，ケトコナゾール，ベラパミル，ジゴキシン，リファンピン，及びシンバスタチンなどとの DDI の可能性を評価するため，多くの健康被験者を対象とした試験をデザインし，ボクロスポリンと他の薬物を併用投与した。

表 2.7.4.1.2-7　　第 I 相試験におけるボクロスポリン投与量別健康被験者数 [a]

		Voclosporin Dose (mg/kg)								Voclosporin Fixed Dose (mg)		
Exposure Type	Pbo	0.25	0.3	0.4	0.5	1.0	1.5	3.0	4.5	23.7	71	100
Single dose, n	54	11	-	24	46	-	71	46	46	28	6	19
Multiple dose[b], n	65	17	43	110	60	16	59	-	-	24	-	-

[a] Subjects are counted more than once if they received more than one treatment/dose.

[b] Multiple doses were BID regimens; duration of multiple-dose exposure in healthy volunteers ranged from 7 to 13 days.

Pbo = placebo

＜資料番号 5.3.3.1-01，5.3.3.1-02，5.3.3.3-01，5.3.4.1-01，5.3.4.1-02，5.3.1.2-01，5.3.1.1-01，5.3.3.4-02，5.3.3.1-03，5.3.3.4-03，5.3.3.4-04，5.3.3.4-05，5.3.3.4-06，5.3.3.4-07，5.3.1.1-02，5.3.3.1-04＞

腎機能障害（ISA07-08 試験：N = 25）又は肝機能障害（ISA07-09 試験：N = 12）を有する被験者に，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID を 10 日間投与した。ただし，各試験で最も高度の機能障害を有する群へは単回投与とした。

AUR-VCS-20[redacted]-01 試験（AUR-DDI 試験）では，SLE 患者 25 例（LN の有無を問わない）を対象に，標準的な併用薬となる MMF 及び低用量ステロイドとの併用下で，ボクロスポリン 23.7 mg BID（LN 治療での推奨用法・用量）を 7 日間投与した。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

LN 試験は，北米及び南米，欧州，南アフリカ及びアジア（2.7.4.1.1.3(1)(b)で定義された低

GDP 国及び高 GDP 国をともに含む）にわたる国際共同試験として実施された。また，PsU 試験には，国際共同試験対象集団も含まれた。なお，腎移植を対象とした後期第 II 相試験は，北米のみで実施された。第 I 相試験も主に北米で実施され，日本人健康被験者を対象とした試験も 2 試験あった。以下，人口統計学的特性及びその他の基準値の特性について，各カテゴリーの試験別に詳述する。

2.7.4.1.3.1　LN を対象とした試験

LN 統合集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は，ボクロスポリン群とプラセボ群との間で均衡が取れており，日常診療における LN 患者と一致していた。LN 統合安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び基準値のその他の特性は，2.7.3.3.1.2 で詳細に考察した LN 統合 ITT 解析集団と類似していた。

LN 統合安全性解析対象集団では，ほとんどが若年（平均年齢 33 歳），女性（87%）及び妊娠可能な女性（71%）であった（表 2.7.4.1.3-1 参照）。99%以上が 65 歳以下であった。主に白人（37.7%）又はアジア人（インド亜大陸を除く 29.5%）で，9.9%の人種は黒人又は混合黒人であった。地域分布は投与群間で同程度であり，全体として，北南米（33.6%），欧州及び南アフリカ（30.6%），低 GDP アジア諸国（20.3%），高 GDP アジア諸国（15.6%）から登録された。米国は，LN 統合集団で代表される最大の単一国（被験者の 11.8%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T15DM.1.1.10.1 参照）。

LN 及び SLE の診断からの平均期間はそれぞれ 4.6 年及び 6.4 年であった（表 2.7.4.1.3-2 参照）。組織分類は，non-Class V が 62.2%（すなわち，Class III 及び IV の増殖性病変），pure Class V が 14.0%及び Class V 混合が 23.8%であった。全体で 48%の被験者がスクリーニング時に MMF を併用していた。ベースライン時の平均 eGFR は 93.4 mL/min/1.73 m^2，UPCR は 4.26 mg/mg であった。人口統計学的特性及びその他の基準値の特性に投与群間で有意な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T20BC.1.1.10.1 参照）。性別，年齢，民族，疾患特性による人口統計学的特性及びその他の基準値の特性の要約は，部分集団に基づく差異を反映しており，それ以外は均衡が取れていた。詳細は 2.7.3.3.3 に示した。

表 2.7.4.1.3-1　　人口統計学的特性（LN 統合安全性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Category	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)	Overall (N=533)
Age (years)	n		266	267	533
	Mean (SD)		33.5 (10.67)	32.2 (11.15)	32.9 (10.92)
	Median		32.0	30.0	31.0
	Min, Max		18, 72	18, 66	18, 72
	(IQR)		(25.0, 40.0)	(24.0, 38.0)	(24.0, 40.0)
Age Category (years)	n (%)	≤30	120 (45.1)	141 (52.8)	261 (49.0)
		>30	146 (54.9)	126 (47.2)	272 (51.0)
Age Category (years)	n (%)	18 to 65	264 (99.2)	266 (99.6)	530 (99.4)
		>65	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
Sex	n (%)	Male	41 (15.4)	31 (11.6)	72 (13.5)
		Female	225 (84.6)	236 (88.4)	461 (86.5)
Fertility Status	n (%)	Childbearing potential	181 (68.0)	198 (74.2)	379 (71.1)
		Post-menopausal	22 (8.3)	23 (8.6)	45 (8.4)
		Surgically sterile	22 (8.3)	15 (5.6)	37 (6.9)
		N/A or Male	41 (15.4)	31 (11.6)	72 (13.5)
Race	n (%)	White	103 (38.7)	98 (36.7)	201 (37.7)
		Asian: Indian Subcontinent	18 (6.8)	22 (8.2)	40 (7.5)
		Asian: Other	74 (27.8)	83 (31.1)	157 (29.5)
		Black (inc. mixed black)	24 (9.0)	29 (10.9)	53 (9.9)
		Other (inc. mixed race)	47 (17.7)	35 (13.1)	82 (15.4)
Ethnicity	n (%)	Hispanic or Latino	72 (27.1)	65 (24.3)	137 (25.7)
		Not Hispanic or Latino	193 (72.6)	202 (75.7)	395 (25.7)
		Unknown	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Region	n (%)	Americas	93 (35.0)	86 (32.2)	179 (33.6)
		Europe + South Africa	86 (32.3)	77 (28.8)	163 (30.6)
		Asia: Low GDP	47 (17.7)	61 (22.8)	108 (20.3)
		Asia: High GDP	40 (15.0)	43 (16.1)	83 (15.6)
Weight (kg)	n		265	266	531
	Mean (SD)		65.98 (16.127)	65.24 (16.946)	65.61 (16.531)
	Median		63.50	62.40	63.30
	Min, Max		36.0, 138.2	36.0, 142.0	36.0, 142.0
	(95% CI)		(64.03, 67.93)	(63.19, 67.28)	(64.20, 67.02)
Body mass index (kg/m^2)	n		265	266	531
	Mean (SD)		25.08 (5.553)	25.12 (5.770)	25.10 (5.657)
	Median		24.22	24.29	24.22
	Min, Max		15.4, 48.8	13.8, 49.7	13.8, 49.7
	(95% CI)		(24.41, 25.76)	(24.43, 25.82)	(24.62, 25.59)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T15DM.1.1.10.1＞

表 2.7.4.1.3-2　　ベースラインの疾患特性（LN 統合集団）

Parameter	Statistic/ Category	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)	Overall (N=533)
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	2.20	2.21	2.21
	Min, Max	0.6, 28.0	0.6, 32.3	0.6, 32.3
	(IQR)	(1.27, 6.82)	(1.26, 6.57)	(1.27, 6.61)
Time since SLE diagnosis (years)	n	265	267	532
	Mean (SD)	6.40 (5.736)	6.48 (6.220)	6.44 (5.978)
	Median	4.86	4.20	4.65
	Min, Max	0.6, 29.9	0.6, 37.8	0.6, 37.8
	(IQR)	(1.69, 9.22)	(1.63, 9.38)	(1.65, 9.35)
Time since first proteinuria (years)	n	244	247	491
	Mean (SD)	4.49 (4.345)	4.94 (5.306)	4.71 (4.852)
	Median	2.50	2.42	2.46
	Min, Max	0.6, 22.8	0.6, 32.3	0.6, 32.3
	(IQR)	(1.35, 6.57)	(1.35, 7.07)	(1.35, 6.75)
Biopsy Class, n (%)	Non-Class V	165 (62.0)	167 (62.3)	332 (62.2)
	Class V Mixed	63 (23.7)	64 (23.9)	126 (23.6)
	Pure Class V	38 (14.3)	37 (13.8)	75 (14.0)
MMF use at screening, n (%)	Yes	127 (47.7)	128 (47.9)	255 (47.8)
	No	139 (52.3)	139 (52.1)	278 (52.2)
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	98.00	92.00	95.00
	Min, Max	25.0, 153.0	39.0, 168.0	25.0, 168.0
	(95% CI)	(90.16, 97.07)	(89.60, 96.76)	(90.92, 95.88)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2), n(%)	≥15 and <30	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
	≥30 and <45	7 (2.6)	10 (3.7)	17 (3.2)
	≥45 and <60	33 (12.4)	31 (11.6)	64 (12.0)
	≥60 and <90	75 (28.2)	83 (31.1)	158 (29.6)
	≥90	150 (56.4)	143 (53.6)	293 (55.0)
Baseline UPCR (mg/mg)	n	266	267	533
	Mean (SD)	4.05 (2.823)	4.48 (3.290)	4.26 (3.071)
	Median	3.10	3.54	3.31
	Min, Max	0.8, 19.3	0.2, 29.7	0.2, 29.7
	(95% CI)	(3.71, 4.39)	(4.08, 4.88)	(4.00, 4.52)
Baseline UPCR (mg/mg, n (%))	<1	2 (0.8)	3 (1.1)	5 (0.9)
	≥1 and <2	49 (18.4)	47 (17.6)	96 (18.0)
	≥2	215 (80.8)	217 (81.3)	432 (81.1)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T20BC.1.1.10.1＞

AURORA 2 試験の対象集団（216 例）の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は，LN 統合安全性解析対象集団（533 例）と同様であった（2.7.3.5 参照）。

AURA-LV 試験のボクロスポリン 39.5 mg BID 高用量群に組入れられた被験者の人口統計学的特性は，LN 統合安全性解析対象集団の被験者と同様であった。しかし，AURA-LV 試験では，地域によって投与群間の無作為化に局所的な不均衡が認められ，低 GDP 群では，ベースライン時の疾患活動性がより重度であったことから，本試験のボクロスポリン 23.7 mg BID 群では，安全性の転帰がより不良になる偏りが生じたと考えられる。本試験は，世界的な無作為化方式を用いた（地域又は実施医療機関による区分けではなく）ため，局所的な不均衡は偶発的に生じたも

のであった。ボクロスポリン 23.7 mg BID 群の約半数（47.2%）の被験者は，医療サービスへのアクセスが制限されている低 GDP 国（バングラデシュ，スリランカ，フィリピン）に属していたのに対して，ボクロスポリン 39.5 mg BID 群（37.5%）及びプラセボ群（31.8%）での低 GDP 国の被験者は，はそれぞれ約 3 分の 1 であった。AURA-LV 試験の人口統計学的特性及び疾患特性の事後解析により，低 GDP 国の被験者の方が LN の症状がより重度であることが示され，ベースライン時の平均 UPCR が高く，血清アルブミンが低いことから明らかであった。したがって，低 GDP 国の被験者の割合が不均衡であることは，ボクロスポリン 39.5 mg BID 群及びプラセボ群と比較して，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群のベースライン時の疾患活動性の変動（UPCR の平均値が高く，eGFR の平均値が低い）と関連していた（資料番号 5.3.5.1-01，Table 15 参照）。これら 3 つの因子，すなわち，低 GDP 地域に由来，ベースライン時の血清アルブミンが低い，ベースライン時の UPCR が高い，という因子はいずれも，治療群の割付けにかかわらず，AURA-LV 試験では，特に死亡の重大な危険因子として特定された（資料番号 5.3.5.1-01，Table 56 参照）。

AURION 試験に登録された被験者（10 例）の人口統計学的及びその他の基準値の特性は，登録された被験者がすべて女性であったことから，性別の分布を除き，他の LN 試験と同様であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 10 参照）。

2.7.4.1.3.2　尋常性乾癬及びぶどう膜炎を対象とした試験

PsU 集団（安全性解析対象集団）（1674 例）の被験者は，LN 集団よりも平均して約 10 歳高齢であった（平均年齢 ± 標準偏差：42.0 ± 12.85 歳，範囲 13～81 歳，被験者の 78.6%は 30 歳超であり，65 歳超の被験者を 3%含む）（表 2.7.4.1.3-3，資料番号 5.3.5.3-01，Table T15DM.3.1.10.1 参照）。平均体重は 81.2 ± 19.6 kg，平均身長は 169.1 ± 11.6 cm であった。性別，人種，地域に関して，PsU 集団と LN 集団との間には関連性のある人口統計学的な差異が認められる。LN 集団は主に女性であるが，PsU 集団は男性と女性の割合がほぼ同程度であった（それぞれ 54.5%及び 45.5%）。また，PsU 集団の大部分は白人（76.6%）で，北南米又は欧州/南アフリカ地域（86.1%）から登録された。低 GDP アジア諸国からの被験者は，LN 集団では 20.3%であるのに対して，PsU 集団では 14.0%であった。PsU 集団のインド亜大陸での部分集団（243 例）では，白人被験者の部分集団（1283 例）と比較して，平均年齢は低く，身長は低く，体重は軽く，女性の割合が高かった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T15DM3.1.25.1 参照）。

表 2.7.4.1.3-3　　尋常性乾癬又はぶどう膜炎を有する被験者の人口統計学的特性（PsU 集団）

Parameter	Category	Placebo (N=392)	0.2 mg/kg BID (N=274)	0.3 mg/kg BID (N=348)	0.4 mg/kg BID (N=844)	0.6 mg/kg BID (N=156)	Overall (N=1,674)
Age (years)	Mean (SD)	42.0 (12.95)	42.1 (12.61)	41.5 (11.55)	42.7 (12.74)	40.6 (14.25)	42.0 (12.85)
	Median	41.0	43.0	42.0	43.0	41.0	42.0
	Min, Max	16, 78	14, 76	18, 65	13, 81	13, 75	13, 81
	(IQR)	(32.0, 52.0)	(34.0, 51.0)	(32.0, 50.0)	(33.0, 52.0)	(30.0, 52.0)	(32.0, 51.0)
Age Category, n (%)	<18	2 (0.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.5)	7 (4.5)	15 (0.9)
	18 to 65	381 (97.2)	267 (97.4)	348 (100.0)	809 (95.9)	142 (91.0)	1,613 (96.4)
	>65	9 (2.3)	5 (1.8)	0 (0.0)	31 (3.7)	7 (4.5)	46 (2.7)
Sex, n (%)	Male	205 (52.3)	113 (41.2)	238 (68.4)	506 (60.0)	70 (44.9)	912 (54.5)
	Female	187 (47.7)	161 (58.8)	110 (31.6)	338 (40.0)	86 (55.1)	762 (45.5)
Race	White	307 (78.3)	177 (64.6)	328 (94.3)	718 (85.1)	74 (47.4)	1,283 (76.6)
	Asian: Indian Subcontinent	35 (8.9)	69 (25.2)	0 (0.0)	72 (8.5)	68 (43.6)	243 (14.5)
	Asian: Other	8 (2.0)	4 (1.5)	2 (0.6)	17 (2.0)	0 (0.0)	26 (1.6)
	Black	28 (7.1)	17 (6.2)	2 (0.6)	23 (2.7)	11 (7.1)	78 (4.7)
	Other	14 (3.6)	7 (2.6)	16 (4.6)	14 (1.7)	3 (1.9)	44 (2.6)
Ethnicity	Hispanic or Latino	20 (5.1)	10 (3.6)	0 (0.0)	25 (3.0)	9 (5.8)	64 (3.8)
	Not Hispanic or Latino	129 (32.9)	157 (57.3)	0 (0.0)	213 (25.2)	147 (94.2)	946 (38.6)
	Missing	243 (62.0)	107 (39.1)	348 (100.0)	606 (71.8)	0 (0.0)	964 (57.6)
Region	Americas	244 (62.2)	165 (60.2)	348 (100.0)	396 (46.9)	50 (32.1)	935 (55.9)
	Europe + South Africa	116 (29.6)	40 (14.6)	0 (0.0)	381 (45.1)	40 (25.6)	505 (30.2)
	Asia: Low-GDP	32 (8.2)	69 (25.2)	0 (0.0)	67 (7.9)	66 (42.3)	234 (14.0)
Weight (kg)	Mean (SD)	81.71 (19.253)	78.30 (20.602)	89.14 (19.418)	83.21 (18.765)	71.04 (17.055)	81.23 (19.601)
	Median	81.00	75.00	88.00	81.45	69.50	80.00
	Min, Max	37.7, 146.0	38.0, 138.5	50.4, 138.8	41.0, 158.6	38.0, 120.0	37.7, 158.6
	(95% CI)	(79.80, 83.62)	(75.85, 80.75)	(87.09, 91.19)	(81.94, 84.47)	(68.34, 73.73)	(80.29, 82.17)
Height (cm)	Mean (SD)	169.3 (12.37)	166.0 (11.54)	171.5 (9.89)	170.8 (11.74)	164.8 (10.72)	169.1 (11.61)
	Median	170.0	165.0	172.0	172.0	163.0	170.0
	Min, Max	68, 198	136, 211	136, 211	68, 200	142, 192	68, 211
	(95% CI)	(167.9, 170.7)	(164.6, 167.3)	(170.5, 172.5)	(170.0, 171.7)	(163.1, 166.5)	(168.5, 169.7)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T15DM.3.1.10.1＞

2.7.4.1.3.3　腎移植を対象とした後期第 II 相試験

ISA05-01 試験では，すべての被験者が，本試験への無作為割付け前 24 時間以内に de novo 腎移植を受けた（334 例）。被験者は主に白人（61.9%）及び男性（66.1%）で，各投与群の年齢の中央値は 46～50 歳であった。全群で多かった ESRD の移植理由は，高血圧（17.4%～19.5%），糸球体腎炎（13.0%～18.6%），糖尿病（15.1%～18.4%），多発性嚢胞腎（12.8%～16.9%）であった。移植前，被験者の 70.2%～76.6%が透析を受けていた（中央値：19～23 ヵ月）（資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），Table 12 参照）。

2.7.4.1.3.4　第 I 相試験

第 I 相試験全体では，人口統計学的特性を統合しなかった。健康被験者を対象とした第 I 相試験 16 試験では，選択基準及び除外基準が類似していたため，主に男性及び比較的若年の被験者（18～45 歳の範囲）が登録された。人種分布は様々であったが，これらの試験の大半では，白人が大部分を占めていた。ISA03-10 試験ではヒスパニック系が大部分を占め，AUR-VCS-2015-J01 試験及び 348-102-00010 試験では全被験者が日本人（アジア人）であった。

第 I 相試験での腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者は，他の第 I 相試験での健康被験者，又は本 2.7.4 で解析された LN 集団及び PsU 集団と比較して，はるかに高齢であった。腎機能障害を有する被験者の平均年齢は 62 歳（範囲 25～76 歳），肝機能障害を有する被験者の平均年齢は 50 歳（範囲 27～64 歳）であった。腎機能障害を有する被験者を対象とした試験では，男性よりも女性が多かったが（男性 14 例，女性 19 例），肝機能障害を有する被験者を対象とした試験では，女性よりも男性が多かった（男性 14 例，女性 4 例）。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした試験では，大部分は白人であった（それぞれ 73%及び 67%）（資料番号 5.3.3.3-02，10.4 及び 5.3.3.3-03，10.4 参照）。

AUR-DDI 試験の被験者の年齢は，26～65 歳であった。すべて SLE 患者であり，SLE 診断からの平均期間は 9 年（範囲 1～29 年）で，8 例（32%）は LN の既往歴を有していた。被験者の大部分（92%）は女性で，一般的な SLE の患者集団（LN の有無を問わない）を反映していた。ほとんどの被験者（80%）は白人で，残り 5 例（20%）は黒人/アフリカ系アメリカ人であった（資料番号 5.3.3.4-01，4.5 参照）。

2.7.4.2　有害事象

本項に記載した全有害事象及び TEAE の解析方法は，2.7.4.1.1.3 に要約する。

2.7.4.2.1　LN における有害事象の解析

本項では，AURA-LV 試験又は AURORA 1 試験において，プラセボ又はボクロスポリン 23.7 mg BID を最長 12 ヵ月間投与された被験者を含む LN 統合集団での全有害事象及び TEAE の解析結果を示し，解析方法の概要は 2.7.4.1.1.3 に示した。また，治験薬投与 2 年目及び 3 年目（12～36 ヵ月）である AURORA 2 試験の結果も示した。さらに，LN を有する被験者におけるその他の関連する有害事象は，以下の項に別途考察した：AURA-LV 試験で高用量のボクロスポリン 39.5 mg BID を投与した被験者は 2.7.4.2.1.6，探索的 AURION 試験で最長 48 週間投与した被験者は 2.7.4.2.1.7 に記載した。

LN 統合安全性解析対象集団での重みづけ発現割合は，プラセボ群及びボクロスポリン群の全有害事象（それぞれ 88.0%及び 91.4%）及び TEAE（87.2%及び 91.4%）で同程度であった（表 2.7.4.2.1-1 参照）。一方，治験薬との因果関係が関連ありの TEAE は，プラセボ群（22.5%）と比較して，ボクロスポリン群（46.8%）で高頻度に認められた。高度の TEAE（治験薬との因果関係を問わない）は，ボクロスポリン群 19.8%，プラセボ群 13.9%に発現した。

重篤な TEAE は，ボクロスポリン群 22.8%，プラセボ群 18.8%に発現し，このうち，治験薬との因果関係が関連ありの重篤な TEAE は，ボクロスポリン群 4.5%，プラセボ群 3.4%に発現した（表 2.7.4.2.1-1 参照）。死亡に至った TEAE は，ボクロスポリン群 8 例（3.0%），プラセボ群 4 例（1.5%）で報告され，治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現した有害事象により死亡した被験者は，ボクロスポリン群 3 例，プラセボ群 2 例であった。合計すると，LN 統合集団での死亡に至った TEAE 又は有害事象は，17 例（ボクロスポリン群 11 例，プラセボ群 6 例）（3.2%）で報告された（資料番号 5.3.5.3-01，Table T45DT.1.1.10.1 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。

用量変更に至った 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%）で高かった（表 2.7.4.2.1-1 参照）が，治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は，投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 13.5%，プラセボ群 13.2%）。用量変更又は治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係が関連ありの 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高かった（用量変更となった TEAE：ボクロスポリン群 28.1%，プラセボ群 7.1%，治験薬の投与中止に至った TEAE：ボクロスポリン群 7.5%，プラセボ群 2.6%）。治験実施計画書では，事前に規定したガイダンスに従って eGFR を綿密にモニタリングすることとし，eGFR の減少時は，治験薬の用量変更又は一時的な中断とした（図 2.7.4.1.2-1 参照）。したがって，これらの試験での投与群では，用量変更は予測されることであった。TEAE のカテゴリーは 2.7.4.2.1.4 で詳細に考察した。

表 2.7.4.2.1-1　　有害事象の要約（LN 統合安全性解析対象集団）

Event Category	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any AE	234 (88.0) 1,301 [88.0]	244 (91.4) 1,750 [91.4]
Any TEAE	232 (87.2) 1,197 [87.2]	244 (91.4) 1,662 [91.4]
Any Treatment-Related TEAE	60 (22.6) 106 [22.5]	125 (46.8) 306 [46.8]
Any Serious TEAE	50 (18.8) 73 [18.8]	61 (22.8) 99 [22.8]
Any Treatment-Related Serious TEAE	9 (3.4) 10 [3.4]	12 (4.5) 15 [4.5]
Any Severe TEAE	37 (13.9) 56 [13.9]	53 (19.9) 91 [19.8]
TEAE Leading to Dose Modification	67 (25.2) 90 [25.2]	123 (46.1) 223 [46.1]
Treatment-Related TEAE Leading to Dose Modification	19 (7.1) 22 [7.1]	75 (28.1) 117 [28.1]
TEAE Leading to Drug Discontinuation	35 (13.2) 40 [13.2]	36 (13.5) 45 [13.5]
Treatment-Related TEAE Leading to Drug Discontinuation	7 (2.6) 7 [2.6]	20 (7.5) 23 [7.5]
TEAE Leading to Death	4 (1.5) 5 [1.5]	8 (3.0) 8 [3.0]
Treatment-Related TEAE Leading to Death	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]

AE = adverse event (any event on or after first dose of study treatment); E = events; TEAE = treatment-emergent adverse event (any event on or after first dose of study treatment until 30 days post-dose); w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.1＞

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

(1)　比較的よくみられる TEAE

LN 統合安全性解析対象集団（533 例）での TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 91.4%（1662 件），プラセボ群 87.2%（1197 件）であった。TEAE の SOC は多岐にわたっており（表 2.7.4.2.1-2 参照），このことは LN 患者が SLE 疾患による多臓器病変を有することから予測可能である。高度の免疫系障害により免疫抑制剤が投与されている患者で予測されたように，最も高頻度で発現した TEAE の SOC は「感染症および寄生虫症」であり，プラセボ群（54.9%）と比較してボクロスポリン群（62.2%）で発現割合が高かった。次いで発現割合の高かった TEAE は，「胃腸障害」であった（ボクロスポリン群 45.3%，プラセボ群 35.3%）。なお，プラセボ群よりもボクロスポリン群で「胃腸障害」の発現割合が高かったが，消化管系の事象は MMF 療法により発現が予測されるものである。

表 2.7.4.2.1-2　　SOC 別 TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 5%以上，LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any TEAE	232 (87.2) 1,197 [87.2]	244 (91.4) 1,662 [91.4]
感染症および寄生虫症	146 (54.9) 295 [54.9]	166 (62.2) 359 [62.2]
胃腸障害	94 (35.3) 174 [35.3]	121 (45.3) 253 [45.3]
臨床検査	46 (17.3) 62 [17.3]	95 (35.6) 164 [35.6]
神経系障害	44 (16.5) 61 [16.5]	74 (27.7) 114 [27.7]
筋骨格系および結合組織障害	65 (24.4) 98 [24.4]	68 (25.5) 104 [25.5]
皮膚および皮下組織障害	52 (19.5) 72 [19.6]	66 (24.7) 95 [24.7]
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (18.4) 63 [18.4]	64 (24.0) 93 [24.0]
血液およびリンパ系障害	42 (15.8) 55 [15.8]	54 (20.2) 78 [20.2]
血管障害	36 (13.5) 46 [13.5]	55 (20.6) 65 [20.6]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (9.4) 34 [9.4]	54 (20.2) 87 [20.2]
代謝および栄養障害	57 (21.4) 75 [21.4]	49 (18.4) 72 [18.3]
腎および尿路障害	46 (17.3) 52 [17.3]	34 (12.7) 43 [12.7]
眼障害	13 (4.9) 17 [4.9]	25 (9.4) 31 [9.4]
心臓障害	14 (5.3) 15 [5.3]	20 (7.5) 28 [7.5]
傷害、中毒および処置合併症	17 (6.4) 18 [6.4]	17 (6.4) 18 [6.4]
精神障害	14 (5.3) 16 [5.3]	15 (5.6) 19 [5.6]
生殖系および乳房障害	15 (5.6) 21 [5.6]	11 (4.1) 13 [4.1]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.2.1.1＞

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群での TEAE の重みづけ発現割合が 2%以上高かった SOC（表 2.7.4.2.1-2 参照）は，「臨床検査」（ボクロスポリン群 35.6%，プラセボ群 17.3%，以下同順），「神経系障害」（27.7%，16.5%），「皮膚および皮下組織障害」（24.7%，19.6%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（24.0%，18.4%），「血液およびリンパ系障害」（20.2%，15.8%），「血管障害」（20.6%，13.5%），「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（20.2%，9.4%），「眼障害」（9.4%，4.9%），「心臓障害」（7.5%，5.3%）であった。ボクロスポリン群と比較して，プラセボ群での TEAE の重みづけ発現割合が 2%以上高かった

SOC は，「代謝および栄養障害」（プラセボ群 21.4%，ボクロスポリン群 18.3%，以下同順），「腎および尿路障害」（17.3%，12.7%）であった。他の SOC での TEAE の重みづけ発現割合は，投与群間で同程度，又は値が低すぎたため投与群間の適切な比較はできなかった。

ボクロスポリン群で最も高頻度で発現した TEAE は GFR 減少（ボクロスポリン群 26.2%，プラセボ群 9.4%，以下同順）であり，次いで，高血圧（19.1%，8.6%）であった（表 2.7.4.2.1-3 参照）。これらの事象は，CNI の作用として認識されているものである。例えば，治験実施計画書には，eGFR 及び血圧の詳細なモニタリング及び報告のための事前に規定されたガイダンスが記載されており，これらのパラメータの有害な変化の管理に関する指示（休薬及び用量変更を含む）も記載された（eGFR 減少の用量調整を詳述するアルゴリズムは図 2.7.4.1.2-1 参照）。したがって，これら TEAE の発現割合が高いことは，eGFR の減少又は血圧の上昇を積極的に特定するよう治験実施計画書に規定された手順に影響されている可能性が高い。GFR 減少，高血圧，及びその他の有害事象を含む，用量変更又は治験薬の投与中止に至ったすべての TEAE については，2.7.4.2.1.4 で詳細に考察した。

表 2.7.4.2.1-3　ボクロスポリン群での発現割合がプラセボ群より 2%以上高かった PT 別 TEAE（LN 統合安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
糸球体濾過率減少	25 (9.4) 32 [9.4]	70 (26.2) 112 [26.2]
高血圧	23 (8.6) 27 [8.6]	51 (19.1) 58 [19.1]
下痢	35 (13.2) 37 [13.2]	50 (18.7) 62 [18.7]
頭痛	22 (8.3) 29 [8.3]	40 (15.0) 47 [15.0]
貧血	16 (6.0) 18 [6.0]	33 (12.4) 36 [12.4]
咳嗽	6 (2.3) 6 [2.3]	29 (10.9) 29 [10.8]
尿路感染	17 (6.4) 21 [6.4]	26 (9.7) 35 [9.7]
上腹部痛	6 (2.3) 7 [2.3]	19 (7.1) 19 [7.1]
脱毛症	7 (2.6) 7 [2.6]	17 (6.4) 17 [6.4]
消化不良	7 (2.6) 7 [2.6]	16 (6.0) 16 [6.0]
腎機能障害	7 (2.6) 8 [2.6]	15 (5.6) 18 [5.6]
腹痛	5 (1.9) 7 [1.9]	14 (5.2) 16 [5.2]
口腔内潰瘍形成	3 (1.1) 3 [1.1]	11 (4.1) 13 [4.1]
疲労	3 (1.1) 3 [1.1]	10 (3.7) 12 [3.7]
振戦	2 (0.8) 2 [0.8]	9 (3.4) 10 [3.4]
急性腎障害	2 (0.8) 2 [0.8]	9 (3.4) 10 [3.4]
食欲減退	3 (1.1) 3 [1.1]	9 (3.4) 9 [3.4]
歯肉炎	0 (0.0) 0 [0.0]	6 (2.2) 6 [2.2]
多毛症	0 (0.0) 0 [0.0]	6 (2.2) 6 [2.2]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.16.2＞

腎臓関連の TEAE のうち，プラセボ群と比較してボクロスポリン群での発現割合が高かった TEAE は，腎機能障害（ボクロスポリン群 5.6%，プラセボ群 2.6%，以下同順）及び AKI（3.4%，0.8%）であった。これらの事象については 2.7.4.2.1.5 で詳細に考察した。

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の重みづけ発現割合は全体で最も高く，また，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で高かった（表 2.7.4.2.1-2 参照）が，事象は多岐にわたって報告され，個々の感染症の発現割合は，上気道感染（ボクロスポリン群 15.7%，プラセボ群

15.0%，以下同順）を除き，10%未満であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.1.1 参照）。当該 SOC に分類される TEAE の多くは投与群間での重みづけ発現割合は同程度であり，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で発現割合が 2%以上高かった TEAE は，尿路感染及び歯肉炎のみであった（尿路感染：9.7%，6.4%，歯肉炎：2.2%，0.0%）（表 2.7.4.2.1-3 参照）。

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で高頻度に発現した胃腸障害に関連する TEAE は，下痢（ボクロスポリン群 18.7%，プラセボ群 13.2%，以下同順），上腹部痛（7.1%，2.3%），消化不良（6.0%，2.6%），腹痛（5.2%，1.9%），口腔内潰瘍形成（4.1%，1.1%）であった（表 2.7.4.2.1-3 参照）。

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群での発現割合が 2%以上高いその他の有害事象は，頭痛（ボクロスポリン群 15.0%，プラセボ群 8.3%，以下同順），貧血（12.4%，6.0%），咳嗽（10.9%，2.3%），脱毛症（6.4%，2.6%），疲労（3.7%，1.1%），振戦（3.4%，0.8%），食欲減退（3.4%，1.1%），多毛症（2.2%，0.0%）であった（表 2.7.4.2.1-3 参照）。

両群ともに，TEAE の重症度は全般的に中等度（ボクロスポリン群 43.4%，プラセボ群 43.2%，以下同順）又は軽度（28.1%，30.1%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.2 参照）。高度の TEAE が報告された被験者の割合は，ボクロスポリン群 19.9%に対してプラセボ群 13.9%であり，発現割合の差は統計学的に有意ではなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.1 参照）。

高度の TEAE はいくつかの SOC で報告されており，個々の高度の TEAE の発現割合は，いずれの群も低かった（3%以下）。高度の TEAE の発現割合が最も高かった SOC は，「感染症および寄生虫症」（ボクロスポリン群 6.0%，プラセボ群 3.8%）であり，最も高頻度で発現した高度の TEAE は肺炎（いずれの群も 2.6%）であった（表 2.7.4.2.1-4 参照）。

表 2.7.4.2.1-4　　SOC 及び PT 別の高度な TEAE の概要（ボクロスポリン 群での発現割合 1%以上，LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any Severe TEAE	37 (13.9) 56 [13.9]	53 (19.9) 91 [19.8]
感染症および寄生虫症	10 (3.8) 12 [3.8]	16 (6.0) 23 [6.0]
肺炎	7 (2.6) 7 [2.6]	7 (2.6) 8 [2.6]
臨床検査	5 (1.9) 6 [1.9]	9 (3.4) 11 [3.4]
糸球体濾過率減少	5 (1.9) 6 [1.9]	7 (2.6) 9 [2.6]
腎および尿路障害	9 (3.4) 9 [3.4]	8 (3.0) 11 [3.0]
急性腎障害	2 (0.8) 2 [0.8]	5 (1.9) 6 [1.9]
ループス腎炎	4 (1.5) 4 [1.5]	2 (0.7) 2 [0.8]
神経系障害	3 (1.1) 3 [1.1]	8 (3.0) 10 [3.0]
頭痛	0 (0.0) 0 [0.0]	4 (1.5) 4 [1.5]
血液およびリンパ系障害	3 (1.1) 3 [1.1]	8 (3.0) 9 [3.0]
好中球減少症	0 (0.0) 0 [0.0]	4 (1.5) 4 [1.5]
貧血	2 (0.8) 2 [0.8]	3 (1.1) 4 [1.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.1) 3 [1.1]	7 (2.6) 7 [2.6]
胃腸障害	3 (1.1) 3 [1.1]	4 (1.5) 4 [1.5]
血管障害	4 (1.5) 5 [1.5]	3 (1.1) 3 [1.1]
高血圧	2 (0.8) 2 [0.8]	3 (1.1) 3 [1.1]
心臓障害	0 (0.0) 0 [0.0]	3 (1.1) 3 [1.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) 0 [0.0]	3 (1.1) 3 [1.1]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.2.6.1＞

GFR 減少及び高血圧はよくみられた有害事象であり，すべての重症度を合わせた集計において，ボクロスポリン群でより高頻度に認められた（表 2.7.4.2.1-3 参照）が，高度の TEAE の発現割合は低く，投与群間で同程度であった（表 2.7.4.2.1-4 参照）。これらの高度の TEAE はいずれも LN 疾患の一部の可能性があり，各投与群の発現割合の比較により，TEAE 発現の大きな要因は基礎疾患であることが示唆された。

その他の高度の TEAE の発現割合は低く（各投与群で 0～5 例），その発現割合は投与群間で

概ね同程度であった。高度の頭痛及び高度の好中球減少症は，ボクロスポリン群のみで報告されたが，発現割合が低かったため，偶発的である可能性がある［各事象：4 例（1.5%）］。

AURORA 2 試験では，治験薬投与 2 年目及び 3 年目の TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 86.2%（488 件），プラセボ群 80.0%（291 件）であった（表 2.7.4.2.1-5 参照）。

表 2.7.4.2.1-5　　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
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.3.1.2.1＞

AURORA 2 試験（216 例）で 1 年を超えて治験薬を継続投与した場合に発現した SOC 別 TEAE は，最長 1 年間の治験薬投与による LN 統合集団（533 例）で認められたパターンと類似していることが示された。「感染症および寄生虫症」は最も高頻度で発現した TEAE であり（ボクロスポリン群 49.1%，プラセボ群 43.0%），ボクロスポリン群で報告された TEAE の 27%（TEAE 488 件のうち 132 件），プラセボ群で報告された TEAE の 28%（TEAE 291 件のうち 82 件）を占めていた（表 2.7.4.2.1-5 参照）。

治験薬投与 2 年目及び 3 年目の GFR 減少の発現割合は，ボクロスポリン群 10.3%，プラセボ群 5.0%であった（表 2.7.4.2.1-5 参照）。治験薬投与 2 年目及び 3 年目の高血圧の発現割合は，ボクロスポリン群 8.6%，プラセボ群 7.0%であった。治験薬投与 1 年目と比較して，治験薬投与 2 年目及び 3 年目に GFR 減少及び高血圧の TEAE が発現した割合は低く，TEAE を管理するために AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験の治験実施計画書で規定されたガイダンスが機能したことを支持するものである。AURORA 2 試験への参加に同意した被験者の期間別 TEAE は，2.7.4.2.1.1(2)で詳細に考察した。

AURORA 2 試験で最も高頻度で発現した（5%以上）腎臓関連の TEAE は，LN の悪化（ボクロスポリン群 8.6%，プラセボ群 4.0%，以下同順）であった（表 2.7.4.2.1-5 参照）。治験薬投与 2 年目又は 3 年目に報告されたその他の腎臓関連の TEAE は，腎機能障害（3.4%，2.0%）及び蛋白尿（3.4%，1.0%）であった。ネフローゼ症候群はプラセボ群（2 例）のみで報告された。その他の腎臓関連の TEAE はすべて，各群 1 例以下で報告された（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.1 参照）。

(2) 期間別 TEAE

LN 統合集団での SOC 別 TEAE の発現割合は，期間によって変動が認められたが，検討したほとんどの間隔（0～4 週，4～12 週，12～26 週，及び 26 週超）において，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で高かった（表 2.7.4.2.1-6 参照）。TEAE の重みづけ発現割合が最も高かった期間は，両群とも 12～26 週の期間であった（ボクロスポリン群 68.5%，プラセボ群 61.9%）。TEAE の発現割合が最も低かった期間は，ボクロスポリン群が 26 週間を超える期間（57.7%），プラセボ群が 4～12 週の期間（50.0%）であった。しかしながら，期間別に発現割合を直接比較することは，期間の間隔の違い（最初の 4 週間から 8 週間，その後 14 週間，最後の 26 週間までの各期間で増加する），また，12 週以降の各期間でリスクを有する被験者数の減少によって交絡が生じている（表 2.7.4.2.1-6 参照）。

治験薬投与の最初の 4 週間において，最も高頻度で発現した SOC 別 TEAE の重みづけ発現割合は「胃腸障害」（ボクロスポリン群 24.0%，プラセボ群 15.0%，以下同順）であり，次いで，「感染症および寄生虫症」（19.8%，14.3%），「臨床検査」（12.0%，4.5%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（12.0%，4.9%）であった（表 2.7.4.2.1-6 参照）。高頻度で発現した PT 別 TEAE は，高血圧（10.1%，2.3%），下痢（8.6%，4.1%），GFR 減少（8.6%，1.1%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.15.1 参照）。発現割合が高かった SOC「感染症および寄生虫症」に特定の TEAE の発現は認められなかった（各 TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群が 5%未満，プラセボ群が 3%未満）。

表 2.7.4.2.1-6　　SOC 別期間別の TEAE の発現割合（いずれかの群又は期間で発現割合 5%以上，LN 統合安全性解析対象集団）

	0 to 4 Weeks		4 to 12 Weeks		12 to 26 Weeks		26 to 52 Weeks	
	Placebo (N=266) n (%) E	23.7 mg BID (N=267) n (%) E	Placebo (N=266) n (%) E	23.7 mg BID (N=267) n (%) E	Placebo (N=257) n (%) E	23.7 mg BID (N=247) n (%) E	Placebo (N=227) n (%) E	23.7 mg BID (N=223) n (%) E
System Organ Class	[w%]	[w%]	[w%]	[w%]	[w%]	[w%]	[w%]	[w%]
Any TEAE	136 (51.1) 253 [51.1]	179 (67.0) 453 [67.0]	133 (50.0) 290 [50.0]	163 (61.0) 402 [61.0]	159 (61.9) 383 [61.9]	169 (68.4) 438 [68.5]	115 (50.7) 271 [50.9]	129 (57.8) 369 [57.7]
胃腸障害	40 (15.0) 56 [15.0]	64 (24.0) 89 [24.0]	31 (11.7) 38 [11.6]	32 (12.0) 48 [12.0]	25 (9.7) 38 [9.7]	40 (16.2) 62 [16.2]	28 (12.3) 42 [12.4]	39 (17.5) 54 [17.4]
感染症および寄生虫症	38 (14.3) 42 [14.3]	53 (19.9) 67 [19.8]	61 (22.9) 78 [22.9]	79 (29.6) 95 [29.6]	72 (28.0) 99 [28.0]	73 (29.6) 93 [29.6]	52 (22.9) 76 [23.1]	69 (30.9) 104 [30.9]
臨床検査	12 (4.5) 13 [4.5]	32 (12.0) 37 [12.0]	12 (4.5) 13 [4.5]	37 (13.9) 44 [13.8]	18 (7.0) 20 [7.0]	40 (16.2) 49 [16.3]	14 (6.2) 16 [6.2]	28 (12.6) 34 [12.5]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (4.9) 13 [4.9]	32 (12.0) 36 [12.0]	11 (4.1) 12 [4.1]	25 (9.4) 28 [9.4]	16 (6.2) 19 [6.2]	16 (6.5) 18 [6.5]	17 (7.5) 19 [7.5]	6 (2.7) 11 [2.6]
神経系障害	22 (8.3) 27 [8.3]	29 (10.9) 37 [10.9]	12 (4.5) 15 [4.5]	23 (8.6) 27 [8.6]	10 (3.9) 10 [3.9]	21 (8.5) 28 [8.5]	7 (3.1) 9 [3.1]	21 (9.4) 22 [9.4]
血管障害	9 (3.4) 10 [3.4]	27 (10.1) 27 [10.1]	9 (3.4) 10 [3.4]	12 (4.5) 14 [4.5]	14 (5.4) 18 [5.4]	15 (6.1) 18 [6.1]	8 (3.5) 8 [3.5]	5 (2.2) 6 [2.2]
代謝および栄養障害	24 (9.0) 25 [9.0]	23 (8.6) 27 [8.6]	12 (4.5) 14 [4.5]	12 (4.5) 15 [4.5]	24 (9.3) 25 [9.3]	17 (6.9) 20 [6.9]	8 (3.5) 11 [3.5]	9 (4.0) 10 [4.0]
筋骨格系および結合組織障害	15 (5.6) 16 [5.6]	22 (8.2) 25 [8.2]	25 (9.4) 31 [9.4]	22 (8.2) 27 [8.2]	29 (11.3) 34 [11.3]	24 (9.7) 29 [9.7]	16 (7.0) 17 [7.1]	20 (9.0) 23 [9.0]
皮膚および皮下組織障害	16 (6.0) 18 [6.0]	20 (7.5) 23 [7.5]	19 (7.1) 21 [7.2]	26 (9.7) 29 [9.7]	21 (8.2) 24 [8.2]	22 (8.9) 27 [8.9]	9 (4.0) 9 [4.0]	13 (5.8) 16 [5.7]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8) 2 [0.8]	19 (7.1) 23 [7.1]	11 (4.1) 14 [4.1]	19 (7.1) 22 [7.1]	10 (3.9) 11 [3.9]	15 (6.1) 20 [6.1]	6 (2.6) 7 [2.7]	15 (6.7) 22 [6.8]
血液およびリンパ系障害	5 (1.9) 5 [1.9]	14 (5.2) 17 [5.2]	7 (2.6) 8 [2.6]	10 (3.7) 13 [3.7]	25 (9.7) 28 [9.7]	22 (8.9) 27 [8.9]	13 (5.7) 14 [5.7]	19 (8.5) 21 [8.4]
腎および尿路障害	4 (1.5) 4 [1.5]	7 (2.6) 8 [2.6]	5 (1.9) 5 [1.9]	11 (4.1) 13 [4.1]	25 (9.7) 28 [9.8]	11 (4.5) 11 [4.4]	14 (6.2) 15 [6.2]	10 (4.5) 11 [4.5]

E = events; w% = weighted incidence

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.15.1＞

4～12 週の期間において，最も高頻度で発現した SOC 別 TEAE の重みづけ発現割合は「感染症および寄生虫症」（ボクロスポリン群 29.6%，プラセボ群 22.9%，以下同順）で，次いで，「臨床検査」（13.8%，4.5%）であった（表 2.7.4.2.1-6 参照）。「胃腸障害」も 4～12 週の期間に多く報告されたが，最初の 4 週間とは異なり，重みづけ発現割合は投与群間で同程度であった（12.0%，11.6%）。高頻度で発現した SOC 別 TEAE は「感染症および寄生虫症」であったが，特定の TEAE の発現割合は両群とも 5%未満であり，高頻度で報告された PT 別 TEAE は GFR 減少（10.9%，3.0%）であった。この期間中，ボクロスポリン群での発現割合が 5%超のその他の TEAE はなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.15.1 参照）。

12～26 週の期間において，最も高頻度で発現した SOC 別 TEAE の重みづけ発現割合は「感染症および寄生虫症」であり，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 29.6%，プラセボ群 28.0%，以下同順）（表 2.7.4.2.1-6 参照）。「胃腸障害」及び「臨床検査」も高頻度で発現し，重みづけ発現割合は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で高かった（胃腸障害：16.2%，9.7%，臨床検査：16.3%，7.0%）。高頻度で発現した PT 別 TEAE は，GFR 減少（13.4%，3.9%）及び上気道感染（7.3%，4.7%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.15.1 参照）。

6 ヵ月から 1 年の期間（表 2.7.4.2.1-6 の 26 週から 52 週）において，最も高頻度で発現した SOC 別 TEAE の重みづけ発現割合は，「感染症および寄生虫症」で（ボクロスポリン群 30.9%，プラセボ群 23.1%，以下同順），次いで，「胃腸障害」（17.4%，12.4%），「臨床検査」（12.5%，6.2%）であった。高頻度で発現した PT 別 TEAE は，上気道感染（8.5%，7.9%）及び GFR 減少（7.6%，4.4%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.15.1 参照）。

「腎および尿路障害」の発現割合は，両群ともに，1 年目に経時的に増加する傾向があったが，プラセボ群でより顕著であった（表 2.7.4.2.1-6 参照）。初期の期間（12 週間未満）では，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群での「腎および尿路障害」の発現割合が高かったが，12 週以降では発現パターンが切り替わり，ボクロスポリン群と比較してプラセボ群での発現割合が高くなった。これは，2.7.3.3.2 で考察したように，プラセボ群と比較してボクロスポリン群では，腎奏効，腎の部分奏効，UPCR 及び複数の有効性の副次的評価項目を含む腎機能評価項目の有意な改善と関連している可能性がある。

高血圧は，治験薬投与開始の 4 週間にボクロスポリン群で最も高頻度に報告された TEAE であったが，それ以降の期間では発現割合は約半分以上減少した。また，期間の早期では，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かったが，最後の 6 ヵ月間は同一であった（0～4 週：ボクロスポリン群 10.1%，プラセボ群 2.3%，以下同順，4～12 週：4.1%，2.3%，12～26 週：4.8%，3.1%，26～52 週：2.2%，2.2%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.15.1 参照）。高血圧クリーゼの発現はまれであり，最初の 26 週間ではプラセボ群 3 例のみに認められ，その後，26 週以降はボクロスポリン群の 1 例で発現した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.15.1 参照）。曝露期間で調整すると，最初の 4 週間は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で高血圧が有意に多かったが［ボクロスポリン群で 109.1 件/100 人・年（95% CI：51.5，166.7）］，その他の期間では多くなかった（表 2.7.4.2.1-7 参照）。4 週間の治験薬投与後，ボクロスポリン群での高血圧の EAIR は 4～5 倍減少し，投与群間で統計学

的な有意差は認められなかった。

GFR 減少は，1 年目の全期間にわたって最も高頻度で認められた TEAE であり，プラセボ群よりもボクロスポリン群で一貫して多く報告された（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.15.1 参照）。GFR 減少に関する EAIR では，ボクロスポリン群とプラセボ群との差は最初の 4 週間が最も大きく（ボクロスポリン群で 102 件/100 人・年多かった），治験の投与期間を通じて徐々に減少し（26 週超期間のボクロスポリン群で 6.1 件/100 人・年多かった），26 週超以降の期間での投与群間の差は有意ではなかった（表 2.7.4.2.1-7 参照）。eGFR の臨床検査値の解析は本 TEAE の経時変化と一致しており，ボクロスポリン群では，ベースラインからの eGFR の平均減少量は 4 週目が最も大きく，それ以降は，治験薬の投与期間中に徐々に減少することが示されている。eGFR の臨床検査値の結果は，2.7.4.3.1.1 で詳細に考察した。

表 2.7.4.2.1-7　　曝露期間で調整後の期間別 TEAE の発現割合（LN 統合安全性解析対象集団）

		0 to 4 Weeks		4 to 12 Weeks		12 to 26 Weeks		>26 Weeks	
Preferred Term	Statistic	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)	Placebo (N=257)	23.7 mg BID (N=247)	Placebo (N=227)	23.7 mg BID (N=223)
Any TEAE	n / Exp	136 / 12.76	179 / 10.41	133 / 26.87	163 / 23.45	159 / 40.04	169 / 35.34	115 / 71.52	129 / 69.00
	EAIR	1,066	1,720	495.0	695.1	397.1	478.2	160.8	187.0
プラセボ群との差	[Trt Diff]		[647.1]		[211.5]		[82.9]		[23.2]
	95% CI		(337.8, 956.4)		(74.2, 348.8)		(-12.8,178.7)		(-20.6, 66.9)
高血圧	n / Exp	6 / 20.10	27 / 19.43	6 / 39.13	11 / 37.92	8 / 64.10	12 / 62.14	5 / 110.28	5 / 115.63
	EAIR	29.8	139.0	15.3	29.0	12.5	19.3	4.5	4.3
プラセボ群との差	[Trt Diff]		[109.1]		[14.0]		[6.7]		[-0.3]
	95% CI		(51.5, 166.7)		(-7.1, 35.2)		(-7.1, 20.6)		(-5.8, 5.2)
糸球体濾過率減少	n / Exp	3 / 20.32	23 / 19.69	8 / 38.95	29 / 36.38	10 / 63.36	33 / 59.50	10 / 109.45	17 / 111.75
	EAIR	14.8	116.8	20.5	79.7	15.8	55.5	9.1	15.2
プラセボ群との差	[Trt Diff]		[102.0]		[60.0]		[40.5]		[6.1]
	95% CI		(51.4, 152.6)		(27.5, 92.5)		(18.7, 62.3)		(-3.1, 15.2)

Exp = exposure; Trt Diff = treatment difference (voclosporin minus placebo)
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.15.2＞

AURORA 2 試験に参加した被験者（216 例）では，いずれの TEAE の発現割合も投与期間の長さに伴い低下した。AURORA 1 試験である 1 年目での TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 88.8%，プラセボ群 84.0%であった。2 年目での TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 73.3%，プラセボ群 66.0%であり，3 年目では，ボクロスポリン群 65.0%，プラセボ群 54.1%であった（表 2.7.4.2.1-8 参照）。

AURORA 2 試験（216 例）での TEAE の発現割合は，両群ともに，多くの SOC で経時的に低下又は安定していた。ボクロスポリン群での「血液およびリンパ系障害」の発現割合は，好中球減少症の増加により，2 年目（5.2%）と比較して 3 年目（11.7%）で高かったが，依然として，1 年目（19.8%）よりも大幅に低かった（表 2.7.4.2.1-8 参照）。また，プラセボ群での好中球減少症の発現割合も，2 年目と比較して 3 年目で高かった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.2 参照）。

AURORA 2 試験に参加した被験者では，GFR 減少の発現割合は経時的に低下した（1 年目：ボクロスポリン群 19.0%，プラセボ群 6.0%，以下同順，2 年目：8.6%，3.0%，3 年目：3.9%，2.4%）（表 2.7.4.2.1-9 参照）。高血圧の発現割合も経時的に低下した（1 年目：20.7%，6.0%，2 年目：6.0%，5.0%，3 年目：2.9%，2.4%）。

治験薬投与期間の後半に報告された「腎および尿路障害」の PT 別 TEAE は，1 年目に観察された TEAE と同様である（表 2.7.4.2.1-9，資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.2 参照）。ボクロスポリン群の腎障害の発現割合が 1 年目と比較して 2 年目で高かったのは，LN の悪化の増加によるものであった。プラセボ群では，ボクロスポリン群と比較して，治験開始後 1 年以内に治験薬の投与を中止した被験者が多く，継続試験へ登録できなかったことに留意する必要がある。AURORA 2 試験期間中，CKD，ESRD，又は腎不全の TEAE は報告されておらず，最長 36 ヵ月間までボクロスポリンを投与された被験者において，慢性腎毒性又は腎臓に対する長期の有害作用の徴候は報告されなかった。

脂質及び糖代謝の障害が「代謝および栄養障害」及び「臨床検査」の SOC の TEAE として発現し，3 年目にボクロスポリン群ではプラセボ群より多く認められた。これらの事象のほとんどは，各 PT に 1 例のみの被験者から報告された。2.7.4.2.1.5(5)で詳細を記述した。

表 2.7.4.2.1-8　　SOC 別投与年別 TEAE の発現割合（いずれかの群又は期間で発現割合 5%以上，AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

	Year 1		Year 2		Year 3	
System Organ Class	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
Any TEAE	84 (84.0) 442	103 (88.8) 644	66 (66.0) 170	85 (73.3) 288	46 (54.1) 116	67 (65.0) 191
感染症および寄生虫症	60 (60.0) 124	70 (60.3) 152	30 (30.0) 30	45 (38.8) 81	21 (24.7) 31	35 (34.0) 50
胃腸障害	29 (29.0) 61	51 (44.0) 103	11 (11.0) 15	21 (18.1) 33	7 (8.2) 10	13 (12.6) 15
臨床検査	16 (16.0) 22	30 (25.9) 48	11 (11.0) 12	19 (16.4) 23	5 (5.9) 8	8 (7.8) 12
筋骨格系および結合組織障害	27 (27.0) 41	26 (22.4) 38	13 (13.0) 18	18 (15.5) 21	10 (11.8) 13	13 (12.6) 15
神経系障害	13 (13.0) 22	33 (28.4) 51	6 (6.0) 6	11 (9.5) 15	3 (3.5) 4	5 (4.9) 6
皮膚および皮下組織障害	16 (16.0) 24	26 (22.4) 42	6 (6.0) 6	13 (11.2) 20	4 (4.7) 4	12 (11.7) 14
血液およびリンパ系障害	16 (16.0) 19	23 (19.8) 35	5 (5.0) 6	6 (5.2) 8	5 (5.9) 7	12 (11.7) 15
血管障害	12 (12.0) 16	25 (21.6) 29	8 (8.0) 8	7 (6.0) 8	5 (5.9) 5	3 (2.9) 3
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (19.0) 27	19 (16.4) 25	4 (4.0) 4	11 (9.5) 14	8 (9.4) 10	7 (6.8) 8
腎および尿路障害	8 (8.0) 11	11 (9.5) 18	6 (6.0) 8	13 (11.2) 15	5 (5.9) 7	9 (8.7) 9
代謝および栄養障害	19 (19.0) 22	11 (9.5) 13	6 (6.0) 7	4 (3.4) 4	1 (1.2) 1	7 (6.8) 10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (8.0) 13	14 (12.1) 30	5 (5.0) 7	7 (6.0) 10	1 (1.2) 3	3 (2.9) 3
傷害、中毒および処置合併症	8 (8.0) 8	10 (8.6) 11	9 (9.0) 9	7 (6.0) 8	1 (1.2) 2	10 (9.7) 12
眼障害	4 (4.0) 5	10 (8.6) 13	3 (3.0) 4	8 (6.9) 10	3 (3.5) 4	2 (1.9) 2
生殖系および乳房障害	4 (4.0) 9	8 (6.9) 9	1 (1.0) 1	2 (1.7) 2	2 (2.4) 2	3 (2.9) 4
心臓障害	7 (7.0) 8	5 (4.3) 9	2 (2.0) 2	3 (2.6) 5	1 (1.2) 1	1 (1.0) 2
精神障害	3 (3.0) 4	7 (6.0) 11	3 (3.0) 5	4 (3.4) 4	1 (1.2) 1	2 (1.9) 2

E = events

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.3.1.2.2＞

表 2.7.4.2.1-9　　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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.3.1.2.2＞

(3)　治験薬との因果関係が関連ありと判断された TEAE

LN 統合集団で治験薬との因果関係が関連ありの TEAE の発現割合は，プラセボ群（22.6%）と比較してボクロスポリン群（46.8%）で高かった。これは主に，治験薬との因果関係が関連ありの TEAE である GFR 減少（ボクロスポリン群 19.1%，プラセボ群 2.6%，以下同順）及び高血圧（7.5%，1.5%）の発現割合がボクロスポリン群で高かったためである（表 2.7.4.2.1-10 参照）。前述したように，これら TEAE の発現割合は，eGFR の減少又は血圧の上昇を積極的に確認するための治験実施計画書に規定された指示に影響されている可能性が高い。TEAE 発現の有無に関係なく，すべての被験者において，eGFR の平均減少量及び血圧の平均上昇量は小さく，臨床的に重要ではなかった。LN 統合集団での eGFR の臨床検査値及び血圧測定値の要約は，それぞれ 2.7.4.3.1.1(1)及び 2.7.4.4.1.1 に示した。

治験薬との因果関係が関連ありの「胃腸障害」も，プラセボ群と比較してボクロスポリン群の被験者で多く報告されたが（ボクロスポリン群 10.9%，プラセボ群 4.9%，以下同順），この SOC での治験薬との因果関係が関連ありの PT 別の TEAE の発現割合は，悪心（3.4%，0.8%）及び嘔吐（2.2%，1.1%）の発現割合がボクロスポリン群で高かったことを除き，投与群間で差は認められなかった（又は比較するには発現割合が低かった）。

同様に，治験薬との因果関係が関連ありの「感染症および寄生虫症」の発現割合も，ボクロスポリン群（15.0%）の方がプラセボ群（11.3%）よりも高かったが，これには多くの個々の事象が含まれ，その多くは各投与群で 0～3 例の被験者から報告された。この SOC で最も高頻度に報告された治験薬との因果関係が関連ありの TEAE は，帯状疱疹（ボクロスポリン群 3.7%，プラセボ群 1.5%，以下同順），尿路感染（2.6%，0.8%），及び上気道感染（各群 2.6%）であった。

LN 統合集団（533 例）のいずれかの投与群で 2%以上に報告された，治験薬との因果関係が関連ありのその他の TEAE は，頭痛（3.0%，0.8%）及び腎機能障害（2.2%，0.8%）であった。

表 2.7.4.2.1-10　治験薬との因果関係が関連ありの SOC 別 PT 別 TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 2%以上，LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any Treatment-Related TEAE	60 (22.6) 106 [22.5]	125 (46.8) 306 [46.8]
臨床検査	10 (3.8) 12 [3.8]	58 (21.7) 93 [21.7]
糸球体濾過率減少	7 (2.6) 9 [2.6]	51 (19.1) 79 [19.1]
感染症および寄生虫症	30 (11.3) 45 [11.3]	40 (15.0) 69 [15.0]
帯状疱疹	4 (1.5) 4 [1.5]	10 (3.7) 10 [3.7]
尿路感染	2 (0.8) 2 [0.8]	7 (2.6) 12 [2.6]
上気道感染	7 (2.6) 10 [2.6]	7 (2.6) 8 [2.6]
胃腸障害	13 (4.9) 13 [4.9]	29 (10.9) 48 [10.9]
悪心	2 (0.8) 2 [0.8]	9 (3.4) 11 [3.4]
嘔吐	3 (1.1) 3 [1.1]	6 (2.2) 8 [2.2]
血管障害	5 (1.9) 5 [1.9]	20 (7.5) 21 [7.5]
高血圧	4 (1.5) 4 [1.5]	20 (7.5) 21 [7.5]
神経系障害	7 (2.6) 7 [2.6]	16 (6.0) 20 [6.0]
頭痛	2 (0.8) 2 [0.8]	8 (3.0) 8 [3.0]
皮膚および皮下組織障害	5 (1.9) 6 [1.9]	11 (4.1) 14 [4.1]
腎および尿路障害	4 (1.5) 6 [1.5]	9 (3.4) 11 [3.4]
腎機能障害	2 (0.8) 3 [0.8]	6 (2.2) 7 [2.3]
血液およびリンパ系障害	2 (0.8) 3 [0.8]	8 (3.0) 9 [3.0]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.3.1＞

AURORA 2 試験での治験薬との因果関係が関連ありの TEAE の発現割合（治験薬投与 2 年目又は 3 年目）は，投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 24.1%，プラセボ群 21.0%，以下同順）（表 2.7.4.2.1-11 参照）。AURORA 2 試験期間中に，最も高頻度で発現した治験薬との因果関係が関連ありの SOC 別 TEAE は「感染症および寄生虫症」（8.6%，11.0%）であった。

表 2.7.4.2.1-11　治験薬投与 2 年目又は 3 年目の治験薬との因果関係が関連ありの TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 2%超，AURORA 2 試験，12～36 ヵ月）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=100) n (%) E	23.7 mg BID (N=116) n (%) E
Any Treatment-Related TEAE	21 (21.0) 34	28 (24.1) 46
感染症および寄生虫症	11 (11.0) 15	10 (8.6) 21
帯状疱疹	3 (3.0) 3	2 (1.7) 2
尿路感染	3 (3.0) 4	1 (0.9) 3
臨床検査	5 (5.0) 8	10 (8.6) 13
糸球体濾過率減少	3 (3.0) 3	8 (6.9) 9
腎および尿路障害	1 (1.0) 1	5 (4.3) 5
腎機能障害	1 (1.0) 1	3 (2.6) 3
血管障害	3 (3.0) 3	0 (0.0) 0
高血圧	3 (3.0) 3	0 (0.0) 0

E = events
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.3.1.3.1＞

治験薬との因果関係が関連ありの「臨床検査」の発現割合は，治験薬投与 1 年目（LN 統合集団：21.7%，3.8%，表 2.7.4.2.1-10 参照）と比較して，長期投与中（AURORA 2 試験：8.6%，5.0%，表 2.7.4.2.1-11 参照）で低く，これは治験薬投与 2 年目及び 3 年目に治験薬との因果関係が関連ありの GFR 減少の発現割合が低下したことによるものである（6.9%，3.0%）。eGFR の検査結果は，2.7.4.3.1.1(1)で考察した。

AURORA 2 試験期間中，治験薬との因果関係が関連ありの「腎および尿路障害」の発現割合は，プラセボ群（1.0%）と比較してボクロスポリン群（4.3%）で高かった（表 2.7.4.2.1-11 参照）。この SOC で 2 例以上に報告された治験薬との因果関係が関連ありの TEAE は，腎機能障害のみであった（ボクロスポリン群 3 例，プラセボ群 1 例）。

AURORA 2 試験期間中，治験薬との因果関係が関連ありの高血圧は，ボクロスポリン群では発現していないが，プラセボ群では 3 例報告された（表 2.7.4.2.1-11 参照）。

(4)　曝露期間で調整後の発現割合

LN 統合集団において，TEAE の大部分の曝露期間で調整後の発現割合に投与群間で差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.1.2 参照）。プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で曝露期間で調整後の発現割合が高かった TEAE の多くは，CNI の作用によるものである（表 2.7.4.2.1-12 参照）。これらの TEAE の多くは，重みづけ発現割合でもボクロスポリン群が高かった（プラセボ群との発現割合の差が 2%以上）。しかしながら，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で TEAE の重みづけ発現割合が 2%以上高いいくつかの TEAE（下痢，尿路感染，消化不良，腎機能障害，疲労，食欲減退など）では，曝露期間で調整後の発現

割合での有意な増加は示されていない（95% CI には 0 が含まれる）（表 2.7.4.2.1-3，資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.1.2 参照）。

プラセボ群と比較して EAIR が最も大きかった TEAE は，GFR 減少［ボクロスポリン群で 25.0 件/100 人・年（95% CI：15.5，34.6）高い］及び高血圧［ボクロスポリン群で 14.9 件/100 人・年（95% CI：6.9，23.0）高い］であった（表 2.7.4.2.1-12 参照）。咳嗽，頭痛，貧血，及び上腹部痛もプラセボ群と比較して EAIR が高く，100 人・年あたり約 6～11 件多かった。

表 2.7.4.2.1-12　曝露期間で調整後の PT 別 TEAE の発現割合（プラセボ群と比較しボクロスポリン群との差が 2 件超の TEAE，LN 統合安全性解析対象集団）

Preferred Term	Statistic	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)
Any TEAE	n / Exp	232 / 60.51	244 / 42.15
	EAIR [Trt Diff]	383.4	578.9 [201.2]
	95% CI		(112.7, 289.6)
糸球体濾過率減少	n / Exp	25 / 223.43	70 / 195.09
	EAIR [Trt Diff]	11.2	35.9 [25.0]
	95% CI		(15.5, 34.6)
高血圧	n / Exp	23 / 224.50	51 / 202.81
	EAIR [Trt Diff]	10.2	25.1 [14.9]
	95% CI		(6.9, 23.0)
咳嗽	n / Exp	6 / 234.18	29 / 224.79
	EAIR [Trt Diff]	2.6	12.9 [10.6]
	95% CI		(5.4, 15.8)
頭痛	n / Exp	22 / 219.92	40 / 213.48
	EAIR [Trt Diff]	10.0	18.7 [8.7]
	95% CI		(1.6, 15.9)
貧血	n / Exp	16 / 227.36	33 / 226.18
	EAIR [Trt Diff]	7.0	14.6 [7.6]
	95% CI		(1.6, 13.7)
上腹部痛	n / Exp	6 / 233.71	19 / 227.24
	EAIR [Trt Diff]	2.6	8.4 [5.8]
	95% CI		(1.6, 10.1)
脱毛症	n / Exp	7 / 231.89	17 / 230.67
	EAIR [Trt Diff]	3.0	7.4 [4.4]
	95% CI		(0.2, 8.6)
腹痛	n / Exp	5 / 232.96	14 / 232.97
	EAIR [Trt Diff]	2.1	6.0 [3.9]
	95% CI		(0.2, 7.5)
口腔内潰瘍形成	n / Exp	3 / 235.18	11 / 235.46
	EAIR [Trt Diff]	1.3	4.7 [3.4]
	95% CI		(0.3, 6.5)
振戦	n / Exp	2 / 235.13	9 / 232.42
	EAIR [Trt Diff]	0.9	3.9 [3.1]
	95% CI		(0.3, 5.9)
急性腎障害	n / Exp	2 / 236.92	9 / 237.78
	EAIR [Trt Diff]	0.8	3.8 [3.0]
	95% CI		(0.2, 5.7)
歯肉炎	n / Exp	0 / 237.03	6 / 237.13
	EAIR [Trt Diff]	0.0	2.5 [2.6]
	95% CI		(0.5, 4.6)
多毛症	n / Exp	0 / 237.03	6 / 235.97
	EAIR [Trt Diff]	0.0	2.5 [2.6]
	95% CI		(0.5, 4.6)
関節腫脹	n / Exp	0 / 237.03	5 / 238.08
	EAIR [Trt Diff]	0.0	2.1 [2.1]
	95% CI		(0.3, 4.0)
歯肉肥厚	n / Exp	0 / 237.03	5 / 237.72
	EAIR [Trt Diff]	0.0	2.1 [2.1]
	95% CI		(0.3, 4.0)

EAIR = exposure-adjusted incidence rate (time on treatment until the first event occurrence or last dose +30 days, whichever occurred first); Exp = exposure (years); Trt Diff = treatment difference (voclosporin minus placebo)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.2.1.2＞

高度の TEAE では，曝露期間で調整後の発現割合に差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.6.2 参照）。プラセボ群と比較して EAIR が有意に増加した治験薬との因果関係が関連ありの TEAE は，GFR 減少，高血圧，悪心，及び多毛症のみであり，EAIR は表 2.7.4.2.1-12 で報告された値よりも低かった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.3.2 参照）。

2.7.4.2.1.2　死亡

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ため，LN 試験で死亡が認められることは予測される。LN 患者を対象としたボクロスポリンの臨床試験 4 試験（631 例）において，死亡例は 23 例（3.5%）であり（表 2.7.4.2.1-13 参照），全体での死亡の割合は，投与群間で同程度であった［ボクロスポリン 23.7 mg BID 群及び 39.5 mg BID 群 3.6%（13/365 例），プラセボ群 3.8%（10/266 例）］。

表 2.7.4.2.1-13　LN 患者を対象とした試験別及び投与群別死亡[a]の概要［AURION 試験（N = 10），AURA-LV 試験（N = 265），AURORA 1 試験（N = 356），AURORA 2 試験（N = 216）］

Study (N, Safety Population)	Number (%) of Subjects on Placebo Who Died	Number (%) of Subjects on Voclosporin Who Died By Dose Group	Total Number (%) of Subjects Who Died
AURORA 1 (N=356)	5 / 178 (2.8%)	23.7 mg BID: 1 / 178 (0.6%)	6 / 356 (1.7%)
AURORA 2 (N=216)[b]	4 / 100 (4.0%)	23.7 mg BID: 0 / 116	4 / 216 (1.9%)
AURA-LV (N=265)	1 / 88 (1.1%)	23.7 mg BID: 10 / 89 (11.2%) 39.5 mg BID: 2 / 88 (2.3%)	13 / 265 (4.9%)
AURION (N=10)	Not applicable	23.7 mg BID: 0 / 10	0 / 10
Total LN Subjects (N=631)	10 / 266 (3.8%)	13 / 365 (3.6%)	23 / 631 (3.6%)

[a] All deaths post-randomization until completion of study follow-up.

[b] AURORA 2 enrolled subjects who completed treatment in AURORA 1.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 46，資料番号 5.3.5.1-03：Table 35，資料番号 5.3.5.1-01：Table 47，資料番号 5.3.5.2-01：12.3＞

AURA-LV 試験の 23.7 mg BID 群では，死亡した被験者の割合は予測以上に高く，すべての死因を検討するために詳細な解析が行われた。「Mortality Analysis」レポート（資料番号 5.3.5.1-01，Mortality Analysis - AURA-LV Clinical Trial 参照）に詳細に記載されているように，死亡例の大部分は，ベースライン時の疾患特性がより高度な低 GDP 国（バングラデシュ，スリランカ，フィリピン）の被験者であった。その後，23.7 mg BID 群ではこれらの低 GDP 国から組入れられた被験者の割合が高かったという，無作為化時の地域による不均衡が認められたことから，この群での安全性の転帰が他の群よりも不良であるとの不均衡をもたらしたと考えられる。また，高用量のボクロスポリン 39.5 mg BID 群での死亡例の割合は，23.7 mg BID 群よりも低く，AURA-LV 試験のその他の安全性指標は投与群間で同程度であった（TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合）。補足的解析により，地域及びいくつかのベースライン時の疾患特性が，治験薬の割付けとは無関係に，死亡に寄与する重要な因子として特定された（資料番号 5.3.5.1-01，Table 56

参照）。さらに，AURORA 1 試験でのボクロスポリン 23.7 mg BID 群の死亡割合は 0.6%と低く，AURORA 2 継続試験のボクロスポリン 23.7 mg BID 群では死亡例は認められなかった。したがって，全体として，AURA-LV 試験におけるボクロスポリン 23.7 mg BID 群での死亡の不均衡は，「Mortality Analysis」レポート（資料番号 5.3.5.1-01，Mortality Analysis - AURA-LV Clinical Trial 参照）に記載されているように，ボクロスポリン投与とは無関係の，付加的な因子と関連していたことがデータの集計から示唆された。

LN 試験全体の死亡例 23 例のうち，治験薬との因果関係が関連ありと判断された死亡例はなかった。ボクロスポリン試験での LN を有する全被験者の死亡を検討した結果，死因は敗血症，感染症，及びその他の SLE に関連する合併症など多因子によるものであることが示唆された。LN 統合集団での死亡 5 例及び AURORA 2 試験での死亡 1 例は，治験薬最終投与後 30 日を超えた時点で認められた。すべての死亡に至った有害事象はそれぞれの CSR に一覧として記載した（資料番号 5.3.5.1-01，Table 47，資料番号 5.3.5.1-02，Table 46，資料番号 5.3.5.1-03，Table 35 参照）。また，死亡した各被験者の叙述もそれぞれの CSR に記載した。

LN 統合集団（533 例）での死亡に至ったすべての TEAE（治験薬初回投与から治験薬最終投与 30 日後までの TEAE）の要約を表 2.7.4.2.1-14 に示した。LN 統合集団での死亡例 12 例（ボクロスポリン群 8 例，プラセボ群 4 例）のうち，最も多く認められた死因は，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった（ボクロスポリン群 5 例）。曝露期間で調整後の TEAE による死亡の発現割合に有意な差は認められなかった［ボクロスポリン群で発現件数が 1.7 件/100 人・年多かった（95% CI：−1.2，4.6）］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.5.2 参照）。

表 2.7.4.2.1-14　　死亡に至ったすべての TEAE（LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Clas Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
TEAE Leading to Death	4 (1.5) 5[a] [1.5]	8 (3.0) 8 [3.0]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0) 0 [0.0]	5 (1.9) 5 [1.9]
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0) 0 [0.0]	2 (0.7) 2 [0.7]
肺塞栓症	0 (0.0) 0 [0.0]	2 (0.7) 2 [0.7]
肺胞出血	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
感染症および寄生虫症	2 (0.8) 3 [0.8]	2 (0.7) 2 [0.7]
肺炎	2 (0.8) 2 [0.8]	1 (0.4) 1 [0.4]
結核性心膜炎	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
敗血症性ショック	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
多臓器機能不全症候群	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
神経系障害	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]
脳血管発作	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]
腎および尿路障害	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]
ループス腎炎	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 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; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.2.5.1＞

AURORA 2 試験では，死亡に至った TEAE がプラセボ群 3 例に認められた［コロナウイルス感染 2 例，肺塞栓症 1 例（資料番号 5.3.5.1-03，Table 35 参照）］。治験責任医師より，これらの 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た。AURORA 2 試験では，ボクロスポリン群での死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　重篤な TEAE

(1)　すべての重篤な TEAE

LN 統合集団での重篤な TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 22.8%，プラセボ群 18.8%であった（表 2.7.4.2.1-1 参照）。曝露期間で調整後の重篤な TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 28.3 件/100 人・年，プラセボ群 23.2 件/100 人・年で，5.2 件/100 人・年の差があったが，統計学的に有意な差ではなかった（95% CI：−4.5，14.8）（資料番号 5.3.5.3-01，Table

T40AE.1.1.10.4.1.2 参照）。

ボクロスポリン群では，高度の重篤な TEAE（13.9%）の発現割合は，中等度（8.6%）又は軽度（0.4%）と比較して高かった（表 2.7.4.2.1-15 参照）。プラセボ群では，高度（8.6%）及び中等度（10.2%）の重篤な TEAE の発現割合は同程度であったが，軽度の重篤な TEAE は認められなかった。両群で認められた重篤な TEAE は概ね，実地診療において LN 患者で認められる典型的な合併症及び/又は免疫抑制療法の使用との関連が知られている典型的な合併症と一致していた。

重篤な TEAE を発現した被験者の約半数は重篤な「感染症および寄生虫症」であり，投与群間で重みづけ発現割合に差は認められなかった（各群 10.1%）（表 2.7.4.2.1-15 参照）。最も高頻度で発現した重篤な TEAE は肺炎であり，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 4.1%，プラセボ群 3.8%）。いずれかの投与群で 1%超の被験者に認められたその他の重篤な「感染症および寄生虫症」は，胃腸炎及び尿路感染であった（ボクロスポリン群：4 例及び 3 例，プラセボ群：各 1 例）。重篤な日和見感染はボクロスポリン群での発現はなく，2.7.4.2.1.5(6)で考察した。曝露期間で調整後の重篤な「感染症および寄生虫症」の発現割合は，全体又は PT 別のいずれも投与群間で差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.4.1.2 参照）。

重篤な「腎および尿路障害」の発現割合は，いずれの投与群でも 5%未満であった［ボクロスポリン群 13 例（4.9%），プラセボ群 9 例（3.4%）］（表 2.7.4.2.1-15 参照）。重篤な AKI は，プラセボ群（2 例）と比較してボクロスポリン群（8 例）で多かったが，重篤なループス腎炎は，ボクロスポリン群（1 例）と比較してプラセボ群（4 例）で多かった。いずれかの投与群で 1%超の被験者に認められたその他の重篤な「腎および尿路障害」は，腎機能障害のみであった（ボクロスポリン群 3 例，プラセボ群 1 例）。GFR 減少は，本試験集団ではボクロスポリン群で最も高頻度に認められたものの（表 2.7.4.2.1-3 参照），重篤と判断されたのは各投与群 1 例のみであった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.4.1.1 参照）。したがって，GFR 減少は重篤の基準を満たさないことが多く（他の関連する重篤な腎症状の有無にかかわらず），重篤な腎の TEAE が認められた被験者数は，全体的に投与群間でほぼ同数であったと結論付けることができる。さらに，曝露期間で調整後の重篤な「腎および尿路障害」の発現割合には，全体又は PT 別のいずれも投与群間で差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.4.1.2 参照）。

重篤な高血圧及び胃腸炎は，プラセボ群（各 1 例）と比較してボクロスポリン群（それぞれ 5 例及び 4 例）で多かった（表 2.7.4.2.1-15 参照）。重篤な SLE は，投与群間で同様であった（各群 4 例）。その他の重篤な TEAE の発現割合は低かった（被験者の 1%未満）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.4.1.1 参照）。これらの重篤な TEAE のうち，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で EAIR が高かった事象はなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.4.1.2 参照）。

表 2.7.4.2.1-15　SOC 別 PT 別重篤な TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 1%以上，LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any Serious TEAE	50 (18.8) 73 [18.8]	61 (22.8) 99 [22.8]
MILD	0 (0.0)	1 (0.4)
MODERATE	27 (10.2)	23 (8.6)
SEVERE	23 (8.6)	37 (13.9)
感染症および寄生虫症	27 (10.2) 32 [10.1]	27 (10.1) 36 [10.1]
肺炎	10 (3.8) 11 [3.8]	11 (4.1) 13 [4.1]
胃腸炎	1 (0.4) 1 [0.4]	4 (1.5) 5 [1.5]
尿路感染	1 (0.4) 1 [0.4]	3 (1.1) 3 [1.1]
腎および尿路障害	9 (3.4) 9 [3.4]	13 (4.9) 14 [4.9]
急性腎障害	2 (0.8) 2 [0.8]	8 (3.0) 9 [3.0]
腎機能障害	1 (0.4) 1 [0.4]	3 (1.1) 3 [1.1]
ループス腎炎	4 (1.5) 4 [1.5]	1 (0.4) 1 [0.4]
神経系障害	2 (0.8) 2 [0.8]	9 (3.4) 9 [3.4]
血管障害	3 (1.1) 4 [1.1]	6 (2.2) 6 [2.2]
高血圧	1 (0.4) 1 [0.4]	5 (1.9) 5 [1.9]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8) 3 [0.8]	6 (2.2) 6 [2.2]
血液およびリンパ系障害	1 (0.4) 1 [0.4]	5 (1.9) 6 [1.9]
貧血	1 (0.4) 1 [0.4]	3 (1.1) 4 [1.1]
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.9) 5 [1.9]	4 (1.5) 4 [1.5]
全身性エリテマトーデス	4 (1.5) 4 [1.5]	4 (1.5) 4 [1.5]
胃腸障害	4 (1.5) 5 [1.5]	3 (1.1) 3 [1.1]
心臓障害	3 (1.1) 3 [1.1]	3 (1.1) 5 [1.1]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.4.1.1，Table T40AE.1.1.10.4.2＞

AURORA 2 試験では，ボクロスポリン群 21 例（18.1%）に 22 件，プラセボ群 23 例（23.0%）に 34 件の重篤な TEAE が報告された（表 2.7.4.2.1-16 参照）。AURORA 2 試験で報告された重篤な TEAE のいずれも，ボクロスポリンの長期投与を継続した場合の新たな安全性上

の懸念を示すものではなかった。

AURORA 2 試験で，最も高頻度で発現した重篤な TEAE を認めた SOC は「感染症および寄生虫症」であった［ボクロスポリン群 8 例（6.9%），プラセボ群 8 例（8.0%）］。このうち最も多かったのは SARS-CoV-2 によるもの（コロナウイルス感染：ボクロスポリン群 9 件中 2 件，プラセボ群 10 件中 5 件）であり，重篤な日和見感染を示唆する重篤な TEAE は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.7.1 参照）。

重篤な「腎および尿路障害」の TEAE は，ボクロスポリン群（2 例，1.7%）と比較してプラセボ群（5 例，5.0%）で多かった（表 2.7.4.2.1-16 参照）。治験薬投与 2 年目又は 3 年目にボクロスポリン群で報告された重篤な「腎および尿路障害」の TEAE は，ループス腎炎のみであった（ボクロスポリン群 1.7%，プラセボ群 3.0%）。

重篤な TEAE として，AURORA 2 試験のボクロスポリン群 1 例に GFR 減少（SOC：「臨床検査」）が認められ，この事象は消化器毒性と関連があり，治験薬投与との因果関係は関連なしと治験責任医師により判断された。治験実施計画書に規定されているとおり，eGFR が回復するまで治験薬の投与を一時的に中断した。当該被験者の利用可能な eGFR の臨床検査値から，eGFR は 12 mL/min/1.73 m^2 に減少した後，治験薬投与中断後に 101 mL/min/1.73 m^2 に回復し，その後，ボクロスポリン 1 カプセル BID（7.9 mg BID）投与，2 カプセル BID（15.8 mg BID）投与への段階的な投与再開により，eGFR は約 80 mL/min/1.73 m^2 に維持されたことが示されている。

表 2.7.4.2.1-16　治験薬投与 2 年目又は 3 年目における重篤な TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 1%超，AURORA 2 試験集団，12～36 ヵ月）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100)		Voclosporin (N = 116)	
	n (%)	E	n (%)	E
Any Serious TEAE	23 (23.0)	34	21 (18.1)	22
感染症および寄生虫症	8 (8.0)	10	8 (6.9)	9
コロナウイルス感染	5 (5.0)	5	2 (1.7)	2
尿路感染	0	0	2 (1.7)	2
ウイルス性肺炎	2 (2.0)	2	0	0
腎および尿路障害	5 (5.0)	5	2 (1.7)	2
ループス腎炎	3 (3.0)	3	2 (1.7)	2
筋骨格系および結合組織障害	6 (6.0)	8	1 (0.9)	1
全身性エリテマトーデス	3 (3.0)	3	1 (0.9)	1
骨壊死	2 (2.0)	2	0	0

E = events
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.3.1.7.1＞

(2)　治験薬との因果関係が関連ありと判断された重篤な TEAE

LN 統合集団では，治験薬との因果関係が関連ありと判断された重篤な TEAE は，投与群間で同様であった［ボクロスポリン群 12 例（4.5%）15 件，プラセボ群 9 例（3.4%）10 件］。治験

薬との因果関係が関連ありの重篤な TEAE の大部分は，1 回のみの発現であった。免疫抑制剤を投与された高度免疫障害患者では，予測されたとおり，重篤な TEAE の約半数が「感染症および寄生虫症」であった［合計 14 件：ボクロスポリン群 5 例（1.9%，7 件），プラセボ群 7 例（2.6%，7 件）］（表 2.7.4.2.1-17 参照）。ボクロスポリン群で発現した，治験薬との因果関係が関連ありのその他の重篤な TEAE は，高血圧（3 例），AKI（2 例），腎機能障害，貧血，及び痙攣発作（各 1 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.5.1 参照）。これらの TEAE は，免疫抑制療法及び/又は SLE 併存疾患の既知の合併症であるため，これらの事象におけるボクロスポリンの影響を解釈することは困難である。また，治験薬との因果関係が関連ありの重篤な TEAE の発現割合及び性質はプラセボ群では同様であり，治験薬との因果関係が関連ありの重篤な TEAE の EAIR は投与群間で差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.5.2 参照）。

表 2.7.4.2.1-17　治験薬との因果関係が関連ありの SOC 別重篤な TEAE の発現割合（LN 統合集団）

System Organ Class	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any Treatment-Related Serious TEAE	9 (3.4) 10 [3.4]	12 (4.5) 15 [4.5]
感染症および寄生虫症	7 (2.6) 7 [2.6]	5 (1.9) 7 [1.9]
腎および尿路障害	1 (0.4) 1 [0.4]	3 (1.1) 3 [1.1]
血管障害	0 (0.0) 0 [0.0]	3 (1.1) 3 [1.1]
血液およびリンパ系障害	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
神経系障害	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
心臓障害	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.5.1＞

AURORA 2 継続試験において，治験薬との因果関係が関連ありの重篤な TEAE が，ボクロスポリン群 1 例（上気道感染）及びプラセボ群 2 例（播種性結核及び高血圧）で報告された（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.8.1 参照）。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

(1)　用量変更及び休薬

LN 統合集団において，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%）で高かった（表 2.7.4.2.1-18 参照）。

表 2.7.4.2.1-18　　SOC 別用量変更に至った TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 2%以上，LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
TEAE Leading to Dose Modification	67 (25.2) 90 [25.2]	123 (46.1) 223 [46.1]
臨床検査	18 (6.8) 21 [6.8]	66 (24.7) 94 [24.7]
感染症および寄生虫症	33 (12.4) 40 [12.4]	36 (13.5) 52 [13.5]
胃腸障害	9 (3.4) 9 [3.4]	15 (5.6) 24 [5.6]
腎および尿路障害	4 (1.5) 5 [1.5]	12 (4.5) 14 [4.5]
血管障害	1 (0.4) 1 [0.4]	7 (2.6) 7 [2.6]
神経系障害	2 (0.8) 2 [0.8]	6 (2.2) 6 [2.2]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.2.3.1＞

LN 試験の治験実施計画書には，CNI クラスの作用を考慮し（図 2.7.4.1.2-1 参照），eGFR の詳細なモニタリングを含め，治験薬の用量変更（又は一時中断）の根拠となるようなガイダンスが規定された。したがって，用量変更に至った TEAE のうち最も多く発現した TEAE は，本ガイダンスの規定に従った結果により，GFR 減少（ボクロスポリン群 23.6%，プラセボ群 6.8%）であった（表 2.7.4.2.1-19 参照）。

表 2.7.4.2.1-19　PT 別用量変更に至った TEAE の発現割合（プラセボ群と比較しボクロスポリン群で 2%以上高い発現割合，LN 統合安全性解析対象集団）

Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
糸球体濾過率減少	18 (6.8) 21 [6.8]	63 (23.6) 90 [23.6]
腎機能障害	2 (0.8) 3 [0.8]	8 (3.0) 9 [3.0]
高血圧	0 (0.0) 0 [0.0]	6 (2.2) 6 [2.2]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.2.3.1＞

用量変更に至った GFR 減少の EAIR は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で有意に高かった［24.0 件/100 人・年の差（95% CI：15.3，32.7）］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.3.2 参照）。

腎機能障害及び高血圧も，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で用量変更の頻度が高かった（発現割合が 2%以上高い）（腎機能障害：ボクロスポリン群 3.0%，プラセボ群 0.8%，以下同順，高血圧：2.2%，0.0%）（表 2.7.4.2.1-19 参照）。2.7.4.2.1.5(3)でさらに詳細に述べるように，腎機能障害として特定されたすべての TEAE を検討した結果，これらの TEAE の多くは eGFR の減少であることが明らかになった。したがって，このタイプの TEAE は，治験実施計画書に規定されたガイダンスに従って用量変更となることが予測される。曝露期間で発現割合を調整した結果，用量変更に至った高血圧の発現件数は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で 2.6 件/100 人・年と多かった（95% CI：0.5，4.6）。同様に，用量変更に至った腎機能障害の発現件数も，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で 2.5 件/100 人・年と多かったが，CI には 0 が含まれた（95% CI：−0.1，5.1）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.3.2 参照）。

「胃腸障害」，「腎および尿路障害」，「血管障害」，及び「神経系障害」でも，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で用量変更が多かったが，SOC 別での用量変更は約 6%以下であった（表 2.7.4.2.1-18 参照）。その他の TEAE においても，用量変更又は休薬に至った TEAE はいくつか認められたが，発現例は各群 1〜2 例のみであった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.3.1 参照）。

「感染症および寄生虫症」では用量変更に至った TEAE がよく認められたが，これら TEAE の発現割合は，投与群間でほぼ同程度であった（ボクロスポリン群 13.5%，プラセボ群 12.4%）（表 2.7.4.2.1-18 参照）。

用量変更又は休薬に至った重篤な TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 10.9%，プラセボ群 7.1%であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.4.3 参照）。用量変更又は休薬に至った重篤な TEAE のうち，最も高頻度で発現し，TEAE が認められた SOC は「感染症および寄生虫症」であり，これら TEAE の発現割合は投与群間で同一であった（各群 4.9%）。ボクロスポ

リン群での用量変更又は休薬は，肺炎，胃腸炎，高血圧（各 4 例），又は AKI（2 例）の重篤な TEAE によるものが最も多かった。プラセボ群での用量変更又は休薬は，肺炎（4 例）又は気管支炎（2 例）の重篤な TEAE によるものが最も多かった。すべての重篤な TEAE は，用量変更又は休薬に至った TEAE を含めて 2.7.4.2.1.3 で詳細に考察した。

AURORA 2 試験では，治験薬投与 2 年目又は 3 年目の用量変更（又は一時的な中断）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）。「感染症および寄生虫症」の SOC に分類される TEAE による用量変更は，ボクロスポリン群 13.8%，プラセボ群 12.0%で発現した。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%）］。用量変更に至った重篤な TEAE は各群で 7 例に発現した（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.9.1 参照）。重篤な「感染症および寄生虫症」は，最も高頻度に発現した用量変更に至った TEAE であった（ボクロスポリン群 5 例，プラセボ群 3 例）。

表 2.7.4.2.1-20　治験薬投与 2 年目又は 3 年目における PT 別用量変更に至った TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 1%超，AURORA 2 試験集団，12～36 ヵ月）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100)		Voclosporin (N = 116)	
	n (%)	E	n (%)	E
Any TEAE Leading to Dose Modification	19 (19.0)	29	35 (30.2)	50
感染症および寄生虫症	12 (12.0)	17	16 (13.8)	22
コロナウイルス感染	4 (4.0)	4	5 (4.3)	6
尿路感染	1 (1.0)	1	2 (1.7)	4
帯状疱疹	5 (5.0)	5	2 (1.7)	2
上気道感染	0	0	2 (1.7)	2
臨床検査	4 (4.0)	4	11 (9.5)	14
糸球体濾過率減少	2 (2.0)	2	11 (9.5)	14
腎および尿路障害	2 (2.0)	2	3 (2.6)	3
腎機能障害	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
胃腸障害	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2

E = events
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 38＞

(2)　治験薬の投与中止

LN 統合集団での治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は，ボクロスポリン群（13.5%）とプラセボ群（13.2%）で同程度であった（表 2.7.4.2.1-21 参照）。全体の発現割合は投与群間で同程度であったが，治験薬の投与中止に至った TEAE を具体的に検討したところ，若干の差が認められた。ボクロスポリン群では，治験薬の投与中止に至った TEAE として，CNIs の作用と認識されている GFR 減少（10 例，3.7%）が最も多く認められた。一方，プ

ラセボ群では 5 例（1.9%）のみが GFR 減少を発現し，治験薬の投与中止に至った。ボクロスポリン群で，次いで治験薬の投与中止に至った頻度の高い TEAE は，腎機能障害（5 例）及び肺炎（3 例）であり，これらの TEAE は，プラセボ群での被験者数（それぞれ 4 例及び 2 例）と同程度であった。

プラセボ群で最も高頻度で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は，LN（6 例，2.3%）であり，ボクロスポリン群では 2 例（0.7%）のみであった（表 2.7.4.2.1-21 参照）。治験薬の投与中止に至った蛋白尿及び SLE の発現割合も，ボクロスポリン群（それぞれ 0 例及び 1 例）と比較してプラセボ群（それぞれ 5 例及び 3 例）で高かった。これらの TEAE は基礎疾患の一部であるため，TEAE に関連して中止するパターンは，プラセボ群の疾患活動性がボクロスポリン群よりも依然として高いことを示している。この結果は，ボクロスポリン群と比較して，有効性の欠如による治験薬の中止割合がプラセボ群で高かったことと一貫している（ボクロスポリン群 2.2%，プラセボ群 8.6%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T10DS.1.1.10.1 参照）。またこの結果は，2.7.3.3.2 で考察したように，プラセボ群と比較してボクロスポリン群が，腎奏効，腎の部分奏効，UPCR，及びその他の有効性の副次的評価項目において有意な改善を示した有効性の結果とも一貫している。

表 2.7.4.2.1-21　SOC 別 PT 別治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 1%以上，LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
TEAE Leading to Drug Discontinuation	35 (13.2) 40 [13.2]	36 (13.5) 45 [13.5]
臨床検査	6 (2.3) 6 [2.3]	11 (4.1) 11 [4.1]
糸球体濾過率減少	5 (1.9) 5 [1.9]	10 (3.7) 10 [3.7]
腎および尿路障害	18 (6.8) 18 [6.8]	10 (3.7) 10 [3.7]
腎機能障害	4 (1.5) 4 [1.5]	5 (1.9) 5 [1.9]
ループス腎炎	6 (2.3) 6 [2.3]	2 (0.7) 2 [0.8]
蛋白尿	5 (1.9) 5 [1.9]	0 (0.0) 0 [0.0]
感染症および寄生虫症	5 (1.9) 5 [1.9]	6 (2.2) 6 [2.2]
肺炎	2 (0.8) 2 [0.8]	3 (1.1) 3 [1.1]
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.5) 4 [1.5]	2 (0.7) 2 [0.7]
全身性エリテマトーデス	3 (1.1) 3 [1.1]	1 (0.4) 1 [0.4]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.2.4.1＞

治験薬の投与中止に至った TEAE の EAIR について，ボクロスポリン群で臨床的に意味がある又は有意な増加は認められなかった［ボクロスポリン群で 0.2 件/100 人・年高い（95% CI：−6.9，7.3）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.4.2 参照）］。

治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE を発現した被験者の割合は低かった（ボクロスポリン群 6.7%，プラセボ群 4.1%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.4.4 参照）。最も高頻度で発現した治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE を認めた SOC は「腎および尿路障害」であり，発現割合は投与群間で同一であった（各群 1.9%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.4.4 参照）。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の大部分は，肺炎 5 例（ボクロスポリン群 3 例，プラセボ群 2 例）を除き，1〜3 例のみに認められた。すべての重篤な TEAE については，治験薬の投与中止に至った TEAE を含めて 2.7.4.2.1.3 で考察した。

AURORA 2 試験で，TEAE により治験薬の投与を中止した被験者は，ボクロスポリン群（11 例，9.5%）と比較してプラセボ群（17 例，17.0%）で多かった。AURORA 2 試験のボクロスポリン群において，最も高頻度で発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は，ループス腎炎の悪化（5 例，4.3%）であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 37 参照）。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

LN 患者及び/又は CNI クラス別薬剤での特に注目すべき特定の TEAE のグループについて，LN 統合集団（533 例）及び AURORA 2 試験集団（216 例）に基づき要約した。

これらのグループには重複する PT が含まれており，例えば，急性腎不全（2.7.4.2.1.5(1)参照），CKD（2.7.4.2.1.5(2)参照）及び治験依頼者による腎関連の事象の評価（2.7.4.2.1.5(3)参照）の SMQ には，異なる方法で要約された同一事象がいくつか含まれている。

(1)　急性腎不全（SMQ）

腎不全の可能性を示唆する PT は，急性腎不全（SMQ）（SMQ20000003）を用いて特定した。LN 統合集団での腎臓に関連する TEAE 及び重篤な TEAE は，LN が重度かつ衰弱性の腎疾患であることを考慮すると予測可能である。全体として，治験薬投与開始後 1 年間の本 SMQ での TEAE の発現割合は，LN 統合集団では，プラセボ群の 17.7%に対してボクロスポリン群で 33.3%であったが（表 2.7.4.2.1-22 参照），これらの被験者の大部分で GFR 減少（ボクロスポリン群 26.2%，プラセボ群 9.4%）が認められ，休薬又は用量変更により効果的に管理された（休薬又は用量変更に至った TEAE の考察については，2.7.4.2.1.4 を参照）。多くの場合，GFR の減少はわずか及び/又は一過性であった（eGFR の臨床検査値の要約については 2.7.4.3.1.1(1)参照）。重篤性の基準を満たす GFR 減少が認められた被験者は，各群で 1 例のみであった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.8.4 参照）。

GFR 減少を除いた急性腎不全（SMQ）は，ボクロスポリン群 34 件及びプラセボ群 23 件のみであった。

表 2.7.4.2.1-22　急性腎不全（SMQ）における全 PT（LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Any TEAE		Any Serious TEAE	
	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any Event	47 (17.7) 55 [17.7]	89 (33.3) 146 [33.3]	5 (1.9) 5 [1.9]	13 (4.9) 14 [4.9]
臨床検査	27 (10.2) 34 [10.2]	70 (26.2) 114 [26.2]	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]
糸球体濾過率減少	25 (9.4) 32 [9.4]	70 (26.2) 112 [26.2]	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]
血中クレアチニン増加	2 (0.8) 2 [0.8]	2 (0.7) 2 [0.7]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
腎および尿路障害	20 (7.5) 21 [7.5]	24 (9.0) 32 [9.0]	4 (1.5) 4 [1.5]	12 (4.5) 13 [4.5]
腎機能障害	7 (2.6) 8 [2.6]	15 (5.6) 18 [5.6]	1 (0.4) 1 [0.4]	3 (1.1) 3 [1.1]
急性腎障害	2 (0.8) 2 [0.8]	9 (3.4) 10 [3.4]	2 (0.8) 2 [0.8]	8 (3.0) 9 [3.0]
高窒素血症	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 2 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
腎不全	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]
乏尿	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
蛋白尿	10 (3.8) 10 [3.8]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.8.1，T40AE.1.1.10.8.4＞

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群でより高頻度で発現した腎臓に関連する TEAE は，腎機能障害（ボクロスポリン群 5.6%，プラセボ群 2.6%）及び AKI（ボクロスポリン群 3.4%，プラセボ群 0.8%）であった。2.7.4.2.1.5(3)で詳細に考察したように，腎機能障害として特定された TEAE のレビューより，これらの TEAE の大部分は eGFR の減少であることが示された。腎不全は各群で 1 例に認められた。腎機能障害，AKI，又は腎不全を含む重篤な腎臓に関連する TEAE は，ボクロスポリン群 12 例及びプラセボ群 4 例に認められた［表 2.7.4.2.1-22，個々の被験者の叙述（AURA-LV 試験，AURORA 1 試験）参照］。

高窒素血症及び乏尿がボクロスポリン群で各 1 例に認められたが，プラセボ群では認められなかった。血中クレアチニン増加の発現割合は両群で同程度（各群 2 例）であり，いずれも非重篤であった。

蛋白尿はプラセボ群でのみ認められた（ボクロスポリン群 0.0%，プラセボ群 3.8%）。ボクロスポリン群でこれらの事象の発現割合が低かったことは，本集団で認められた腎奏効，UPCR，及びその他の有効性評価項目での有意な改善と一貫している（2.7.3.3.2 参照）。

以上より，急性腎不全（SMQ）を用いて特定された TEAE の大部分は，減量又は休薬により回復する，eGFR に関するボクロスポリンのわずかで一過性の薬理作用に関連するもの，又は基礎疾患によるものであった。そのため，腎臓に対する臨床的に意味のある急性の有害作用を示

すものではなかった。

AURORA 2 試験では，ボクロスポリン群 16.4%及びプラセボ群 8.0%の被験者が，治験薬投与 2 年目又は 3 年目に急性腎不全（SMQ）の TEAE を発現した（表 2.7.4.2.1-23 参照）。TEAE の種類は，プラセボ群での 1 件（中毒性ネフロパシー，重篤，治験薬との因果関係は関連なし）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.4.1.10.17.5.6 参照）を除き，治験薬投与 1 年目に認められた TEAE と類似していた。

表 2.7.4.2.1-23　　急性腎不全（SMQ）における治験薬との因果関係別の全 PT
（AURORA 2 試験集団，12～36 ヵ月）

	Placebo (N=100)					Voclosporin (N=116)				
Preferred Term	n	(%)	E	NR	Rel	n	(%)	E	NR	Rel
Any Acute Renal Failure Event	8	(8.0)	10	6	4	19	(16.4)	25	13	12
糸球体濾過率減少	5	(5.0)	5	2	3	12	(10.3)	15	6	9
腎機能障害	2	(2.0)	2	1	1	4	(3.4)	4	1	3
蛋白尿	1	(1.0)	2	2	0	4	(3.4)	6	6	0
中毒性ネフロパシー	1	(1.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	0	0

E = events; NR = not related; Rel = related
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.4.1.10.17.5.1＞

AURORA 2 試験の結果に基づくと，ボクロスポリンへの 36 ヵ月までの曝露の継続に伴う，本 SMQ における TEAE の種類又は発現割合の増加は認められず，新たな急性の腎臓に関する安全性の懸念はなかった。

(2)　CKD（SMQ）

CKD の可能性を示唆する PT は，CKD（SMQ）を用いて特定した。LN が重度かつ衰弱性の慢性腎疾患であることを考慮すると，本 SMQ での TEAE 及び重篤な TEAE は予測可能である。しかしながら，CKD は「Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 ガイドライン[4]」の基準に従い，3 ヵ月を超える腎臓の構造又は機能の異常によるものと定義され，ボクロスポリン投与との関連性は考えられない。LN 統合集団（533 例）では，プラセボ群の 1 例のみに CKD の TEAE が認められた（表 2.7.4.2.1-24 参照）。

全体として，治験薬投与開始後 1 年間の本 SMQ での TEAE の発現割合は，ボクロスポリン群 30.0%，プラセボ群 22.9%であり（表 2.7.4.2.1-24 参照），一時的に GFR が減少した被験者が多数認められ（ボクロスポリン群 26.2%，プラセボ群 9.4%），休薬又は用量変更により管理された（休薬又は用量変更に至った TEAE の考察については，2.7.4.2.1.4 を参照）。本 SMQ の全 TEAE から GFR 減少を除けば，プラセボ群（43 件）ではボクロスポリン群（19 件）の 2 倍の TEAE が認められた。

表 2.7.4.2.1-24　CKD（SMQ）に含まれる全 PT（LN 統合安全性解析対象集団，N = 533）

System Organ Class Preferred Term	Any TEAE		Any Serious TEAE	
	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any Event	61 (22.9) 75 [22.9]	80 (30.0) 131 [30.0]	7 (2.6) 7 [2.6]	3 (1.1) 3 [1.1]
臨床検査	28 (10.5) 35 [10.5]	71 (26.6) 115 [26.6]	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]
糸球体濾過率減少	25 (9.4) 32 [9.4]	70 (26.2) 112 [26.2]	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]
血中クレアチニン増加	2 (0.8) 2 [0.8]	2 (0.7) 2 [0.7]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
尿中蛋白／クレアチニン比増加	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
代謝および栄養障害	9 (3.4) 9 [3.4]	8 (3.0) 9 [3.0]	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]
高カリウム血症	2 (0.8) 2 [0.8]	5 (1.9) 5 [1.9]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
低カルシウム血症	2 (0.8) 2 [0.8]	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
代謝性アシドーシス	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]
高リン酸塩血症	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
低ナトリウム血症	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
低アルブミン血症	4 (1.5) 4 [1.5]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
腎および尿路障害	29 (10.9) 31 [10.9]	6 (2.2) 7 [2.3]	5 (1.9) 5 [1.9]	2 (0.7) 2 [0.8]
ループス腎炎	15 (5.6) 15 [5.6]	2 (0.7) 2 [0.8]	4 (1.5) 4 [1.5]	1 (0.4) 1 [0.4]
高窒素血症	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 2 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
糸球体腎炎	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
ネフローゼ症候群	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
腎不全	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]	1 (0.4) 1 [0.4]
蛋白尿	10 (3.8) 10 [3.8]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
慢性腎臓病	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
白血球尿	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
腎炎症候群	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.9.1，T40AE.1.1.10.9.4＞

LN の TEAE（すなわち，LN の悪化/増悪）は，治験薬投与開始後 1 年間にわたって，ボクロスポリン群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった（ボクロスポリン群 0.7%，プラセボ群 5.6%，表 2.7.4.2.1-24 参照）。CKD（SMQ）に特定され，ボクロスポリン群で報告されずプラセボ群でのみで報告された，その他の TEAE には，蛋白尿（3.8%），低アルブミン血症（1.5%），CKD，白血球尿，及び腎炎症候群（各 0.4%）などがある。この不均衡は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で腎奏効，UPCR 及びその他の有効性評価項目の有意な改善が認められた有効性の結果と一貫している（2.7.3.3.2 参照）。

高カリウム血症の発現はまれであったが，ボクロスポリン群で多く認められた［ボクロスポリン群 5 例（1.9%），プラセボ群 2 例（0.8%）］。eGFR の変化量と高カリウム血症との間の関連性を評価するため，eGFR 及びカリウム又はマグネシウムの変化量を統合した被験者の割合を評価した。2.7.4.3.1.1(1)に記載したように，カリウム又はマグネシウムの臨床検査値の変化量に関連して，LN 統合集団で eGFR が 30%以上減少した被験者は，ボクロスポリン群 7 例及びプラセボ群 1 例であった。LN 統合集団における血清カリウム測定値については，2.7.4.3.1.2(2)で考察した。なお，平均値は，治験薬投与期間を通して両群とも正常値であった。

本 SMQ におけるその他の TEAE は，各群 1～2 例のみ単発的に発現しており，投与群間での明確な分布パターンは認められなかった（表 2.7.4.2.1-24 参照）。

CKD（SMQ）での投与開始後 1 年間の重篤な TEAE の発現割合は，プラセボ群 2.6%に対してボクロスポリン群 1.1%であった（表 2.7.4.2.1-24 参照）。重篤な有害事象は，重篤な LN（すなわち LN の悪化/増悪）のボクロスポリン群 1 例に対するプラセボ群 4 例での発現を除き，各 1 例のみで発現した。

以上より，CKD（SMQ）を用いて特定された TEAE の大部分は，eGFR によるボクロスポリンのわずかで一過性の薬理作用，又は基礎疾患に関連していると思われ，腎臓に対するボクロスポリンの慢性的な有害作用又は KDIGO の定義を満たす CKD の発症を示すものではなかった。

AURORA 2 試験では，ボクロスポリン群の 24.1%及びプラセボ群の 16.0%の被験者が，治験薬投与 2 年目又は 3 年目に CKD（SMQ）での TEAE を発現した（表 2.7.4.2.1-25 参照）。これらの TEAE のほとんどは，治験薬投与との因果関係は関連なしと判断された（ボクロスポリン群の TEAE 26/37 件，プラセボ群の TEAE 16/19 件）。本 SMQ で高頻度に発現した TEAE は，GFR 減少（ボクロスポリン群 10.3%，プラセボ群 5.0%），LN（ボクロスポリン群 8.6%，プラセボ群 4.0%），及び蛋白尿（ボクロスポリン群 3.4%，プラセボ群 1.0%）であった。

表 2.7.4.2.1-25　CKD（SMQ）における治験薬との因果関係別の全 PT（AURORA 2 試験集団，12～36 ヵ月）

	Placebo (N=100)					Voclosporin (N=116)				
Preferred Term	n	(%)	E	NR	Rel	n	(%)	E	NR	Rel
Any Chronic Kidney Disease Event	16	(16.0)	19	16	3	28	(24.1)	37	26	11
糸球体濾過率減少	5	(5.0)	5	2	3	12	(10.3)	15	6	9
ループス腎炎	4	(4.0)	4	4	0	10	(8.6)	11	10	1
蛋白尿	1	(1.0)	2	2	0	4	(3.4)	6	6	0
腎症	0	(0.0)	0	0	0	1	(0.9)	1	0	1
血中カルシウム減少	0	(0.0)	0	0	0	1	(0.9)	1	1	0
巣状分節性糸球体硬化症	0	(0.0)	0	0	0	1	(0.9)	1	1	0
高カリウム血症	0	(0.0)	0	0	0	1	(0.9)	1	1	0
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	0	0	1	(0.9)	1	1	0
ネフローゼ症候群	2	(2.0)	3	3	0	0	(0.0)	0	0	0
血中重炭酸塩減少	1	(1.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	0	0
低アルブミン血症	1	(1.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	0	0
中毒性ネフロパシー	1	(1.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	0	0
正色素性正球性貧血	1	(1.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	0	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加	1	(1.0)	1	1	0	0	(0.0)	0	0	0

E = events; NR = not related; Rel = related
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.4.1.10.17.6.1＞

本 SMQ での重篤な TEAE は，ボクロスポリン群 3 例（LN 2 例及び 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，及び中毒性ネフロパシー1 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.4.1.10.17.6.6 参照）。これらの重篤な TEAE は，いずれも治験薬の投与に関連するものではなく，新たな安全性上の懸念は示されていない。

AURORA 2 試験で被験者に最長 36 ヵ月間治験薬を投与した結果，ボクロスポリンの長期投与は腎臓に対して慢性的な有害作用を及ぼさないことが示された。

(3)　治験依頼者による腎イベントの評価

AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験で報告された腎イベントに関する治験依頼者のレビュー方法を 2.7.4.1.1.3(1)(c)に記載した。AURORA 2 試験でも腎イベントについて，同様にレビューした。

治験依頼者による腎イベントの評価は，治験責任医師の報告に基づく腎臓関連 TEAE の解析と一貫しており，プラセボ群（7.9%，266 例）と比較してボクロスポリン群［23.7 mg BID 群 18.4%（267 例），39.5 mg BID 群 22.7%（88 例）］で高頻度に認められた事象は，eGFR の一時的な減少である（表 2.7.4.2.1-26 参照）。

表 2.7.4.2.1-26　　治験依頼者による腎臓関連 TEAE の評価［AURA-LV 試験（N = 265），AURORA 1 試験（N = 356）］

Term[a]	Investigator Report			Sponsor Evaluation		
	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/末期腎疾患	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	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 terms (Investigator report columns) or the standardized definitions developed by the Sponsor according to published guidelines, refer to section 2.7.4.1.1.3(1)(c) for definitions of these categories (Sponsor evaluation columns).

[b] Includes one event 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 thus categorized alternatively by the Sponsor.

e = events; NA = not applicable

＜資料番号 5.3.5.3-01：T40AE.1.1.10.2.1.1，資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.3.1.2＞

治験依頼者は，臨床定義のあいまいさを考慮して，治験責任医師により「GFR 減少」と報告された事象の大部分について，血清クレアチニンに関する被験者の臨床検査値のプロファイル及びベースライン値への回復期間に基づき，主に AKI 又は AKD のいずれかに再分類した。したがって，GFR 減少の発現割合は，治験責任医師により報告された発現割合より低い。一部の被験者では，AKI イベントの分類が臨床検査の評価時期によって限定され，発症日時を評価できなかったため，血清クレアチニンの増加が厳密に 7 日間にわたって発現していたことが確認できない場合には，より保守的な AKD の分類を用いた。AKI 及び AKD は治験依頼者により定義され，プラセボ群（AKI：0 例，AKD：1.9%）と比較してボクロスポリン群で多く認められた（AKI：23.7 mg BID 群 4.1%，39.5 mg BID 群 5.7%，AKD：23.7 mg BID 群 9.4%，39.5 mg BID 群 10.2%）（表 2.7.4.2.1-26 参照）。治験依頼者により AKD と判断された事象の大部分は，完全又は部分的に回復した。

治験責任医師が報告したいくつかの TEAE を「有害事象に該当しない」と判断した。これらは，主に GFR 減少（ボクロスポリン群 23.7 mg BID 群 19 件，39.5 mg BID 群 4 件，プラセボ群 3 件）であり，臨床的に重要ではないと判断され（すなわち，eGFR 値が投与前の利用可能な最高値から 20%未満減少），治験依頼者が定義した別の腎イベントのカテゴリーに該当する変化とは関連しなかったためである。治験責任医師が報告した TEAE のうち「有害事象に該当しない」と判断したその他の TEAE には，重複した TEAE であり，適切に単一の用語で特定されると治験依頼者が判断した事象が含まれた。

治験依頼者による腎臓関連の TEAE のレビューに基づくと，CKD の発現割合は治験責任医師の報告に基づく発現割合よりも高い。しかしながら，CKD は両群で認められ，発現割合は依然として低く，疾患関連の事象の発現割合と一貫している[5]。また，ボクロスポリンの用量群間を含め，投与群間で差異は示唆されていない。LN が重度かつ衰弱性の慢性腎疾患であり，CKD が TEAE となる可能性があることを考慮すると，これらの事象は予測可能である。しかしながら，3 ヵ月を超える腎臓の構造又は機能の異常によるものと定義される CKD[6]は，既知の作用機序に基づくボクロスポリンとの関連性はないと予測される。治験依頼者によるレビューでは，CKD 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 23.7 mg BID 群 4.1%，39.5 mg BID 群 0.0%（両群合わせて 11/355 例，3.1%），プラセボ群 3.0%（8/266 例）］（表 2.7.4.2.1-26 参照）。したがって，ボクロスポリン投与に関連した CKD の徴候は認められなかった。

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 2.7.4.2.1-27 参照）。

表 2.7.4.2.1-27　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 試験集団，12～36 ヵ月）

Term[a]	Investigator Report		Sponsor Evaluation	
	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/末期腎疾患	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; NA = not applicable

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.3.1.2.1＞

AURORA 2 試験の腎生検サブスタディでは，26 例の被験者（ボクロスポリン群 16 例，プラセボ群 10 例）において，AURORA 1 試験開始前に採取した検体と AURORA 2 試験開始後 6 ヵ月以内に採取した検体を比較した。2 回目の生検までの治験薬の平均投与期間は，約 18 ヵ月であった。組織学的解析，活動性，及び慢性性スコアに基づき治療前後を比較したところ，ボクロスポリンによる腎毒性の痕跡は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04 参照）。

(4)　高血圧（SMQ）

高血圧イベントを示唆する PT は，高血圧［SMQ：20000147（下位の事象すべてを含む）］を用いて最大範囲で事象を特定した。全体として，LN 統合集団（533 例）では，この SMQ により確認された事象はボクロスポリン群 56 例（21.0%）69 件，プラセボ群 28 例（10.5%）37 件であった（表 2.7.4.2.1-28 参照）。確認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 51 例（19.1%）58 件，プラセボ群 23 例（8.6%）27 件］。SMQ で確認されたその他の TEAE は，血圧上昇，拡張期血圧上昇，高血圧クリーゼ，本態性高血圧症，拡張期高血圧，及び高血圧性網膜症（各期間あたりの各群の被験者 2%未満）であった。

LN 統合集団での高血圧（SMQ）における重篤な TEAE は，ボクロスポリン群 6 例（2.2%），プラセボ群 3 例（1.1%）に認められた（表 2.7.4.2.1-28 参照）。これらの重篤な TEAE は，高血圧（ボクロスポリン群 5 例 5 件，プラセボ群 1 例 1 件）及び高血圧クリーゼ（ボクロスポリン群 1 例 1 件，プラセボ群 2 例 3 件）であった。

表 2.7.4.2.1-28　　高血圧（SMQ）での全 PT（LN 統合安全性解析対象集団）

Preferred Term	Any TEAE		Any Serious TEAE	
	Placebo (N=266) n (%) E	23.7 mg BID (N=267) n (%) E	Placebo (N=266) n (%) E	23.7 mg BID (N=267) n (%) E
Any Hypertension Event	28 (10.5) 37	56 (21.0) 69	3 (1.1) 4	6 (2.2) 6
高血圧	23 (8.6) 27	51 (19.1) 58	1 (0.4) 1	5 (1.9) 5
血圧上昇	3 (1.1) 4	5 (1.9) 6	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
拡張期血圧上昇	0 (0.0) 0	1 (0.4) 3	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
高血圧クリーゼ	3 (1.1) 4	1 (0.4) 1	2 (0.8) 3	1 (0.4) 1
本態性高血圧症	0 (0.0) 0	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
拡張期高血圧	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
高血圧性網膜症	1 (0.4) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

E = events
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.17.1.1，Table T40AE.1.1.10.17.1.6＞

CNI のクラスでは，血圧の上昇は予測される事象であり，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が含まれた（2.7.4.1.2.1(2)参照）。したがって，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で高血圧（SMQ）における TEAE の発現割合が高いのは予測できる。現在までの AURORA 2 試験の結果では，長期投与による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ていない。LN 統合集団における収縮期血圧及び拡張期血圧の測定値（2.7.4.4.1.1 で考察）から，ボクロスポリン群では治験薬投与開始後 4 週目に，ベースラインから平均値が一過性に上昇後，低下したことが認められた。

AURORA 2 試験では，治験薬投与 2 年目及び 3 年目に高血圧（SMQ）に分類される TEAE がボクロスポリン群の 8.6%（10 例 10 件），プラセボ群の 8.0%（8 例 8 件）で発現した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.4.1.10.17.1.1 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。

(5)　CNI に関連する有害事象

CNI に関連する有害事象を表 2.7.4.2.1-29 に示した。これらの有害事象は，治験依頼者が過去に CNI のクラスの他の薬剤との因果関係が関連ありと判断した有害作用を含むように選択した，AEGT によって定義した。eGFR の減少は，CNI のクラスの作用と認められているため，この TEAE（GFR 減少）は初期のボクロスポリン試験で既に確認されており，また，疾患に関連する可能性もある（本事象の詳細な考察は，2.7.4.2.1.1 及び 2.7.4.3.1.1 参照）。したがって，この TEAE は他の解析で十分に評価されているため，本解析から除外した。

全体として，LN 統合集団（533 例）では，ボクロスポリン群の 32.2%，プラセボ群の 22.9%に CNI の作用によると判断される TEAE が認められた（表 2.7.4.2.1-29 参照）。SLE の複雑で多因子的性質及び他のいくつかのタイプの薬剤が関与する治療パターンを考慮すると，プラセボ群でこれらのタイプの TEAE の発現割合が高いことは，古典的に CNI と関連ありと考えられるイベントのタイプとかなり重複していることが示される。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かった CNI に関連する TEAE（発現割合 2%以上）は，高血圧（ボクロスポリン群 19.1%，プラセボ群 8.6%，以下同順），振戦（3.4%，0.8%），多毛症（2.2%，0.0%）で

あった。

表 2.7.4.2.1-29　CNI に関連する TEAE（いずれかの群で発現割合 1%以上，LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any TEAE	61 (22.9) 77 [22.9]	86 (32.2) 122 [32.2]
血管障害	24 (9.0) 32 [9.0]	52 (19.5) 60 [19.5]
高血圧	23 (8.6) 27 [8.6]	51 (19.1) 58 [19.1]
高血圧クリーゼ	3 (1.1) 4 [1.1]	1 (0.4) 1 [0.4]
臨床検査	7 (2.6) 8 [2.6]	14 (5.2) 17 [5.2]
体重減少	1 (0.4) 1 [0.4]	6 (2.2) 6 [2.2]
血圧上昇	3 (1.1) 4 [1.1]	5 (1.9) 6 [1.9]
代謝および栄養障害	21 (7.9) 23 [7.9]	12 (4.5) 14 [4.5]
高脂血症	6 (2.3) 6 [2.3]	7 (2.6) 7 [2.6]
高血糖	4 (1.5) 6 [1.5]	2 (0.7) 3 [0.7]
高トリグリセリド血症	7 (2.6) 7 [2.6]	1 (0.4) 1 [0.4]
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0) 0 [0.0]	11 (4.1) 11 [4.1]
多毛症	0 (0.0) 0 [0.0]	6 (2.2) 6 [2.2]
男性型多毛症	0 (0.0) 0 [0.0]	4 (1.5) 4 [1.5]
神経系障害	2 (0.8) 2 [0.8]	9 (3.4) 10 [3.4]
振戦	2 (0.8) 2 [0.8]	9 (3.4) 10 [3.4]
胃腸障害	0 (0.0) 0 [0.0]	5 (1.9) 8 [1.9]
歯肉肥厚	0 (0.0) 0 [0.0]	5 (1.9) 8 [1.9]
腎および尿路障害	11 (4.1) 11 [4.1]	2 (0.7) 2 [0.8]
蛋白尿	10 (3.8) 10 [3.8]	0 (0.0) 0 [0.0]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.10.1＞

毛髪成長に関連する TEAE は，ボクロスポリン群のみで認められ，毛髪成長異常（0.4%）とともに，多毛症（2.2%）及び男性型多毛症（1.5%）（表 2.7.4.2.1-29 参照）であった（資料番号

5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.10.1 参照）。歯肉肥厚（1.9%）も，ボクロスポリン群のみでまれに認められた。

新たに発症した糖尿病の発現は，一部の CNI では重要な既知の有害作用であるが，糖尿病及び糖代謝に関連する TEAE を検討した結果，最長 1 年間のボクロスポリン投与によるこれら事象の発現割合は，プラセボと比較して高くないことが示された（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.10.1 参照）。糖尿病又は既往の糖尿病の増悪を反映する TEAE はまれであり，両群で発現した（糖尿病：各群 1 例，2 型糖尿病：プラセボ群 1 例）。ボクロスポリン群で発現した糖尿病は重篤な TEAE であったが，ステロイドの長期使用，並びに大腿骨の虚血性壊死，肝機能障害，胆石症，及び膵炎の既往があることから，当該被験者ではボクロスポリンが糖尿病の原因である可能性は低いと判断された。また，高血糖（ボクロスポリン群 0.7%，プラセボ群 1.5%，以下同順）及び「代謝および栄養障害」（4.5%，7.9%）は，ボクロスポリン群と比較してプラセボ群で高頻度に発現した。

LN 統合集団での CNI に関連する重篤な TEAE は，両群で発現（ボクロスポリン群 2.6%，プラセボ群 1.1%）し，投与群間で明確な差異は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.10.4 参照）。重篤な TEAE は，ボクロスポリン群では高血圧（1.9%），高血圧クリーゼ（0.4%），糖尿病（0.4%）であり，プラセボ群では高血圧（0.4%），高血圧クリーゼ（0.8%）であった。

AURA-LV 試験におけるボクロスポリン 39.5 mg BID 群での CNI に関連する TEAE の発現割合については，2.7.4.2.1.6 で考察した。本試験では，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群と比較して，ボクロスポリン 39.5 mg BID 群で高血圧の発現割合の増加は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 39 参照）。ボクロスポリン 23.7 mg BID 群と比較して，ボクロスポリン 39.5 mg BID 群で多毛症及び歯肉肥厚の発現割合のわずかな増加が認められたが，振戦又は男性型多毛症（いずれのボクロスポリン群でもまれに発現）の増加は認められなかった（表 2.7.4.2.1-33 参照）。ボクロスポリン 39.5 mg BID 群では，新たに発症した糖尿病は認められなかった。

AURORA 2 試験では，CNI に関連する TEAE が，ボクロスポリン群 20.7%，プラセボ群 12.0%で発現した（表 2.7.4.2.1-30 参照）。治験薬投与 2 年目及び 3 年目にボクロスポリン群で認められた CNI に関連する TEAE は，治験薬投与 1 年目に観察されたものと同様であった。高血圧は，最も高頻度で認められた CNI に関連する TEAE であり，発現割合は投与群間で同程度（ボクロスポリン群 8.6%，プラセボ群 7.0%）であった。「腎および尿路障害」の発現割合も，投与群間で同程度であった［ボクロスポリン群 3.4%（4 例），プラセボ群 3.0%（3 例），以下同順］。脂質及び糖代謝の様々な障害が，「代謝および栄養障害」（7 例，2 例）及び「臨床検査」（4 例，1 例）の TEAE として発現し，PT ごとに 1～2 例が報告された。ボクロスポリン群 1 例に 2 型糖尿病が報告され，当該被験者はグルココルチコイドの用量増加に伴う代謝症候群を以前に発症していた。ボクロスポリンの長期投与と CNI に関連する TEAE の発現割合の増加との関連性を示唆するものはない。

表 2.7.4.2.1-30　　治験薬投与 2 年目又は 3 年目の CNI に関連する TEAE（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 CNI-related TEAE	12 (12.0) 16	24 (20.7) 28
血管障害	8 (8.0) 8	10 (8.6) 10
高血圧	7 (7.0) 7	10 (8.6) 10
腎血管性高血圧	1 (1.0) 1	0 (0.0) 0
代謝および栄養障害	2 (2.0) 2	7 (6.0) 7
高トリグリセリド血症	1 (1.0) 1	2 (1.7) 2
高コレステロール血症	0 (0.0) 0	2 (1.7) 2
高脂血症	1 (1.0) 1	1 (0.9) 1
高血糖	0 (0.0) 0	1 (0.9) 1
２型糖尿病	0 (0.0) 0	1 (0.9) 1
腎および尿路障害	3 (3.0) 5	4 (3.4) 6
蛋白尿	1 (1.0) 2	4 (3.4) 6
ネフローゼ症候群	2 (2.0) 3	0 (0.0) 0
臨床検査	1 (1.0) 1	4 (3.4) 5
体重減少	0 (0.0) 0	2 (1.7) 2
血中トリグリセリド増加	1 (1.0) 1	1 (0.9) 1
血中コレステロール増加	0 (0.0) 0	1 (0.9) 1
血中ブドウ糖増加	0 (0.0) 0	1 (0.9) 1

E = events
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.4.1.10.10.1＞

(6)　日和見感染

日和見感染に関連する有害事象の用語を反映するため，治験依頼者が選択した AEGT により日和見感染を定義した。全体として，LN 統合集団（533 例）における発現割合は投与群間で同程度（ボクロスポリン群 1.1%，プラセボ群 0.8%）であり，日和見感染を発現した被験者は 5 例のみであった（表 2.7.4.2.1-31 参照）。感染症の種類は，サイトメガロウイルス又はヘルペスウイルス科の皮膚/播種性又は眼疾患であった。重篤な日和見感染はプラセボ群 1 例のみで発現した（播種性帯状疱疹）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.11.4 参照）。発現した日和見感染はすべて，両群の治療レジメンの一部である MMF の既知の合併症であり，様々な種類の免疫抑制療法を受けている被験者では感染のリスクが増加する。これらの結果から，グルココルチコイド及び MMF も使用している LN を有する被験者では，日和見感染及び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増加しないことを示している。

表 2.7.4.2.1-31　すべての日和見感染（LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any TEAE	2 (0.8) 2 [0.8]	3 (1.1) 3 [1.1]
感染症および寄生虫症	2 (0.8) 2 [0.8]	3 (1.1) 3 [1.1]
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
皮膚播種性帯状疱疹	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
播種性帯状疱疹	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]
眼部単純ヘルペス	1 (0.4) 1 [0.4]	0 (0.0) 0 [0.0]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.11.1＞

AURORA 2 試験では，治験薬投与 2 年目又は 3 年目に，日和見感染が各群で 1 例ずつ認められた［ボクロスポリン群：眼帯状疱疹（治験薬との因果関係は関連なし，非重篤），プラセボ群：播種性結核（治験薬との因果関係が関連あり）］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.4.1.10.17.3.1 参照）。これらの結果から，日和見感染のリスクはボクロスポリンの長期投与により増加しないことを示している。

AURA-LV 試験では，高用量のボクロスポリン 39.5 mg BID 群（88 例）で日和見感染は報告されず，この用量範囲では日和見感染のリスクが高くならないことを示している（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.3.1.2 参照）。

LN 患者を対象とした重篤な日和見感染の解析結果を補足するため，腎移植患者を対象とした ISA05-01 試験でも，重篤な日和見感染の発現状況を検討した。この患者集団は LN 患者集団とは異なるが，腎移植患者集団は高度に免疫が抑制されているため，ボクロスポリン投与による，重篤な日和見感染の発現割合に対する潜在的な作用を評価するために有用な集団である。ISA05-01 試験から得られた安全性に関して 2.7.4.2.3 で考察した結果，12 ヵ月間にわたって重篤な日和見感染の発現割合が低く（各ボクロスポリン群の 10%～13%），被験者 1 例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用量との間に関連性は認められなかった。本解析方法は，LN 統合解析方法と同様ではなかったにもかかわらず，これらの結果は，免疫抑制療法を使用している被験者では，ボクロスポリン投与により日和見感染又は重篤な日和見感染のリスクが増加しないという LN 統合集団（533 例），AURORA 2 試験（216 例）及び AURA-LV 試験の高用量 39.5 mg BID 群（88 例）を統合した集団からの結論と一貫している。

(7)　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。一生のうちで悪性腫瘍を発症するリスクは高く，年齢とともに増

加するが，被験者数が非常に少なく，かつ試験期間が短すぎるため，現時点でボクロスポリンが悪性腫瘍のリスクに及ぼす影響について結論を出すことはできない。悪性腫瘍の事象は，悪性疾患［SMQ：20000090（下位の事象すべて含む）］を用いて最大範囲の事象を特定した。LN 統合集団で 4 例に本 SMQ での TEAE が発現し，すべてボクロスポリン群（1.5%）であった（表 2.7.4.2.1-32 参照）。これらの TEAE には様々な PT 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，及び乳房腫瘍切除）の発現件数は 1 件のみであった。重篤な TEAE は子宮頚部癌第 0 期 1 件のみであった。これら TEAE のうち，ボクロスポリンとの因果関係が関連ありと判断された TEAE はなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.17.4.1 参照）。

表 2.7.4.2.1-32　悪性疾患（SMQ）に発現したすべて有害事象の PT（LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=266) n (%) E [w%]	23.7 mg BID (N=267) n (%) E [w%]
Any TEAE	0 (0.0) 0 [0.0]	4 (1.5) 4 [1.5]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0) 0 [0.0]	2 (0.7) 2 [0.8]
子宮頚部癌第 0 期	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
皮膚の新生物	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
壊疽性膿皮症	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
外科および内科処置	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]
乳房腫瘍切除	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.4]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.12.1＞

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。

2.7.4.2.1.6　高用量ボクロスポリン投与時の TEAE（AURA-LV 試験）

プラセボ，ボクロスポリン 23.7 mg BID（LN 治療の推奨用量），及びボクロスポリン高用量の 39.5 mg BID の投与群を含む AURA-LV 試験の安全性プロファイルを検討した結果，この高用量のボクロスポリンは，LN 治療の推奨用量よりも 15.8 mg（推奨用量 23.7 mg の 2/3 に相当）高かったものの，新たな安全性上の所見は認められなかった。ボクロスポリンの安全性に関する本要約に統合するために，用量反応関係の可能性を有する TEAE のレビューを実施した。ボクロスポリン 23.7 mg BID 群から得られた安全性の結果は，LN における安全性の統合解析の一部と考

え，統合解析の結果は 2.7.4.2.1.1～2.7.4.2.1.5 に要約する。本試験の完全な安全性結果を AURA-LV 試験の CSR に示し，ボクロスポリン 39.5 mg BID 群の関連データを以下に要約する（資料番号 5.3.5.1-01 参照）。

TEAE 及び治験薬との因果関係が関連ありの TEAE の発現割合は，ボクロスポリンの用量の増加に伴い増加したが，TEAE の全体的な重症度に用量反応関係は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 37，Table 41 参照）。TEAE の発現割合の用量依存的な増加は，主に「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の SOC で認められた（資料番号 5.3.5.1-01，Table 38 参照）。プラセボからボクロスポリン 23.7 mg BID 群及び 39.5 mg BID 群まで連続して 2%を超えて発現割合が増加した TEAE は，発熱，急性腎不全，多毛症，歯肉肥厚，血圧上昇，及び口腔カンジダ症であった（表 2.7.4.2.1-33 参照）。その他いくつかの TEAE は，ボクロスポリン 39.5 mg BID 群と 23.7 mg BID 群との比較で 2%を超える発現割合の増加を示したが，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群とプラセボ群との比較で 2%を超える発現割合の増加は認められなかった。該当する TEAE は，上気道感染，頭痛，帯状疱疹，上部腹痛，気管支炎，頻脈，浮腫，胃炎，及び白血球減少症であった（表 2.7.4.2.1-33 参照）。

表 2.7.4.2.1-33　ボクロスポリン 39.5 mg BID 群において発現した TEAE の発現割合（AURA-LV 試験安全性解析対象集団，N = 265，23.7 mg BID 群より 2%を超える発現割合の増加を示した事象）

Preferred Term	Placebo (N=88) n (%) E	Voclosporin 23.7 mg BID (N=89) n (%) E	Voclosporin 39.5 mg BID (N=88) n (%) E
Any TEAE	75 (85.2) 432	82 (92.1) 655	85 (96.6) 685
上気道感染	14 (15.9) 22	12 (13.5) 21	18 (20.5) 30
頭痛	11 (12.5) 14	10 (11.2) 12	15 (17.0) 21
発熱	1 (1.1) 1	6 (6.7) 7	10 (11.4) 10
急性腎不全	0 (0.0) 0	5 (5.6) 6	8 (9.1) 9
帯状疱疹	5 (5.7) 6	5 (5.6) 5	7 (8.0) 7
上腹部痛	5 (5.7) 5	5 (5.6) 5	7 (8.0) 7
多毛症	0 (0.0) 0	3 (3.4) 3	7 (8.0) 9
歯肉肥厚	0 (0.0) 0	3 (3.4) 4	6 (6.8) 8
血圧上昇	1 (1.1) 2	3 (3.4) 4	5 (5.7) 6
気管支炎	3 (3.4) 3	2 (2.2) 2	6 (6.8) 7
頻脈	1 (1.1) 1	2 (2.2) 2	5 (5.7) 6
浮腫	1 (1.1) 1	2 (2.2) 3	5 (5.7) 6
胃炎	5 (5.7) 7	2 (2.2) 3	4 (4.5) 6
口腔カンジダ症	0 (0.0) 0	2 (2.2) 2	5 (5.7) 5
白血球減少症	6 (6.8) 6	1 (1.1) 1	3 (3.4) 4

Notes: Events are coded using MedDRA v17.0.
E = events
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 39＞

LN 統合集団（533 例）で一般的に発現し，CNI の作用として認識される TEAE に関して，高血圧の発現割合は，ボクロスポリン群とプラセボ群との間では差が認められたが，ボクロスポリ

ンの 2 用量の群間では差が認められなかった（ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 16.9%，ボクロスポリン 39.5 mg BID 群 18.2%，プラセボ群 9.1%，以下同順）（資料番号 5.3.5.1-01，Table 39 参照）。LN 試験全体で症状を伴う血圧上昇を発現した被験者は，ボクロスポリン 39.5 mg BID 群 1 例のみであった。血圧上昇の TEAE の発現割合は，投与群間でわずかに差が認められた（3.4%，5.7%，1.1%）。

GFR 減少の発現割合は，ボクロスポリンの 2 用量の群間では差は認められなかった（30.3%，30.7%，13.6%）。臨床的に有意な補正 eGFR の減少（ベースラインから 30%超の減少と定義）を発現した被験者の割合は，3 群全体で低く（7.5%以下），ボクロスポリン用量群間で同程度であった。GFR 減少により治験を中止した被験者の割合は，ボクロスポリン用量群間で同程度であった（ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 7.9%，39.5 mg BID 群 5.7%）（資料番号 5.3.5.1-01，Table 51 参照）。

糖尿病（ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 1 例），2 型糖尿病（プラセボ群 1 例），コントロール不良の糖尿病（プラセボ群 1 例），高血糖（プラセボ群 3 例，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 2 例，39.5 mg BID 群 3 例）の TEAE の発現割合に用量との関連は認められず（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.3.1.2 参照），試験期間を通して，平均血糖値は投与群間で大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.3.5.1 参照）。治験実施計画書に規定されたフォローアップ期間を含め，いずれのボクロスポリン群にも試験期間中に悪性疾患は発現しなかった。

ボクロスポリン 39.5 mg BID 群を含む LN 試験でのすべての死亡については，2.7.4.2.1.2 で考察した。AURA-LV 試験では，死亡，用量変更又は試験の中止に至った TEAE，及び重篤な TEAE の発現割合に用量との関連は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 47 参照）。

治験薬との因果関係が関連ありの重篤な TEAE の発現割合は，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群（4.5%）と比較して高用量のボクロスポリン 39.5 mg BID 群（8.0%）で高かったが，高用量のボクロスポリン 39.5 mg BID 群 2 例の高血圧を除き，いずれも単一の事象であったため，個々の事象に傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 49 参照）。重篤な TEAE を GDP 部分集団別に解析した結果，全体的な発現割合は，非低 GDP 部分集団と比較して低 GDP 部分集団で高かった。低 GDP 部分集団での重篤な TEAE の発現割合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群及び 39.5 mg BID 群で 20%を超えて高かった（ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 40.5%，39.5 mg BID 群 36.4%，プラセボ群 10.7%，以下同順）。一方，非低 GDP 部分集団では，投与群間で同程度であった（17.0%，18.2%，18.3%）（資料番号 5.3.5.1-01，Table 50 参照）。全体として，GDP 部分集団は，ボクロスポリンの用量よりも本試験における重篤な TEAE の発現割合に大きな影響を及ぼした。

本試験のデータを解釈し，安全性の転帰における潜在的な用量反応関係を評価する際には，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群に負のバイアスを導入した可能性があるため，無作為化時の局所的な不均衡により，ベースライン時の LN 疾患活動性がボクロスポリン 23.7 mg BID 群でより重度であったことを考慮することが重要である（2.7.4.1.3.1 及び資料番号 5.3.5.1-01，11.2.1 参照）。それにもかかわらず，ボクロスポリン 39.5 mg BID 群の安全性プロファイルは，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群と同様であり，新たな又は予期せぬ安全上の懸念も示されていない。用量の設定根拠を 2.7.3.4 に示した。

2.7.4.2.1.7　AURION 試験における有害事象

LN を有する女性患者 10 例にボクロスポリン 23.7 mg BID を最長 48 週間投与した非対照，探索的，非盲検の AURION 試験の安全性の結果は，LN 統合安全性解析対象集団（AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験の被験者，N = 533）の安全性の結果と一貫している。AURION 試験では，本申請における LN 治療の推奨剤形及び用法・用量を用いた。

本試験の完全な安全性の結果は，AURION 試験の CSR に詳述されている。本試験中に死亡は報告されなかった。内科的治療により回復した重篤な TEAE が 3 例（30%）に 9 件［急性扁桃炎，肺炎（2 件），貧血（2 件），胸水（2 件），発熱，SLE］認められ，いずれも治験責任医師によりボクロスポリンとの因果関係は関連なしと判断された。GFR 減少（非重篤）により 1 例が治験薬の投与を中止したが，本事象は中等度で，ボクロスポリン投与との因果関係は関連ありと判断された。

2.7.4.2.2　尋常性乾癬及びぶどう膜炎における有害事象の解析

PsU 集団では，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で有害事象，TEAE，用量変更に至った TEAE，及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が高かった（表 2.7.4.2.2-1 参照）。ボクロスポリン群において，治験薬と因果関係が関連ありの TEAE の発現割合は，用量の増加に伴い徐々に増加した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.1 参照）。

PsU 集団での重篤な TEAE の重みづけ発現割合は，プラセボ群及びボクロスポリン群のいずれにおいても LN 集団と比較して低かった［ボクロスポリン群（全用量を合わせて）4.6%，プラセボ群 2.1%］。重篤な TEAE 及び治験薬と因果関係が関連ありの重篤な TEAE の発現割合は，ボクロスポリンの最高用量である 0.6 mg/kg BID 群で最も高かったが，これを下回る用量では一貫した用量反応性は認められなかった。重篤な TEAE の重みづけ発現割合は，プラセボ群で 7.7%であったのに対し，ボクロスポリン 0.2，0.3，0.4，及び 0.6 mg/kg BID 群では，それぞれ 2.1%，4.2%，4.6%，及び 3.5%であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.1 参照）。2.7.4.2.2.1 及び 2.7.4.2.2.3 では，PsU 集団でよくみられる TEAE 及び重篤な TEAE を詳細に考察した。

死亡例は PsU 集団で 3 例認められ，内訳はボクロスポリン群 2 例，プラセボ群 1 例であった（表 2.7.4.2.2-1 参照）。ボクロスポリン群の死亡 2 例のうち，1 例はボクロスポリン（胆管癌）との因果関係が関連ありと治験責任医師により判断され，もう 1 例は事故（all-terrain vehicle accident）による偶発的死亡であった。死亡例については 2.7.4.2.2.2 で詳細に考察した。

全体として，用量変更に至った TEAE 及び用量変更に至った治験薬との因果関係が関連ありの TEAE の重みづけ発現割合は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で高かったが，ボクロスポリンの用量群間で用量反応傾向は認められなかった（表 2.7.4.2.2-1，資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.1 参照）。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係が関連ありの TEAE は，いずれも最高用量のボクロスポリン群で発現割合が高かったが，用量反応傾向は，治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係が関連ありの TEAE のカテゴリーでのみ認められた（重みづけ発現割合：プラセボ群，ボクロスポリン 0.2，0.3，0.4，及び 0.6 mg/kg BID 群でそれぞれ 5.3%，7.0%，8.6%，9.6%，及び 32.0%）。これらの TEAE のカテゴリーについては 2.7.4.2.2.4 で考察した。

表 2.7.4.2.2-1　　有害事象の概要（PsU 集団）

Event Category	Statistic	Placebo (N=392)	All Active (N=1,485)
Any AE	n (%) E	268 (68.4) 932	1,228 (82.7) 5,045
	[w%]	[68.9]	[83.1]
Any TEAE	n (%) E	257 (65.6) 852	1,207 (81.3) 4,753
	[w%]	[66.1]	[81.8]
Any Treatment-Related TEAE	n (%) E	108 (27.6) 212	741 (49.9) 1,827
	[w%]	[30.3]	[49.7]
Any Serious TEAE	n (%) E	10 (2.6) 12	68 (4.6) 92
	[w%]	[2.1]	[4.6]
Any Treatment-Related Serious TEAE	n (%) E	1 (0.3) 1	36 (2.4) 53
	[w%]	[0.2]	[2.4]
TEAE Leading to Dose Modification	n (%) E	11 (2.8) 18	105 (7.1) 133
	[w%]	[2.8]	[7.1]
Treatment-Related TEAE Leading to Dose Modification	n (%) E	5 (1.3) 9	62 (4.2) 76
	[w%]	[1.2]	[4.2]
TEAE Leading to Drug Discontinuation	n (%) E	35 (8.9) 69	260 (17.5) 381
	[w%]	[11.9]	[17.8]
Treatment-Related TEAE Leading to Drug Discontinuation	n (%) E	16 (4.1) 28	162 (10.9) 216
	[w%]	[5.3]	[10.9]
TEAE Leading to Death	n (%) E	1 (0.3) 1	2 (0.1) 2
	[w%]	[0.1]	[0.1]
Treatment-Related TEAE Leading to Death	n (%) E	0 (0.0) 0	1 (0.1) 1
	[w%]	[0.0]	[0.1]

AE = adverse event (any event on or after first dose of study treatment); TEAE = treatment-emergent adverse event (any event on or after first dose of study treatment until 30 days post-dose); E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.3.1.10.1＞

2.7.4.2.2.1　比較的よくみられる有害事象

(1)　比較的よくみられる TEAE

TEAE の発現割合は，プラセボ群（重みづけ発現割合 66.1%）と比較してボクロスポリン群（重みづけ発現割合 81.8%）で高く，各ボクロスポリン用量群においてもプラセボ群よりも発現割合が高かったが，用量反応傾向は認められなかった（投与群間での重みづけ発現割合：79.9%～86.8%，表 2.7.4.2.2-2 参照）。この PsU 集団の体重に基づくと，固定臨床用量である 23.7 mg BID（LN 治療での推奨用量）は，0.3 及び 0.4 mg/kg BID 群で実際に投与された用量の範囲内に入る。

表 2.7.4.2.2-2　　SOC 別 TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 5%以上，PsU 集団）

System Organ Class	Placebo (N=392) n (%) E [w%]	0.2 mg/kg BID (N=274) n (%) E [w%]	0.3 mg/kg BID (N=348) n (%) E [w%]	0.4 mg/kg BID (N=844) n (%) E [w%]	0.6 mg/kg BID (N=156) n (%) E [w%]	All Active (N=1,485) n (%) E [w%]
Any TEAE	257 (65.6) 852 [66.1]	238 (86.9) 882 [86.8]	278 (79.9) 917 [79.9]	644 (76.3) 2,379 [80.1]	134 (85.9) 575 [85.9]	1,207 (81.3) 4,753 [81.8]
感染症および寄生虫症	96 (24.5) 125 [24.3]	98 (35.8) 144 [37.4]	157 (45.1) 265 [45.1]	273 (32.3) 392 [31.7]	24 (15.4) 31 [15.4]	519 (34.9) 832 [34.1]
胃腸障害	62 (15.8) 98 [16.1]	60 (21.9) 84 [21.6]	51 (14.7) 85 [14.7]	194 (23.0) 316 [25.7]	50 (32.1) 68 [32.1]	350 (23.6) 553 [24.1]
神経系障害	57 (14.5) 75 [15.5]	64 (23.4) 79 [23.6]	48 (13.8) 71 [13.8]	174 (20.6) 251 [21.5]	43 (27.6) 61 [27.6]	324 (21.8) 462 [22.0]
眼障害	93 (23.7) 211 [25.7]	89 (32.5) 198 [29.6]	7 (2.0) 8 [2.0]	125 (14.8) 302 [20.7]	65 (41.7) 124 [41.6]	285 (19.2) 632 [21.8]
臨床検査	41 (10.5) 54 [12.9]	48 (17.5) 63 [16.5]	36 (10.3) 57 [10.3]	136 (16.1) 174 [19.3]	60 (38.5) 78 [38.4]	278 (18.7) 372 [19.2]
筋骨格系および結合組織障害	38 (9.7) 48 [9.5]	51 (18.6) 71 [18.5]	66 (19.0) 88 [19.0]	130 (15.4) 184 [18.4]	31 (19.9) 41 [19.8]	270 (18.2) 384 [18.1]
血管障害	22 (5.6) 24 [5.1]	22 (8.0) 27 [8.2]	54 (15.5) 67 [15.5]	123 (14.6) 135 [15.3]	25 (16.0) 29 [16.0]	219 (14.7) 258 [15.6]
皮膚および皮下組織障害	33 (8.4) 36 [8.9]	39 (14.2) 53 [14.4]	40 (11.5) 49 [11.5]	112 (13.3) 149 [13.3]	30 (19.2) 35 [19.2]	218 (14.7) 286 [14.8]
全身障害および投与局所様態	35 (8.9) 45 [9.5]	35 (12.8) 48 [12.6]	36 (10.3) 43 [10.3]	100 (11.8) 130 [14.4]	34 (21.8) 44 [21.8]	200 (13.5) 265 [13.8]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (6.1) 36 [6.7]	19 (6.9) 24 [7.0]	29 (8.3) 38 [8.3]	63 (7.5) 75 [8.3]	9 (5.8) 10 [5.8]	119 (8.0) 147 [8.0]
傷害、中毒および処置合併症	21 (5.4) 36 [5.5]	13 (4.7) 16 [5.0]	33 (9.5) 41 [9.5]	51 (6.0) 66 [5.7]	9 (5.8) 15 [5.8]	105 (7.1) 138 [7.0]
腎および尿路障害	10 (2.6) 11 [2.0]	1 (0.4) 1 [0.3]	15 (4.3) 19 [4.3]	21 (2.5) 26 [3.2]	9 (5.8) 11 [5.8]	46 (3.1) 57 [3.2]

E = events; w% = weighted incidence

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.3.1.10.2.1.1＞

LN 集団と同様に，TEAE は「感染症および寄生虫症」の SOC で最も発現割合が高かった（ボクロスポリン群 34.1%，プラセボ群 24.3%，表 2.7.4.2.2-2 参照）。用量別にみると「感染症および寄生虫症」の重みづけ発現割合は，プラセボ群と比較してボクロスポリンの低用量群で高かった（ボクロスポリン 0.2，0.3，及び 0.4 mg/kg BID 群でそれぞれ 37.4%，45.1%，及び 31.7%）が，最高用量の 0.6 mg/kg BID 群（15.4%）ではプラセボ群よりも低かった。「胃腸障害」及び「神経系障害」も，プラセボ群（約 16%）と比較してボクロスポリン群全体で発現割合が高かった（ボクロスポリン群全体の発現割合が 20%超）。しかしながら，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群では，プラセボ群と比較していずれの SOC も発現割合が低かったことから，この傾向はボクロスポリンの各用量群で一貫していなかった。この TEAE のパターンは，LN 集団で観察されたパターンと類似していた。

「眼障害」は，ぶどう膜炎の被験者を含む投与群でのみ認められた，よくみられる TEAE（発現割合が 20%超）であり，これらの事象の多くは疾患に関連している可能性を示している（表 2.7.4.2.2-2 参照）。

いずれかの群で TEAE の発現割合が 5%を超え，かつプラセボ群と比較してボクロスポリン群全体での発現割合が 2%を超えて高い，その他の SOC は，「臨床検査」，「筋骨格系および結合組織障害」，「血管障害」，「皮膚および皮下組織障害」，「全身障害および投与局所様態」であった（表 2.7.4.2.2-2 参照）。プラセボ群と比較して，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群で「臨床検査」の発現割合が低かったことを除き，これらの SOC での発現割合は，ボクロスポリンのすべての用量群で一貫して高かった。PsU 集団での「腎および尿路障害」は，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群及び 0.6 mg/kg BID 群のみ，プラセボ群よりも 2%超で発現割合が高かった。

すべての投与群で TEAE の多くは軽度又は中等度であり，高度の TEAE の発現割合は，投与群間又はボクロスポリンの用量群間で明確な差は認められなかった（重みづけ発現割合：プラセボ群，ボクロスポリン 0.2，0.3，0.4，0.6 mg/kg BID 群及びボクロスポリン群全体でそれぞれ 7.9%，9.1%，9.2%，5.6%，11.5%，8.0%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.2.2 参照）。高度の TEAE は，発現割合が同程度に低い複数の SOC で発現した（プラセボ群又はボクロスポリン群全体の発現割合：2%未満）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.2.6.1 参照）。また，いずれの SOC でも，高度の TEAE の発現割合にはボクロスポリン群とプラセボ群の間で差は認められなかった。

プラセボ群と比較して，いずれかのボクロスポリン群で発現割合が 2%以上高かった個々の TEAE の多くは，鼻咽頭炎，頭痛，下痢，及び悪心など臨床試験で観察される典型的な TEAE であった（表 2.7.4.2.2-3 参照）。また，眼及び皮膚の TEAE の多くは，プラセボと比較してボクロスポリン群全体で発現割合が高かったが，ボクロスポリンの用量群間ではばらつきがあり，プラセボ群よりも低い場合も認められたことから，疾患集団がこれらの TEAE の発現割合に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

高血圧及び GFR 減少は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群での発現割合が高い TEAE であった［重みづけ発現割合（プラセボ群，ボクロスポリン群）：高血圧 3.5%，14.3%，GFR 減少 3.6%，7.6%］。同様に，血圧上昇及び血中クレアチニン増加はボクロスポリン群で発現割

合が高かったが，全体的に発現割合は低かった［重みづけ発現割合（プラセボ群，ボクロスポリン群）：血圧上昇 1.2%，2.5%，血中クレアチニン増加 0.0%，2.1%）。2.7.4.3.2.1 及び 2.7.4.4.1.2 で述べたように，ボクロスポリン群では，腎臓の臨床検査値及び血圧の平均値にそれぞれわずかな変化が認められ，これらの TEAE と一貫していたが，治験薬の投与を中止した場合の値は概してプラセボ群と差がなかった。

「感染症および寄生虫症」に分類される TEAE は，鼻咽頭炎，上気道感染，胃腸炎，及びウイルス性上気道感染のみであり，プラセボ群と比較し，ボクロスポリンの 0.6 mg/kg 群を除くすべての用量群で発現割合が高かった（表 2.7.4.2.2-3 参照）。

表 2.7.4.2.2-3　　プラセボ群と比較してボクロスポリン群で発現割合が 2%以上高かった PT 別 TEAE（PsU 集団）

Preferred Term	Placebo (N=392) n (%) E [w%]	0.2 mg/kg BID (N=274) n (%) E [w%]	0.3 mg/kg BID (N=348) n (%) E [w%]	0.4 mg/kg BID (N=844) n (%) E [w%]	0.6 mg/kg BID (N=156) n (%) E [w%]	All Active (N=1,485) n (%) E [w%]
鼻咽頭炎	40 (10.2) 44 [9.5]	45 (16.4) 54 [17.3]	68 (19.5) 97 [19.5]	116 (13.7) 145 [13.5]	6 (3.8) 6 [3.8]	226 (15.2) 302 [14.8]
頭痛	33 (8.4) 41 [8.3]	40 (14.6) 47 [14.8]	26 (7.5) 38 [7.5]	127 (15.0) 176 [15.4]	26 (16.7) 27 [16.7]	217 (14.6) 288 [14.6]
高血圧	15 (3.8) 17 [3.5]	18 (6.6) 21 [6.8]	49 (14.1) 60 [14.1]	116 (13.7) 128 [14.3]	22 (14.1) 24 [14.1]	200 (13.5) 233 [14.3]
糸球体濾過率減少	8 (2.0) 8 [3.6]	15 (5.5) 16 [5.0]	6 (1.7) 6 [1.7]	44 (5.2) 46 [8.3]	47 (30.1) 50 [30.1]	112 (7.5) 118 [7.6]
下痢	14 (3.6) 15 [4.1]	16 (5.8) 16 [5.5]	9 (2.6) 9 [2.6]	64 (7.6) 76 [8.6]	11 (7.1) 11 [7.1]	100 (6.7) 112 [7.0]
上気道感染	14 (3.6) 14 [3.5]	17 (6.2) 19 [6.7]	31 (8.9) 43 [8.9]	44 (5.2) 52 [5.2]	0 (0.0) 0 [0.0]	91 (6.1) 114 [5.7]
悪心	16 (4.1) 17 [4.9]	7 (2.6) 9 [2.6]	14 (4.0) 16 [4.0]	40 (4.7) 44 [4.7]	12 (7.7) 12 [7.7]	73 (4.9) 81 [5.0]
関節痛	11 (2.8) 15 [2.6]	10 (3.6) 11 [3.5]	12 (3.4) 14 [3.4]	43 (5.1) 50 [6.0]	8 (5.1) 8 [5.1]	73 (4.9) 83 [4.9]
背部痛	7 (1.8) 7 [2.5]	13 (4.7) 15 [4.7]	16 (4.6) 17 [4.6]	33 (3.9) 35 [4.2]	6 (3.8) 6 [3.8]	68 (4.6) 73 [4.6]
視力低下	16 (4.1) 18 [6.6]	27 (9.9) 28 [8.9]	0 (0.0) 0 [0.0]	22 (2.6) 27 [4.4]	16 (10.3) 18 [10.3]	65 (4.4) 73 [4.6]
白内障	16 (4.1) 19 [5.9]	21 (7.7) 23 [7.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	23 (2.7) 28 [3.9]	14 (9.0) 17 [9.0]	58 (3.9) 68 [4.5]
疲労	8 (2.0) 8 [1.8]	11 (4.0) 12 [4.0]	8 (2.3) 9 [2.3]	25 (3.0) 25 [3.2]	8 (5.1) 8 [5.1]	51 (3.4) 54 [3.5]
黄斑浮腫	15 (3.8) 16 [2.5]	10 (3.6) 10 [3.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	19 (2.3) 21 [2.8]	10 (6.4) 14 [6.4]	39 (2.6) 45 [3.3]
嘔吐	9 (2.3) 10 [2.2]	6 (2.2) 6 [2.2]	9 (2.6) 11 [2.6]	28 (3.3) 31 [4.3]	1 (0.6) 1 [0.6]	43 (2.9) 49 [3.2]

Preferred Term	Placebo (N=392) n (%) E [w%]	0.2 mg/kg BID (N=274) n (%) E [w%]	0.3 mg/kg BID (N=348) n (%) E [w%]	0.4 mg/kg BID (N=844) n (%) E [w%]	0.6 mg/kg BID (N=156) n (%) E [w%]	All Active (N=1,485) n (%) E [w%]
末梢性浮腫	6 (1.5) 6 [1.2]	6 (2.2) 6 [1.9]	6 (1.7) 7 [1.7]	21 (2.5) 25 [3.2]	6 (3.8) 6 [3.8]	39 (2.6) 44 [2.9]
乾癬	4 (1.0) 4 [1.0]	3 (1.1) 4 [1.3]	11 (3.2) 11 [3.2]	29 (3.4) 49 [2.1]	0 (0.0) 0 [0.0]	43 (2.9) 64 [2.7]
四肢痛	3 (0.8) 5 [0.7]	4 (1.5) 6 [1.3]	5 (1.4) 6 [1.4]	19 (2.3) 21 [3.2]	8 (5.1) 9 [5.1]	36 (2.4) 42 [2.5]
血圧上昇	5 (1.3) 5 [1.2]	5 (1.8) 6 [2.0]	15 (4.3) 20 [4.3]	18 (2.1) 19 [2.4]	2 (1.3) 2 [1.3]	40 (2.7) 47 [2.5]
発熱	5 (1.3) 5 [1.9]	7 (2.6) 8 [2.3]	1 (0.3) 1 [0.3]	17 (2.0) 19 [3.4]	12 (7.7) 12 [7.7]	37 (2.5) 40 [2.5]
筋痙縮	3 (0.8) 3 [0.7]	3 (1.1) 3 [1.1]	7 (2.0) 9 [2.0]	21 (2.5) 25 [2.8]	4 (2.6) 4 [2.6]	35 (2.4) 41 [2.5]
咳嗽	8 (2.0) 9 [2.1]	12 (4.4) 15 [4.3]	6 (1.7) 7 [1.7]	12 (1.4) 13 [1.5]	4 (2.6) 4 [2.6]	34 (2.3) 39 [2.4]
霧視	5 (1.3) 5 [0.7]	11 (4.0) 13 [3.6]	0 (0.0) 0 [0.0]	12 (1.4) 15 [1.7]	6 (3.8) 7 [3.8]	29 (2.0) 35 [2.4]
眼圧上昇	7 (1.8) 7 [1.5]	5 (1.8) 5 [1.6]	0 (0.0) 0 [0.0]	14 (1.7) 14 [2.4]	8 (5.1) 8 [5.1]	27 (1.8) 27 [2.1]
血中クレアチニン増加	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	24 (2.8) 26 [1.9]	3 (1.9) 3 [1.9]	27 (1.8) 29 [2.1]
男性型多毛症	0 (0.0) 0 [0.0]	3 (1.1) 3 [1.0]	3 (0.9) 3 [0.9]	12 (1.4) 13 [2.1]	11 (7.1) 11 [7.0]	28 (1.9) 30 [1.9]
片頭痛	3 (0.8) 3 [0.8]	4 (1.5) 5 [1.5]	10 (2.9) 13 [2.9]	12 (1.4) 14 [1.3]	4 (2.6) 4 [2.6]	29 (2.0) 36 [1.9]
胃腸炎	2 (0.5) 2 [0.4]	3 (1.1) 3 [1.3]	10 (2.9) 10 [2.9]	14 (1.7) 14 [1.7]	1 (0.6) 1 [0.6]	28 (1.9) 28 [1.7]

Preferred Term	Placebo (N=392) n (%) E [w%]	0.2 mg/kg BID (N=274) n (%) E [w%]	0.3 mg/kg BID (N=348) n (%) E [w%]	0.4 mg/kg BID (N=844) n (%) E [w%]	0.6 mg/kg BID (N=156) n (%) E [w%]	All Active (N=1,485) n (%) E [w%]
視力検査異常	4 (1.0) 4 [1.8]	14 (5.1) 15 [4.6]	0 (0.0) 0 [0.0]	6 (0.7) 6 [1.3]	5 (3.2) 5 [3.2]	25 (1.7) 26 [1.7]
筋挫傷	2 (0.5) 2 [0.5]	3 (1.1) 3 [1.3]	12 (3.4) 15 [3.4]	10 (1.2) 13 [1.5]	0 (0.0) 0 [0.0]	25 (1.7) 31 [1.6]
上腹部痛	1 (0.3) 1 [0.4]	3 (1.1) 3 [1.1]	1 (0.3) 1 [0.3]	14 (1.7) 18 [1.4]	6 (3.8) 6 [3.9]	24 (1.6) 28 [1.6]
筋肉痛	3 (0.8) 3 [0.5]	6 (2.2) 6 [2.1]	5 (1.4) 7 [1.4]	8 (0.9) 10 [1.3]	4 (2.6) 4 [2.6]	23 (1.5) 27 [1.6]
多毛症	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	2 (0.6) 2 [0.6]	12 (1.4) 13 [1.3]	4 (2.6) 4 [2.6]	18 (1.2) 19 [1.4]
ウイルス性上気道感染	1 (0.3) 1 [0.2]	2 (0.7) 2 [0.8]	8 (2.3) 8 [2.3]	6 (0.7) 6 [0.8]	0 (0.0) 0 [0.0]	16 (1.1) 16 [1.0]
顔面腫脹	0 (0.0) 0 [0.0]	4 (1.5) 4 [1.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	5 (0.6) 6 [0.9]	5 (3.2) 5 [3.2]	14 (0.9) 15 [1.0]
腹部膨満	1 (0.3) 1 [0.1]	6 (2.2) 6 [2.1]	1 (0.3) 1 [0.3]	4 (0.5) 4 [0.5]	2 (1.3) 2 [1.3]	13 (0.9) 13 [0.9]
飛蚊症	0 (0.0) 0 [0.0]	5 (1.8) 5 [1.7]	1 (0.3) 1 [0.3]	2 (0.2) 2 [0.4]	4 (2.6) 4 [2.6]	12 (0.8) 12 [0.8]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.3.1.10.16.2＞

(2)　治験薬との因果関係が関連ありと判断された TEAE

PsU 集団では，プラセボ群（重みづけ発現割合 30.3%）と比較して，ボクロスポリン群（同 49.7%）で治験薬との因果関係が関連ありの TEAE の発現割合が高かった（表 2.7.4.2.2-4 参照）。全体として，ボクロスポリン群全体で，治験薬との因果関係が関連ありの TEAE の発現割合は用量反応的に増加した（0.2 mg/kg BID 群 43.9%～0.6 mg/kg BID 群 57.6%）。

治験薬との因果関係が関連ありの TEAE は，「胃腸障害」，「臨床検査」，「感染症および寄生虫症」，「血管障害」，及び「神経系障害」の SOC で最も発現割合が高かった（ボクロスポリン群全体での重みづけ発現割合 10%超）（表 2.7.4.2.2-4 参照）。これは LN 集団と同様であり，ボクロスポリン群で観察される，最も多く発現した治験薬との因果関係が関連ありの TEAE は，異なる疾患の集団間で概ね一致していることを示している。

ボクロスポリンの各用量群での治験薬との因果関係が関連ありの TEAE の発現割合は，用量と関連する傾向を示し，一部の SOC では，他の SOC よりも高い用量でプラセボ群とボクロスポリン群との間で差異を生じ始めた。例えば，プラセボ群及びボクロスポリン群間での「血管障害」の重みづけ発現割合の差は，最低用量群では小さく，0.3 mg/kg BID 群でより明確となった（プラセボ群 3.5%，0.3 mg/kg BID 群 12.4%）。一方，「胃腸障害」では，0.4 mg/kg BID 群（15.4%）及び 0.6 mg/kg BID 群（16.7%）の用量まで，プラセボ群（7.3%）との発現割合の差が大きくなることはなかった。「感染症および寄生虫症」のみは，上記の傾向に当てはまらず，ボクロスポリンの最高用量である 0.6 mg/kg BID 群での治験薬と因果関係が関連ありの TEAE の重みづけ発現割合は，プラセボ群よりも低かった（プラセボ群 5.4%，0.6 mg/kg BID 群 2.6%）が，ボクロスポリンの低用量群の重みづけ発現割合は，プラセボ群の約 2 倍であった（ボクロスポリン最低用量 3 群で 10.4%～12.1%）。

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で最も発現割合が高かった治験薬との因果関係が関連ありの TEAE（PT 別）は，高血圧（重みづけ発現割合：ボクロスポリン群 11.0%，プラセボ群 2.3%，以下同順），GFR 減少（6.8%，2.7%），頭痛（7.4%，3.9%），及び鼻咽頭炎（4.6%，2.4%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.3.1 参照）。高血圧及び GFR 減少は，CNI 投与後の発現が予測される事象である。

表 2.7.4.2.2-4　　SOC 別治験薬との因果関係が関連ありの TEAE の発現割合（いずれかの群で発現割合 2%以上，PsU 集団）

System Organ Class	Placebo (N=392) n (%) E [w%]	0.2 mg/kg BID (N=274) n (%) E [w%]	0.3 mg/kg BID (N=348) n (%) E [w%]	0.4 mg/kg BID (N=844) n (%) E [w%]	0.6 mg/kg BID (N=156) n (%) E [w%]	All Active (N=1,485) n (%) E [w%]
Any Treatment-Related TEAE	108 (27.6) 212 [30.3]	117 (42.7) 238 [43.9]	154 (44.3) 348 [44.3]	414 (49.1) 1,010 [50.1]	90 (57.7) 231 [57.6]	741 (49.9) 1,827 [49.7]
胃腸障害	28 (7.1) 39 [7.3]	25 (9.1) 33 [9.5]	28 (8.0) 39 [8.0]	124 (14.7) 184 [15.4]	26 (16.7) 35 [16.7]	201 (13.5) 291 [13.5]
臨床検査	16 (4.1) 19 [5.2]	22 (8.0) 29 [7.8]	31 (8.9) 48 [8.9]	93 (11.0) 115 [13.4]	42 (26.9) 51 [26.9]	187 (12.6) 243 [12.6]
感染症および寄生虫症	22 (5.6) 26 [5.4]	28 (10.2) 40 [11.0]	42 (12.1) 57 [12.1]	105 (12.4) 145 [10.4]	4 (2.6) 4 [2.6]	172 (11.6) 246 [10.9]
血管障害	13 (3.3) 14 [3.5]	11 (4.0) 16 [4.4]	43 (12.4) 54 [12.4]	95 (11.3) 102 [11.2]	19 (12.2) 22 [12.2]	164 (11.0) 194 [11.5]
神経系障害	26 (6.6) 34 [7.2]	28 (10.2) 33 [10.7]	22 (6.3) 27 [6.3]	94 (11.1) 122 [10.8]	18 (11.5) 26 [11.5]	160 (10.8) 208 [10.5]
皮膚および皮下組織障害	14 (3.6) 15 [3.9]	17 (6.2) 23 [6.3]	17 (4.9) 21 [4.9]	62 (7.3) 80 [7.6]	22 (14.1) 24 [14.0]	117 (7.9) 148 [7.8]
全身障害および投与局所様態	11 (2.8) 11 [3.1]	11 (4.0) 14 [4.2]	21 (6.0) 24 [6.0]	53 (6.3) 61 [6.9]	14 (9.0) 19 [8.9]	97 (6.5) 118 [6.3]
筋骨格系および結合組織障害	9 (2.3) 12 [2.3]	11 (4.0) 15 [4.1]	16 (4.6) 23 [4.6]	52 (6.2) 68 [6.5]	12 (7.7) 13 [7.7]	89 (6.0) 119 [5.9]
眼障害	8 (2.0) 14 [3.5]	6 (2.2) 8 [2.1]	3 (0.9) 3 [0.9]	18 (2.1) 27 [3.2]	7 (4.5) 10 [4.5]	33 (2.2) 48 [2.3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (2.3) 14 [2.8]	3 (1.1) 3 [1.2]	6 (1.7) 9 [1.7]	19 (2.3) 21 [2.2]	5 (3.2) 5 [3.2]	33 (2.2) 38 [2.2]
代謝および栄養障害	1 (0.3) 3 [0.2]	6 (2.2) 7 [2.4]	11 (3.2) 12 [3.2]	12 (1.4) 17 [1.0]	1 (0.6) 1 [0.6]	30 (2.0) 37 [1.9]
腎および尿路障害	4 (1.0) 4 [0.9]	0 (0.0) 0 [0.0]	11 (3.2) 12 [3.2]	12 (1.4) 14 [2.0]	6 (3.8) 8 [3.8]	29 (2.0) 34 [1.9]

E = events; w% = weighted incidence

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.3.1.10.3.1＞

(3) 曝露期間で調整後の発現割合

TEAE（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.2.1.2 参照），高度の TEAE（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.2.6.2 参照）及び治験薬との因果関係が関連ありの TEAE（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.3.2 参照）について，PsU 集団での曝露期間で調整後の発現割合を算出した。

ボクロスポリンの全用量群では，プラセボ群と比較して，GFR 減少のイベントが推定 14.2 件/100 人・年（95% CI：8.5，19.9）多かった。曝露期間で調整後の GFR 減少の発現割合は，プラセボ群と比較して，最高用量のボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群で臨床的に意味のある増加が認められた［プラセボ群より 68.5 件/100 人・年（95% CI：46.6，90.3）高い］。この用量は，LN 治療を目的とする固定用量 23.7 mg BID よりも多い。高血圧の EAIR は，プラセボ群（12.0 件/100 人・年）と比較してボクロスポリン群（22.0 件/100 人・年）で有意に高く，差は 13.4 件/100 人・年（95% CI：6.1，20.7）と推定された（表 2.7.4.2.2-5 参照）。男性型多毛症，四肢痛，血中クレアチニン増加，顔面腫脹，発熱，多毛症，飛蚊症，上腹部痛，及び歯肉増殖は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群全体で EAIR のわずかな増加を示した追加事象であった。これらの事象について，ボクロスポリン群のうち，主に 0.4 及び/又は 0.6 mg/kg BID 群でプラセボ群との差が認められた（表 2.7.4.2.2-5 参照）。

いずれかの用量でボクロスポリンを投与された被験者では，プラセボと比較して，治験薬との因果関係が関連ありの GFR 減少のイベント数が，推定で 13.5 件/100 人・年（95% CI：8.4，18.6）多く，治験薬との因果関係が関連ありの高血圧のイベント数は 10.4 件/100 人・年（95% CI：4.7，16.2）多かった（表 2.7.4.2.2-6 参照）。用量反応パターンにより，0.4 mg/kg BID を超える用量では治験薬との因果関係が関連ありの GFR 減少が急増し，ボクロスポリン 0.4 及び 0.6 mg/kg BID 群での EAIR がそれぞれ 8.1 件/100 人・年及び 65.3 件/100 人・年であったのに対し，プラセボ群では 4.8 件/100 人・年であったことが示された。治験薬との因果関係が関連ありの高血圧の EAIR も用量反応性を示し，曝露期間あたりのイベント数は，プラセボ群 7.1 件/100 人・年，ボクロスポリン 0.2，0.3，0.4，及び 0.6 mg/kg BID 群でそれぞれ 8.4，15.7，19.4，及び 25.0 件/100 人・年であった。プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群で曝露期間で調整後のイベントの発現割合が 2%以上高かった，その他の治験薬と因果関係が関連ありの TEAE を表 2.7.4.2.2-6 に示した。EAIR のプラセボ群との差は，多くの事象で 0.6 mg/kg BID 群で最も顕著であり，この群では，ほとんどの被験者が LN 治療での推奨用量よりも実質的に高い用量が投与されていた。

表 2.7.4.2.2-5　曝露期間で調整後の PT 別 TEAE の発現割合（プラセボ群と比較していずれかのボクロスポリン群で 2 件超の差，PsU 集団）

Preferred Term	Statistic	Placebo (N=392)	0.2 mg/kg BID (N=274)	0.3 mg/kg BID (N=348)	0.4 mg/kg BID (N=844)	0.6 mg/kg BID (N=156)	All Active (N=1,485)
糸球体濾過率減少	n / Exp EAIR [Trt Diff] 95% CI	8 / 125.09 6.4	15 / 129.87 11.6 [4.2] (-3.1, 11.5)	6 / 282.44 2.1 [-4.3] (-9.0, 0.5)	44 / 503.67 8.7 [9.1] (3.1, 15.0)	47 / 62.78 74.9 [68.5] (46.6, 90.3)	112 / 978.76 11.4 [14.2] (8.5, 19.9)
高血圧	n / Exp EAIR [Trt Diff] 95% CI	15 / 124.95 12.0	18 / 128.68 14.0 [2.4] (-6.7, 11.4)	49 / 256.94 19.1 [7.1] (-1.0, 15.2)	116 / 465.55 24.9 [20.6] (11.4, 29.8)	22 / 66.83 32.9 [20.9] (5.9, 35.9)	200 / 909.57 22.0 [13.4] (6.1, 20.7)
男性型多毛症	n / Exp EAIR [Trt Diff] 95% CI	0 / 129.26 0.0	3 / 133.88 2.2 [2.1] (-0.3, 4.5)	3 / 280.94 1.1 [1.1] (-0.1, 2.3)	12 / 507.73 2.4 [4.2] (1.7, 6.7)	11 / 68.54 16.0 [16.0] (6.6, 25.5)	28 / 991.41 2.8 [4.9] (3.0, 6.8)
四肢痛	n / Exp EAIR [Trt Diff] 95% CI	3 / 128.19 2.3	4 / 131.84 3.0 [0.4] (-3.6, 4.4)	5 / 280.34 1.8 [-0.6] (-3.6, 2.5)	19 / 504.59 3.8 [3.4] (-0.1, 6.9)	8 / 68.92 11.6 [9.3] (0.8, 17.7)	36 / 983.52 3.7 [3.1] (0.0, 6.2)
血中クレアチニン増加	n / Exp EAIR [Trt Diff] 95% CI	0 / 129.26 0.0	0 / 134.46 0.0 [0.0] (., .)	0 / 283.32 0.0 [0.0] (., .)	24 / 507.20 4.7 [5.1] (2.7, 7.5)	3 / 71.78 4.2 [4.2] (-0.5, 8.9)	27 / 996.77 2.7 [3.0] (1.7, 4.3)
発熱	n / Exp EAIR [Trt Diff] 95% CI	5 / 127.95 3.9	7 / 132.40 5.3 [0.9] (-4.3, 6.1)	1 / 282.59 0.4 [-3.6] (-7.0, -0.1)	17 / 506.13 3.4 [2.4] (-1.7, 6.5)	12 / 69.53 17.3 [13.4] (3.0, 23.7)	37 / 990.10 3.7 [3.0] (-0.9, 6.8)
顔面腫脹	n / Exp EAIR [Trt Diff] 95% CI	0 / 129.26 0.0	4 / 133.05 3.0 [2.9] (0.1, 5.7)	0 / 283.32 0.0 [0.0] (., .)	5 / 511.07 1.0 [2.1] (0.3, 3.9)	5 / 71.39 7.0 [7.0] (0.9, 13.1)	14 / 998.84 1.4 [2.8] (1.3, 4.2)
多毛症	n / Exp EAIR [Trt Diff] 95% CI	0 / 129.26 0.0	0 / 134.46 0.0 [0.0] (., .)	2 / 281.36 0.7 [0.7] (-0.3, 1.7)	12 / 508.36 2.4 [2.7] (0.9, 4.5)	4 / 71.40 5.6 [5.6] (0.1, 11.1)	18 / 994.03 1.8 [2.2] (1.0, 3.4)
飛蚊症	n / Exp EAIR [Trt Diff] 95% CI	0 / 129.26 0.0	5 / 132.12 3.8 [3.6] (0.4, 6.8)	1 / 282.58 0.4 [0.4] (-0.3, 1.0)	2 / 512.24 0.4 [0.8] (-0.3, 2.0)	4 / 71.20 5.6 [5.6] (0.1, 11.1)	12 / 998.14 1.2 [2.2] (0.9, 3.5)
上腹部痛	n / Exp EAIR [Trt Diff] 95% CI	1 / 128.69 0.8	3 / 133.51 2.2 [1.4] (-1.6, 4.4)	1 / 283.23 0.4 [-0.4] (-2.1, 1.2)	14 / 505.70 2.8 [1.4] (-0.4, 3.2)	6 / 71.21 8.4 [7.6] (0.7, 14.6)	24 / 991.86 2.4 [2.0] (0.1, 3.9)

Preferred Term	Statistic	Placebo (N=392)	0.2 mg/kg BID (N=274)	0.3 mg/kg BID (N=348)	0.4 mg/kg BID (N=844)	0.6 mg/kg BID (N=156)	All Active (N=1,485)
歯肉増殖	n / Exp	0 / 129.26	1 / 134.20	1 / 282.92	7 / 510.42	1 / 72.47	10 / 1000.0
	EAIR [Trt Diff]	0.0	0.7 [0.7]	0.4 [0.4]	1.4 [2.6]	1.4 [1.4]	1.0 [1.7]
	95% CI		(-0.7, 2.1)	(-0.3, 1.0)	(0.6, 4.7)	(-1.3, 4.1)	(0.6, 2.8)

EAIR = exposure-adjusted incidence rate (time on treatment until the first event occurrence, start of a new treatment regimen, or last contact, whichever occurred first); Exp = exposure (years);
Trt Diff = treatment difference (voclosporin – placebo)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.3.1.10.2.1.2＞

表 2.7.4.2.2-6　　曝露期間で調整後の治験薬との因果関係が関連ありの PT 別 TEAE の発現割合（プラセボ群と比較していずれかのボクロスポリン群で 2 件超の差，PsU 集団）

Preferred Term	Statistic	Placebo (N=392)	0.2 mg/kg BID (N=274)	0.3 mg/kg BID (N=348)	0.4 mg/kg BID (N=844)	0.6 mg/kg BID (N=156)	All Active (N=1,485)
糸球体濾過率減少	n / Exp	6 / 126.31	12 / 131.55	6 / 282.44	41 / 504.41	42 / 64.30	101 / 982.69
	EAIR [Trt Diff]	4.8	9.1 [3.6]	2.1 [-2.6]	8.1 [9.5]	65.3 [60.6]	10.3 [13.5]
	95% CI		(-2.7,10.0)	(-6.8,1.5)	(4.0,15.0)	(40.5,80.7)	(8.4,18.6)
高血圧	n / Exp	9 / 126.82	11 / 130.92	41 / 260.50	92 / 474.83	17 / 68.10	157 / 926.17
	EAIR [Trt Diff]	7.1	8.4 [2.0]	15.7 [8.6]	19.4 [14.7]	25.0 [17.9]	17.0 [10.4]
	95% CI		(-4.9,9.0)	(2.0,15.3)	(7.4,22.0)	(5.1,30.6)	(4.7,16.2)
男性型多毛症	n / Exp	0 / 129.26	3 / 133.88	3 / 280.94	12 / 507.73	11 / 68.54	28 / 991.41
	EAIR [Trt Diff]	0.0	2.2 [2.1]	1.1 [1.1]	2.4 [4.2]	16.0 [16.0]	2.8 [4.9]
	95% CI		(-0.3,4.5)	(-0.1,2.3)	(1.7,6.7)	(6.6,25.5)	(3.0,6.8)
血中クレアチニン増加	n / Exp	0 / 129.26	0 / 134.46	0 / 283.32	20 / 507.64	3 / 71.78	23 / 997.21
	EAIR [Trt Diff]	0.0	0.0 [0.0]	0.0 [0.0]	3.9 [4.6]	4.2 [4.2]	2.3 [2.8]
	95% CI		(.,.)	(.,.)	(2.2,6.9)	(-0.5,8.9)	(1.5,4.1)
多毛症	n / Exp	0 / 129.26	0 / 134.46	1 / 282.20	11 / 508.44	4 / 71.40	16 / 994.95
	EAIR [Trt Diff]	0.0	0.0 [0.0]	0.4 [0.4]	2.2 [2.3]	5.6 [5.6]	1.6 [1.9]
	95% CI		(.,.)	(-0.3,1.0)	(0.7,3.8)	(0.1,11.1)	(0.9,3.0)
筋痙縮	n / Exp	0 / 129.26	1 / 134.07	1 / 282.48	11 / 507.96	4 / 71.64	17 / 994.00
	EAIR [Trt Diff]	0.0	0.7 [0.8]	0.4 [0.4]	2.2 [2.0]	5.6 [5.6]	1.7 [1.9]
	95% CI		(-0.8,2.4)	(-0.3,1.0)	(0.6,3.3)	(0.1,11.1)	(0.8,2.9)
歯肉増殖	n / Exp	0 / 129.26	0 / 134.46	1 / 282.92	6 / 510.81	0 / 72.68	7 / 1000.9
	EAIR [Trt Diff]	0.0	0.0 [0.0]	0.4 [0.4]	1.2 [2.2]	0.0 [0.0]	0.7 [1.1]
	95% CI		(.,.)	(-0.3,1.0)	(0.4,4.1)	(.,.)	(0.2,2.0)

Notes: Exposure is calculated as time at risk of first event (time on treatment until the event occurrence, start of a new treatment regimen, or last contact, whichever occurred first); Exp = exposure (years); Trt Diff = treatment difference (voclosporin – placebo)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.3.1.10.3.2＞

2.7.4.2.2.2　死亡

死亡例は，PsU 集団で 3 例（0.1%未満）認められた（ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群 2 例，プラセボ群 1 例）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.2.5.1 参照）。尋常性乾癬患者を対象とした ISA04-03 試験では，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 例は胆管癌により死亡（ボクロスポリンとの因果関係はほとんどなし）した。ぶどう膜炎患者を対象とした LX211-11 試験では，治験薬投与中止後に転移性悪性新生物によりプラセボ群の 1 例が死亡した。

2.7.4.2.2.3　尋常性乾癬及びぶどう膜炎を有する被験者での重篤な TEAE

(1)　すべての重篤な TEAE

PsU 集団では，重篤な TEAE の発現割合は，プラセボ群（重みづけ発現割合 2.1%）と比較してボクロスポリン群（同 4.6%）で高かったが，ボクロスポリン 0.3 mg/kg 群［オッズ比（OR）7.1（95% CI：1.8，27.8），p = 0.0051］を除き，ボクロスポリン群［OR 1.8（95% CI：0.9，3.7），p > 0.05］では重篤な TEAE での OR の有意な増加は認められなかった（表 2.7.4.2.2-1，資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.1 参照）。しかしながら，ボクロスポリン 0.2，0.3，及び 0.4 mg/kg BID 群間での重篤な TEAE の発現割合が同程度であり，ボクロスポリンの用量群間で特定の傾向が認められなかったため，この関連性は不明である。また，PsU 集団の全投与群での重篤な TEAE の発現割合は，プラセボ群を含む LN 集団と比較して大幅に低かった（2.7.4.2.1.3 参照）。これは，尋常性乾癬及びぶどう膜炎は，LN とは異なり，一般的に生命を脅かす疾患の合併症と関連していないことから予測される。

重篤な TEAE は，PsU 集団の全投与群で高度であることが多く，高度の重篤な TEAE の発現割合が最も高かったのはボクロスポリンの最高用量群（6.4%）であり，プラセボ群を含む他のすべてのボクロスポリン群での発現割合はより低く，同程度であった（1.8%～2.9%）（表 2.7.4.2.2-7 参照）。両群での重篤な TEAE は，いくつかの異なる SOC で発現した。ボクロスポリン群全体において，重篤な TEAE の重みづけ発現割合が最も高くかつ発現件数が最も多かった SOC は，「神経系障害」（11 例で 14 件，重みづけ発現割合 0.7%）及び「感染症および寄生虫症」（10 例で 10 件，重みづけ発現割合 0.6%）であった。これらは主に単独の事象であり，個々の事象に基づく明確な発現傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.4.1.1 参照）。

表 2.7.4.2.2-7　　SOC 別重篤な TEAE の発現割合（いずれかの群で被験者の 1%以上，PsU 集団）

System Organ Class	Placebo (N=392) n (%) E [w%]	0.2 mg/kg BID (N=274) n (%) E [w%]	0.3 mg/kg BID (N=348) n (%) E [w%]	0.4 mg/kg BID (N=844) n (%) E [w%]	0.6 mg/kg BID (N=156) n (%) E [w%]	All Active (N=1,485) n (%) E [w%]
Any Serious TEAE	10 (2.6) 12 [2.1]	12 (4.4) 15 [4.2]	16 (4.6) 17 [4.6]	28 (3.3) 36 [3.5]	12 (7.7) 24 [7.7]	68 (4.6) 92 [4.6]
MILD	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.1)	0 (0.0)	6 (0.4)
MODERATE	1 (0.3)	2 (0.7)	4 (1.1)	12 (1.4)	2 (1.3)	20 (1.3)
SEVERE	9 (2.3)	7 (2.6)	10 (2.9)	15 (1.8)	10 (6.4)	42 (2.8)
神経系障害	0 (0.0) 0 [0.0]	4 (1.5) 4 [1.4]	0 (0.0) 0 [0.0]	4 (0.5) 5 [0.6]	3 (1.9) 5 [1.9]	11 (0.7) 14 [0.7]
臨床検査	0 (0.0) 0 [0.0]	2 (0.7) 2 [0.7]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	4 (2.6) 5 [2.6]	6 (0.4) 7 [0.4]
血管障害	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	2 (0.2) 2 [0.4]	2 (1.3) 2 [1.3]	4 (0.3) 4 [0.3]
腎および尿路障害	1 (0.3) 1 [0.1]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.1) 2 [0.2]	2 (1.3) 2 [1.3]	3 (0.2) 4 [0.2]

E = events; w% = weighted incidence

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.3.1.10.4.1.1，T40AE3.1.10.4.2＞

(2) 治験薬との因果関係が関連ありと判断された重篤な TEAE

PsU 集団での治験薬との因果関係が関連ありの重篤な TEAE の発現割合は，プラセボ群（重みづけ発現割合 0.2%）と比較してボクロスポリン群（同 2.4%）で高かった（表 2.7.4.2.2-1 参照）。最高用量のボクロスポリン群（0.6 mg/kg）では，重篤な TEAE の発現割合及び発現件数が最も高かった（10 例で 20 件，重篤な TEAE の重みづけ発現割合 6.4%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.5.1 参照）。ボクロスポリンを投与された尋常性乾癬又はぶどう膜炎を有する被験者での治験薬と因果関係が関連ありの重篤な TEAE の発現割合は，ボクロスポリンを投与された LN を有する被験者よりも全般的に低く（2.7.4.2.1.3 参照），このことはおそらく，尋常性乾癬及びぶどう膜炎と LN の基礎疾患に伴うリスクの違いに関連している。

尋常性乾癬又はぶどう膜炎を有する被験者において，ボクロスポリン群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係が関連ありの重篤な TEAE は，GFR 減少及び高血圧のみであった。いずれも本集団では用量との関連があると考えられ，LN を有する被験者でも認められた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.5.1 参照）。重篤な eGFR 減少が認められた被験者では，ボクロスポリンの投与中止又は休薬後にすべての値が正常値に戻った。「感染症および寄生虫症」の重篤な TEAE は，単独の事象として発現したが，いずれも免疫抑制の懸念となる事象ではなかった。

(3) 曝露期間で調整後の発現割合

ボクロスポリン群全体で発現した GFR 減少の曝露期間で調整後の重篤な TEAE は，0.5 件/100 人・年であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.4.1.2 参照）。高血圧の曝露期間で調整後の重篤な TEAE は，ボクロスポリン群全体で 0.4 件/100 人・年であった。プラセボ群では，高血圧又は GFR 減少の重篤な TEAE は認められなかった。上述したように，ボクロスポリン群での重篤な TEAE の多くはボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群で発現し，当該投与群での GFR 減少及び高血圧の重篤な TEAE の EAIR は，それぞれ 5.5 件/100 人・年及び 2.8 件/100 人・年であった。ボクロスポリン 0.6 mg/kg の用量は，LN の治療を目的とする用量（23.7 mg BID）よりも高かった。

2.7.4.2.2.4 尋常性乾癬及びぶどう膜炎を有する被験者で認められたその他の重要な有害事象

(1) 用量変更に至ったすべての TEAE

TEAE 又は治験薬と因果関係が関連ありの TEAE による用量変更の頻度は，LN 集団と比較して PsU 集団で概して低かったが，LN には用量変更又は休薬の原因となりうる疾患関連因子が多く存在するためと考えられる。PsU 集団でのボクロスポリン群全体で用量変更に至った TEAE の重みづけ発現割合は，ボクロスポリン 0.2，0.3，0.4，及び 0.6 mg/kg BID 群でそれぞれ 4.1%，5.7%，7.0%，及び 6.4%であったのに対し，プラセボ群は 2.8%であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.1 参照）。

用量変更に至った SOC 別 TEAE の種類は，主に「感染症および寄生虫症」，「臨床検査」，

「胃腸障害」，「神経系障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，及び「血管障害」であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.2.3.1 参照）。用量変更に至った最も発現割合が高かった TEAE（PT）は，血中クレアチニン増加（重みづけ発現割合：ボクロスポリン群 0.8%，プラセボ群 0.0%，以下同順）及び下痢（0.6%，0.0%）であった。ボクロスポリン群でのこれら TEAE の曝露期間で調整後の発現割合（用量変更に至った場合）は，算出方法にかかわらず，1 件以下/100 人・年であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.2.3.2 参照）。

(2)　治験薬の投与中止に至ったすべての TEAE

PsU 集団のボクロスポリン群全体での治験薬の投与中止に至った TEAE の重みづけ発現割合は，プラセボ群 11.9%に対して，17.8%であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.2.4.1 参照）。ボクロスポリンの各用量群では，ボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群での治験薬の投与中止に至った TEAE の重みづけ発現割合（44.9%）が，その他の用量群（0.2，0.3，及び 0.4 mg/kg BID でそれぞれ 18.7%，10.1%，及び 16.6%）と比較してかなり高かった。

LN 集団と同様に，SOC 別では，治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は，その他の SOC と比較して「臨床検査」が高く，PT 別では，最も多く発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は GFR 減少であった。なお，eGFR 減少が確認された場合，治験薬投与の一時的な中断のみを規定した LN 試験の治験実施計画書とは異なり，PsU 試験の治験実施計画書では，試験の中止が規定されていることに留意することは重要である。治験薬の投与中止に至った GFR 減少の重みづけ発現割合では，明らかな用量反応性が認められた（プラセボ群，ボクロスポリン 0.2，0.3，0.4，及び 0.6 mg/kg BID 群でそれぞれ 0.4%，1.7%，1.7%，4.3%，及び 21.8%）。曝露期間で調整後の治験薬の投与中止に至った GFR 減少の発現割合は，LN 治療での推奨用量（ボクロスポリン 0.3 及び 0.4 mg/kg BID）に最も近い用量で約 2～4 件/100 人・年であり，0.6 mg/kg BID 群ではかなり高かった（47 件/100 人・年）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.2.4.2 参照）。

(3)　用量変更又は治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE

用量変更に至った重篤な TEAE が認められた尋常性乾癬又はぶどう膜炎を有する被験者は，概ね少なかった（重みづけ発現割合：ボクロスポリン群全体 0.7%，プラセボ群 0.5%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.4.3 参照）。ボクロスポリン群では明らかな用量との関連は認められず，いずれの投与群においても，2 回以上の用量変更に至った重篤な TEAE は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の重みづけ発現割合は，ボクロスポリン群 2.5%，プラセボ群 0.8%であった（表 2.7.4.2.2-1 参照）。ボクロスポリン群全体での治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は，最高用量のボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群で最も高かった（重みづけ発現割合 7.0%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE3.1.10.4.4 参照）。SOC 別では，「神経系障害」及び「臨床検査」で治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合が最も高かった（重みづけ発現割合：ボクロスポリン群でそれぞれ 0.4%及び 0.3%，プラセボ群 0 例）。PT 別では，最も発現割合の高い治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は GFR 減少であった［ボクロスポリン群 4 例（重みづけ発現割合 0.4%），プラセボ群 0 例］。

2.7.4.2.2.5　器官別又は症候群別の有害事象の解析

PsU 安全性解析対象集団での CNI クラスで特に注目すべき有害事象について，LN 解析対象集団にも適用された定義を用い，要約した（2.7.4.2.1.5 参照）。

ボクロスポリン群では，プラセボ群と比較して，特に注目すべき有害事象のカテゴリー［急性腎不全（SMQ）及び CKD（SMQ）］の TEAE 全般での発現割合で，用量依存的な増加が認められたが，重篤な事象は少なかった（ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID までの用量群で 1.0%未満，0.6 mg/kg BID 群で 1%～3%，表 2.7.4.2.2-8 参照）。これらの事象の大部分は GFR 減少であり，血行動態への急激な作用が示唆された。PsU 集団のボクロスポリン群での曝露期間で調整後の発現割合は，プラセボ群と比較して，急性腎不全（SMQ）［17.6 件の差（95% CI：11.5，23.7）］又は CKD（SMQ）［17.1 件の差（95% CI：11.1，23.2）］で有意に多かった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.8.2，Table T40AE.3.1.10.9.2 参照）。全体での発現割合は，LN を有する被験者よりも低いが（2.7.4.2.1.1(4)参照），尋常性乾癬又はぶどう膜炎を有する被験者は通常，LN を有する被験者とは異なり，基礎疾患として腎合併症を有していないためと予測される。

ボクロスポリン群の急性腎不全（SMQ）で発現した TEAE は，主に GFR 減少（7.6%）であり，その他の TEAE として，血中クレアチニン増加（2.1%），腎機能障害（0.6%），血中尿素増加（0.3%），血中クレアチニン異常（0.1%），尿量減少（0.1%），腎機能検査異常（0.1%），蛋白尿（0.1%），及び腎不全（0.1%）が認められた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.8.1 参照）。同様に，ボクロスポリン群の CKD（SMQ）で発現した TEAE は，主に GFR 減少（7.6%）であり，その他の TEAE として，血中クレアチニン増加（2.1%），血中尿素増加（0.3%），高カリウム血症（0.2%），血中クレアチニン異常（0.1%），尿量減少（0.1%），尿中白血球陽性（0.1%），血中カリウム増加（0.1%），尿中赤血球陽性（0.1%），蛋白尿（0.1%），腎不全（0.1%），及び溶血性尿毒症症候群（0.1%）が認められた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.9.1 参照）。これら両カテゴリーで認められた重篤な TEAE は，GFR 減少（0.3%），尿量減少（0.1%），腎機能障害（0.1%），及び溶血性尿毒症症候群（0.1%）のみであり，いずれもボクロスポリン群で認められた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.8.4，Table T40AE.3.1.10.9.4 参照）。

PsU 集団では，CNI に関連する TEAE（AEGT）の発現割合は，ボクロスポリン群 22.7%，プラセボ群 8.5%であった（表 2.7.4.2.2-8 参照）。曝露期間で調整後の CNI に関連する TEAE（AEGT）は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で多かった［16.1 件の差（95% CI：5.0，27.1）］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.10.2 参照）。PsU 集団での CNI に関連する TEAE（AEGT）の発現割合は LN 集団よりも低いが，これは，CNI 関連有害事象（AEGT）の多くの用語が CNI のみに特異的なものではなく，PsU 集団と比較して，LN 集団は疾患関連の合併症及び併用薬が多いためと考えられる。

CNI に関連する TEAE（AEGT）の SOC には，「血管障害」，「臨床検査」，「皮膚および皮下組織障害」，「代謝および栄養障害」，「胃腸障害」，「神経系障害」，「腎および尿路障害」，「血液およびリンパ系障害」が含まれた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.10.1 参照）。PT 別で最も発現割合が高かった TEAE は，高血圧（ボクロスポリン群 14.3%，プラセボ群 3.5%）であり，次いで，血圧上昇（ボクロスポリン群 2.5%，プラセボ群 1.2%）であった。そ

の他の TEAE の重みづけ発現割合は 2%未満であった。プラセボ群と比較して，曝露期間で調整後の高血圧の発現はボクロスポリン群で有意に多かった［13.4 件/100 人・年の差（95% CI：6.1，20.7）］が，血圧上昇の発現はプラセボ群とほぼ変わらなかった［−1.0 件/100 人・年の差（95% CI：−5.0，3.0）］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.10.2 参照）。

重篤な事象を含む悪性疾患（SMQ）及び日和見感染（AEGT）の発現は，全体的に少なく，重みづけ発現割合は投与群間で同程度であった（表 2.7.4.2.2-8 参照）。また，これらのカテゴリーの事象での EAIR は，投与群間で有意な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.11.5，Table T40AE.3.1.10.12.2 参照）。重篤な悪性疾患及び重篤な日和見感染は，事象ごとに 1 回報告された（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.10.11.4，Table T40AE.3.1.10.12.4 参照）。

表 2.7.4.2.2-8　　重篤な TEAE の全体的な発現割合（PsU 集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=392) n (%) E [w%]	0.2 mg/kg BID (N=274) n (%) E [w%]	0.3 mg/kg BID (N=348) n (%) E [w%]	0.4 mg/kg BID (N=844) n (%) E [w%]	0.6 mg/kg BID (N=156) n (%) E [w%]	All Active (N=1,485) n (%) E [w%]
Any Acute Renal Failure TEAE[a]	9 (2.3) 9 [3.8]	16 (5.8) 17 [5.3]	11 (3.2) 11 [3.2]	72 (8.5) 81 [10.8]	50 (32.1) 58 [32.0]	149 (10.0) 167 [10.3]
Any Serious Acute Renal Failure TEAE[a]	1 (0.3) 1 [0.1]	1 (0.4) 1 [0.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	5 (3.2) 6 [3.2]	6 (0.4) 7 [0.4]
Any Chronic Kidney Disease TEAE[a]	9 (2.3) 9 [3.8]	17 (6.2) 18 [5.7]	7 (2.0) 7 [2.0]	72 (8.5) 81 [10.8]	49 (31.4) 57 [31.4]	145 (9.8) 163 [10.0]
Any Serious Chronic Kidney Disease TEAE[a]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.4) 1 [0.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	5 (3.2) 6 [3.2]	6 (0.4) 7 [0.4]
Any CNI-related TEAE[b]	33 (8.4) 39 [8.5]	36 (13.1) 43 [13.2]	85 (24.4) 124 [23.0]	177 (21.0) 224 [23.0]	38 (24.4) 48 [24.3]	327 (22.0) 439 [22.7]
Any Serious CNI-related TEAE[b]	1 (0.3) 1 [0.1]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	4 (0.5) 4 [0.7]	3 (1.9) 3 [1.9]	7 (0.5) 7 [0.5]
Any Opportunistic Infection TEAE[b]	1 (0.3) 1 [0.1]	1 (0.4) 2 [0.4]	1 (0.3) 1 [0.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	2 (0.1) 3 [0.1]
Any Serious Opportunistic Infection TEAE[b]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.3) 1 [0.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.1) 1 [0.1]
Any Malignancy-related TEAE[a]	3 (0.8) 3 [0.8]	1 (0.4) 1 [0.4]	7 (2.0) 7 [2.0]	4 (0.5) 4 [0.5]	0 (0.0) 0 [0.0]	12 (0.8) 12 [0.8]
Any Serious Malignancy-related TEAE[a]	2 (0.5) 2 [0.6]	1 (0.4) 1 [0.4]	4 (1.1) 4 [1.1]	2 (0.2) 2 [0.2]	0 (0.0) 0 [0.0]	7 (0.5) 7 [0.5]

[a] Identified by SMQ

[b] Identified by AEGT

E = events; w% = weighted incidence

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.3.1.10.8.1，T40AE.3.1.10.8.4，T40AE.3.1.10.9.1，T40AE.3.1.10.9.4，T40AE.3.1.10.10.1，T40AE.3.1.10.10.4，T40AE.3.1.10.11.1，T40AE.3.1.10.11.4，T40AE.3.1.10.12.1，T40AE.3.1.10.12.4＞

2.7.4.2.3　　腎移植における有害事象の解析

ISA05-01 試験の被験者は，LN 集団又は PsU 集団の被験者と比較して健康状態が非常に悪く，試験期間を通じて複数の有害事象が発現することが予測された。治験薬投与 12 ヵ月間の治験薬との因果関係が関連ありの重篤な有害事象の発現割合が，ボクロスポリン群と比較して TAC 群で低かったが，有害事象，治験薬との因果関係が関連ありの有害事象，又は重篤な有害事象の発現割合は，ボクロスポリン群と TAC 群の間で同程度であった（表 2.7.4.2.3-1 参照）。

表 2.7.4.2.3-1　　腎移植の被験者での TEAE の概要（ISA05-01 試験，12 ヵ月間フォローアップ，ITT 集団）

No. of Subjects with:	Voclosporin Low[a] (N=84) n (%)	Voclosporin Mid[b] (N=77) n (%)	Voclosporin High[c] (N=87) n (%)	Tacrolimus[d] (N=86) n (%)
Any AE	84 (100)	76 (98.7)	83 (95.4)	85 (98.8)
Any Severe AE	16 (19.0)	9 (11.7)	20 (23.0)	14 (16.3)
Any Related[e] AE	65 (77.4)	58 (75.4)	62 (71.3)	60 (69.7)
Any Serious AE	37 (44.0)	39 (50.6)	40 (46.0)	37 (43.0)
Any Related[e] Serious AE	29 (34.5)	21 (27.3)	26 (29.8)	17 (19.7)
Death	0	0	1 (1.1)	2 (2.3)

[a] Initial dose of 0.4 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 20-30 ng/mL from Day 1 to Month 3, 11-20 ng/mL from Month 3 to Month 12

[b] Initial dose of 0.6 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 35-50 ng/mL from Day 1 to Month 3, 21-30 ng/mL from Month 3 to 6, and 11-20 ng/mL from Month 6 to Month 12

[c] Initial dose of 0.8 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 60-85 ng/mL from Day 1 to Month 3, 31-40 ng/mL from Month 3 to 6, and 11-20 ng/mL from Month 6 to Month 12

[d] Initial dose of 0.05 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 7-20 ng/mL from Day 1 to Month 3, 5-15 ng/mL from Month 3 to Month 12

[e] Relationship to study drug of remote, possible, or probable as assessed by the Investigator

＜資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月）：Table 55，Table 131，Table 132，Table 140，Table 141＞

本試験で認められた有害事象の件数，種類，重症度は，実地診療の同様の患者で予測されるものと一貫していた。各被験者は平均して 17～18 件の事象を発現したが（資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），Table 134 参照），治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象は 26.9%であった（1554/5779 件）。治験薬との因果関係が関連ありの有害事象の多くは中等度又は軽度であり，高度の治験薬との因果関係が関連ありの有害事象を発現した被験者は 2.6%～8.3%のみであった（資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），Table 133 参照）。ボクロスポリン群で高頻度に発現した治験薬との因果関係が関連ありの有害事象は，高血圧（19.0%～19.5%），振戦（13.1%～23.4%），血中クレアチニン増加（10.4%～17.2%），末梢性浮腫（13.0%～13.8%）であった（表 2.7.4.2.3-2 参照）。また，ボクロスポリン群では，治験薬投与との因果関係が関連ありと判断された低マグネシウム血症（8.3%～17.2%）及び高カリウム血症（8.3%～14.9%）で，用量反応的な発現割合の増加が認められた。これらの事象の発現割合は，LN を有する被験者と比較して腎移植の被験者で高かった（LN 統合集団で比較的よくみられる TEAE は 2.7.4.2.1.1 参照）。

表 2.7.4.2.3-2　　腎移植の被験者で高頻度に認められた治験薬との因果関係が関連ありの有害事象[a]（いずれかの群で発現割合 10%以上，ISA05-01 試験，12 ヵ月間のフォローアップ期間，ITT 解析集団）

Preferred Term	Voclosporin Low[b] (N=84) n (%)	Voclosporin Mid[c] (N=77) n (%)	Voclosporin High[d] (N=87) n (%)	Tacrolimus[e] (N=86) n (%)
高血圧	16 (19.0)	15 (19.5)	17 (19.5)	14 (16.3)
振戦	11 (13.1)	18 (23.4)	12 (13.8)	21 (24.4)
血中クレアチニン増加	12 (14.3)	8 (10.4)	15 (17.2)	7 (8.1)
末梢性浮腫	11 (13.1)	10 (13.0)	12 (13.8)	5 (5.8)
低マグネシウム血症	7 (8.3)	9 (11.7)	15 (17.2)	16 (18.6)
高カリウム血症	7 (8.3)	9 (11.7)	13 (14.9)	13 (15.1)
悪心	9 (10.7)	9 (11.7)	10 (11.5)	10 (11.6)
貧血	8 (9.5)	6 (7.8)	13 (14.9)	9 (10.5)
下痢	5 (6.0)	9 (11.7)	12 (13.8)	20 (23.3)
低リン酸血症	8 (9.5)	8 (10.4)	8 (9.2)	12 (14.0)
腎移植拒絶反応	9 (10.7)	6 (7.8)	5 (5.7)	3 (3.5)
高脂血症	9 (10.7)	8 (10.4)	2 (2.3)	8 (9.3)
不眠症	6 (7.1)	8 (10.4)	5 (5.7)	13 (15.1)

[a] Relationship to study drug of remote, possible, or probable as assessed by the Investigator

[b] Initial dose of 0.4 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 20-30 ng/mL from Day 1 to Month 3, 11-20 ng/mL from Month 3 to Month 12

[c] Initial dose of 0.6 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 35-50 ng/mL from Day 1 to Month 3, 21-30 ng/mL from Month 3 to 6, and 11-20 ng/mL from Month 6 to Month 12

[d] Initial dose of 0.8 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 60-85 ng/mL from Day 1 to Month 3, 31-40 ng/mL from Month 3 to 6, and 11-20 ng/mL from Month 6 to Month 12

[e] Initial dose of 0.05 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 7-20 ng/mL from Day 1 to Month 3, 5-15 ng/mL from Month 3 to Month 12

Notes: Events are coded using MedDRA v11.1.
＜資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月）：Table 133B＞

12 ヵ月目以降の長期継続試験では，ボクロスポリンの最低用量（名目上 0.4 mg/kg BID）を全被験者に 1～18 ヵ月間追加投与した結果，新たな安全性の懸念は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07（長期継続投与），12 参照）。

試験期間中に 3 例が死亡し（資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），12.3.3.1 参照），そのうち 1 例は高用量のボクロスポリン（名目上 0.8 mg/kg BID）が投与され，尿路性敗血症（治験薬との因果関係は関連ありと判断）により死亡した。他の 2 例（心停止，腎静脈血栓症）は TAC 群で，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。長期継続試験（全被験者にボクロスポリンの最低用量投与）では，さらに 2 例の死亡（脂肪肉腫，呼吸停止を伴う腺癌）が認められた。いずれの事象もボクロスポリンとの因果関係は関連なしと判断され，免疫抑制剤との関連性はほとんどないと考えられた。

重篤な有害事象の総発現件数，発現割合及び種類について，投与群間で明確な差異は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），Table 140～Table 142 参照）。最も多く発現した重篤な TEAE は免疫系障害であり，TAC 群（7%）と比較してボクロスポリン群（10.3%～26.2%）での発現割合が高かった。長期継続投与により，治験薬との因果関係が関連ありの重篤な有害事象が 40 件発現したが，これらの事象は，慢性腎不全患者における腎移植の合併症として予測され

たものであり，安全性に懸念をもたらす臨床的に異常又は予測できない所見を示した事象は認められなかった。治験責任医師主導の IND では，ボクロスポリン投与を継続した 1 例で，移植後 11 年以上経過後に腎細胞癌が認められた。治験責任医師により，腎細胞癌はボクロスポリンとの因果関係は関連ありの可能性があると判断された。免疫抑制剤が投与されて免疫系が高度に抑制されている患者では，悪性腫瘍の発現が予測される。

腎移植患者を対象とした後期第II相試験（ISA05-01 試験）の被験者は，ボクロスポリンの用量のほとんどが LN 試験より高かったことを除き，LN 試験と同様に，MMF 及びグルココルチコイドを含む免疫抑制レジメンが実施された。これらの被験者は，IL-2 受容体阻害剤の投与を受けており，免疫系が高度に抑制された集団であったが，重篤な日和見感染の発現割合は 12 ヵ月間で 8.1%～12.6%と低かった（表 2.7.4.2.3-3 参照）。また，1 例あたりの重篤な日和見感染の発現件数に用量との関連は認められなかった（二元配置分散分析：＜0.15 件/例，$p > 0.05$，資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），Table 139 参照）。日和見感染は，LN 集団での日和見感染の解析に用いた AEGT 方法ではなく，症例報告書の固有の欄で特定した。

表 2.7.4.2.3-3　　腎移植の被験者での重篤な日和見感染の発現割合（ISA05-01 試験，12 ヵ月間フォローアップ，ITT 集団）

	Voclosporin Low[a] (N=84)	Voclosporin Mid[b] (N=77)	Voclosporin High[c] (N=87)	Tacrolimus[d] (N=86)
Any SOI, n (%)	9 (10.7)	8 (10.4)	11 (12.6)	7 (8.1)
Total number of events, n	11	9	12	8
Number of SOIs per subject, mean	0.13	0.12	0.14	0.09
Intensity				
Mild, n (%)	1 (1.2)	2 (2.6)	2 (2.3)	0
Moderate, n (%)	4 (4.8)	3 (3.9)	7 (8.0)	3 (3.5)
Severe, n (%)	4 (4.8)	3 (3.9)	2 (2.3)	4 (4.7)
Relationship to treatment				
Unrelated	4 (4.8)	5 (6.5)	4 (4.6)	2 (2.3)
Remote	0	2 (2.6)	1 (1.1)	1 (1.2)
Possible	5 (6.0)	1 (1.3)	6 (6.9)	4 (4.7)
Probable	0	0	0	0

[a] Initial dose of 0.4 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 20-30 ng/mL from Day 1 to Month 3, 11-20 ng/mL from Month 3 to study completion

[b] Initial dose of 0.6 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 35-50 ng/mL from Day 1 to Month 3, 21-30 ng/mL from Month 3 to 6, and 11-20 ng/mL from Month 6 to study completion

[c] Initial dose of 0.8 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 60-85 ng/mL from Day 1 to Month 3, 31-40 ng/mL from Month 3 to 6, and 11-20 ng/mL from Month 6 to study completion

[d] Initial dose of 0.05 mg/kg BID. Dosing adjusted to maintain target drug levels 7-20 ng/mL from Day 1 to Month 3, 5-15 ng/mL from Month 3 to Month 12; this group did continue in the long-term extension beyond Month 12

SOI = serious opportunistic infection

＜資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月）：Table 136，Table 137，Table 139＞

12 ヵ月間のフォローアップ期間中，投与群内で同じ種類の重篤な日和見感染を発現した被験者は 2 例以下であった（資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），Table 136 参照）。特に，BK ウイルス感染（低用量及び高用量のボクロスポリン群で各 1 件）及びサイトメガロウイルス感染（低用量及び高用量のボクロスポリン群，TAC 群で各 1 件）など過剰な免疫抑制に関連する感染症はほとんど認められなかった。フォローアップ期間の中央値が約 2 年の長期継続投与においても同様に，重篤な日和見感染の発現割合は低く（10/140 例，7.1%），観察された 13 件の事象のうち，1 件で新たにサイトメガロウイルス感染が認められた（資料番号 5.3.5.4-07（長期継続投与），Table 12.4.6-1 参照）。

移植片拒絶反応は，治験の中止に至った最も頻度の高い有害事象であった（資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），Figure 2 参照）。治験の中止に至ったその他の有害事象は，低用量のボクロスポリン群でのポリオーマウイルス感染（非重篤），中用量のボクロスポリン群での BK 腎症（非重篤）であった。高用量のボクロスポリン群では，1 例が詳細不明の CNI 毒性，2 例が他の重篤な有害事象により中止した。有害事象（死亡 1 例，移植片機能損失/移植片拒絶反応 3 例，詳細不明の毒性 1 例）により，5 例がボクロスポリンの長期継続投与を中止した（資料番号 5.3.5.4-07（長期継続投与），Table 10.1-1 参照）。

2.7.4.2.4　第 I 相試験における有害事象の解析

健康被験者での TEAE の発現割合は試験間でかなり異なっていたが，一般的にプラセボ群と比較してボクロスポリン群で高く，ボクロスポリンを 2 用量以上投与した試験では，用量の増加に伴い増加することが多かった（表 2.7.4.2.4-1 参照）。

表 2.7.4.2.4-1　　健康被験者を対象とした第 I 相試験における有害事象の全体的な発現割合

		Voclosporin Dose										
		mg/kg								mg		
Study number	PBO	0.25	0.3	0.4	0.5	1.0	1.5	3.0	4.5	23.7	71	100
Single Doses (% of Subjects)												
ISA03-10	42.9	27.3	--	--	33.3	--	69.2	50.0	66.7	--	--	--
ISA03-11	12.5	--	--	--	25.0	--	25.0	42.5	57.5	--	--	--
LX211-09[a]	--	--	--	12.5/ 16.7	--	--	--	--	--	--	--	--
ISA04-01	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	89.5
ISA04-02	--	--	--	--	--	--	88.9	--	--	--	--	--
LX211-05	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	50.0	--
348-102-00010[b]	--	--	--	--	--	--	--	--	--	12.5/ 6.3	--	--
AUR-VCS-20[redacted]-04	--	--	--	--	--	--	--	--	--	25.0	--	--
Multiple Doses (% of Subjects)												
ISA03-12	66.7	100	--	--	100	100	100	--	--	--	--	--
AUR-VCS-2015-J01	37.5	62.5	--	--	37.5	25.0	100	--	--	--	--	--
ISA05-03	71.1	--	79.1	--	60.5	--	97.6	--	--	--	--	--
ISA07-08[c]	--	--	--	50.0	--	--	--	--	--	--	--	--
ISA07-09[d]	--	--	--	16.7	--	--	--	--	--	--	--	--
ISA07-07[e]	--	--	--	33.3/ 86.4	--	--	--	--	--	--	--	--
LX211-06[f]	--	--	--	75.0/ 95.8	--	--	--	--	--	--	--	--
LX211-07[g]	--	--	--	45.8/ 52.4	--	--	--	--	--	--	--	--
LX211-08[h]	--	--	--	66.7	--	--	--	--	--	--	--	--
AUR-VCS-2021-02[i]	--	--	--	--	--	--	--	--	--	12.5/ 4.2	--	--

[a] Voclosporin alone / co-administered with rifampin.

[b] Fasting state / fed state.

[c] Incidence in subjects with normal renal function reported.

[d] Incidence in subjects with normal hepatic function reported.

[e] Voclosporin alone / co-administered with midazolam.

[f] Voclosporin alone / co-administered with ketoconazole.

[g] Voclosporin alone / co-administered with verapamil.

[h] Voclosporin co-administered with digoxin.

[i] Simvastatin alone / co-administered with voclosporin.

注：各試験での投与量ごとの被験者数は表 2.7.4.1.1-1 に，試験を通した投与量ごとの曝露被験者数は表 2.7.4.1.2-7 に示した。

PBO = placebo

＜資料番号 5.3.3.1-01，5.3.3.1-02，5.3.3.3-01，5.3.4.1-01，5.3.4.1-02，5.3.1.2-01，5.3.1.1-01，5.3.3.4-02，5.3.3.3-02，5.3.3.3-03，5.3.3.1-03，5.3.3.4-03，5.3.3.4-04，5.3.3.4-05，5.3.3.4-06，5.3.3.4-07，5.3.1.1-02，5.3.3.1-04＞

第 I 相試験で健康被験者から報告された TEAE の大部分は軽度であり，主に胃腸系障害及び神経系障害であった。胃腸系障害の TEAE の大部分は，消化不良，悪心，咽喉刺激感であった。神経系障害の TEAE の大部分は，頭痛，浮動性めまい（回転性めまいを除く），錯感覚であった。

一部の試験では，「一般・全身障害および投与部位の状態」である熱感も高頻度で発現した TEAE であった。一般に，報告された TEAE のほとんどは試験完了時までに回復した。健康被験者で比較的よくみられた事象のうち，頭痛，悪心，及び消化不良のみが LN 集団の 5%を超える被験者に発現した（表 2.7.4.2.1-3 参照）。

第 I 相試験 2 試験は，腎機能障害又は肝機能障害を有する特別な集団を対象に実施した。ISA07-08 試験で TEAE が報告された被験者の割合は，正常腎機能被験者が 62.5%に対し，軽度の腎機能障害被験者は 87.5%，中等度の腎機能障害被験者は 50.0%，重度の腎機能障害被験者は 44.4%であった（資料番号 5.3.3.3-02 参照）。ISA07-09 試験で TEAE が報告された被験者の割合は，肝機能正常被験者が 33.3%に対し，軽度（Child-Pugh 分類 Class A）の肝機能障害被験者は 16.7%，中等度（Child-Pugh 分類 Class B）の肝機能障害被験者は 100.0%に発現した（資料番号 5.3.3.3-03 参照）。これらの試験で認められた TEAE については，2.7.4.5.1.4 で詳細に考察した。

LN の有無にかかわらず，SLE 患者を対象とした第 I 相試験を実施した（資料番号 5.3.3.4-01 参照）。本試験では被験者の 24%に疾患に関連する貧血（2 件）及び緊張性頭痛（1 件）などの TEAE が発現し，いずれも疾患及び治験薬と関連性ありと判断された。その他の TEAE は，治験薬投与又は疾患との関連性はなしと判断された。本試験では，重篤な TEAE（死亡を含む），治験薬の投与中断又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。本試験で認められた TEAE については，2.7.4.5.3.1 で詳細に考察した。

第 I 相試験全体で重篤な TEAE が 3 件報告された（表 2.7.4.2.4-2 参照）。これらの事象は，いずれも 0.3 mg/kg 以上のボクロスポリンを投与された被験者で認められた。ケトコナゾールとの併用によりボクロスポリンの曝露量が約 18 倍増加した LX211-06 試験において，重篤な心膜炎が 1 例発現したことは注目すべきである。

表 2.7.4.2.4-2　　第 I 相試験における重篤な TEAE

Study Number	Study Treatment Received	Event	Relationship to Study Treatment
ISA05-03[a]	Voclosporin 0.3 mg/kg	Tuberculosis infection	Remote
ISA05-03[a]	Placebo, 0.3, 0.5, and 1.5 mg/kg voclosporin	HIV positive	Unrelated
LX211-06	Voclosporin 0.4 mg/kg co-administered with ketoconazole 400 mg	Pericarditis	Possible

[a] Study ISA05-03 was designed with a 4-way randomized crossover of 6 days of placebo and voclosporin 0.3, 0.5, and 1.5 mg/kg study treatment followed by a moxifoxacin treatment period in the fifth period.

＜資料番号 5.3.4.1-02：10.1，12.3.1，資料番号 5.3.3.4-03：Table 12.3.1.1＞

第 I 相試験の全体で，ボクロスポリンの投与中止に至った TEAE が 23 例認められた（表 2.7.4.2.4-3 参照）。LX211-06 試験のみにおいて，ボクロスポリン及びケトコナゾール投与後の血中クレアチニン増加により 8 例（33.3%）が試験を中止した。前述したように，ケトコナゾールと併用投与した場合にボクロスポリンの曝露量は約 18 倍増加した。多くの場合，クレアチニン増加を含む治験薬の投与中止に至った TEAE は，投与中止後に回復した。

表 2.7.4.2.4-3　　第 I 相試験において TEAE によりボクロスポリンの投与を中止した被験者

Study Number	No. Discontinued due to TEAE	TEAEs Leading to Discontinuation
ISA03-12	2	Skin rash; elevated ALT and bilirubin
ISA05-03	5	Tuberculosis; skin rash; HIV positive; vomiting; elevated CK
ISA07-08	1	Hypertension
ISA04-01	2	Vomiting; elevated CK
ISA04-02	1	Elevated CK
LX211-06	10	Increased creatinine (8 subjects); urinary tract infection; nausea
LX211-07	2	Abdominal pain, intermittent nausea and vomiting; elevated ALT, AST, and aPTT

＜資料番号 5.3.3.1-02，5.3.4.1-02，5.3.3.3-02，5.3.1.2-01，5.3.1.1-01，5.3.3.4-03，5.3.3.4-04＞

2.7.4.3　臨床検査値の評価

本項では，LN 統合集団及び PsU 集団での臨床検査パラメータの統合解析結果を，AURORA 2 継続投与試験の長期データとともに要約する。

2.7.4.3.1　LN を対象とした試験

2.7.4.3.1.1　腎機能

(1)　eGFR

eGFR の経時的変化の解析は，2.7.4.1.1.3(1)(b)に記載したように，未補正 eGFR（中央検査機関からの報告値）及び補正 eGFR（90 mL/min/1.73 m^2 以上を超えるすべての値は，DSMB の要請により 90 mL/min/1.73 m^2 に丸めた）の両方を用いて算出した。

LN 統合集団におけるベースラインの平均補正 eGFR は，投与群間で同様であった（平均値 ± SD，以下同様：ボクロスポリン群 79.0 ± 15.44 mL/min/1.73 m^2，プラセボ群 79.1 ± 15.86 mL/min/1.73 m^2）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.9.1 参照）。4 週目の平均 eGFR は，ボクロスポリン群でベースラインよりわずかに低かった（75.8 ± 18.25 mL/min/1.73 m^2）が，52 週目までの全時点を含めて 60 mL/min/1.73 m^2 超の正常範囲内であった（52 週時：79.7 ± 14.57 mL/min/1.73 m^2）。なお，プラセボ群では，4 週目から 52 週目までの平均 eGFR はベースラインをわずかに上回っていた（52 週時：83.4 ± 12.78 mL/min/1.73 m^2）。

LN 統合集団でのボクロスポリン群の補正 eGFR のベースラインからの最大平均減少量は，4 週時に−3.4 mL/min/1.73 m^2 と確認されたのに対し，プラセボ群では 4 週時に 2.2 mL/min/1.73 m^2 の増加（平均値）が認められた（差の平均変化量：−5.6 mL/min/1.73 m^2，$p < 0.0001$，表 2.7.4.3.1-1 参照）。ボクロスポリン群及びプラセボ群のベースラインからの変化量の群間差は，すべての時点で統計学的に有意であったが，その差の大きさは臨床的に意味のあるものではなかった（ベースラインからの変化量の群間差：−3.7〜−6.5 mL/min/1.73 m^2，$p \leq 0.001$）（表 2.7.4.3.1-1，資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.9.1 参照）。

表 2.7.4.3.1-1　　補正 eGFR のベースラインからの変化量（mL/min/1.73 m^2）（LN 統合安全性解析対象集団）

Visit	Statistic	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)
Week 4	n	261	263
	Mean (SD)	2.2 (11.12)	-3.4 (13.66)
	Median	0.0	0.0
	Min, Max	-60, 40	-68, 45
Difference vs Placebo	Estimate		-5.6
	95% CI		(-7.6, -3.5)
	p-value		<.0001
Week 8	n	256	247
	Mean (SD)	2.2 (11.61)	-2.3 (12.36)
	Median	0.0	0.0
	Min, Max	-55, 41	-52, 42
Difference vs Placebo	Estimate		-4.5
	95% CI		(-6.5, -2.6)
	p-value		<.0001
Week 12	n	247	245
	Mean (SD)	3.0 (11.42)	-2.3 (11.78)
	Median	0.0	0.0
	Min, Max	-55, 43	-41, 45
Difference vs Placebo	Estimate		-5.2
	95% CI		(-7.1, -3.3)
	p-value		<.0001
Week 24	n	224	222
	Mean (SD)	3.3 (11.65)	-1.8 (13.85)
	Median	0.0	0.0
	Min, Max	-33, 47	-61, 51
Difference vs Placebo	Estimate		-5.0
	95% CI		(-7.1, -2.9)
	p-value		<.0001
Week 52	n	183	198
	Mean (SD)	2.8 (12.67)	-1.0 (12.86)
	Median	0.0	0.0
	Min, Max	-46, 50	-56, 51
Difference vs Placebo	Estimate		-3.7
	95% CI		(-5.9, -1.5)
	p-value		0.0012

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T55LB.1.1.10.9.1＞

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）。投与開始後最初の 3 ヵ月間における平均補正 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上昇が認められた（図 2.7.4.3.1-1，図 2.7.4.3.1-2 参照）。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

では減少した。

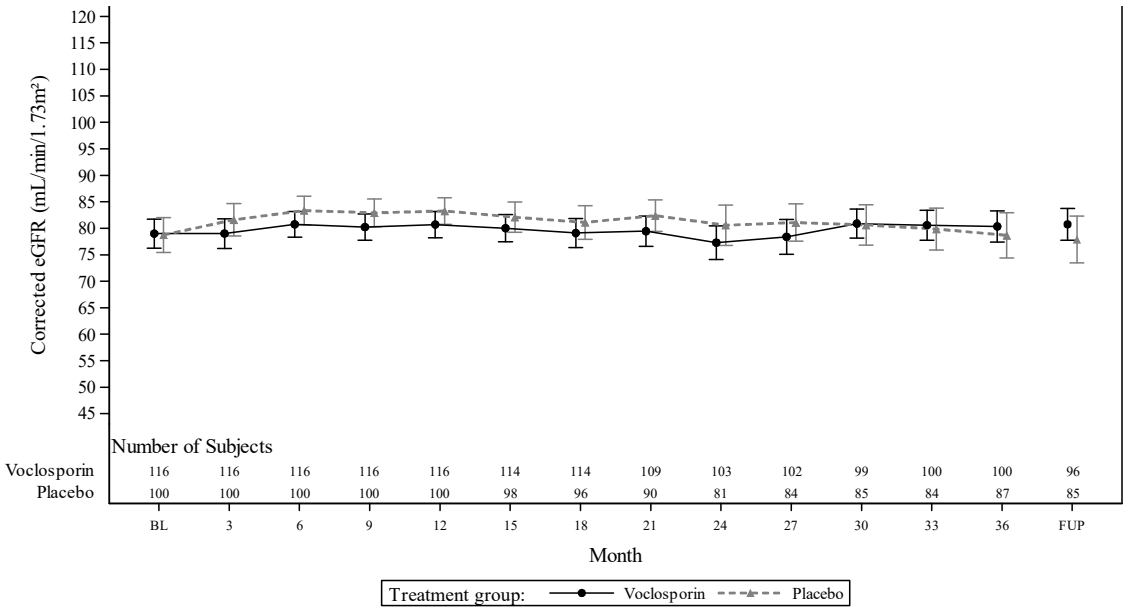


図 2.7.4.3.1-1　　Visit ごとの補正 eGFR（mL/min/1.73 m^2，平均値 ± 95% CI）（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

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
＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 11＞

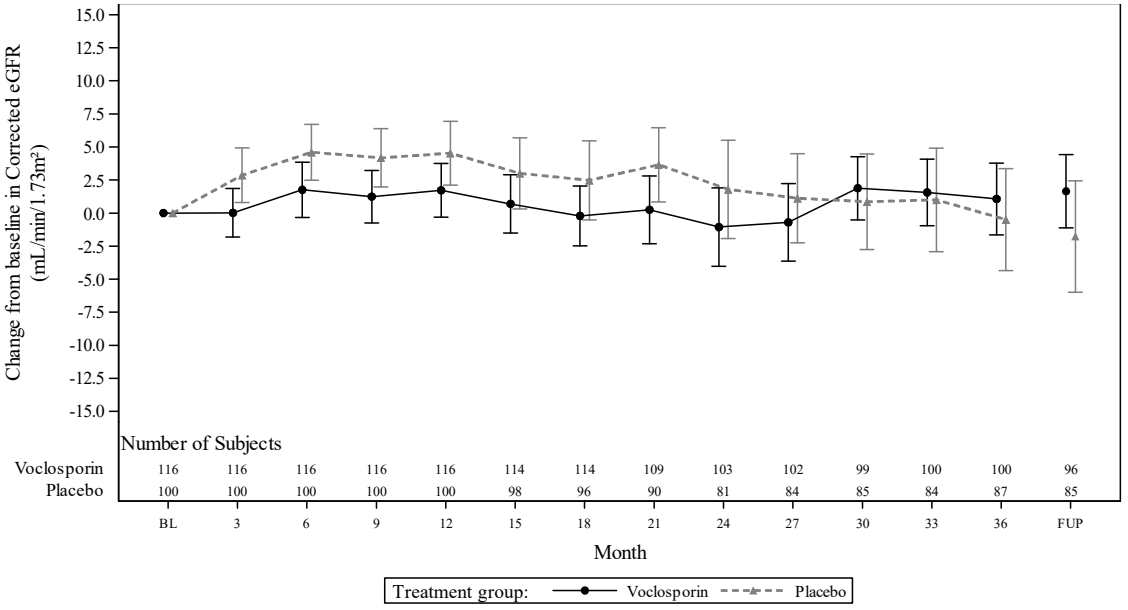


図 2.7.4.3.1-2　　Visit ごとの補正 eGFR（mL/min/1.73 m^2）の AURORA 1 試験のベースラインからの変化量（平均値 ± 95% CI）（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

BL = baseline; FUP = follow-up
＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 14.3.2.2＞

平均未補正 eGFR 及びベースラインからの変化量は，90 mL/min/1.73 m^2 を超える値も含めたため平均値が大きかったことを除き，補正 eGFR 値と同様の傾向を示した［資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.9.2（LN 統合集団），Table T55LB.2.1.10.9.2（AURORA 2 試験）参照］。

LN 統合集団での eGFR を 52 週後の腎奏効別に部分集団解析した結果，ボクロスポリン群では，CEC の判定に基づく腎奏効及び腎の部分奏効の両方で，奏効例及び非奏効例のいずれにおいても，4 週目の平均補正 eGFR は同様に約−3〜−5 mL/min/1.73 m^2 減少した（図 2.7.4.3.1-3 参照）。また，奏効例及び非奏効例の未補正 eGFR についても，同様の経時的変化が認められた（資料番号 5.3.5.3-01，Figure F35EF.1.1.10.23.3，Figure F35EF.1.1.10.23.4 参照）。以上より，ボクロスポリン群で早期に認められる eGFR の減少は，投与開始時のわずかで薬理学的な CNI に関連した血行動態作用であり，1 年後の腎奏効の指標ではないことを裏付けている。

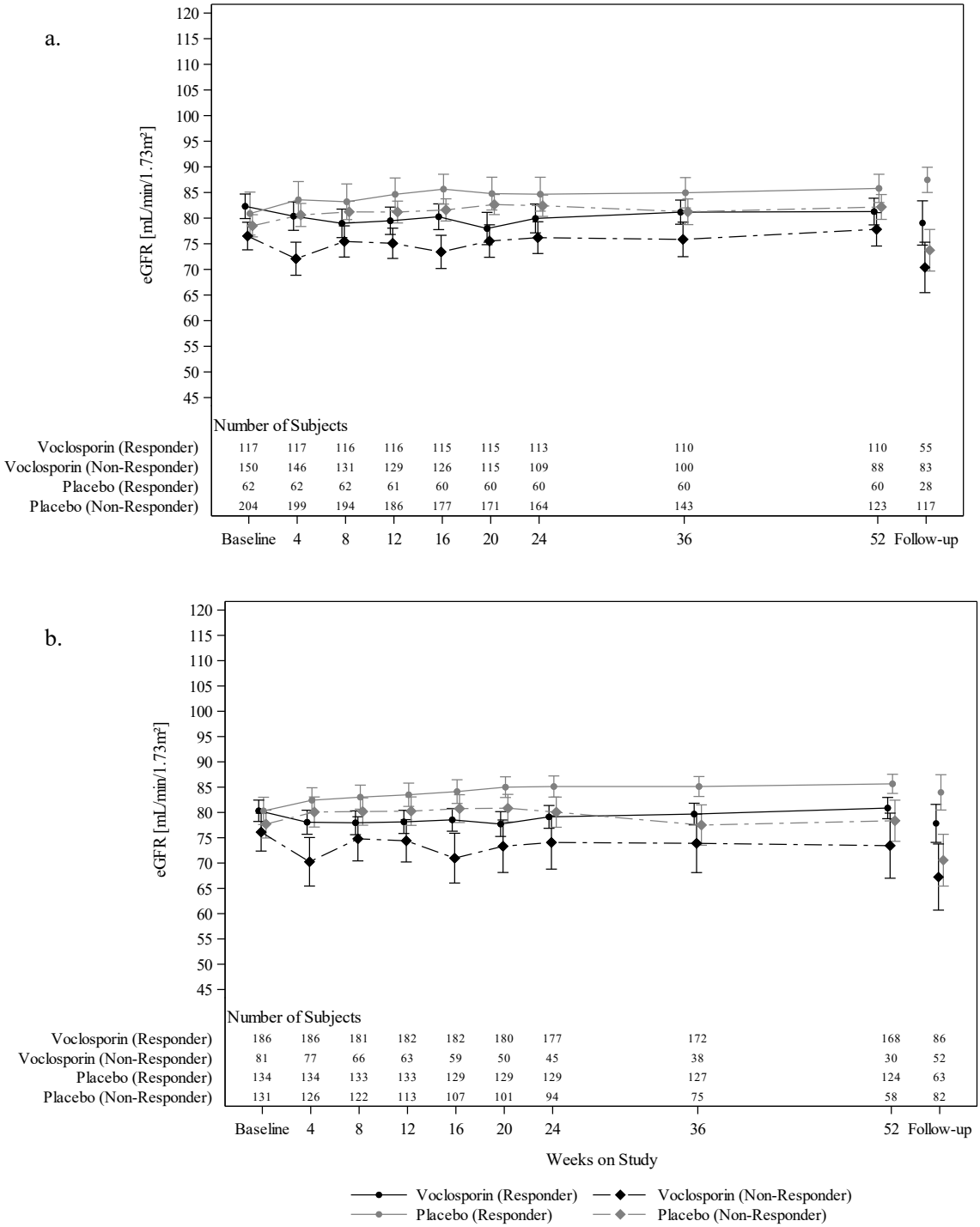


図 2.7.4.3.1-3　補正 eGFR（平均値 ± 95% CI）の経時的変化［52 週時点の判定：（a）CEC の判定に基づく腎奏効，（b）腎の部分奏効］（LN 統合安全性解析対象集団）

Notes: Normal range is >60 mL/min/1.73 m^2. Least squares mean and 95% CI are shown.
＜資料番号 5.3.5.3-01：Figure F35EF.1.1.10.23.1，F35EF.1.1.10.23.2＞

eGFR の変化量は，LN 統合集団のうち，1 年間の治験薬の投与を完了した 377 例及び 1 年間の治験薬の投与を完了し AURORA 2 試験への参加に同意した 216 例を対象に，変化の傾きからも解析した。eGFR の傾きは，1 年間の変化率として 2 つの異なる期間について算出した。1 番

目は，ベースラインから 4 週目までの治験薬投与の初期の期間であり，ボクロスポリン群ではベースラインからの最大の減少が認められた。2 番目は，残りの治験薬投与期間であり，平均 eGFR 値はベースライン値に戻った。この期間は，1 年間の投与による LN 統合集団での治験薬投与完了例は 52 週目で終了し，AURORA 2 試験での長期データが追加された治験薬投与完了例は 3 年目で終了した。

1 年目までの治験薬投与完了例を対象とした本解析では，最初の 4 週間での eGFR の傾きは，ボクロスポリン群で負，プラセボ群で正であった（表 2.7.4.3.1-2 参照）。これは，ボクロスポリン群では eGFR のベースラインからの初期の平均減少量及びプラセボ群での eGFR のベースラインからの初期の平均増加量を表している（表 2.7.4.3.1-1 参照）。しかしながら，4 週目以降 52 週目にかけて，ボクロスポリン群では eGFR の傾きが正の方向に転換し，プラセボ群での傾きはボクロスポリンと同程度の正の値に減少した。4 週目以降 52 週目までの傾きは，ほぼ平行で平坦な線で示される（図 2.7.4.3.1-4 参照）。

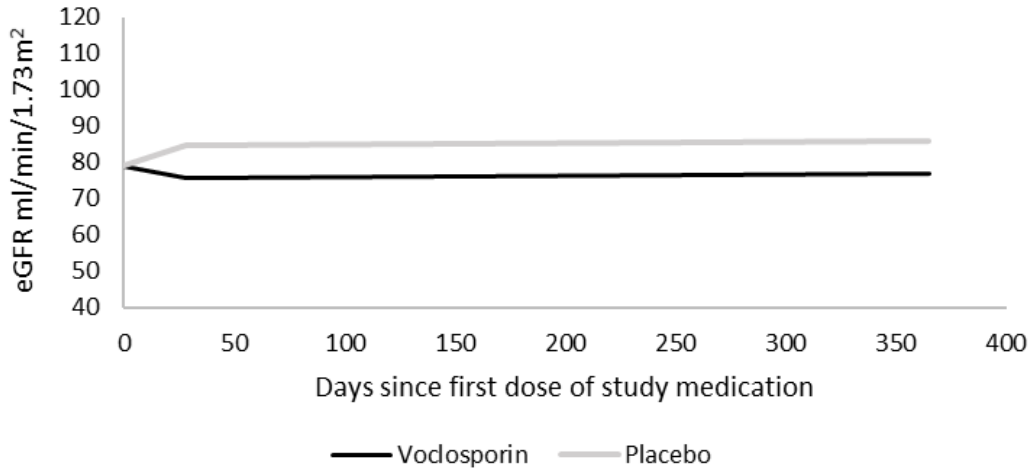
AURORA 2 試験で投与を継続した被験者を対象に，ボクロスポリンの eGFR の変化量の傾きを解析したところ，ボクロスポリンの 3 年間の投与期間を通して eGFR は全体的に安定していた（表 2.7.4.3.1-2，図 2.7.4.3.1-4 参照）。対照的に，プラセボ群の eGFR の傾きは投与 2 年目から 3 年目にかけて減少したが，これは疾患の自然進行を反映していると考えられる。ボクロスポリンの長期投与による eGFR の安定とボクロスポリン終了時に認められた eGFR の回復（2.7.4.5.7 参照）は，ボクロスポリンが腎機能に有害な影響を及ぼさないことを再確認するものである。

表 2.7.4.3.1-2　　LN 統合集団の治療完了被験者及び AURORA 2 試験集団の被験者における補正後の経年変化の傾きの解析

		Placebo		Voclosporin
Time Window	n	LS Mean (95% CI)	n	LS Mean (95% CI)
Pooled 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)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T55LB.1.1.10.13.1，資料番号 5.3.5.1-03：Table 42＞

a.



b.

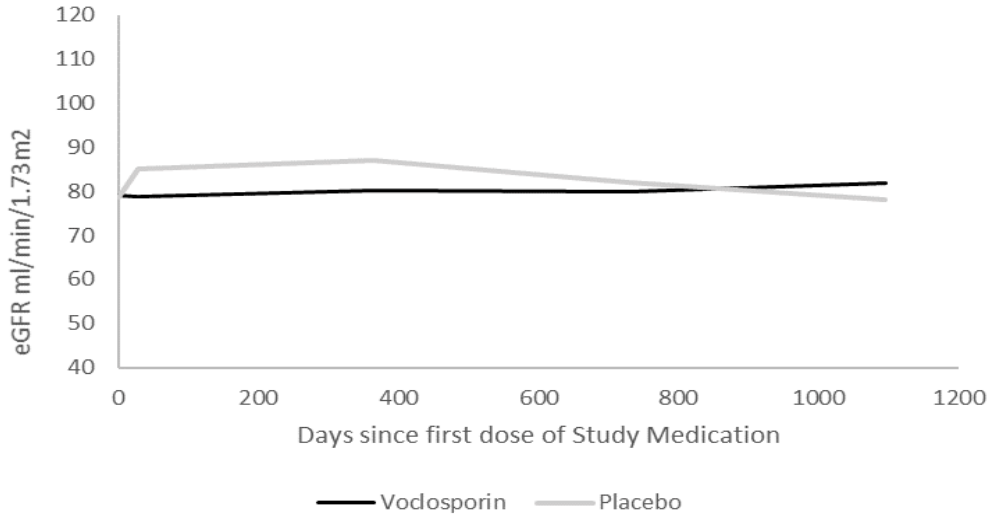


図 2.7.4.3.1-4　　補正 eGFR 値の経年変化の傾きの解析［（a）LN 統合安全性解析対象集団の治療完了被験者，（b）AURORA 2 試験集団］

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.
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T55LB.1.1.10.13.1，資料番号 5.3.5.1-03：Figure 17＞

LN 統合集団の補正 eGFR は，4 週目を含むすべての時点において，ほとんどの被験者（両群）で正常範囲内（> 60 mL/min/1.73 m^2）であった。両群ともに，補正 eGFR が正常であった被験者の割合は，ベースラインから 52 週目まで変化しなかった（ボクロスポリン群：ベースライン時 85.2%，4 週時 69.6%，52 週時 85.4%，プラセボ群：ベースライン時 83.5%，4 週時 84.7%，52 週時 89.6%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.4.2 参照）。

30%以上の eGFR 減少が確認された LN 統合集団の被験者の割合は，eGFR の減少が最も大きかった 4 週目も含め，治験薬投与 1 年間を通して低かった。この時点で補正 eGFR の 30%以上減少が確認された被験者の割合は，プラセボ群 2.3%に対してボクロスポリン群 4.9%のみであった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.10.1 参照）。残りの治験薬投与期間（8 週目～52

週目）を通して，いずれかの visit 時に補正 eGFR の減少が確認された被験者は，ボクロスポリン群で 10 例以下（5%未満），プラセボ群で 5 例以下（2%未満）であり，いずれの visit においても，投与群間で有意な差は認められなかった。これらの確認された eGFR 減少のほとんどは，臨床的に重要ではないと考えられた。すなわち，電解質の変化［CTCAE Grade 1 以上悪化し Grade 2 以上へのカリウムの増加（5.5 mmol/L 超），又は CTCAE Grade 1 以上悪化し Grade 3 以上へのマグネシウムの減少（0.4 mmol/L 未満）と定義］を伴わなかった。治験薬投与開始から 52 週目までに，ボクロスポリン群 7 例及びプラセボ群 1 例で，カリウム又はマグネシウムの変化を伴う eGFR の 30%以上減少が確認された。治験実施計画書に規定されたとおり，これらの被験者はすべて治験薬の投与を一時的に中断し，eGFR 値の回復をモニタリングした。ボクロスポリン群の 1 例が治験薬の投与を再開し，治験薬の追加投与のため，AURORA 2 試験に参加した。ボクロスポリン群の 2 例は，同量又は低用量で投与を再開し，eGFR の減少が再度認められた後，治験薬の投与を中止した。ボクロスポリン群 4 例は，治験薬の投与を再開しなかったが，試験を完了した。これらの被験者のうち，2 例では LN の TEAE も報告されており，eGFR の減少は病勢進行と関連していることが示唆された。プラセボ群 1 例は，治験薬の投与を再開しなかったが，フォローアップを完了した。当該被験者では腎機能障害の TEAE が認められた。

多くの visit で，補正 eGFR と比較して，30%以上減少した被験者及び 30%以上の未補正 eGFR 減少が確認された被験者は，両群ともに多かった。このことは，ベースラインからの変化が数値的に大きくなる可能性があることから，最大値が制限されなくなった場合に予測されることである。しかしながら，臨床的に重要な未補正 eGFR の変化が確認された被験者（すなわち，電解質の変化により 30%以上の減少が確認された被験者）の割合は，各 visit で，電解質の変化とともに補正 eGFR で報告された被験者と同じであった。ただし，未補正 eGFR の 30%以上減少が確認され（補正 eGFR では確認されず）追加された 16 週目の 1 例は除いた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.10.5 参照）。

AURORA 2 試験で投与を継続した被験者のうち，3 年間の観察期間中のいずれの時点においても，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（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.5.3 参照）。試験期間中，両群の少数の被験者でベースラインから 30%以上の補正 eGFR の減少が確認された visit がみられたが，いずれの visit においても投与群間に統計学的有意差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.5.3 参照）。

ボクロスポリン群の 1 例では，18 ヵ月目に電解質の変化を伴う未補正 eGFR の 30%以上減少が確認された（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.5.4 参照）。被験者は，eGFR 減少時に軽度で非重篤な TEAE として高カリウム血症及び尿路感染を発現した。この eGFR の減少は，臨床的に重要な減少ではないと考えられたため（eGFR 70 mL/min/1.72 m^2），TEAE として報告されなかった。

(2) 血清クレアチニン

LN 統合集団では，ベースラインの血清クレアチニンの平均値は投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 0.82 mg/dL，プラセボ群 0.80 mg/dL）。血清クレアチニンの平均値は，両

群ともに，いずれの visit においても正常範囲内（0.49～1.12 mg/dL）であった（図 2.7.4.3.1-5 参照）。

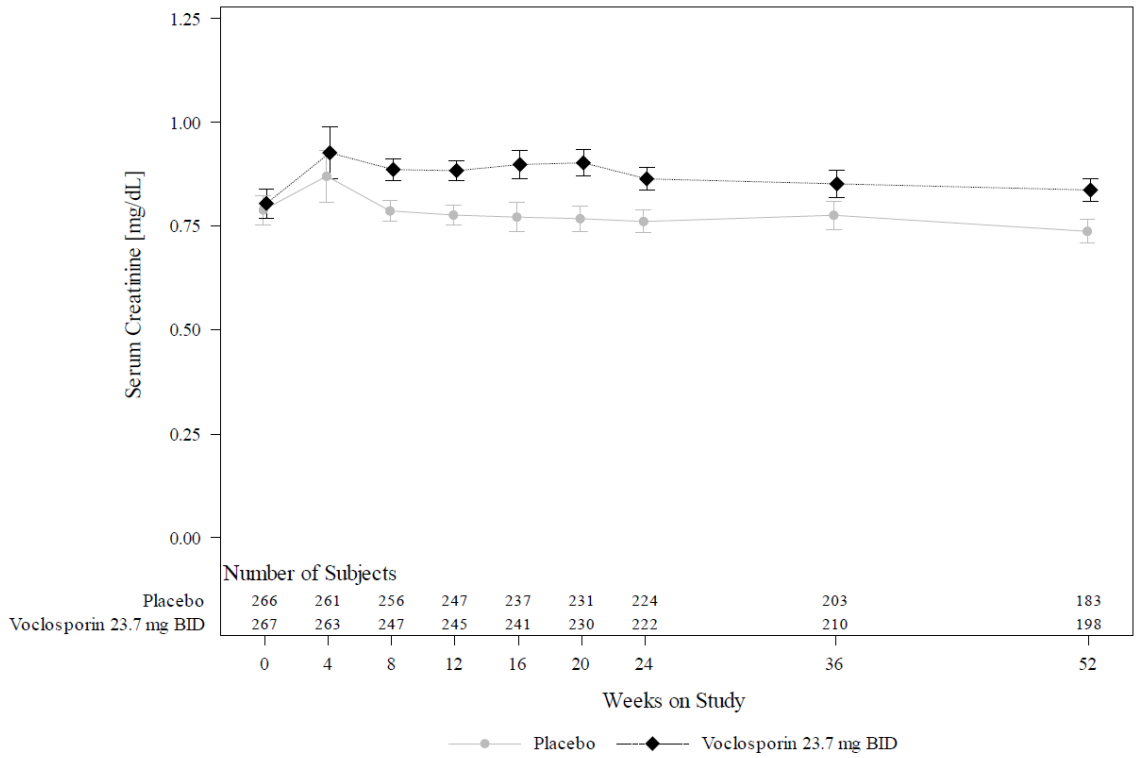


図 2.7.4.3.1-5　　血清クレアチニンの推移（平均値 ± 95% CI）（mg/dL）（LN 統合集団）

Notes: Normal range is 0.49 to 1.12 mg/dL. Least squares mean and 95% CI are shown.
＜資料番号 5.3.5.3-01：Figure F55LB.1.1.10.14.3＞

ボクロスポリン群での血清クレアチニンのベースラインからの最大増加量が 0.1 mg/dL（4，16，20 週時）であったのに対し，プラセボ群でのベースラインからの変化量の範囲は，0.05 mg/dL 増加（4 週時）から 0.03 mg/dL 減少（12，16，20，24，及び 52 週時）であった（表 2.7.4.3.1-3，資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.4.1 参照）。ベースラインからの臨床的に重要な変化又は投与群間の差は認められなかった。

表 2.7.4.3.1-3　　血清クレアチニン（mg/dL）のベースラインからの変化量（LN 統合安全性解析対象集団）

Visit	Statistic	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)
CfB to Week 4	n	261	263
	Mean (SD)	0.05 (0.661)	0.10 (0.241)
	Median	0.00	0.06
	Min, Max	-0.7, 9.5	-0.6, 1.4
CfB Difference vs Placebo	Estimate		0.06
	95% CI		(-0.03, 0.14)
	p-value		0.1940
CfB to Week 8	n	256	247
	Mean (SD)	-0.01 (0.200)	0.09 (0.210)
	Median	0.00	0.07
	Min, Max	-1.0, 1.2	-0.6, 1.0
CfB Difference vs Placebo	Estimate		0.10
	95% CI		(0.06, 0.13)
	p-value		<.0001
CfB to Week 12	n	247	245
	Mean (SD)	-0.03 (0.201)	0.08 (0.179)
	Median	-0.02	0.06
	Min, Max	-0.8, 1.2	-0.7, 0.7
CfB Difference vs Placebo	Estimate		0.11
	95% CI		(0.07, 0.14)
	p-value		<.0001
CfB to Week 24	n	224	222
	Mean (SD)	-0.03 (0.205)	0.07 (0.224)
	Median	-0.02	0.06
	Min, Max	-1.2, 0.9	-0.8, 1.1
CfB Difference vs Placebo	Estimate		0.10
	95% CI		(0.07, 0.14)
	p-value		<.0001
CfB to Week 52	n	183	198
	Mean (SD)	-0.03 (0.214)	0.06 (0.215)
	Median	-0.02	0.06
	Min, Max	-1.3, 0.8	-0.7, 1.3
CfB Difference vs Placebo	Estimate		0.10
	95% CI		(0.06, 0.14)
	p-value		<.0001

＜資料番号 5.3.5.3-01：T55LB.1.1.10.4.1＞

クレアチニンが正常であった被験者の割合は，ベースラインから 52 週目まで，両群ともに比較的変化しなかった（ボクロスポリン群：ベースライン時 84.4%，52 週時 80.8%，プラセボ群：ベースライン時 87.4%，52 週時 90.2%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.4.2 参照）。治験薬投与期間中，ボクロスポリン群では Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加は認められなかったが，プラセボ群では Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加が 2 例に認められた。Grade 2 の血清クレアチニンに移行した被験者は，ボクロスポリン群 34 例，プラセボ群 17 例で

あった。

AURORA 1 試験の投与開始前のベースラインにおける平均血清クレアチニン値は，正常範囲内であり，両投与群で同程度であった（ボクロスポリン群：0.850 mg/dL，プラセボ群：0.829 mg/dL）（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.6.2 参照）。投与開始後の 15 ヵ月間に，ボクロスポリン群では平均血清クレアチニン値のわずかな増加が認められたが臨床的に重要ではなく（すなわち正常範囲内），一方，プラセボ群ではわずかに減少した（図 2.7.4.3.1-6 参照）。その結果，MMRM 解析では 15 ヵ月まで投与群間に統計学的に有意な差（ただし臨床的に意味のある差ではない）が認められたが，18 ヵ月以降では認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.6.2 参照）。

AURORA 2 試験では，治験薬投与 12 ヵ月以降に血中クレアチニン増加の TEAE は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.2 参照）。これらの結果から，血清クレアチニン検査に関連した安全性の懸念は引き続き認められないことが示された。

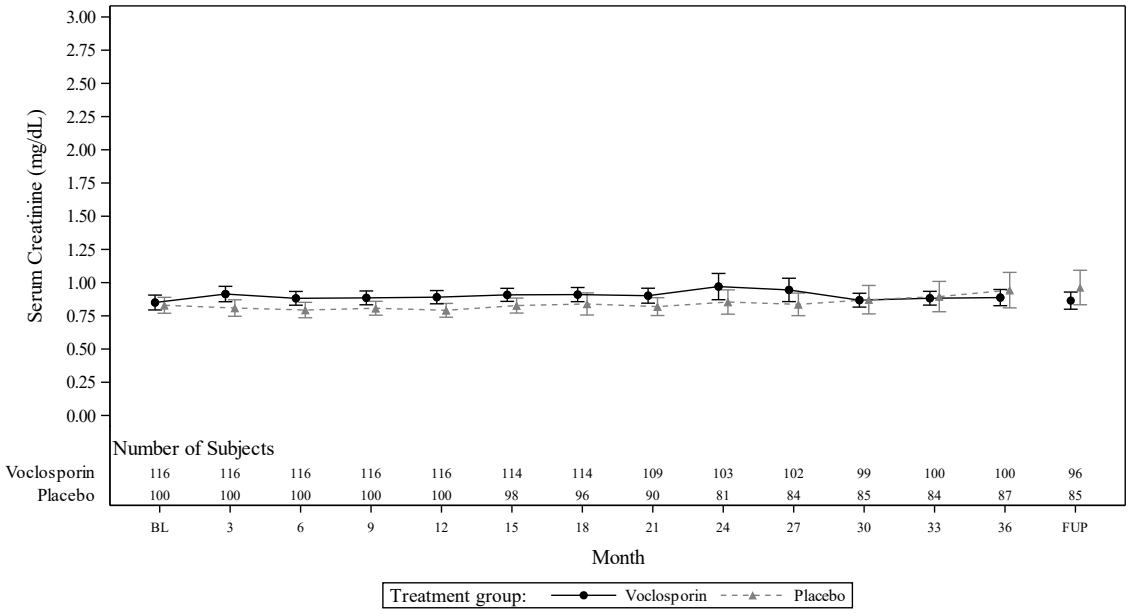


図 2.7.4.3.1-6　　Visit ごとの平均血清クレアチニンの推移（平均値 ± 95% CI）（mg/dL）の（AURORA 2 試験集団，0～36 ヵ月）

Notes: Normal range is 0.49 to 1.12 mg/dL. Least squares mean and 95% CI shown. Month 0 = start of study treatment in AURORA 1.
BL = baseline; FUP = follow-up
＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 10＞

(3)　その他の腎機能パラメータ

LN 統合集団でのベースラインのアルブミンの平均値は，ボクロスポリン群（2.87 ± 0.757 g/dL）及びプラセボ群（2.98 ± 0.711 g/dL）ともに基準値（範囲：3.5～5.5 g/dL）を下回っており，被験者に顕著な蛋白尿が認められたことを考慮すると予測されることである（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.4.1 参照）。アルブミンは，両群とも治験薬投与期間

中に徐々に改善し，ボクロスポリン群では 12 週目までに，プラセボ群では 24 週目までに正常範囲に達した。アルブミンの改善は，治験薬投与期間中のすべての時点で，ボクロスポリン群で統計学的に有意に大きく，52 週時のアルブミンの平均値は，プラセボ群の 3.65 ± 0.668 g/dL に対してボクロスポリン群は 3.96 ± 0.519 g/dL であった［ベースラインからの変化量の差（0.32 g/dL）は，ボクロスポリンが大きかった（$p < 0.0001$）］。フォローアップ時も，ベースラインからの変化量の差は，依然としてボクロスポリンが有意に大きかった。また，正常なアルブミン値に移行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（ボクロスポリン群：ベースライン時 22.8%，52 週時 84.8%，プラセボ群：ベースライン時 26.4%，52 週時 66.1%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.4.2 参照）。

両群ともに，BUN の平均値は治験薬投与期間を通して減少した（ボクロスポリン群：ベースライン時 20.10 ± 9.689 mg/dL から 52 週時 17.89 ± 7.450 mg/dL，プラセボ群：ベースライン時 18.92 ± 8.667 mg/dL から 52 週時 14.62 ± 5.974 mg/dL）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.4.1 参照）。ベースラインからの減少量は，ボクロスポリン群と比較してプラセボ群で大きく，両群間のベースラインからの変化量に統計学的な有意差（$p < 0.001$）が認められたが，差の大きさに臨床的な意味はなかった。ボクロスポリン群では，4 週目にベースラインからの BUN の一過性の増加（2.29 mg/dL 増加，4 週時 22.39 ± 12.437 mg/dL）が認められたが，プラセボ群では認められなかった（0.61 mg/dL 減少，4 週時 18.16 ± 8.751 mg/dL）。この増加は臨床的に意味のあるものではないと考えられ，基準値上限（22 mg/dL）をわずかに上回る程度であった。

AURORA 2 試験では治験薬投与 2 年目に，ボクロスポリン群 1 例で血中アルブミン減少の非重篤な TEAE が発現した（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.2 参照）。本 TEAE は，早期の曝露期間にも認められていた。これらの結果から，腎臓の臨床検査パラメータに関連する安全性の懸念はないことが引き続き示されている。

2.7.4.3.1.2　血液生化学検査及び肝機能

(1)　肝機能パラメータ

LN 統合集団では，アルカリホスファターゼがボクロスポリン群ではベースラインから徐々に増加したのに対し，プラセボ群では散発的な変化を示した。平均値は，すべての時点において正常範囲内（37～116 U/L）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.3.1 参照）。アルカリホスファターゼの最大平均増加量は 52 週時に認められ，ボクロスポリン群 15.69 ± 21.275 U/L，プラセボ群 9.86 ± 19.686 U/L であった。ボクロスポリン群では，ほとんどの被験者でアルカリホスファターゼの CTCAE Grade に変化は認められず，変化が認められた被験者のうち，2 Grade 以上シフトした被験者は 1 例のみであり，正常値から Grade 1 にシフトした被験者は 25 例（9.5%），正常値から Grade 3 にシフトした被験者は 1 例（0.4%），Grade 1 から Grade 2 にシフトした被験者は 1 例（0.4%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.3.2 参照）。プラセボ群では，被験者の 5.4%において，治験薬投与期間中に認められた最も悪化した変化は正常値から Grade 1 へのシフトであった。

LN 統合集団でのビリルビン値の平均値は，両群ともにすべての時点において正常範囲内

（0.1～1.1 mg/dL）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.3.1 参照）。ビリルビンは，ボクロスポリン群でベースラインからのわずかな増加が認められ，プラセボ群での 4 週目～20 週目のベースラインからの変化量との間に統計学的な有意差が認められたが（$p < 0.01$），臨床的に意味のある変化ではなかった。ベースラインからの最大平均増加量は，両群とも 52 週目であった（平均増加量：ボクロスポリン群 0.09 mg/dL，プラセボ群 0.06 mg/dL）。治験薬投与期間中，ボクロスポリン群の 2 例で CTCAE Grade のビリルビンのシフト（いずれも正常値から Grade 2 へ）が認められたが，プラセボ群では認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.3.2 参照）。これらのボクロスポリン群の被験者及びその検査値を資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.8.2 に示す。

AST，ALT，及び GGT は正常範囲内であり，投与群間で意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.3.1 参照）。Grade 1 又は 2 の ALT 又は AST の悪化を示すベースラインからのシフトがみられた被験者の割合に差は認められなかった（いずれの群でも Grade 3 又は 4 へのシフトは認められなかった）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.3.2 参照）。Grade 2 の AST 又は ALT が認められた被験者の臨床検査値を資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.8.2 に示した。

ボクロスポリン群 9 例及びプラセボ群 6 例の計 15 例が，治験薬投与期間中に臨床的に重要な（Grade 2 以上）トランスアミナーゼ又はビリルビンを示した。これらの被験者及びその検査値を資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.8.2 に示した。これらの結果は，各時点 1～2 例/群で散発的に認められ，次回 visit まで持続することはなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.8.1 参照）。また，Hy's Law の生化学的基準を満たすアミノトランスフェラーゼ及びビリルビンの変動が認められた被験者は，ボクロスポリン群の 1 例のみであった。当該被験者では，31 日目に ALT（基準値上限の 5 倍超），AST（基準値上限の 5 倍超），及びビリルビン（基準値上限の 2 倍超）の増加が認められたが，いくつかの TEAE を認めたため，23 日目に治験薬の投与を中止していた。発現した TEAE には薬物性肝障害が含まれ，これは抗結核薬投与により続発する肝毒性として報告され，治験責任医師により，治験薬投与との因果関係は関連なしと判断された。当該被験者は，リファンピシン（肝毒性の有害作用があることが知られている）を含む複数の併用薬を投与されており，22 日目に発現した肺結核，40 日目で死亡に至った結核性心膜炎を含む他の併存疾患を有していた。LN 集団のその他の被験者では，肝障害を示唆するトランスアミナーゼ及びビリルビンの変動は認められず，薬物性肝障害以外の TEAE も認められなかった。

AURORA 2 試験の長期投与において，非重篤な TEAE として各群 1 例にトランスアミナーゼ上昇，プラセボ群 1 例に ALT 増加及び AST 増加が発現した（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.1 参照）。これらの TEAE は，より短い曝露期間でも認められた。長期投与の肝機能臨床検査の結果は，治験薬投与 1 年目までに観察された結果と一致しており，新たな安全性上の懸念はなかった。

(2) 血清電解質

カルシウムの平均値は，ボクロスポリン群ではベースライン時に正常範囲（8.5～10.5 mg/dL）を下回ったが，治験薬投与期間中に正常範囲内まで増加した（ベースライン時

8.38 ± 0.650 mg/dL，52 週時 8.95 ± 0.517 mg/dL）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.2.1 参照）。プラセボ群のカルシウム値は，治験薬投与期間を通じて正常範囲内（ベースライン時 8.50 ± 0.660 mg/dL，52 週時 8.78 ± 0.628 mg/dL）で安定して推移した。ベースラインからの変化量は，すべての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有意に大きかった（$p \leq 0.01$）。各群の約半数の被験者で，ベースライン時のカルシウム値が正常値未満であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.2.2 参照）。正常値から正常値未満又は正常値未満からより重症度の高い正常値未満のカテゴリーへのシフトは，治験薬投与期間中のいずれの時点でも両群で同程度認められた。また，TEAE としての低カルシウム血症の発現割合は，投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 0.4%，プラセボ群 0.8%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.1.1 参照）。

カリウムのベースラインからの変化量は，visit ごとに投与群間で有意差が認められたが（$p \leq 0.002$），変化量の大きさは臨床的に意味のあるものではなく，すべての時点において両群とも平均値は正常範囲内（3.5～5.1 mmol/L）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.2.1 参照）。ボクロスポリン群で認められたベースラインからの最大増加量は，36 週時で 0.20 mmol/L であった。プラセボ群のカリウムの平均値は，治験薬投与期間を通じてベースラインと同程度か，それよりも低く，最大低下量は 0.10 mmol/L であった。ボクロスポリン群では，治験薬投与期間中に正常値から正常値を超える（約 15%）又は正常値から正常値未満（約 12%）にシフトした被験者の割合は同程度であった。CTCAE Grade 2 及び Grade 3 の高カリウム血症の増加は，ボクロスポリン群及びプラセボ群の被験者のそれぞれ 6.4%及び 1.2%で認められた。eGFR の減少に関連したカリウムの増加については，2.7.4.3.1.1(1)で考察した。対照的に，プラセボ群では，被験者の約 8%が正常値から正常値を上回るシフト（CTCAE Geade 1，2，又は 3 の高カリウム血症），約 28%の被験者が正常値から正常値を下回るシフト（CTCAE Grade 1 又は 2 の低カリウム血症）を示した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.2.2 参照）。TEAE の低カリウム血症（ボクロスポリン群 5.6%，プラセボ群 6.8%）及び高カリウム血症（ボクロスポリン群 1.9%，プラセボ群 0.8%）の発現割合に投与群間で有意差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.1.1 参照）。

各 visit のマグネシウムのベースラインからの変化量は，投与群間で有意差が認められたが（$p < 0.001$），カリウムで認められたように，変化量の大きさは臨床的に意味のあるものではなく，平均値は正常範囲内であった（1.8～2.4 mg/dL）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.2.1 参照）。ボクロスポリン群では，各 visit でマグネシウム値が 0.06～0.17 mg/dL 低下し，治験薬投与開始後の初めの 20 週間で低下量が最も大きく，治験薬投与の終わりの 6 ヵ月間で低下量が最も小さくなったが，プラセボ群ではマグネシウム値は安定していた。ボクロスポリン群では，約 50%の被験者で正常値から正常値未満へのシフトが認められ，1 例の被験者が正常値から CTCAE Grade 3 の低マグネシウム血症へシフトしたことを除いて，大部分の被験者は 1 Grade のみのシフトであった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.2.2 参照）。eGFR の減少を伴うマグネシウム値の低下については，2.7.4.3.1.1(1)で考察した。プラセボ群では，被験者の約 20%が CTCAE Grade で正常値から正常値未満にシフトしたが，1 Grade を超えるシフトを示した被験者はいなかった。血清マグネシウムの変化に関連する TEAE は，いずれ

の投与群でもまれであった（低マグネシウム血症：ボクロスポリン群 0.4%，プラセボ群 0.8%，高マグネシウム血症：ボクロスポリン群 0.4%，プラセボ群 0.0%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.2.1.1 参照）。

LDH，ナトリウム，及びリン酸は，治験薬投与期間中ほとんどの被験者で正常範囲内であり，各 visit で両群間に有意差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.2.1 参照）。

AURORA 2 長期継続試験では，平均カリウム濃度のベースラインからのわずかな増加とマグネシウム濃度のわずかな減少がボクロスポリン群で認められたが，プラセボ群では認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.2.1 参照）。これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられ，平均濃度は正常範囲内であった。3 年間の試験期間を通して，プラセボ群よりボクロスポリン群では，多くの被験者でマグネシウム濃度が正常範囲内から低値へシフトし（ボクロスポリン群 44.8%，プラセボ群 19.0%，以下同順），カリウム濃度が正常範囲内から高値へシフトした（16.5%，12.0%）（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.2.2 参照）。しかし，この 3 年間に，TEAE として記録された低マグネシウム血症は各投与群で 1 例のみであり，高カリウム血症はボクロスポリン群で 2 例に発現した（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.2 参照）。

2.7.4.3.1.3　血液学的検査及び凝固検査

LN 統合集団において，ヘマトクリット，ヘモグロビン，及び赤血球の平均値及び中央値は，ベースラインを含むすべての時点において両群ともに，それぞれの検査の正常範囲の下限付近又は下限未満であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.1.1 参照）。これは，MMF 並びに SLE 及び LN の自然経過がともに，しばしば貧血を伴うことを考慮すると，予想外のことではない。両群ともに，治験薬投与期間を通じて，ヘマトクリット，ヘモグロビン，及び赤血球の平均値は，ほとんどの時点でベースラインからわずかに減少した。これらの値の減少は，各時点においてプラセボ群と比較してボクロスポリン群の方が大きく，通常は，プラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められたが，その程度は投与群間で臨床的に重要ではなかった（24 週時のボクロスポリン群での最大平均減少量：ヘマトクリット−1.49%，ヘモグロビン−0.55 g/dL，赤血球 -0.07×10^{12}）。治験薬投与期間中に，ヘモグロビンの Geade が 1 以上減少した被験者の割合は，投与群間で同程度であった［1 Grade のシフト：ボクロスポリン群約 48%，プラセボ群約 44%（以下同順），2 Grade のシフト：約 11%，約 4%，3 Grade のシフト：0.8%，0.4%］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.1.2 参照）。

平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積は安定しており，治験薬投与期間を通じて両群ともに正常範囲内であった。

平均血小板数は治験薬投与期間を通じて正常範囲内であり，ベースラインからの変化量に投与群間で差は認められなかった。

白血球，リンパ球及び好中球は，両群とも 4 週目にベースラインから増加し，プラセボ群と比較してボクロスポリン群ではベースラインからの増加量が大きかったが，絶対数は正常範囲内であった。4 週目以降，両群ともに白血球の平均値はベースラインを下回り，投与群間で差は認められず，すべての時点で平均値は正常範囲内であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.1.1 参照）。リンパ球の Grade 3 又は 4 にシフトした被験者の割合は，プラセボ群

（6.5%）と比較してボクロスポリン群（3.1%）で低かった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.1.2 参照）。全体的に，両群ともに好中球はほとんどの被験者で正常値のままであり，Grade 3 又は 4 へのシフトは低頻度で，投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 2.3%，プラセボ群 1.5%）。

AURORA 1 試験では，ベースライン以降，凝固系パラメータのモニタリングは実施しなかったため，治験薬が凝固系パラメータに及ぼす潜在的な作用の分析は，AURA-LV 試験に限定された（したがって，統合解析での各時点の n 値は低い）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.6.1 参照）。利用可能なデータに基づくと，投与群間で凝固系パラメータに経時的な差はないと考えられる。

全体として，AURORA 2 試験では投与を継続しても血液学的パラメータの平均値に顕著な変化は認められず（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.1.1 参照），ベースラインからのシフトに投与群間で顕著な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.1.2 参照）。治験薬投与 1 年目にみられた傾向と同様に，平均ヘモグロビン値は多くの場合，プラセボ群よりボクロスポリン群の方が低かった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.1.1 参照）。しかし，治験薬投与 2 年目及び 3 年目に報告された貧血の有害事象は治験薬投与 1 年目よりも少なかった（表 2.7.4.2.1-9 参照）。好中球数は治験薬投与 1 年目に両群で減少したが，その後は安定していた。

2.7.4.3.1.4　脂質及び血糖値

高脂血症は，LN を有する被験者によくみられる合併症であり，治験対象集団の既往歴として高頻度に認められた。そのため，ベースライン時の総コレステロール，LDL，及びトリグリセリドの平均値は，両群ともに各パラメータの正常範囲を上回っていた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.5.1 参照）。全体として，以下のパラグラフで概説したように，脂質プロファイルは試験期間を通じて両群で改善し，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で有意に大きな改善が認められた。

総コレステロールのベースラインからの減少は，いくつかの時点（20，24，及び 52 週時，$p \leq 0.01$）で，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で有意に大きかった。総コレステロール値は，両群ともベースラインから漸減し，ボクロスポリン群では投与終了時までに正常範囲（上限 200 mg/dL）に達したが，プラセボ群では正常範囲に達しなかった［ボクロスポリン群（mg/dL）：ベースライン時 288.8 ± 111.46，24 週時 209.6 ± 63.90，52 週時 196.6 ± 53.85，プラセボ群（mg/dL）：ベースライン時 273.7 ± 86.63，24 週時 221.4 ± 68.81，52 週時 209.5 ± 59.97］（表 2.7.4.3.1-4，資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.5.1 参照）。シフトテーブルにより，コレステロールの CTCAE Grade が改善した被験者は，悪化した被験者よりも多かったことが示されている。治験薬投与期間終了時までに，コレステロール値が正常な被験者の割合は，ボクロスポリン群ではベースライン時の 17.3%から 59.2%に，プラセボ群ではベースライン時の 19.4%から 48.3%に増加した（資料番 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.5.2 参照）。

表 2.7.4.3.1-4　　52 週時の脂質パラメータの平均値及びベースラインからの変化量
（LN 統合安全性解析対象集団）

Visit	Statistic	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)
Cholesterol mg/dL [normal range: 100 to 200]			
Baseline	n	263	266
	Mean (SD)	273.7 (86.63)	288.8 (111.46)
	Median	260.0	265.0
	Min, Max	111, 645	125, 767
Week 52	n	180	196
	Mean (SD)	209.5 (59.97)	196.6 (53.85)
	Median	201.5	187.5
	Min, Max	93, 430	102, 388
Change from Baseline	n	177	196
	Mean (SD)	-61.6 (92.18)	-82.6 (93.06)
	Median	-47.0	-72.0
	Min, Max	-423, 154	-553, 122
Difference vs Placebo	Estimate		-15.1
	95% CI		(-25.9, -4.3)
	p-value		0.0062
LDL Cholesterol mg/dL [normal range: 50 to 130]			
Baseline	n	246	240
	Mean (SD)	168.6 (72.52)	174.0 (84.98)
	Median	156.5	159.0
	Min, Max	43, 512	33, 649
Week 52	n	174	193
	Mean (SD)	124.6 (47.85)	114.3 (41.75)
	Median	121.0	108.0
	Min, Max	33, 326	26, 287
Change from Baseline	n	165	182
	Mean (SD)	-44.7 (77.87)	-57.4 (78.51)
	Median	-35.0	-47.5
	Min, Max	-374, 153	-511, 130
Difference vs Placebo	Estimate		-10.3
	95% CI		(-19.2, -1.4)
	p-value		0.0234
Triglycerides mg/dL [normal range: 50 to 150]			
Baseline	n	266	267
	Mean (SD)	214.5 (123.01)	239.6 (148.43)
	Median	186.5	209.0
	Min, Max	45, 911	60, 1,326
Week 52	n	183	198
	Mean (SD)	157.5 (103.28)	148.4 (96.70)
	Median	139.0	122.0
	Min, Max	37, 717	44, 989
Change from Baseline	n	183	198
	Mean (SD)	-48.4 (117.08)	-74.1 (110.62)
	Median	-39.0	-58.0
	Min, Max	-679, 360	-530, 326
CfB Difference vs Placebo	Estimate		-15.9
	95% CI		(-33.6, 1.7)
	p-value		0.0768

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T55LB.1.1.10.5.1＞

LDL コレステロール値も，両群ともにベースラインから漸減した［ボクロスポリン群（mg/dL）：ベースライン時 174.0 ± 84.98，24 週時 126.5 ± 56.63，52 週時 114.3 ± 41.75，プラセボ群（mg/dL）：ベースライン時 168.6 ± 72.52，24 週時 132.4 ± 54.41，52 週時 124.6 ± 47.85］（表 2.7.4.3.1-4，資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.5.1 参照）。両群ともに，正常範囲内（上限 130 mg/dL）で治験薬投与を終了したが，ベースラインからの減少量は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で有意に大きかった（減少量の差 10.3 mg/dL，p = 0.0234）。

総コレステロール及び LDL コレステロールと同様に，治験薬投与期間を通じて，トリグリセリド濃度は漸減した［ボクロスポリン群（mg/dL）：ベースライン時 239.6 ± 148.43，24 週時 163.0 ± 98.49，及び 52 週時 148.4 ± 96.70，プラセボ群（mg/dL）：ベースライン時 214.5 ± 123.01，24 週時 182.2 ± 129.17，52 週時 157.5 ± 103.28］（表 2.7.4.3.1-4，資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.5.1 参照）。ベースラインからの減少量は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で大きく，24 週時は有意な差が認められたが（減少量の差 26.3 mg/dL，p = 0.0074）（資料番号 5.3.5.3-01，T55LB.1.1.10.5.1 参照），52 週時は有意な差は認められなかった（低下量の差 15.9 mg/dL，p = 0.0768）。シフトテーブルにより，全般的に，トリグリセリドの CTCAE Grade が改善した被験者は，悪化した被験者よりも多かったことが示されている。トリグリセリド値が正常な被験者の割合は，治験薬投与期間終了時までに，ボクロスポリン群ではベースライン時の 32.3%から 56.1%に，プラセボ群ではベースライン時の 36.1%から 53.6%に増加した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.5.2 参照）。

HDL コレステロール値は，両群ともに正常範囲内であり，治験薬投与期間を通じて安定して推移した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB1.1.10.5.1 参照）。

AURORA 2 試験の被験者（0～36 ヵ月）では，治験薬投与 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概ね安定していたが，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シフトした被験者は，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，治験薬投与期間を通じて意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.2.1 参照）。プラセボ群（13 例，4.9%）及びボクロスポリン群（10 例，3.8%）では，同程度の被験者に基準値を上回る変化が認められた。Grade 3 の高血糖へのシフトは，ボクロスポリン群 2 例で認められた（プラセボ群 0 例）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.2.2 参照）。ボクロスポリン群における血糖値の Grade 3 へのシフトは，散発的な visit で（8 週時及び 20 週時）異なる被験者で認められたが，持続しなかった。長期にわたって血糖値に変化が認められなかったことは，HbA1c の結果から支持されている。血糖値の平均値は，両群ともにすべての時点で正常範囲内（4%～6%）であり，治験薬投与期間中にベースラインからの意味のある変化は認められなかったことから（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.2.1 参照），これらの検査結果は，TEAE プロファイルと一貫していた。2.7.4.2.1.5(5)で述べたように，新たに発症した

糖尿病は，CNI 阻害薬の重要な有害作用として認識されているが，糖尿病及び血糖コントロールに関連する TEAE を検討した結果，ボクロスポリン投与による，これらの事象の増加は認められていない。

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，平均血糖値は両投与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，Figure 18 参照）。AURORA 2 試験で臨床的に意味のある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いる。なお，各投与群の 3 例の被験者で HbA1c 値が正常から高値にシフトした（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.2.2 参照）。

2.7.4.3.1.5　尿検査

全般的に，尿検査パラメータは両群で改善し，より大きな数値改善が観察されたパラメータがボクロスポリン群でいくつか認められた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.7.1 参照）。血尿が認められる被験者の割合が減少した場合を改善とすると，尿中赤血球数に関する結果は両群間で同程度であった（ボクロスポリン群：ベースライン時 78.7%，52 週時 42.9%，プラセボ群：ベースライン時 74.4%，52 週時 49.2%）。結果が得られた被験者では，顆粒円柱が認められない，又は時折認められる被験者の割合が増加した［ボクロスポリン群：ベースライン時 27.0%（63 例），52 週時 42.1%（19 例），プラセボ群：ベースライン時 26.5%（68 例），52 週時 55.6%（18 例）］。

治験薬投与期間を通じて，尿タンパクの改善も認められ，ボクロスポリン群では改善方向へのシフトが大きかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.7.1 参照）。ベースライン時は，ほとんどの被験者が 300 mg/dL 以上であった（ボクロスポリン 79.0%，プラセボ 80.1%）が，52 週時に 300 mg/dL 以上のタンパクが認められた被験者の割合は，ボクロスポリン群 23.7%，プラセボ群 49.2%に減少した。これらの結果は，2.7.3.3.2 に記述した有効性の結果と一貫しており，臨床的に意味がありかつ統計学的に有意に高い腎奏効率及び蛋白尿に関連するその他の副次的評価項目の改善［腎の部分奏効，UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達するまでの時間，UPCR が 50%減少するまでの時間，UPCR のベースラインからの変化量］を示すもので，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で良好であった。

尿白血球の結果は，治験薬投与期間を通じて，いずれの時点も投与群間で同様であった。

AURORA 2 試験の尿検査プロファイルでは，臨床的に重要な所見は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.3.1～Table 14.3.5.3.3 参照）。

2.7.4.3.2　尋常性乾癬及びぶどう膜炎を対象とした試験

PsU を有する被験者の臨床検査結果は，LN を有する被験者の臨床検査結果と全般的に同様であった。PsU 集団はより広い用量範囲で曝露されていたため，そのデータから多くのパラメータで明確な用量反応関係の根拠が得られており，最高用量の 0.6 mg/kg BID で最も大きな変化がみられた。しかしながら，この高用量（LN 治療に対する固定用量 23.7 mg BID よりも約 67%～

100%高用量）においても，ほとんどの変化は概して臨床的に意味はなく，治験薬投与終了後に回復した。特に，腎機能パラメータ（2.7.4.3.2.1 参照），肝機能パラメータ又は電解質（2.7.4.3.1.2 参照），及び血液学的パラメータ（2.7.4.3.2.3 参照）に持続的な変化は認められなかった。この集団のベースラインでは正常であった，PsU を有する被験者の脂質及び血糖値に対して，ボクロスポリンは概ね影響を及ぼさなかった（2.7.4.3.2.4 参照）。

2.7.4.3.2.1　eGFR を含む腎機能

補正 eGFR については，用量反応関係と一致して，最低用量であるボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群のベースラインからの減少量は小さく，プラセボ群との有意差はほとんど認められなかったのに対し，0.6 mg/kg BID 群では補正 eGFR の減少量の絶対値は最大であり，ほとんどの時点でプラセボ群との統計学的に有意な差が認められた。しかし，補正 eGFR の平均値は，いずれの用量群でもすべての時点で基準値下限（60 mL/min/1.73 m^2）を上回っていた。0.6 mg/kg BID 群では，20 週時にベースラインからの最大平均減少量（−13.6 mL/min/1.73 m^2）が認められ，8 週時にはプラセボ群との差が最大となった（表 2.7.4.3.2-1 参照）。治験薬投与終了後の観察時での平均補正 eGFR の解析により，ボクロスポリン投与を受けた被験者の eGFR 値は，投与されたボクロスポリンの用量にかかわらず，治験薬最終投与時以降増加してプラセボレベルまで回復していたことが示された（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.3.1.10.11.1 参照）。

表 2.7.4.3.2-1　　eGFR 及び腎機能検査値のベースラインからの平均変化量のプラセボ群と差の最大値（PsU 安全性解析対象集団）

Parameter	Maximum On-Treatment Difference from Placebo (95% CI)	Time Point (Week)	Off-Treatment Difference from Placebo (95% CI)	Voclosporin Dose
Corrected eGFR (mL/min/1.73 m^2)	-11.7 (-14.6, -8.8) p<0.001	8	1.2 (-1.0, 3.3) p=0.2990	0.6 mg/kg BID
Blood urea nitrogen (mg/dL)	6.69 (3.88, 9.50) p<0.001	36	2.04 (-0.22, 4.30) p=0.0763	0.6 mg/kg BID
Creatinine (mg/dL)	0.23 (0.10, 0.36) p=0.0005	20	0.05 (-0.02, 0.12) p=0.1305	0.6 mg/kg BID

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T55LB.3.1.10.9.1，T55LB.3.1.10.11.1，T55LB.3.1.10.4.1＞

BUN 及びクレアチニンを含むその他の腎機能パラメータも，ベースラインからの用量依存的変化を示し，いくつかの時点のいくつかのボクロスポリンの用量では，プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（表 2.7.4.3.2-1 参照）。ボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群では，ベースラインからの変化量が一貫して大きく，プラセボ群との差が認められる傾向があったのに対し，0.4 mg/kg BID 以下の用量（LN 治療に対する推奨用量と類似）では，ベースラインからの変化量及びプラセボ群との差にばらつきがあった。しかし，これらのパラメータの最大平均変化量であっても，ほとんどの場合で臨床的に重要ではない，腎機能のごくわずかな低下のみを反映しているに過ぎず，平均値はすべての時点で正常範囲内であった。また，BUN 及びクレアチニンはいずれも，治験薬投与終了後のフォローアップ時にプラセボ群と同程度のレベルまで回復し

た。一部の被験者では，ボクロスポリンの投与期間を通じてクレアチニン値のシフトが認められたが，そのシフトは CTCAE Grade 2 以下であり，これらの被験者はすべて，治験薬投与終了後にベースライン値に戻った（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.3.1.10.4.2 参照）。アルブミン値は，治験薬投与期間を通じてすべての用量群でほぼ安定しており，シフトを示した被験者はほとんどいなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.3.1.10.4.1，Table T55LB.3.1.10.4.2 参照）。

2.7.4.3.2.2　血液生化学検査及び肝機能

LN を有する被験者と同様に，ボクロスポリンを投与された PsU を有する被験者では，カリウム，マグネシウム，アルカリホスファターゼ，及びビリルビンのベースラインからの平均変化量は小さかったものの，一部の用量群の一部の時点で，プラセボとの統計学的に有意な差が認められたが，臨床的に重要な差ではなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.3.1.10.3.1 参照）。カリウムの増加及びマグネシウムの減少は概ね用量依存性であったが，最高用量であるボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群においても投与期間中のプラセボ群との差は小さく，投与終了後は無視できるほどになった（表 2.7.4.3.2-2 参照）。これらは，CNIs で予期される臨床化学的変化であった。アルカリホスファターゼ値及びビリルビン値は，治験薬投与期間を通じて，すべてのボクロスポリン用量群においてプラセボと比較して様々な形で増加し，一貫した用量反応性又は時間的経過は認められなかったが，プラセボ群との差はボクロスポリン投与終了に伴い減少した。これらの変化は，いずれも臨床的に意味があるとは考えられない。生化学検査及び肝臓パラメータの平均値はすべての時点で正常範囲内であり，PsU 集団では，肝障害を示唆するトランスアミナーゼ及びビリルビンの変化が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.4.3.2-2　　血液生化学検査値及び肝機能検査値のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差の最大値（PsU 安全性解析対象集団）

Parameter	Maximum On-Treatment Difference from Placebo (95% CI)	Time Point (Week)	Off-Treatment Difference from Placebo (95% CI)	Voclosporin Dose
Potassium (mmol/L)	0.21 (0.10, 0.32), p=0.0002 0.21 (0.06, 0.36), p=0.0058	4 24	0.03 (-0.15, 0.20) p=0.7726	0.6 mg/kg BID
Magnesium (mmol/L)	-0.24 (-0.29, -0.19) p<0.0001	12	-0.06 (-0.14, 0.01) p=0.0905	0.6 mg/kg BID
Alkaline phosphatase (U/L)	15.30 (5.95, 24.65) p<0.0014	52	3.52 (-1.87, 8.91) p=0.2003	0.2 mg/kg BID
Bilirubin (mg/dL)	0.17 (0.01, 0.32) p=0.0339	4	-0.05 (-0.14, 0.05) p=0.3311	0.6 mg/kg BID

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T55LB.3.1.10.2.1，T55LB.3.1.10.3.1＞

いずれのボクロスポリン群においても，治験薬投与期間を通じて，カルシウム，ナトリウム，リン酸，ALT 及び AST の平均値にベースラインからの一貫した変化又はプラセボ群との差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.3.1.10.2.1，Table T55LB.3.1.10.3.1 参照）。

2.7.4.3.2.3　血液学的検査と凝固系検査

LN 統合集団と同様に，PsU 集団ではボクロスポリン投与期間を通じて，ヘマトクリット，ヘモグロビン，及び赤血球のわずかではあるが用量依存性のある平均値の減少が認められた（表 2.7.4.3.2-3 参照）。これらのパラメータの減少は，プラセボ群と比較して 0.6 mg/kg BID 群で一貫して有意に大きく，より低用量のボクロスポリン群では大きさと統計学的な有意性に変動が認められた。0.6 mg/kg BID 群では，これらの作用は投与終了後でもプラセボ群との間に依然として有意差が認められたが，治療効果は軽減した。0.4 mg/kg BID より低い用量のボクロスポリン群では，プラセボ群との間に差は認められなかった。血小板，白血球，リンパ球，好中球では，ベースラインからの変化及びプラセボ群との差は認められず（資料番号 5.3.5.3-01, Table T55LB.3.1.10.1.1 参照），ボクロスポリン又はプラセボを投与された尋常性乾癬又はぶどう膜炎を有する被験者において，凝固パラメータにベースラインからの一貫した変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.3.1.10.6.1 参照）。

表 2.7.4.3.2-3　　血液学的パラメータのベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差の最大値（PsU 安全性解析対象集団）

Parameter	Maximum On-Treatment Difference from Placebo (95% CI)	Time Point (Week)	Off-Treatment Difference from Placebo (95% CI)	Voclosporin Dose
Hematocrit (%)	-3.31 (-5.17, -1.45) p=0.0005	52	-1.69 (-2.79, -0.58) p=0.0028	0.6 mg/kg BID
Hemoglobin (g/dL)	-1.09 (-1.50, -0.68) p<0.0001	20	-0.88 (-1.28, -0.47) p<0.0001	0.6 mg/kg BID
Erythrocytes ($x10^{12}$/L)	-0.51 (-0.76, -0.27) p<0.001	52	-0.40 (-0.56, -0.24) p<0.001	0.6 mg/kg BID

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T55LB.3.1.10.1.1＞

2.7.4.3.2.4　脂質及び血糖値

LN を有する被験者は，しばしば脂質代謝異常を併発し，ベースライン時に脂質パラメータの平均値の増加が認められた（2.7.4.3.1.4 参照）のに対し，尋常性乾癬又はぶどう膜炎を有する被験者では，ベースライン時の平均脂質パラメータは正常範囲内であった（資料番号 5.3.5.3-01, Table T55LB.3.1.10.5.1 参照）。ボクロスポリン又はプラセボの投与期間を通じて，総コレステロール値又はトリグリセリド値のベースラインからの変化又はプラセボ群との差は認められなかった。

いずれのボクロスポリン群においても，治験薬投与期間を通じて，平均血糖値のベースラインからの一貫した変化又はプラセボ群との差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.3.1.10.2.1 参照）。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1　LN を対象とした試験

血圧上昇は，LN 及び CNI クラスと関連している可能性がある。したがって，治験実施計画書には，治験薬投与期間を通じて血圧をモニタリング及び管理するためのガイダンスが含まれており，このガイダンスには，臨床的に適切な場合には，治験薬の休薬や用量変更及び/又は降圧薬の追加が含まれていた。LN 集団における降圧薬を含む併用薬は 2.7.4.1.2.1(3)に記載した。全体として，バイタルサインのデータから，ボクロスポリン群では 4 週目に，臨床的に重要ではないものの，収縮期血圧（約 4 mmHg）及び拡張期血圧（約 2 mmHg）の初期のわずかな一過性の上昇が認められたが，プラセボ群では認められなかった。治験薬投与終了時まで，両群の平均血圧は，ベースライン値よりも低かった。これらの結果から，治験実施計画書に規定された血圧変化のモニタリング及び管理に関するガイダンスにより，対象集団全体で血圧を適切に維持していたことが確認された。LN 統合集団における収縮期血圧及び拡張期血圧の評価結果は，2.7.4.4.1.1(1)及び 2.7.4.4.1.1(2)にそれぞれ詳細に示した。

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。平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧の，AURORA 1 試験のベースライン値からのわずかな低下が両群で投与開始後 1 年目に認められたものの，その後 AURORA 2 試験で投与を継続しても顕著な変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.7.1 参照）。AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験のいずれの投与群においても，脈拍数又は体温に臨床的に意味のある差は認められなかった。

(1)　収縮期血圧

LN 統合集団では，ベースラインの平均収縮期血圧は両群ともに約 125 mmHg で，正常範囲（90～120 mmHg）を上回っていた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.1 参照）。ベースライン時に収縮期血圧が 140 mmHg 以上であった被験者の割合も，投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 17.2%，プラセボ群 15.8%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.2 参照）。LN を有する被験者では血圧の上昇は珍しいことではなく，これらの結果は試験対象集団の既往歴と一貫している。

平均収縮期血圧は，ボクロスポリン群で 4 週目に認められた初期の一過性の上昇（4.0 ± 15.62 mmHg）を除き，治験薬投与期間を通じて両群ともに低下した（表 2.7.4.4.1-1 参照）。8 週目までに，ボクロスポリン群の平均収縮期血圧はベースラインと同程度となった。52 週目までの収縮期血圧は，投与群間で同程度かつ正常範囲内であった（ボクロスポリン群 119.8 ± 11.49 mmHg，プラセボ群 118.5 ± 13.09 mmHg）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.1 参照）。

表 2.7.4.4.1-1　　平均収縮期血圧のベースラインからの変化量（LN 統合安全性解析対象集団）

Visit	Statistic	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)
CfB to Week 4	n	264	266
	Mean (SD)	-1.2 (12.12)	4.0 (15.62)
	Median	-0.8	3.8
	Min, Max	-39, 56	-65, 61
CfB Difference vs Placebo	Estimate		5.2
	95% CI		(3.1, 7.3)
	p-value		<.0001
CfB to Week 8	n	256	247
	Mean (SD)	-3.6 (13.33)	-0.3 (13.85)
	Median	-2.0	0.0
	Min, Max	-41, 37	-65, 41
CfB Difference vs Placebo	Estimate		3.0
	95% CI		(1.0, 5.0)
	p-value		0.0028
CfB to Week 12	n	249	245
	Mean (SD)	-5.3 (13.98)	-1.1 (14.83)
	Median	-5.0	-0.5
	Min, Max	-57, 46	-42, 49
CfB Difference vs Placebo	Estimate		3.9
	95% CI		(1.8, 6.0)
	p-value		0.0002
CfB to Week 24	n	224	221
	Mean (SD)	-7.1 (14.70)	-4.4 (14.20)
	Median	-6.0	-2.0
	Min, Max	-49, 28	-47, 42
CfB Difference vs Placebo	Estimate		2.0
	95% CI		(-0.2, 4.1)
	p-value		0.0703
CfB to Week 52	n	184	198
	Mean (SD)	-7.1 (14.82)	-4.7 (14.22)
	Median	-6.5	-4.5
	Min, Max	-53, 34	-43, 44
CfB Difference vs Placebo	Estimate		1.7
	95% CI		(-0.5, 3.9)
	p-value		0.1387

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T50VS.1.1.10.1＞

4 週目の収縮期血圧が 140 mmHg 以上の被験者の割合は，プラセボ群（28.4%）及びボクロスポリン群（41.0%）ともにベースラインより高かったが（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.2 参照），8 週目以降は，両群ともに，ベースラインと比較して各 visit の収

縮期血圧が 140 mmHg 以上の被験者は少なかった。

血圧に大きな変化が認められた被験者の割合では，4 週目にベースラインから 20 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇が認められた被験者は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で有意に多かったが［ボクロスポリン群 21.8%，プラセボ群 10.6%，OR 2.4（95% CI：1.5，3.9），p = 0.0005］，8 週目以降，このような上昇が認められた被験者は両群とも少なかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.2 参照）。12 週目を除き，その他の visit でベースラインから 20 mmHg 以上の上昇が認められた OR に，投与群間で有意な差は認められなかった［OR 2.5（95% CI：1.1，5.6），p = 0.0255］。

収縮期血圧がベースラインから少なくとも 20 mmHg 以上上昇し，140 mmHg 以上となった被験者はわずかであった（表 2.7.4.4.1-2 参照）。ボクロスポリン群では，4 週目にこれらの基準の両方を満たす可能性がプラセボ群と比較して 2.5 倍高かったが［OR 2.5（95% CI：1.4，4.4），p = 0.0021］，他の時点では，OR の有意な上昇は認められなかった。52 週目までに，収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇した被験者の割合は，投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 4.0%，プラセボ群 3.3%）。

表 2.7.4.4.1-2　収縮期血圧が 140 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上上昇した被験者（LN 統合安全性解析対象集団）

Week	Parameter Statistic	Placebo (N=266) n / N (%)	23.7 mg BID (N=267) n / N (%)
Week 4	Systolic BP ≥140 mmHg AND Increase of ≥20 mmHg	19 / 264 (7.2)	42 / 266 (15.8)
	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)		2.5 (1.4, 4.4)
	p-value		0.0021
Week 8	Systolic BP ≥140 mmHg AND Increase of ≥20 mmHg	9 / 256 (3.5)	5 / 247 (2.0)
	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)		0.6 (0.2, 1.8)
	p-value		0.3346
Week 12	Systolic BP ≥140 mmHg AND Increase of ≥20 mmHg	4 / 248 (1.6)	12 / 245 (4.9)
	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)		3.1 (1.0, 9.8)
	p-value		0.0515
Week 24	Systolic BP ≥140 mmHg AND Increase of ≥20 mmHg	3 / 224 (1.3)	4 / 221 (1.8)
	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)		1.4 (0.3, 6.1)
	p-value		0.6935
Week 52	Systolic BP ≥140 mmHg AND Increase of ≥20 mmHg	6 / 184 (3.3)	8 / 198 (4.0)
	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)		1.2 (0.4, 3.6)
	p-value		0.7072

BP = blood pressure
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T50VS.1.1.10.2＞

(2)　拡張期血圧

LN 統合集団では，ベースラインの平均拡張期血圧は両群ともに正常範囲（60～80 mmHg）を上回っていた（ボクロスポリン群 83.6 ± 10.82 mmHg，プラセボ群 82.1 ± 11.37 mmHg）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.1 参照）。ベースライン時に拡張期血圧が 90 mmHg 以上であ

った被験者の割合は，プラセボ群（23.7%）と比較してボクロスポリン群（27.7%）で高かった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.2 参照）。LN を有する被験者では血圧上昇がみられることは珍しいことではなく，これらの結果は試験対象集団の既往歴と一貫している。

拡張期血圧の変化は，平均収縮期血圧の変化で観察されたパターンと同様であった（2.7.4.4.1.1(1)参照）。プラセボ群の平均拡張期血圧は，治験薬投与期間中及びフォローアップ期間中のすべての visit でベースラインよりも低かった。ボクロスポリン群では 4 週目に平均拡張期血圧が一過性に上昇し（1.7 ± 12.22 mmHg），これは臨床的に意味があるとみなされなかったが，プラセボ群のベースラインからの変化量（0.4 ± 9.56 mmHg の低下，p = 0.0004）（表 2.7.4.4.1-3 参照）とは有意な差があった。8 週目以降は，ボクロスポリン群の平均拡張期血圧はプラセボ群と同様にベースラインから低下したが，その低下幅はプラセボ群と比較して有意に小さいことが多かった。52 週目までの平均拡張期血圧は投与群間で意味のある差は認められず，両群とも正常範囲内であった（ボクロスポリン群 78.1 ± 8.57 mmHg，プラセボ群 77.3 ± 10.42 mmHg）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.1 参照）。

拡張期血圧が 90 mmHg 以上の被験者の割合は，プラセボ群（38.3%）及びボクロスポリン群（53.8%）のいずれにおいても 4 週目にベースラインより一時的に高かったが，その後，徐々にベースライン近くに低下した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.2 参照）。ボクロスポリン群では，4 週時［1.9（95% CI：1.3，2.7），p = 0.0003］及び 8 週時［2.0（95% CI：1.3，3.1），p = 0.0010］の拡張期血圧 90 mmHg 以上に対する OR が有意に高かったが，他の時点では認められなかった。52 週目において，拡張期血圧が 90 mmHg 以上の被験者の割合はベースライン時よりも低く，投与群間で意味のある差は認められなかった（ボクロスポリン群 15.7%，プラセボ群 13.6%）。

平均拡張期血圧の経時変化と同様に，4 週目に拡張期血圧がベースラインから 10 mmHg 以上上昇した被験者は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で有意に多かったが［40.2%，26.9%，OR 1.8（95% CI：1.3，2.7），p = 0.0012］，8 週目以降にこのような上昇が認められた被験者は両群とも少なかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.2 参照）。他の visit では 12 週目を除き，ボクロスポリン投与によりベースラインから 10 mmHg 以上の上昇が認められたが，OR の有意な上昇は認められなかった［OR 1.9（95% CI：1.1，3.2），p = 0.0222］。52 週目に拡張期血圧のベースラインからの上昇が 10 mmHg 以上であった被験者は，プラセボ群（14.1%）と比較してボクロスポリン群（11.1%）で少なかった。

表 2.7.4.4.1-3　　平均拡張期血圧のベースラインからの変化量（LN 統合安全性解析対象集団）

Visit	Statistic	Placebo (N=266)	23.7 mg BID (N=267)
CfB to Week 4	n	264	266
	Mean (SD)	-0.4 (9.56)	1.7 (12.22)
	Median	0.0	1.0
	Min, Max	-28, 36	-53, 48
CfB Difference vs Placebo	Estimate		2.9
	95% CI		(1.3, 4.5)
	p-value		0.0004
CfB to Week 8	n	256	247
	Mean (SD)	-2.3 (9.79)	-0.4 (11.92)
	Median	-2.8	0.0
	Min, Max	-30, 29	-47, 32
CfB Difference vs Placebo	Estimate		2.7
	95% CI		(1.1, 4.2)
	p-value		0.0007
CfB to Week 12	n	248	245
	Mean (SD)	-3.0 (10.47)	-1.3 (11.62)
	Median	-2.0	-1.0
	Min, Max	-33, 34	-49, 38
CfB Difference vs Placebo	Estimate		2.3
	95% CI		(0.8, 3.9)
	p-value		0.0038
CfB to Week 24	n	224	221
	Mean (SD)	-4.9 (11.64)	-3.8 (11.21)
	Median	-4.0	-3.0
	Min, Max	-34, 39	-43, 31
CfB Difference vs Placebo	Estimate		1.6
	95% CI		(-0.0, 3.2)
	p-value		0.0562
CfB to Week 52	n	184	198
	Mean (SD)	-4.7 (11.97)	-5.0 (11.57)
	Median	-4.0	-4.3
	Min, Max	-34, 40	-52, 27
CfB Difference vs Placebo	Estimate		0.4
	95% CI		(-1.4, 2.3)
	p-value		0.6323

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T50VS.1.1.10.1＞

拡張期血圧がベースラインから 10 mmHg 以上上昇し，90 mmHg 以上となった被験者はほとんどいなかった（表 2.7.4.4.1-4 参照）。ボクロスポリン群では，4 週目にこれらの基準の両方を満たす可能性がプラセボ群と比較して 2.4 倍高かった［OR 2.4（95% CI：1.5，3.6），

p < 0.0001］。拡張期血圧が 90 mmHg 以上かつベースラインから 10 mmHg 以上の上昇が認められた被験者の割合は，ボクロスポリン群で 24 週目から 36 週目までに一過性の上昇（5.0%～8.6%）が認められた以外は，両群とも徐々に低下した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.2 参照）。52 週目までに，拡張期血圧が 90 mmHg 以上かつベースラインから 10 mmHg 以上上昇した被験者の割合は，投与群間で同程度であった（ボクロスポリン群 4.5%，プラセボ群 6.0%）。

表 2.7.4.4.1-4　　拡張期血圧が 90mmHg 以上かつベースラインから 10 mmHg 以上上昇した被験者（LN 統合安全性解析対象集団）

Week	Parameter Statistic	Placebo (N=266) n / N (%)	23.7 mg BID (N=267) n / N (%)
Week 4	Diastolic BP ≥90 mmHg AND Increase of ≥10 mmHg	39 / 264 (14.8)	77 / 266 (28.9)
	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)		2.4 (1.5, 3.6)
	p-value		<.0001
Week 8	Diastolic BP ≥90 mmHg AND Increase of ≥10 mmHg	17 / 256 (6.6)	27 / 247 (10.9)
	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)		1.7 (0.9, 3.3)
	p-value		0.0856
Week 12	Diastolic BP ≥90 mmHg AND Increase of ≥10 mmHg	12 / 248 (4.8)	22 / 245 (9.0)
	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)		1.9 (0.9, 4.0)
	p-value		0.0761
Week 24	Diastolic BP ≥90 mmHg AND Increase of ≥10 mmHg	9 / 224 (4.0)	11 / 221 (5.0)
	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)		1.2 (0.5, 3.1)
	p-value		0.6444
Week 52	Diastolic BP ≥90 mmHg AND Increase of ≥10 mmHg	11 / 184 (6.0)	9 / 198 (4.5)
	Odds Ratio vs Placebo (95% CI)		0.8 (0.3, 1.9)
	p-value		0.5392

BP = blood pressure
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T50VS.1.1.10.2＞

(3)　心拍数

平均心拍数は，両群ともにすべての時点で正常範囲内（60～100 回/分）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS1.1.10.1 参照）。ベースラインから約 1～3 回/分の名目上の増減が各群で認められ，プラセボとの比較では一部の被験者で有意差が認められたが，臨床的に意味のあるものではなかった。プラセボ群の平均心拍数は，ベースライン時 80.3 ± 12.07 回/分，52 週時 77.0 ± 11.99 回/分であった。同様に，ボクロスポリン群の平均心拍数は，ベースライン時 83.0 ± 12.44 回/分，52 週時 79.0 ± 11.01 回/分であった。

心拍数 50 bpm 以下は 3 回のみであり，ボクロスポリン群 1 例及びプラセボ群 2 例に認められた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS1.1.10.2 参照）。心拍数 120 bpm 以上は 1 時点あたり 1～

4 例に散見され，投与群間で傾向又は差は認められなかった。各 visit で 15 bpm の増加又は減少のいずれかが認められた被験者の割合は，投与群間で同程度であった。臨床的に重要な心拍数の変化（心拍数 50 bpm 以下又は 120 bpm 以上を伴う 15 bpm の変化）はまれであり，両群で認められた（visit ごとに 1 例以下）。

(4)　体温及び体重

ベースライン時の平均体温は両群とも 36.6°C であり，すべての visit を通して安定していた（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.1 参照）。体温上昇（38.3°C 超）はまれであり，両群で認められた（visit ごとに 0～2 例）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.2 参照）。

平均体重は，ベースライン時約 65 kg，52 週時約 64 kg であり，投与群間で差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.1 参照）。体重増加又は減少が認められた被験者の割合は少なく，明確な傾向又は投与群間の差は認められなかった。いずれかの visit で 10%以上の体重減少が認められた被験者は 15%以下であり，10%以上の体重増加が認められた被験者は 8%以下であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.1.1.10.2 参照）。

2.7.4.4.1.2　尋常性乾癬及びぶどう膜炎を対象とした試験

ボクロスポリン群では，用量依存的な平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧の上昇が経時的に認められ，すべての用量かつほとんどの時点で，プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.3.1.10.1 参照）。これは，CNI から予測され，PsU 集団で高頻度に認められる高血圧（TEAE）の有害事象プロファイル（2.7.4.2.2.1 参照）とも一貫していた。しかし，ベースラインからの平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧の上昇の程度は，臨床上の重要性においてばらつきがみられ，平均収縮期血圧又は平均拡張期血圧が 5 mmHg を超える傾向が認められたのは，ボクロスポリンの最高用量 0.6 mg/kg BID を投与された被験者のみであった。これらの結果は，LN 統合集団と一貫している。

平均収縮期血圧は，16 週時の 0.6 mg/kg BID 群（131.1 ± 21.28 mmHg）を除き，治験薬投与期間を通じて各投与群で 130 mmHg 未満で推移し，拡張期血圧は，各投与群のすべての時点で 85 mmHg 未満で推移した。ボクロスポリン投与終了後，0.2，0.3，及び 0.4 mg/kg BID 群では，拡張期血圧値はフォローアップ時点までにベースライン値に戻ったが，0.6 mg/kg BID では，ベースラインからの上昇は軽減したものの，プラセボ群との差は認められた。

ボクロスポリン群で，収縮期血圧がベースラインから 20 mmHg 以上上昇かつ絶対値が 140 mmHg 以上の基準を満たした被験者の割合は，時点及び用量により約 5%～23%であった（表 2.7.4.4.1-5 参照）。同様に，ボクロスポリン群で，拡張期血圧がベースラインから 10 mmHg 以上上昇かつ絶対値が 90 mmHg 以上の被験者の割合は，時点及び用量により約 4%～26%であった。このような収縮期又は拡張期血圧の変化の OR は，ボクロスポリンの用量増加に伴って増加する傾向がみられ，0.4 又は 0.6 mg/kg BID で投与した被験者でのみ，名目上統計学的に有意であった。

LN 統合集団と同様に，尋常性乾癬又はぶどう膜炎を有する被験者での心拍数，体温，又は体重の推移で意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T50VS.3.1.10.1 参照）。

表 2.7.4.4.1-5　　ベースラインからの経時的な血圧上昇（PsU 安全性解析対象集団）

Week	Statistic	Placebo (N=392)	0.2 mg/kg BID (N=274)	0.3 mg/kg BID (N=348)	0.4 mg/kg BID (N=844)	0.6 mg/kg BID (N=156)
Systolic BP ≥140 mmHg AND Increase of ≥20 mmHg						
Week 4	n / N (%)	16 / 314 (5.1)	21 / 270 (7.8)	15 / 206 (7.3)	67 / 753 (8.9)	27 / 152 (17.8)
	OR vs Placebo (95% CI)		1.2 (0.6, 2.3)	1.8 (0.9, 3.8)	1.8 (1.0, 3.2)	2.3 (1.2, 4.7)
	p-value		0.6655	0.1098	0.0348	0.0181
Week 12	n / N (%)	11 / 260 (4.2)	12 / 210 (5.7)	20 / 323 (6.2)	56 / 659 (8.5)	16 / 112 (14.3)
	OR vs Placebo (95% CI)		1.3 (0.5, 2.9)	1.5 (0.7, 3.3)	2.0 (1.1, 3.9)	2.9 (1.2, 7.1)
	p-value		0.6025	0.2555	0.0317	0.0156
Week 24	n / N (%)	2 / 38 (5.3)	11 / 163 (6.7)	22 / 267 (8.2)	53 / 520 (10.2)	13 / 57 (22.8)
	OR vs Placebo (95% CI)		1.6 (0.4, 6.5)	3.1 (0.7, 13.6)	3.2 (0.8, 12.7)	3.8 (0.9, 15.8)
	p-value		0.5455	0.1317	0.1002	0.0683
Week 52	n / N (%)	0 / 10 (0.0)	2 / 31 (6.5)	15 / 148 (10.1)	15 / 179 (8.4)	2 / 15 (13.3)
	OR vs Placebo (95% CI)		1.4 (<0.1, 31.0)	4.5 (0.2, 98.0)	3.2 (0.2, 62.6)	2.9 (0.1, 67.3)
	p-value		0.8291	0.3438	0.4500	0.5084
Diastolic BP ≥90 mmHg AND Increase of ≥10 mmHg						
Week 4	n / N (%)	19 / 314 (6.1)	29 / 270 (10.7)	12 / 206 (5.8)	97 / 753 (12.9)	34 / 152 (22.4)
	OR vs Placebo (95% CI)		1.3 (0.7, 2.5)	1.3 (0.6, 2.6)	2.3 (1.4, 3.9)	2.5 (1.3, 4.7)
	p-value		0.3598	0.5562	0.0012	0.0060
Week 12	n / N (%)	9 / 260 (3.5)	20 / 210 (9.5)	13 / 323 (4.0)	80 / 659 (12.1)	26 / 112 (23.2)
	OR vs Placebo (95% CI)		2.1 (0.9, 4.7)	1.5 (0.6, 3.5)	3.8 (1.9, 7.7)	4.4 (1.9, 10.0)
	p-value		0.0706	0.3788	0.0001	0.0005
Week 24	n / N (%)	5 / 38 (13.2)	16 / 163 (9.8)	16 / 267 (6.0)	66 / 520 (12.7)	15 / 57 (26.3)
	OR vs Placebo (95% CI)		1.1 (0.4, 3.0)	1.4 (0.4, 4.3)	2.3 (0.8, 6.3)	2.2 (0.7, 6.5)
	p-value		0.9177	0.6030	0.1113	0.1613
Week 52	n / N (%)	1 / 10 (10.0)	2 / 31 (6.5)	17 / 148 (11.5)	24 / 179 (13.4)	3 / 15 (20.0)
	OR vs Placebo (95% CI)		0.4 (<0.1, 3.9)	1.1 (0.1, 9.6)	1.3 (0.2, 9.5)	1.4 (0.2, 12.2)
	p-value		0.4482	0.9158	0.8287	0.7800

BP = blood pressure
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T50VS.3.1.10.2＞

2.7.4.4.2 ECG

健康被験者での単回投与（ISA03-11 試験）及び反復投与（ISA05-03 試験）のボクロスポリンレジメンが QT/QTc 間隔及びその他の ECG パラメータに及ぼす影響を 2.7.2.2.4 及び 2.7.2.3.13.1 に要約した。これらの試験は，ICH E14 ガイダンス「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に従ってデザインされており，主に LN に対する治療用量を上回る用量（0.5～4.5 mg/kg 単回投与及び 0.3～1.5 mg/kg 反復投与 6 日間，表 2.7.4.1.1-1 参照）が含まれていた。ISA03-11 試験では，0.5 mg/kg の単回投与後，QTcF 間隔のプラセボ群との最大差の平均値は 6.4 msec（95% CI の上限 11.6 msec）であった。ISA05-03 試験では，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン群の 1.5 mg/kg BID（治療用量を上回る用量）の反復投与後及び 0.3 又は 0.5 mg/kg BID（治療用量に近い用量）の反復投与後のいずれでも QTcF 間隔を延長しなかった。以上より，健康被験者を対象としたこれらの試験結果より，ボクロスポリンは，LN に対する予定治療用量である 23.7 mg BID（約 0.3～0.4 mg/kg BID に相当）で QTc を顕著に延長させないことが支持される。

AURA-LV 試験では，QT 延長の TEAE が，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群 1 例及び 39.5 mg BID 群 1 例で認められた。LN 患者を対象とした AURA-LV 試験で得られた ECG データの詳細かつ独立した解析では，ECG に関連する安全性上の懸念を示すエビデンスは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，16. APPENDICES 参照）。心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，及び QTcF 間隔の平均値は visit を通して一定であり，投与群間で名目上わずかな差が認められた。また，ベースラインからの QTcF の変化量（プラセボ群で補正）の回帰分析では，最小の負の傾きを示し，傾き 0 と統計学的に有意な差は認められなかった。AURA-LV 試験から得られたこれらの結論に基づき，その後の AURORA 1 試験では，ECG モニタリング（12 誘導）の要件を軽減することが可能であると判断された（事前に規定した基準を満たした被験者を除き，頻度を減らし，3 回読影又は中央モニタリングを行わない）。

AURORA 1 試験の ECG 結果は，AURA-LV 試験と同様であった。ECG パラメータに，ベースラインからの臨床的に意味のある変化又は投与群間差は認められなかった。500 msec を超える QTcF を記録した被験者はいなかった。QT 延長の TEAE が 1 例 2 件発現し（ベースラインから 92 msec 及び 53 msec 延長），2 回目の事象発現後にボクロスポリン投与を中止した。22 日前に治験薬の投与を中止した別の被験者で QTcF 延長（ベースラインから 76 msec 延長）が認められたが，TEAE として記録されなかった。AURORA 1 試験の CSR（資料番号 5.3.5.1-02，12.10.2 参照）に記載されているように，いずれの被験者も無症候性であり，本試験ではフォローアップを継続した。AURORA 1 試験の ECG での間隔の変化についての独立したレビューを実施し，心室再分極遅延の意味のある徴候はないと結論付けた（資料番号 5.3.5.1-02，QTcF Evaluation report 参照）。

AURORA 2 試験の被験者（0～36 ヵ月）では，治験薬投与 2 年目にプラセボ群の 2 例で心電図 QT 延長の有害事象が発現した。2 例とも治験責任医師により軽度と判断された。プラセボ群の 3 例目の被験者は，18 ヵ月目に QT 間隔延長により ECG の臨床的に重要な異常が認められたと判断されたが，有害事象として記録されず，その後の ECG は正常であった（資料番号 5.3.5.1-03，Listing 16.2.8.7 参照）。AURORA 2 試験では，ボクロスポリン群では QT 延長の有害事象は

報告されず，18 ヵ月目の洞性徐脈の 1 例を除き，臨床的に重要な異常も認められなかった。24 ヵ月目の同様の結果も，臨床的に重要ではないと判断された。ECG パラメータの要約及びベースラインからの変化量を CSR に示す（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.6.1 参照）。

PsU 統合集団又は第 I 相試験の ECG パラメータの記述的要約分析は，試験方法が異なるため実施しなかった。結果は，個々の試験の CSR で報告する。非臨床試験，第 I 相試験（2008 年以前に実施），乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験，並びに腎移植患者を対象とした後期第 II 相試験から得られた ECG データを統合し，独立したレビューを実施した結果，不整脈のリスクは低いと結論付けられた（資料番号 5.3.5.3-03 参照）。

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。ボクロスポリン群が，治療用量で心室再分極異常を引き起こすなど，何らかの関連する安全性リスクをもたらすことは予測されていない。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

LN 統合集団で発現した TEAE を，人種，ベースラインの eGFR，及びベースラインの UPCR の内因性要因別に示した。PsU 統合集団で発現した TEAE では，人種別のみ示す。また，本項では，特別な集団（腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者）を対象に実施した 2 つの第 I 相試験から得られた安全性の結果も考察した。

2.7.4.5.1.1　人種別の有害事象

(1)　LN を対象とした試験

LN 統合安全性解析対象集団では，白人 201 例（37.7%），アジア人（インド亜大陸）40 例（7.5%），アジア人（その他）157 例（29.5%），黒人 53 例（9.9%），その他の人種（黒人混合以外の混合人種を含む）82 例（15.4%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T10DS.1.1.25.1 参照）。

人種別の部分集団解析では，TEAE の重みづけ発現割合は，プラセボ群で 76.7%～100.0%であったのに対しボクロスポリン群では 84.6%～100.0%であった。両群で最も低い発現割合は白人の部分集団，最も高い発現割合はアジア人（インド亜大陸）の部分集団で認められた（表 2.7.4.5.1-1 参照）。白人又は黒人の 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高かったが（白人：ボクロスポリン群 84.6%，プラセボ群 76.7%，以下同順，黒人：100.0%，92.5%），アジア人（インド亜大陸），アジア人（その他），及びその他の人種の部分集団では投与群間で同程度であった。

重篤な TEAE の発現割合は，アジア人（インド亜大陸），アジア人（その他）及びその他の人種の部分集団では，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で高かったが，白人及び黒人の部分集団では逆に，ボクロスポリン群と比較してプラセボ群で高かった。AURA-LV 試験では，無作為化時に地域による不均衡が認められ，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群には比較的多くの低 GDP アジア諸国の被験者が登録されたことに留意することが重要である。また，事後解析から，この部分集団での重篤な TEAE（死亡を含む）の発現割合にバイアスが生じたことが

示唆されている。LN 統合集団でのアジア人（インド亜大陸）の部分集団の被験者は，すべて AURA-LV 試験の低 GDP 部分集団の被験者であり，詳細は AURA-LV 試験の CSR で考察した（資料番号 5.3.5.1-01，12.2.3.4 参照）。

表 2.7.4.5.1-1　人種別 TEAE 及び重篤な TEAE 発現割合の概要（LN 統合安全性解析対象集団）

Subgroup Parameter	Placebo n (%) E [w%]	23.7 mg BID n (%) E [w%]
White		
N	103	98
Any TEAE	79 (76.7) 357 [76.7]	83 (84.7) 409 [84.6]
Any Serious TEAE	22 (21.4) 27 [21.8]	18 (18.4) 28 [17.5]
Asian: Indian Subcontinent		
N	18	22
Any TEAE	18 (100.0) 106 [100.0]	22 (100.0) 231 [100.0]
Any Serious TEAE	2 (11.1) 3 [11.1]	9 (40.9) 15 [40.9]
Asian: Other		
N	74	83
Any TEAE	71 (95.9) 367 [95.8]	79 (95.2) 539 [95.3]
Any Serious TEAE	13 (17.6) 22 [16.6]	22 (26.5) 37 [25.6]
Black (incl. mixed Black)		
N	24	29
Any TEAE	22 (91.7) 113 [92.5]	29 (100.0) 214 [100.0]
Any Serious TEAE	8 (33.3) 10 [32.9]	7 (24.1) 12 [26.4]
Other (incl. mixed)		
N	47	35
Any TEAE	42 (89.4) 254 [89.3]	31 (88.6) 269 [88.5]
Any Serious TEAE	5 (10.6) 11 [10.6]	5 (14.3) 7 [14.4]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.25.2.1.1，T40AE.1.1.25.4.1.1＞

人種別のすべての部分集団では，「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」が，一貫して最も高頻度に発現した SOC で認められた TEAE であり（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.25.2.1.1 参照），全体の解析結果と同様に，発現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。これらの SOC で認められた TEAE の種類も，すべての部分集団で概ね

同様であった。なお，発現割合のパターンから，個々の感染症の相対頻度には若干のばらつきがあることが示唆され，これは特定の感染症のリスクの地域差に関連している可能性がある。白人及び黒人の被験者では，尿路感染及びインフルエンザがよく認められたが，アジア人及びその他の部分集団では，肺炎，胃腸炎，及びヘルペス関連感染症がよく認められる傾向があった。上気道感染は，すべての部分集団で高頻度に発現した。

全体として，多くの部分集団では「臨床検査」（主に GFR 減少で構成される）が高頻度で発現したが，アジア人（インド亜大陸）の部分集団では，「臨床検査」よりも「代謝および栄養障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が高頻度で発現した。

GFR 減少は，白人（ボクロスポリン群 28.4%，プラセボ群 11.2%，以下同順），アジア人（インド亜大陸）（50.0%，27.8%），及び黒人（34.4%，4.5%）で最も高頻度で発現した PT 別 TEAE であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.25.2.1.1 参照）。一方，アジア人（その他）（20.8%，8.4%）又はその他の人種（11.2%，4.3%）での GFR 減少の発現割合は低く，全体的に最も高頻度で認められた TEAE ではなかった。代わりに，アジア人（その他）の部分集団では，上気道感染（34.6%，29.1%）及び下痢（24.5%，12.5%）が高頻度で認められ，GFR 減少よりも多くの被験者で発現した。その他の部分集団では，下痢（28.6%，23.5%），尿路感染（25.7%，10.7%），ウイルス性上気道感染（20.1%，8.5%），及び帯状疱疹（20.0%，2.1%）が高頻度で認められた。

GFR 減少の発現割合は，人種別の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高かった。しかし，本事象の EAIR が，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で高かった部分集団は，白人［24.5 件/100 人・年（95% CI：7.9，41.1）］，アジア人（その他）［19.0 件/100 人・年（95% CI：3.5，34.4）］，黒人［49.5 件/100 人・年（95% CI：12.5，86.6）］のみであった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.25.2.1.2 参照）。

高血圧は，人種別のすべての部分集団で高頻度に認められ，プラセボと比較してボクロスポリン群で一貫して発現割合が高かった［白人：ボクロスポリン群 16.4%，プラセボ群 6.8%，以下同順，アジア人（インド亜大陸）：13.6%，5.6%，アジア人（その他）：22.7%，12.1%，黒人：21.4%，7.5%，その他：22.6%，8.6%］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.25.2.1.1 参照）。

アジア人（インド亜大陸）の部分集団では，他の部分集団よりも全般的に健康状態が不良なグループであることを示唆する，併発/併存する TEAE の発現割合が高く，これらの有害事象の多くはボクロスポリン群でより高頻度に発現した［悪心（ボクロスポリン群 40.9%，プラセボ群 16.7%，以下同順），嘔吐（40.9%，44.4%），低カリウム血症（36.4%，38.9%），貧血（36.4%，22.2%），咳嗽（31.8%，11.1%），下痢（27.3%，22.2%），食欲減退（22.7%，5.6%），発熱（22.7%，0.0%），及び肺炎（18.2%，0.0%）］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.25.2.1.1 参照）。これは，試験の無作為化時の地域的不均衡の結果，ボクロスポリン 23.7 mg BID 群ではベースラインの LN/SLE の症状がより重度の被験者が多かったという AURA-LV 試験の事後解析と矛盾しない。

人種別に部分集団解析の結果，肺炎を除き，各投与群の部分集団での重篤な TEAE の発現は概ね 1 又は 2 件のみであった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.25.4.1.1 参照）。本事象の

発現割合は，2 つのアジア人部分集団では，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で高かった。これらの事象のほとんどは低 GDP 国の被験者で発現し，AURA-LV 試験の安全性の事後解析の一環として詳細に検討した。AURA-LV 試験の CSR（資料番号 5.3.5.1-01，12.3.3 参照）で詳述したように，本試験時の投与群への割付けよりも，地域及びベースライン時の疾患特性が重篤な TEAE（肺炎を含む）の発現割合に大きな影響を及ぼすことと結論付けられた。

(2)　尋常性乾癬及びぶどう膜炎を対象とした試験

PsU 集団の TEAE 及び重篤な TEAE の部分集団解析では，人種別に，白人 1283 例（76.6%），アジア人 269 例（16.1%），黒人 78 例（4.7%）を対象とした（資料番号 5.3.5.3-01，Table T10DS.3.1.25.1 参照）。PsU 集団では，LN 集団（2.7.4.5.1.1(1)参照）と比較して白人の割合が高く，アジア人の割合が低かった。

白人（ボクロスポリン群 1165 例，プラセボ群 307 例，以下同順）での TEAE 及び重篤な TEAE のパターンは，PsU 集団全体で観察されたパターン（2.7.4.2.2 参照）と類似していた。しかしながら，アジア人（231 例，43 例）では SOC ごとに多く発現した TEAE のパターンが異なっていた。アジア人では，「眼障害」が最も多く発現した SOC で認められた TEAE であり，「感染症および寄生虫症」（PsU 集団全体で最もよくみられる SOC で認められた TEAE）ははるかに少なかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.25.2.1.1 参照）。「眼障害」の重みづけ発現割合は，白人（15.9%，16.8%）と比較してアジア人（42.1%，55%）で高かったが，両群の部分集団での全体の発現割合は，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で低かった。ぶどう膜炎を有する被験者が含まれていないボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群では，「眼障害」が認められなかったため，アジア人で「眼障害」が多く認められたのは，眼疾患を有する被験者の診断又は管理の違いに関連している可能性がある。

「臨床検査」の SOC に分類された TEAE の重みづけ発現割合も，白人（14.4%，7.8%）と比較してアジア人（39.3%，31.8%）で高かった。これらの事象は，両群の部分集団において，プラセボ群と比較してボクロスポリン群でより多く発現した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.25.2.1.1 参照）。アジア人部分集団で最も重みづけ発現割合が高かった PT 別 TEAE は GFR 減少（28.0%，16.3%）であり，この事象は白人及び黒人，並びに PsU 集団全体でも高頻度に発現した（2.7.4.2.1.1 参照）。

白人と比較し，アジア人では「感染症および寄生虫症」の重みづけ発現割合がはるかに低く，群間差は小さかった（アジア人：18.1%，14.3%，白人： 37.8%，25.4%）。「胃腸障害」及び「神経系障害」の発現割合は，白人及びアジア人で同程度であると考えられた。黒人の部分集団は例数が少なく，比較が困難であったが，比較的よくみられる SOC 別 TEAE のパターンはアジア人と概ね同様であった。

集団全体で高頻度に発現した PT 別 TEAE を検討した結果，人種別部分集団間で，GFR 減少及び高血圧の EAIR に若干の差があることが示されている（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.25.2.1.2 参照）。GFR 減少について，ボクロスポリン群での曝露期間で調整後の発現割合は，白人が 5.3 件/100 人・年であったのに対してアジア人は 65.7 件/100 人・年であり，プラセボ群と比較して増加した［白人：4.2 件（95% CI：1.5，6.9），アジア人：28.9 件（95% CI：−4.7，62.4）］。黒人での GFR 減少の曝露期間で調整後の発現割合は 7.6 件/100 人・年で

あったが，この部分集団ではプラセボ群との差は認められなかった。ボクロスポリン群での曝露期間で調整後の高血圧の発現割合は，白人が 20.4 件/100 人・年，アジア人が 25.6 件/100 人・年，黒人が 44.1 件/100 人・年であった。プラセボ群と比較しての増加は，白人 8.0 件（95% CI：−0.0，16.0）に対し，アジア人 20.3 件（95% CI：6.2，34.5）及び黒人 36.9 件（95% CI：6.1，67.7）であった。

ボクロスポリン群の白人において，最も多く発現した重篤な SOC 別 TEAE は「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」であった（重みづけ発現割合はそれぞれ，ボクロスポリン群で各 0.7%，プラセボ群で 0.2%及び 0.0%）。一方，ボクロスポリン群のアジア人での重篤な「感染症および寄生虫症」の重みづけ発現割合は 0.4%であり，よくみられた重篤な TEAE の重みづけ発現割合は，「臨床検査」（1.7%），「神経系障害」（1.3%），「胃腸障害」（1.3%）であった。重篤な TEAE はアジア人で発現せず，黒人では 2 例（ボクロスポリン群 1 例，プラセボ群 1 例）のみに発現した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.25.4.1.1 参照）。

2.7.4.5.1.2　ベースラインの eGFR 別有害事象

(1)　LN を対象とした試験

LN 統合集団のベースライン時 eGFR は，60 mL/min/1.73 m^2 未満が 82 例（15.4%），60 mL/min/1.73 m^2 以上及び 90 mL/min/1.73 m^2 未満が 158 例（29.6%），90 mL/min/1.73 m^2 以上が 293 例（55.0%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T20BC.1.1.10.1 参照）。

TEAE の発現割合は，ベースラインの eGFR が高値であった部分集団（60 mL/min/1.73 m^2 以上及び 90 mL/min/1.73 m^2 未満，90 mL/min/1.73 m^2 以上）では投与群間で同程度であったが，ベースラインの eGFR が最も低い（悪化している）部分集団（60 mL/min/1.73 m^2 未満）では，プラセボ群（87.3%）と比較してボクロスポリン群（97.5%）で高かった（表 2.7.4.5.1-2 参照）。重篤な TEAE の発現割合は，ベースラインの eGFR が最も低い部分集団で最も高く，ベースラインの eGFR が最も高い部分集団で最も低かった。これは，ベースラインの疾患の重症度が高くなるにつれて，重篤な TEAE の発現割合が増加することを反映しており，ベースラインの eGFR が最も低い部分集団（ボクロスポリン群 38.2%，プラセボ群 28.8%）を除き，投与群間で発現割合は同程度であった。

表 2.7.4.5.1-2　　ベースラインの eGFR 別 TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合の概要（LN 統合安全性解析対象集団）

Subgroup Parameter	Placebo n (%) E [w%]	23.7 mg BID n (%) E [w%]
<60 mL/min/1.73 m^2		
N	41	41
Any TEAE	36 (87.8) 165 [87.3]	40 (97.6) 221 [97.5]
Any Serious TEAE	12 (29.3) 18 [28.8]	16 (39.0) 29 [38.2]
≥60 and <90 mL/min/1.73 m^2		
N	75	83
Any TEAE	64 (85.3) 324 [85.4]	74 (89.2) 471 [89.2]
Any Serious TEAE	18 (24.0) 27 [24.1]	19 (22.9) 30 [22.9]
≥90 mL/min/1.73 m^2		
N	150	143
Any TEAE	132 (88.0) 708 [88.0]	130 (90.9) 970 [90.9]
Any Serious TEAE	20 (13.3) 28 [13.3]	26 (18.2) 40 [18.2]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.50.2.1.1，T40AE.1.1.50.4.1.1＞

eGFR の部分集団では同様の SOC 別 TEAE が発現しており，「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」の発現割合が一貫して最も高かったが，PT 別 TEAE の発現割合では若干の差が認められた。ボクロスポリン群での TEAE の発現割合を検討すると，ベースラインの eGFR が最も低い部分集団では，ベースラインの eGFR が高い部分集団と比較して貧血の発現割合が高く，ベースラインの eGFR が最も高い部分集団では，ベースラインの eGFR が最も低い部分集団と比較して高血圧の発現割合が高かった。また，ベースラインの eGFR 値が最も低い部分集団では GFR 減少の発現割合が最も高かったが，本部分集団では，わずかな変化量であっても臨床的により意味があるため，このことは予測されることであった。さらに，治験実施計画書に規定された，eGFR の変化を管理するためのアルゴリズムは変化率に基づいており，これは，ベースラインの eGFR が低い被験者では変化の絶対値が小さくなることに相当すると考えられる。各 eGFR 部分集団における TEAE の詳細を以下に示す。

ベースラインの eGFR が最も低い（60 mL/min/1.73 m^2 未満）部分集団において，最も高頻度で認められた SOC 別 TEAE は「感染症および寄生虫症」であり，投与群間の発現割合は同程度であった（ボクロスポリン群 49.6%，プラセボ群 51.0%，以下同順）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.50.2.1.1 参照）。その他の高頻度で認められた SOC 別 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高かった［「胃腸障害」（43.9%，29.2%），「臨床検査」（41.4%，33.6%），「血液およびリンパ系障害」（39.2%，19.8%）］。最も高頻度で認められた PT 別 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高かったが，高血圧は投与群間で同程度であった［GFR 減少（ボクロスポリン群 39.2%，プラセボ群 24.1%，以下同順），貧血（27.0%，9.9%），下痢（21.9%，9.9%），咳嗽（17.3%，2.4%），高血圧

（14.7%，12.3%），頭痛（10.1%，2.4%），腎機能障害（10.1%，2.4%）］。なお，咳嗽の EAIR のみ，投与群間で有意に異なった［ボクロスポリン群で 21.7 件以上多かった（95% CI：2.5，40.8）］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.50.2.1.2 参照）。

eGFR の部分集団のうち，60 mL/min/1.73 m^2 以上及び 90 mL/min/1.73 m^2 未満の部分集団で最も高頻度に発現した SOC 別 TEAE のパターンは，eGFR が最も低い部分集団でのパターンと類似していた。SOC 別 TEAE の発現割合（ボクロスポリン群，プラセボ群）は，「感染症および寄生虫症」（65.0%，58.7%），「胃腸障害」（44.5%，30.7%），「臨床検査」（41.0%，21.3%）であった。しかし，この部分集団では「血液およびリンパ系障害」（主に貧血）の発現割合が低かった。最も高頻度で発現した PT 別 TEAE の発現割合（ボクロスポリン群，プラセボ群）は，GFR 減少（32.5%，12.0%），下痢（19.3%，10.7%），上気道感染（16.8%，10.7%），高血圧（16.8%，8.0%），頭痛（12.0%，1.3%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.50.2.1.1 参照）。高血圧の重みづけ発現割合は，ボクロスポリン群でプラセボ群の約 2 倍であったが，この TEAE の EAIR に有意差はなく，ボクロスポリン群は 20.8 件/100 人・年，プラセボ群は 9.6 件/100 人・年であり，差は 11.0 件（95% CI：−2.4，24.4）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.50.2.1.2 参照）。GFR 減少の EAIR［ボクロスポリン群で 29.1 件/100 人・年多かった（95% CI：9.8，48.4）］と頭痛の EAIR［ボクロスポリン群で 12.4 件/100 人・年多かった（95% CI：3.2，21.6）］に有意差が認められた。

他の部分集団と同様に，eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上の部分集団で最も高頻度で発現した SOC 別 TEAE の発現割合（ボクロスポリン群，プラセボ群）は，「感染症および寄生虫症」（64.3%，54.0%）及び「胃腸障害」（46.2%，39.3%）であった。しかし，この部分集団では高血圧の発現割合が最も高く，最も高頻度で発現した TEAE であった（ボクロスポリン群 21.7%，プラセボ群 8.0%）。その他の高頻度で発現した TEAE（ボクロスポリン群，プラセボ群）は，GFR 減少（18.9%，4.0%），頭痛（18.2%，13.3%），下痢（17.5%，15.3%），上気道感染（16.8%，19.3%），悪心（11.9%，8.0%），咳嗽（11.9%，2.0%），脱毛症（10.5%，4.7%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.50.2.1.1 参照）。曝露期間で調整後，ボクロスポリン群で有意に発現割合が高かった TEAE は，GFR 減少［ボクロスポリン群で 20.6 件/100 人・年多かった（95% CI：10.6，30.5）］，咳嗽［ボクロスポリン群で 12.5 件/100 人・年多かった（95% CI：5.1，19.9）］，高血圧［ボクロスポリン群で 19.8 件/100 人・年多かった（95% CI：8.3，31.2）］であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.50.2.1.2 参照）。

重篤な TEAE は，ベースラインの eGFR が最も低い部分集団で最も高頻度に発現した（ボクロスポリン群 38.2%，プラセボ群 28.8%）が，ベースラインの eGFR が低い場合，ベースラインの LN 疾患がより重度であることを考慮すると，珍しいことではない（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.50.4.1.1 参照）。この部分集団における最も重篤な TEAE は基礎疾患と一致しており，ボクロスポリン群で高頻度に発現した重篤な TEAE（ボクロスポリン群，プラセボ群）は，貧血（3 例，0 例），AKI（2 例，0 例），胃腸炎（2 例，0 例），肺塞栓症（2 例，0 例）であった。しかし，CNI に関連する可能性のある重要で重篤な TEAE は，高血圧クリーゼ（2 例），高血圧（1 例），GFR 減少（1 例）などが eGFR が低い部分集団のプラセボ群にのみ発現したことから，eGFR が低い部分集団で発現した重篤な TEAE の多くは，疾患に関連してい

たことが示唆される。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上及び 90 mL/min/1.73 m^2 未満及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上の部分集団での重篤な TEAE の全体の発現割合及び個々の発現割合は，ボクロスポリン群及びプラセボ群で同程度であった。ただし，高血圧（60 mL/min/1.73 m^2 以下及び 90 mL/min/1.73 m^2 未満：3 例及び 0 例，90 mL/min/1.73 m^2 以上：2 例及び 0 例）及び中程度の eGFR の部分集団のみでの AKI（60 mL/min/1.73 m^2 以上及び 90 mL/min/1.73 m^2 未満：3 例及び 0 例）は該当しなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.50.4.1.1 参照）。

2.7.4.5.1.3　ベースラインの UPCR 別の有害事象

(1)　LN を対象とした試験

LN 統合集団において，ベースラインの UPCR が 2 mg/mg 未満であった被験者は 101 例（18.9%）であり，それ以外の 432 例（81.1%）は，ベースラインの UPCR が 2 mg/mg 以上であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T10DS.1.1.55.1 参照）。

いずれかの TEAE が発現した被験者の割合は 86.9%～92.2%であり，投与群と UPCR の部分集団の間に明確な差は認められなかった（表 2.7.4.5.1-3 参照）。重篤な TEAE の発現割合は，ベースラインの UPCR が 2 mg/mg 未満の被験者では，プラセボ群（15.6%）と比較してボクロスポリン群（24.4%）で発現割合が高かったが，UPCR が 2 mg/mg 以上の被験者では，投与群間で発現割合は同程度であった（ボクロスポリン群 22.5%，プラセボ群 19.4%）。

表 2.7.4.5.1-3　ベースラインの UPCR 値別 TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合の概要（LN 統合安全性解析対象集団）

Subgroup Parameter	Placebo n (%) E [w%]	23.7 mg BID n (%) E [w%]
<2 mg/mg		
N	51	50
Any TEAE	45 (88.2) 248 [87.8]	44 (88.0) 331 [88.3]
Any Serious TEAE	8 (15.7) 10 [15.6]	12 (24.0) 27 [24.4]
≥2 mg/mg		
N	215	217
Any TEAE	187 (87.0) 949 [86.9]	200 (92.2) 1331 [92.2]
Any Serious TEAE	42 (19.5) 63 [19.4]	49 (22.6) 72 [22.5]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.55.2.1.1，T40AE.1.1.55.4.1.1＞

全体として，ベースラインの UPCR の部分集団間の TEAE プロファイルは類似しており，「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」は，一貫して両部分集団で最も多く発現した SOC 別 TEAE であった。GFR 減少の発現割合は，ベースラインの UPCR が低い部分集団（2 mg/mg 未満：18.3%）と比較してベースラインの UPCR が高い部分集団（2 mg/mg 以上：28.0%）で高

かったが，高血圧の発現割合は低かった（2 mg/mg 以上：18.0%，2 mg/mg 未満：23.9%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.55.2.1.1 参照）。ベースラインの UPCR 別 TEAE の発現割合に関する詳細を以下に示す。

ベースラインの UPCR が 2 mg/mg 未満の被験者で最も多く発現した SOC 別 TEAE（ボクロスポリン群，プラセボ群）は，「感染症および寄生虫症」（70.8%，57.0%），「胃腸障害」（41.8%，27.4%），「皮膚および皮下組織障害」（39.4%，18.6%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（34.3%，19.4%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.55.2.1.1 参照）であった。最も高頻度で発現した PT 別 TEAE は（ボクロスポリン群，プラセボ群）は，高血圧（23.9%，3.8%），下痢（20.2%，13.9%），GFR 減少（18.3%，9.7%），上気道感染（15.0%，17.3%），末梢性浮腫（14.1%，3.8%），頭痛（13.6%，15.6%），悪心（12.7%，4.2%），貧血（12.2%，7.6%），上腹部痛（11.7%，0.0%），尿路感染（11.2%，11.8%）であった。EAIR の検討より，プラセボ群と比較してボクロスポリン群の発現割合が有意に高い事象は，高血圧［ボクロスポリン群で 27.7 件/100 人・年多かった（95% CI：8.8，46.6）］，上腹部痛［ボクロスポリン群で 13.9 件/100 人・年多かった（95% CI：2.7，25.0）］であった。（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.55.2.1.2 参照）。

ベースラインの UPCR が 2 mg/mg 以上の被験者で最も多く発現した SOC 別 TEAE（ボクロスポリン群，プラセボ群）は，「感染症および寄生虫症」（59.9%，54.3%），「胃腸障害」（46.1%，37.3%），「臨床検査」（37.7%，16.8%），「神経系障害」（28.1%，14.5%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.55.2.1.1 参照）。最も高頻度で発現した PT 別 TEAE（ボクロスポリン群，プラセボ群）は，GFR 減少（28.0%，9.3%），下痢（18.5%，13.1%），高血圧（18.0%，9.8%），上気道感染（15.7%，14.4%），頭痛（15.3%，6.6%），貧血（12.4%，5.6%），咳嗽（11.9%，2.8%）であった。曝露期間で調整後の発現割合がボクロスポリン群で高い TEAE は，GFR 減少［ボクロスポリン群で 28.1 件/100 人・年多かった（95% CI：17.1，39.2）］，高血圧［ボクロスポリン群で 11.9 件/100 人・年多かった（95% CI：2.9，20.9）］，頭痛［ボクロスポリン群で 11.3 件/100 人・年多かった（95% CI：3.5，19.2）］，咳嗽［ボクロスポリン群で 11.3 件/100 人・年多かった（95% CI：5.1，17.4）］，貧血［ボクロスポリン群で 8.2 件/100 人・年多かった（95% CI：1.5，15.0）］，消化不良［ボクロスポリン群で 5.5 件/100 人・年多かった（95% CI：0.7，10.2）］，腹痛［ボクロスポリン群で 5.9 件/100 人・年多かった（95% CI：1.6，10.3）］，食欲減退［ボクロスポリン群で 4.3 件/100 人・年多かった（95% CI：1.0，7.7）］であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.55.2.1.2 参照）。

いずれの UPCR の部分集団でも，重篤な TEAE を発現した被験者の約半数に「感染症および寄生虫症」が認められた。これらの SOC で認められた重篤な TEAE は，ベースラインの UPCR が低い部分集団（2 mg/mg 未満）では，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で多く発現した（ボクロスポリン群 16.0%，プラセボ群 8.0%，以下同順）が，ベースラインの UPCR が高い部分集団（2 mg/mg 以上）での発現割合は同程度であった（8.7%，10.7%）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.55.4.1.1 参照）。これらの重篤な TEAE は主に肺炎であった（2 mg/mg 未満：8.0%，2.1%，2 mg/mg 以上：3.2%，4.2%）。その他の重篤な TEAE は，ベースラインの UPCR が低い部分集団の 1～2 例のみで認められた。ベースラインの UPCR がより高い部分集団

では，重篤な胃腸炎はボクロスポリン群にのみ発現し（4 例，1.9%），重篤な AKI はボクロスポリン群 6 例（2.8%）及びプラセボ群 2 例（0.9%）に発現した。

2.7.4.5.1.4　薬物ー疾患相互作用

(1)　腎機能障害

ISA07-08 試験は，単回又は反復投与後の軽度，中等度，又は重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスに基づく）患者を対象に，ボクロスポリン及び選択された代謝物の薬物動態及び薬力学的プロファイルを検討するために実施した（表 2.7.4.1.1-1，2.7.2.2.2.1 参照）。有害事象，バイタルサイン，ECG，及び臨床検査パラメータを含む安全性パラメータも検討した。

試験データから，単回又は反復投与後のボクロスポリン曝露量に対して，軽度から中等度の腎機能障害は影響を及ぼさず，重度の腎機能障害では，総曝露量が約 1.5 倍に増加する可能性が示された。ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回及び反復投与は，腎機能障害を有する被験者及び正常腎機能被験者のいずれでも忍容性は良好であった。

ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回及び反復投与による忍容性は，正常腎機能被験者，軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者で良好であり，重度の腎機能障害を有する患者においても単回投与後の忍容性は良好であった。試験期間中，死亡及び重篤な有害事象は認められず，中等度の腎機能障害を有する 1 例のみが，高血圧により治験薬の投与を中止した。すべての投与群の被験者に発現した有害事象のほとんどは軽度と評価された。有害事象の発現割合は，正常腎機能被験者群で 62.5%，軽度の腎機能障害を有する被験者群で 87.5%，中等度の腎機能障害を有する被験者群で 50.0%，重度の腎機能障害を有する被験者群で 44.4%であった（資料番号 5.3.3.3-02，Table 14.3.1.2 参照）。「胃腸障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「感染症および寄生虫症」，「傷害、中毒および処置合併症」，「代謝および栄養障害」，「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」，「血管障害」など，様々な有害事象が観察された。同一の有害事象を発現した被験者は 2 例以下であった。また，腎機能障害を有する被験者群と正常腎機能被験者群の間に明らかな差は認められなかった。ボクロスポリンは，バイタルサイン又は ECG 所見に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。一方，臨床検査値の異常はときに認められたが，本集団では予測されたものであった。

軽度から重度の腎機能障害を有する被験者（クレアチニンクリアランスに基づき定義）を対象とした ISA07-08 試験の結果，腎機能障害を有する被験者において，ボクロスポリンは安全でありかつ忍容性は高いことが予測される。しかし，重度の腎機能障害を有する被験者群では，ボクロスポリンの曝露量が約 1.5 倍に増加したことが本試験で示された。LN を有する被験者も腎疾患を有する集団であり，本開発プログラムの試験では，eGFR に基づいて腎機能をモニタリングした。eGFR の減少によって定義される腎機能の低下が認められた場合，治験実施計画書では，eGFR が 30%以上減少した場合は治験薬投与を一時的に中断，eGFR が 20%～30%減少した場合は減量が推奨された。eGFR の減少が認められた被験者のほとんどは，治験薬の一時的な中止及び/又は用量変更により完全に回復した。したがって，データ全体から，ボクロスポリンは腎機能障害を有する被験者において安全であることが示された。末期腎不全を有する被験者を

対象にボクロスポリンを投与した試験は実施していない。

(2) 肝機能障害

ボクロスポリンは主にチトクローム P450（CYP）3A4/5 を介して肝臓で代謝され，胆汁排泄される。したがって，単回又は反復投与後の肝機能障害患者を対象に，ボクロスポリン及びその代謝物の薬物動態及び薬力学的プロファイルを検討するために ISA07-09 試験を実施した（表 2.7.4.1.1-1，2.7.2.2.2.2 参照）。有害事象，バイタルサイン，ECG，及び臨床検査パラメータを含む安全性パラメータも検討した。

ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回及び反復投与による忍容性は，正常肝機能被験者及び軽度の肝機能障害を有する被験者で良好であり，中等度の肝機能障害を有する被験者における単回投与も同様であった。試験期間中，死亡及び重篤な有害事象は認められず，有害事象により中止した被験者もいなかった。全投与群で認められた有害事象の大部分は軽度で，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された。バイタルサイン，臨床検査所見及び ECG 所見で評価した安全性について，肝機能障害集団で予測される所見以外に，肝機能障害を有する被験者及び正常肝機能被験者との間で臨床的に問題となる差は認められなかった。

試験データから，軽度（Child-Pugh 分類 A）から中等度（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 0.4 mg/kg を投与した場合，単回投与後のボクロスポリンの曝露量は約 1.5～2 倍に増加したことが示されている。ボクロスポリンの単回及び反復投与による忍容性は，肝機能障害を有する被験者及び正常肝機能被験者での有害事象，バイタルサイン，ECG 所見，及び臨床検査所見に関して良好であった。なお，重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者に対するボクロスポリンの投与は評価していない。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地域別の有害事象

(1) LN を対象とした試験

LN 統合安全性解析対象集団では，179 例（33.6%）が北南米，163 例（30.6%）が欧州及び南アフリカ（西欧州，東欧州，及び南アフリカ），83 例（15.6%）が高 GDP アジア諸国（香港，日本，韓国，マレーシア），108 例（20.3%）が低 GDP アジア諸国（バングラデシュ，インド，フィリピン，スリランカ，タイ，ベトナム）の被験者であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T10DS.1.2.30.1 参照）。

地域別に解析すると，TEAE の重みづけ発現割合は，両群ともに欧州及び南アフリカが最も低く（ボクロスポリン群 82.9%，プラセボ群 74.5%，以下同順），低 GDP アジア諸国（96.9%，94%）及び高 GDP アジア諸国（95.2%，100.0%）が最も高かった（表 2.7.4.5.2-1 参照）。TEAE の発現割合は，北南米及び低 GDP アジア諸国では投与群間で同程度であり，高 GDP アジア諸国ではプラセボ群と比較してボクロスポリン群で低く，欧州及び南アフリカではプラセボ群と比較してボクロスポリン群で高かった。

重篤な TEAE の発現割合は，北南米では投与群間で同程度であり，欧州及び南アフリカではプラセボ群と比較してボクロスポリン群で低く，高 GDP 及び低 GDP のアジア諸国ではプラセ

ボ群と比較してボクロスポリン群で高かった。AURA-LV 試験では無作為化に地域的な不均衡が認められ，低 GDP アジア諸国の被験者がボクロスポリン 23.7 mg BID 群に登録された割合が高く，事後解析では，この群における重篤な TEAE（死亡を含む）の発現割合にバイアスが生じたことが示唆されている点に留意することが重要である。このトピックについて詳細は AURA-LV 試験の CSR で考察した（資料番号 5.3.5.1-01，12.2.3.4 参照）。

表 2.7.4.5.2-1　　地域別 TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合の概要（LN 統合安全性解析対象集団）

Subgroup Parameter	Placebo n (%) E [w%]	23.7 mg BID n (%) E [w%]
Americas		
N	93	86
Any TEAE	84 (90.3) 535 [90.8]	80 (93.0) 583 [93.3]
Any Serious TEAE	17 (18.3) 25 [18.6]	19 (22.1) 30 [21.9]
Europe + South Africa		
N	86	77
Any TEAE	64 (74.4) 229 [74.5]	64 (83.1) 323 [82.9]
Any Serious TEAE	19 (22.1) 24 [22.2]	11 (14.3) 17 [13.9]
Asia: High-GDP		
N	40	43
Any TEAE	40 (100.0) 184 [100.0]	41 (95.3) 282 [95.2]
Any Serious TEAE	4 (10.0) 5 [9.6]	9 (20.9) 16 [20.2]
Asia: Low-GDP		
N	47	61
Any TEAE	44 (93.6) 249 [94.0]	59 (96.7) 474 [96.9]
Any Serious TEAE	10 (21.3) 19 [19.9]	22 (36.1) 36 [35.8]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.30.2.1.1，T40AE.1.1.30.4.1.1＞

地域別部分集団間の TEAE プロファイルは一貫して類似しており，両部分集団で最も多く発現した SOC 別 TEAE は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合は，アジアの 2 地域で高く，北南米並びに欧州及び南アフリカで低いという地域差が認められた。また，重篤な「感染症および寄生虫症」の発現割合にも地域差が認められ，北南米並びに欧州及び南アフリカでは，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で発現割合は低く，アジアの 2 地域では，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で高かった。GFR 減少はすべての地域で高頻度に発現した TEAE であったが，必ずしも最も発現割合が高い TEAE とは限らなかった。高血圧もすべての地域で高頻度に発現した。地域別の TEAE 発現割合の詳細を以下に示す。

北南米地域では，最も多く発現した SOC 別 TEAE は，「感染症および寄生虫症」（ボクロス

ポリン群 69.6%，プラセボ群 61.2%，以下同順），「胃腸障害」（52.2%，46.4%），「神経系障害」（38.0%，26.7%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.30.2.1.1 参照）。最も多く報告のあった PT 別 TEAE は，頭痛（27.3%，11.5%），高血圧（24.0%，7.4%），GFR 減少（21.4%，6.5%），下痢（18.5%，20.0%），尿路感染（16.3%，13.7%）であった。北南米地域での EAIR をボクロスポリン群とプラセボ群で比較すると，以下の事象でボクロスポリン群が有意に高く，それぞれ上腹部痛［9.8 件/100 人・年高値（95% CI：1.2，18.4）］，頭痛［21.8 件/100 人・年高値（95% CI：4.4，39.2）］，GFR 減少［19.8 件/100 人・年高値（95% CI：5.3，34.3）］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［6.7 件/100 人・年高値（95% CI：0.8，12.7）］，高血圧［25.1 件/100 人・年高値（95% CI：8.6，41.5）］，咳嗽［9.9 件/100 人・年高値（95% CI：2.5，17.2）］であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.30.2.1.2 参照）。

欧州及び南アフリカの部分集団で，最も多く発現した SOC 別 TEAE は，「感染症および寄生虫症」（ボクロスポリン群 40.2%，プラセボ群 34.9%，以下同順），「臨床検査」（34.9%，19.0%），「胃腸障害」（25.6%，16.4%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.30.2.1.1 参照）。最も多く発現した PT 別 TEAE は，GFR 減少（31.0%，9.5%），高血圧（14.4%，6.9%），下痢（11.5%，3.7%），貧血（10.3%，7.2%）であった。「感染症および寄生虫症」の PT 別 TEAE の発現割合は低かったが（ボクロスポリン群で 10%未満），上気道感染，ウイルス性上気道感染，及び尿路感染が最も多く発現した。この地域の部分集団では，EAIR において投与群間で差を示したのは GFR 減少のみであった［ボクロスポリン群で 31.4 件/100 人・年多かった（95% CI：12.6，50.2）］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.30.2.1.2 参照）。

高 GDP アジア諸国で，最も多く発現した SOC 別 TEAE は，「感染症および寄生虫症」（ボクロスポリン群 72.9%，プラセボ群 69.5%，以下同順），「胃腸障害」（57.7%，33.4%），「皮膚および皮下組織障害」（39.5%，20.3%），「神経系障害」（27.8%，12.6%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.30.2.1.1 参照）。最も多く発現した PT 別 TEAE は，上気道感染（31.0%，32.9%），ウイルス性上気道感染（21.0%，19.8%），下痢（20.2%，10.7%），高血圧（14.5%，7.2%），肺炎（12.0%，0.0%），帯状疱疹（12.0%，2.9%），GFR 減少（12.0%，7.7%），悪心（11.3%，4.8%），脱毛症（11.3%，4.8%）であった。この地域の部分集団では，EAIR において投与群間で差を示したのは肺炎のみであった［ボクロスポリン群で 13.5 件/100 人・年多かった（95% CI：1.7，25.4）］（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.30.2.1.2 参照）。

低 GDP アジア諸国で，最も多く発現した SOC 別 TEAE は，「感染症および寄生虫症」（ボクロスポリン群 72.8%，プラセボ群 65.3%，以下同順），「胃腸障害」（51.2%，51.9%），「臨床検査」（43.8%，23.6%）であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.30.2.1.1 参照）。最も多く発現した PT 別 TEAE は，GFR 減少（37.7%，17.6%），上気道感染（29.0%，20.8%），貧血（25.0%，13.4%），高血圧（24.1%，14.4%），咳嗽（21.3%，6.5%），下痢（27.2%，19.0%），嘔吐（20.7%，22.2%），低カリウム血症（17.0%，24.1%），悪心（15.4%，10.6%），肺炎（11.4%，9.3%）であった。この地域の部分集団では，EAIR において投与群間で有意な差を示したのは，咳嗽［ボクロスポリン群で 24.7 件/100 人・年多かった

（95% CI：5.0，44.4）］及び GFR 減少［ボクロスポリン群で 43.9 件/100 人・年多かった（95% CI：12.6，75.2）］であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.30.2.1.2 参照）。

すべての地域で最も多く発現した重篤な SOC 別 TEAE は「感染症および寄生虫症」であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.30.4.1.1 参照）。重篤な「感染症および寄生虫症」の発現割合は，北南米地域（ボクロスポリン群 6.7%，プラセボ群 11.9%，以下同順），欧州，及び南アフリカ（7.8%，10.4%）では，プラセボ群と比較してボクロスポリン群で低かったが，高 GDP アジア諸国（11.7%，4.8%）及び低 GDP アジア諸国（16.7%，9.7%）では逆転していた。この差は，特定の感染症のリスクにおける地域差が関連している可能性がある。PT 別では，2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象はほとんど認められなかった。北南米地域では，重篤な胃腸炎及び AKI がボクロスポリン群で 3 例認められ，プラセボ群では認められなかった。肺炎は，高 GDP アジア諸国ではボクロスポリン群で 3 例認められ，プラセボ群では認められず，低 GDP アジア諸国では，ボクロスポリン群で 5 例及びプラセボ群で 3 例認められた。

(2)　尋常性乾癬及びぶどう膜炎を対象とした試験

地域別 TEAE の PsU 部分解析では，北南米が 935 例（55.9%），欧州及び南アフリカ（西欧州，東欧州，及び南アフリカ）が 505 例（30.2%），低 GDP アジア諸国（バングラデシュ，インド，フィリピン，スリランカ，ベトナム）が 234 例（14.0%）の被験者であった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.30.2.1.1 参照）。LN 集団と比較して，PsU 集団は北南米の被験者が多く，アジア系の被験者が少なかった。

北南米又は欧州及び南アフリカの被験者における SOC 別 TEAE の発現割合のパターンは，2.7.4.2.2 に記載したように，PsU 集団全体での発現パターンと概ね類似していた。低 GDP アジア諸国アジア人被験者の部分集団では，SOC 別での多く発現した TEAE の異なるパターンが観察された。この部分集団全体で最も多く発現した SOC 別 TEAE は「眼障害」であったが，ボクロスポリン群（重みづけ発現割合 44.6%）と比較してプラセボ群（重みづけ発現割合 60.0%）で発現割合が高かった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.30.2.1.1 参照）。ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群では，ぶどう膜炎を有する被験者が含まれていなかったため「眼障害」の報告はなかった。北南米又は欧州及び南アフリカと比較して，これらの種類の TEAE の報告割合が高かったのは，眼疾患の診断又は管理における地域差が関連している可能性がある。全体集団（2.7.4.2.2 参照）及び北南米（重みづけ発現割合：ボクロスポリン群 42.5%，プラセボ群 28.8%，以下同順），並びに欧州及び南アフリカ（重みづけ発現割合：26.2%，19.2%）で最も多く報告された SOC 別 TEAE である「感染症および寄生虫症」は，PsU 集団の低 GDP アジア諸国アジア人被験者で発現割合が低かった（重みづけ発現割合：16.8%，14.7%）。

SOC に差があるにもかかわらず，3 地域の部分集団すべてで最も発現割合の高い PT 別 TEAE は同様で，高血圧及び GFR 減少であった。高血圧の EAIR は，北南米（ボクロスポリン群 21.9 件/100 人・年，プラセボ群 13.4 件/100 人・年，以下同順），欧州及び南アフリカ（20.2 件/100 人・年，11.6 件/100 人・年），低 GDP アジア諸国（28.1 件/100 人・年，6.4 件/100 人・年）であり，被験者間で大きな差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.30.2.1.2 参照）。一方，GFR 減少の EAIR は，北南米（5.5 件/100 人・年，1.3 件/100 人・年）又は欧州及び南アフリカ（4.7 件/100 人・年，2.9 件/100 人・年）の被験者と比較して，低 GDP アジア諸

国（79.7 件/100 人・年，45.9 件/100 人・年）の被験者ではるかに高かった。

重篤な SOC 別 TEAE は，北南米では「感染症および寄生虫症」が最も多く発現したが，いずれの群も重みづけ発現割合は低かった（ボクロスポリン群 0.7%，プラセボ群 0.2%，以下同順）（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.3.1.30.4.1.1 参照）。これは，欧州及び南アフリカ（0.6%，0.0%）又は低 GDP アジア諸国（0.5%，0.0%）の重篤な「感染症および寄生虫症」の重みづけ発現割合と同程度であったが，他の重篤な SOC 別 TEAE は，これらの部分集団の地域でより高頻度で発現した。しかし，重篤な PT 別 TEAE の発現割合は，PsU 集団でのすべての SOC 及び被験者の部分集団で低かった（3 例以下）。

2.7.4.5.2.2　日本の部分集団の結果

本項では，日本の被験者集団の結果として，AURORA 1 試験を用い，全体及び部分集団［日本，東アジア（日本，韓国，台湾）］の結果を示した。個々の被験者別の評価については，付録 2.7.4.7 に示した。

(1)　被験者の内訳

AURORA 1 試験（ITT 解析対象集団）での全体，日本及び東アジア（日本，韓国，台湾）のそれぞれの被験者の内訳を 2.7.3.3.3.2(1)に示した。

日本の被験者集団のボクロスポリン群 8 例のうち，治験を完了した被験者は 5 例（62.5%），治験を中止した被験者は 3 例（37.5%）であり，治験の中止理由は同意撤回 2 例，追跡不能 1 例であった。治験薬の投与を完了した被験者は 4 例（50.0%），治験薬の投与を中止した被験者は 4 例（50.0%）であり，投与の中止理由は，許容できない有害事象 2 例，追跡不能及び有効性の欠如各 1 例であった。プラセボ群では 5 例すべてが治験を完了した（100.0%）。治験薬の投与を完了した被験者は 4 例（80.0%）であり，治験薬の投与を中止した被験者 1 例の中止理由は，有効性の欠如であった。

(2)　曝露状況

AURORA 1 試験での全体，日本及び東アジア（日本，韓国，台湾）のそれぞれの被験者の曝露状況を表 2.7.4.5.2-2 に示した。

日本の被験者集団のボクロスポリン/プラセボの 1 日投与量（中央値）は，ボクロスポリン群，プラセボ群ともに 47.4 mg であった。また，ボクロスポリン/プラセボの投与日数（中央値）は，ボクロスポリン群で 259.5 日，プラセボ群で 365.0 日であった。

表 2.7.4.5.2-2　　曝露状況：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，安全性解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 178) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Mean Daily Dose (mg)						
n	178	178	5	8	12	20
Mean (SD)	45.5 (4.79)	41.3 (9.67)	47.4 (0.06)	45.6 (4.08)	47.1 (0.77)	44.6 (6.82)
Median	47.4	47.0	47.4	47.4	47.4	47.4
Min, Max	21.3, 47.4	6.0, 47.4	47.3, 47.4	35.8, 47.4	45.2, 47.4	19.1, 47.4
(IQR)	(47.0, 47.4)	(37.7, 47.4)	(47.4, 47.4)	(46.1, 47.4)	(47.3, 47.4)	(45.6, 47.4)
Difference vs Placebo		-4.2		-1.7		-2.5
(95% CI)		(-5.8 ,-2.7)		(-5.8, 2.3)		(-6.5, 1.6)
p-value		<.0001		0.3669		0.2253
Mean Daily Dose Category						
≤15.8 mg	0 (0.0)	6 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>15.8 and ≤31.6 mg	7 (3.9)	22 (12.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
>31.6 and <47.4 mg	42 (23.6)	63 (35.4)	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (25.0)	6 (30.0)
47.4 mg	129 (72.5)	87 (48.9)	4 (80.0)	6 (75.0)	9 (75.0)	13 (65.0)
Dose Decreases (Subjects (%) / Decreases)	48 (27.0) / 60	91 (51.1) / 159	1 (20.0) / 1	2 (25.0) / 2	3 (25.0) / 3	7 (35.0) / 8
Dose Increases (Subjects (%) / Increases)	47 (26.4) / 76	80 (44.9) / 174	1 (20.0) / 1	0 (0.0) / 0	3 (25.0) / 3	4 (20.0) / 6
Days on Treatment						
n	178	178	5	8	12	20
Mean (SD)	306.5 (105.13)	321.4 (97.40)	320.8 (99.40)	213.9 (169.49)	305.2 (101.31)	305.9 (128.57)
Median	364.0	365.0	365.0	259.5	365.0	365.0
Min, Max	1.0, 384.0	1.0, 384.0	143.0, 367.0	1.0, 373.0	108.0, 379.0	1.0, 373.0
(IQR)	(266.0, 370.0)	(357.0, 371.0)	(364.0, 365.0)	(43.5, 365.5)	(237.5, 365.5)	(362.0, 369.0)
Difference vs Placebo		14.9		-106.9		0.7
(95% CI)		(-6.2, 36.0)		(-292.5, 78.7)		(-88.3, 89.6)
p-value		0.1670		0.2309		0.9876

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 178) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)
Days on Treatment						
Up to 3 months	13 (7.3)	9 (5.1)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (15.0)
>3 to 6 months	18 (10.1)	19 (10.7)	1 (20.0)	1 (12.5)	3 (25.0)	1 (5.0)
>6 to 9 months	14 (7.9)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>9 to 12 months	64 (36.0)	66 (37.1)	3 (60.0)	2 (25.0)	6 (50.0)	7 (35.0)
>12 months	69 (38.8)	79 (44.4)	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (25.0)	9 (45.0)

Note: Days on treatment calculated as the sum of all prescription record durations up to the last non-zero prescribing record.
＜資料番号 5.3.5.3-02：Table T30EX.1.1.10.1.J.1.2.1，Table T30EX.1.2.10.1.J.1.1.2，Table T30EX.1.2.10.1.J.1.1.3＞

(3)　人口統計学的特性及びその他の特性

AURORA 1 試験での全体，日本，及び東アジア（日本，韓国，台湾）のそれぞれの被験者集団でのベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.4.5.2-3 に，疾患特性を表 2.7.4.5.2-4 に示した。

日本の被験者集団全体の平均年齢（中央値，範囲）は 40.4（45.0，23～57）歳［ボクロスポリン群 43.1（46.0，24～57）歳，プラセボ群 36.0（29.0，23～52）歳（以下同順）］であり，被験者の大部分は女性［87.5%（7/8 例）及び 100.0%（5/5 例）］であった。平均体重（中央値，範囲）は 58.18（57.70，43.4～75.1）kg［58.89（57.05，43.4～75.1）kg，57.06（60.00，43.9～70.7）kg］であり，45 kg 以上の被験者が多かった［87.5%（7/8 例），80.0%（4/5 例）］。日本の被験者集団の体重は，全体の被験者集団［66.50（64.05，36.0～142.0）kg］と比較して 10%程度低かった。

日本の被験者集団の最初の LN の診断からの期間の平均値（中央値，範囲）は 4.9（2.0，1～14）年［4.4（1.5，1～14）年，5.8（6.0，2～9）年］，SLE と診断されてからの期間の平均値（中央値，範囲）は 5.6（2.0，1～14）年［4.4（1.5，1～14）年，7.6（8.0，2～12）年］，初回の重度のタンパク尿からの期間の平均値（中央値，範囲）は 4.6（2.0，1～14）年［4.7（1.0，1～14）年，4.3（5.0，2～6）年］であった。ベースラインの平均 eGFR（中央値，範囲）は 101.5（109.0，70～129）mL/min/1.73 m^2［96.5（95.0，70～127）mL/min/1.73 m^2 及び 109.6（116.0，74～129）mL/min/1.73 m^2］，ベースラインの UPCR の平均値（中央値，範囲）は 2.97（2.62，1.51～6.29）mg/mg［2.98（2.38，1.51～6.29）mg/mg 及び 2.96（2.97，2.28～3.72）mg/mg］であった。LN の腎の ISN/RPS 組織分類の Class が pure Class V の割合はボクロスポリン群 25.0%（2/8 例）及びプラセボ群 40.0%（2/5 例）であった。

表 2.7.4.5.2-3　　ベースライン時の人口統計学的特性：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，安全性解析対象集団）

	Overall			Japan			East Asia[a]		
Parameter	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 178) n (%)	Total (N = 356) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Total (N = 13) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)	Total (N = 32) n (%)
Age at time of consent (years)									
Mean (SD)	33.6 (11.00)	32.7 (10.83)	33.2 (10.91)	36.0 (13.06)	43.1 (11.58)	40.4 (12.17)	34.8 (10.08)	39.4 (9.93)	37.7 (10.08)
Median	31.5	30.5	31.0	29.0	46.0	45.0	32.0	41.5	37.5
Min, Max	18, 72	18, 62	18, 72	23, 52	24, 57	23, 57	23, 52	24, 57	23, 57
Sex, n (%)									
Male	26 (14.6)	18 (10.1)	44 (12.4)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.3)
Female	152 (85.4)	160 (89.9)	312 (87.6)	5 (100.0)	7 (87.5)	12 (92.3)	12 (100.0)	18 (90.0)	30 (93.8)
Ethnicity, n (%)									
Hispanic or Latino	59 (33.1)	56 (31.5)	115 (32.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	118 (66.3)	122 (68.5)	240 (67.4)	5 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)	11 (91.7)	20 (100.0)	31 (96.9)
Unknown	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (3.1)
Race, n (%)									
White	61 (34.3)	68 (38.2)	129 (36.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	13 (7.3)	21 (11.8)	34 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaska Native	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	56 (31.5)	53 (29.8)	109 (30.6)	5 (100.0)	8 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	20 (100.0)	32 (100.0)
Multiple Race	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other including mixed race	43 (24.2)	36 (20.2)	79 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Overall			Japan			East Asia[a]		
Parameter	Placebo (N = 178) n (%)	Voclosporin (N = 178) n (%)	Total (N = 356) n (%)	Placebo (N = 5) n (%)	Voclosporin (N = 8) n (%)	Total (N = 13) n (%)	Placebo (N = 12) n (%)	Voclosporin (N = 20) n (%)	Total (N = 32) n (%)
Height (cm)									
Mean (SD)	162.04 (8.661)	161.14 (8.709)	161.59 (8.684)	157.40 (2.723)	160.04 (7.450)	159.02 (6.052)	159.46 (4.733)	160.81 (7.101)	160.30 (6.268)
Median	160.95	160.75	160.95	159.00	158.60	159.00	159.85	161.30	160.35
Min, Max	126.0, 188.0	141.0, 193.0	126.0, 193.0	154.3, 160.0	152.0, 173.1	152.0, 173.1	150.0, 167.0	151.4, 174.7	150.0, 174.7
Weight (kg)									
Mean (SD)	66.55 (16.113)	66.45 (17.110)	66.50 (16.596)	57.06 (10.514)	58.89 (11.080)	58.18 (10.455)	58.58 (7.102)	57.70 (9.847)	58.03 (8.804)
Median	63.50	64.55	64.05	60.00	57.05	57.70	60.45	55.85	56.50
Min, Max	36.0, 138.2	36.0, 142.0	36.0, 142.0	43.9, 70.7	43.4, 75.1	43.4, 75.1	43.9, 70.7	43.4, 79.5	43.4, 79.5
Weight Category, n (%)									
<45 kg	11 (6.2)	10 (5.6)	21 (5.9)	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (15.4)	1 (8.3)	1 (5.0)	2 (6.3)
≥45 kg	167 (93.8)	168 (94.4)	335 (94.1)	4 (80.0)	7 (87.5)	11 (84.6)	11 (91.7)	19 (95.0)	30 (93.8)

[a] East Asia includes Japan, Korea, Taiwan.

Notes: Asian race includes Asian Indian, Chinese, Filipino, Japanese, Korean, Vietnamese and Other Asian.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 14.1.3.2，資料番号 5.3.5.3-02：Table 14.1.3.1.J.1.1.2，Table 14.1.3.1.J.1.1.3＞

表 2.7.4.5.2-4　　ベースライン時の疾患特性：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，安全性解析対象集団）

	Overall			Japan			East Asia		
	Placebo (N = 178)	Voclosporin (N = 178)	Total (N = 356)	Placebo (N = 5)	Voclosporin (N = 8)	Total (N = 13)	Placebo (N = 12)	Voclosporin (N = 20)	Total (N = 32)
Parameter	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of years since the first diagnosis of LN									
n	178	178	356	5	8	13	12	20	32
Mean (SD)	4.7 (4.89)	4.6 (5.08)	4.6 (4.98)	5.8 (2.59)	4.4 (5.66)	4.9 (4.63)	6.2 (4.61)	6.0 (6.81)	6.0 (6.00)
Median	2.0	2.0	2.0	6.0	1.5	2.0	6.0	2.0	4.0
Min, Max	1, 28	1, 26	1, 28	2, 9	1, 14	1, 14	1, 16	1, 22	1, 22
Number of Years since Diagnosis of SLE									
n	177	178	355	5	8	13	12	20	32
Mean (SD)	6.9 (6.07)	6.6 (6.41)	6.8 (6.24)	7.6 (3.65)	4.4 (5.66)	5.6 (5.08)	8.9 (6.29)	7.8 (7.15)	8.2 (6.76)
Median	6.0	4.0	5.0	8.0	1.5	2.0	8.5	5.0	7.0
Min, Max	1, 30	1, 38	1, 38	2, 12	1, 14	1, 14	1, 22	1, 22	1, 22
Number of years since the 1st instance of a significant proteinuria (>500 mg/day)									
n	158	160	318	3	7	10	10	19	29
Mean (SD)	4.6 (4.51)	4.8 (5.21)	4.7 (4.87)	4.3 (2.08)	4.7 (6.02)	4.6 (5.02)	6.0 (4.81)	7.8 (7.32)	7.2 (6.53)
Median	3.0	2.0	2.5	5.0	1.0	2.0	5.5	4.0	5.0
Min, Max	1, 23	1, 26	1, 26	2, 6	1, 14	1, 14	1, 16	1, 22	1, 22
Kidney Biopsy Class[a], n (%)									
Pure CLASS III	29 (16.3)	18 (10.1)	47 (13.2)	1 (20.0)	2 (25.0)	3 (23.1)	2 (16.7)	2 (10.0)	4 (12.5)
Pure CLASS IV	77 (43.3)	91 (51.1)	168 (47.2)	0 (0.0)	3 (37.5)	3 (23.1)	5 (41.7)	8 (40.0)	13 (40.6)
Pure CLASS V	25 (14.0)	25 (14.0)	50 (14.0)	2 (40.0)	2 (25.0)	4 (30.8)	2 (16.7)	4 (20.0)	6 (18.8)
CLASS II and CLASS V Only	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CLASS III and CLASS V Only	20 (11.2)	23 (12.9)	43 (12.1)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (16.7)	3 (15.0)	5 (15.6)
CLASS IV and CLASS V Only	26 (14.6)	19 (10.7)	45 (12.6)	1 (20.0)	1 (12.5)	2 (15.4)	1 (8.3)	3 (15.0)	4 (12.5)

	Overall			Japan			East Asia		
	Placebo (N = 178)	Voclosporin (N = 178)	Total (N = 356)	Placebo (N = 5)	Voclosporin (N = 8)	Total (N = 13)	Placebo (N = 12)	Voclosporin (N = 20)	Total (N = 32)
Parameter	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MMF at Screening, n	96	99	195	3	5	8	9	15	24
No MMF at Screening, n	82	79	161	2	3	5	3	5	8
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)									
n	178	178	356	5	8	13	12	20	32
Mean (SD)	90.4	92.1	91.2	109.6	96.5	101.5	112.3	91.6	99.3
	(28.97)	(30.60)	(29.77)	(21.17)	(21.23)	(21.36)	(21.13)	(26.24)	(26.15)
Median	97.0	91.0	93.5	116.0	95.0	109.0	118.0	87.0	106.5
Min, Max	25, 140	39, 168	25, 168	74, 129	70, 127	70, 129	71, 136	48, 131	48, 136
Baseline UPCR[b] (mg/mg)									
n	178	178	356	5	8	13	12	20	32
Mean (SD)	3.867	4.138	4.002	2.959	2.981	2.973	3.373	3.422	3.404
	(2.3626)	(2.7109)	(2.5428)	(0.6727)	(1.6676)	(1.3316)	(1.3795)	(2.1319)	(1.8605)
Median	3.128	3.356	3.216	2.974	2.381	2.624	3.254	3.082	3.254
Min, Max	0.79, 14.47	0.22, 15.01	0.22, 15.01	2.28, 3.72	1.51, 6.29	1.51, 6.29	1.55, 5.93	1.51, 10.10	1.51, 10.10

[a] Kidney biopsy class summarized for 176/178 voclosporin patients. Of the remaining 2 subjects, one was Class III/Class IV mix, one was mixed Class III.

[b] Baseline UPCR is defined as the average of the latest 2 pre-randomization values. One subject in the voclosporin arm who withdrew prior to receiving treatment had only a single UPCR and eGFR value recorded and was not included in the baseline summary statistics.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 14.1.2.3，Table 14.1.5.1.2，Table 14.1.5.3.2，Table 14.1.5.4.2，資料番号 5.3.5.3-02：Table 14.1.2.3.J.1.1.2，Table 14.1.2.3.J.1.1.3，Table 14.1.5.1.1.J.1.1.2，Table 14.1.5.1.1.J.1.1.3，Table 14.1.5.3.1.J.1.1.2，Table 14.1.5.3.1.J.1.1.3，Table 14.1.5.4.1.J.1.1.2，Table 14.1.5.4.1.J.1.1.3＞

(4) 有害事象

AURORA 1 試験で発現した，全体，日本，及び東アジア（日本，韓国，台湾）での有害事象の要約を表 2.7.4.5.2-5 に示した。

日本の被験者集団のボクロスポリン群 8 例では，100.0%（8/8 例）に TEAE，75.0%（6/8 例）に治験薬との因果関係が関連ありと判断された TEAE，37.5%（3/8 例）に重症度が高度な TEAE が発現した。死亡に至った TEAE は認められず，重篤な TEAE，治験薬の用量変更が必要となる TEAE，及び治験薬の投与中止に至った TEAE は各 25.0%（2/8 例）に，治験薬との因果関係が関連ありと判断された重篤な TEAE は 12.5%（1/8 例）に認められた。

日本の被験者集団のプラセボ群 5 例では，100.0%（5/5 例）に TEAE，40.0%（2/5 例）に治験薬との因果関係が関連ありと判断された TEAE，20.0%（1/5 例）に治験薬の用量変更が必要となる TEAE が発現した。重症度が高度な TEAE，死亡に至った TEAE，重篤な TEAE，治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.7.4.5.2-5　　有害事象の要約：全体，日本，東アジア（安全性解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo	Voclosporin	Placebo	Voclosporin	Placebo	Voclosporin
	(N = 178)	(N = 178)	(N = 5)	(N = 8)	(N = 12)	(N = 20)
Parameter	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E
Any AE	159 (89.3) 869	162 (91.0) 1095	5 (100.0) 34	8 (100.0) 79	12 (100.0) 75	18 (90.0) 140
Any TEAE	158 (88.8) 800	162 (91.0) 1023	5 (100.0) 32	8 (100.0) 71	12 (100.0) 73	18 (90.0) 131
Any Treatment-Related TEAE	45 (25.3) 83	80 (44.9) 171	2 (40.0) 4	6 (75.0) 11	3 (25.0) 5	9 (45.0) 20
Any Serious TEAE	38 (21.3) 57	37 (20.8) 62	0 (0.0) 0	2 (25.0) 3	1 (8.3) 1	2 (10.0) 3
Any Treatment-Related Serious TEAE	8 (4.5) 8	8 (4.5) 10	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1	0 (0.0) 0	1 (5.0) 1
Any Severe TEAE	25 (14.0) 40	32 (18.0) 48	0 (0.0) 0	3 (37.5) 3	0 (0.0) 0	3 (15.0) 3
TEAE Leading to Dose Modification	47 (26.4) 65	80 (44.9) 137	1 (20.0) 2	2 (25.0) 2	3 (25.0) 4	5 (25.0) 6
Treatment-Related TEAE Leading to Dose Modification	16 (9.0) 19	49 (27.5) 73	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1	1 (8.3) 1	3 (15.0) 4
TEAE Leading to Drug Discontinuation	26 (14.6) 27	20 (11.2) 25	0 (0.0) 0	2 (25.0) 2	1 (8.3) 1	2 (10.0) 2
Treatment-Related TEAE Leading to Drug Discontinuation	5 (2.8) 5	9 (5.1) 9	0 (0.0) 0	1 (12.5) 1	0 (0.0) 0	1 (5.0) 1
TEAE Leading to Death	3 (1.7) 4	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
Treatment-Related TEAE Leading to Death	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	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，Table T40AE.1.1.10.1.J.1.2.3＞

AURORA 1 試験で発現した，全体，日本，及び東アジア（日本，韓国，台湾）での有害事象のうち，比較的よくみられる TEAE（日本の被験者集団のいずれかの群で 2 例以上に発現）を表 2.7.4.5.2-6 に示した。

日本の被験者集団のボクロスポリン群 8 例で比較的よくみられる TEAE は，ウイルス性上気道感染及び帯状疱疹（各 3 例），次いで，下痢，筋痙縮，高血圧，口腔カンジダ症，腎機能障害，及び末梢性浮腫（各 2 例）であった。このうち，ウイルス性上気道感染，帯状疱疹，及び口腔カンジダ症は免疫抑制剤の使用時，腎機能障害は CNI 使用時に発現することが予測される事象である。

ウイルス性上気道感染の 3 例はいずれも非重篤で重症度は軽度であり，治験薬との因果関係は関連なしと判断された。帯状疱疹の 3 例はいずれも非重篤で重症度は中等度であり，治験薬との因果関係は関連ありと判断された。口腔カンジダ症の 2 例はいずれも非重篤で重症度は軽度であり，治験薬との因果関係は 1 例が関連なし，1 例が関連ありと判断された。また，いずれの事象においても，治験薬の投与量は変更しなかった。

腎機能障害の 2 例はいずれも非重篤で重症度は軽度であった。1 例では治験薬との因果関係は関連ありと判断されが，治験薬の投与量は変更しなかった。もう 1 例では治験薬の投与が中断されたが，併用していたフロセミドの影響と判断され，治験薬との因果関係は関連なしと判断された。高血圧の 2 例はいずれも非重篤で重症度は軽度で，治験薬との因果関係は関連なしと判断され，治験薬の投与量は変更しなかった。

その他の比較的よくみられる TEAE はいずれも非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が関連ありと判断された TEAE も認められたが，いずれも治験薬の投与量には影響しなかった。

表 2.7.4.5.2-6　比較的よくみられる TEAE（日本の被験者集団のいずれかの群で 2 例以上に発現）：全体，日本，東アジア（AURORA 1 試験，安全性解析対象集団）

	Overall		Japan		East Asia	
	Placebo (N = 178)	Voclosporin (N = 178)	Placebo (N = 5)	Voclosporin (N = 8)	Placebo (N = 12)	Voclosporin (N = 20)
Preferred Term	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E	n (%) E
ウイルス性上気道感染	18 (10.1) 20	20 (11.2) 24	3 (60.0) 3	3 (37.5) 4	6 (50.0) 6	6 (30.0) 8
帯状疱疹	9 (5.1) 9	14 (7.9) 14	0 (0.0) 0	3 (37.5) 3	0 (0.0) 0	4 (20.0) 4
下痢	22 (12.4) 24	34 (19.1) 43	1 (20.0) 1	2 (25.0) 3	1 (8.3) 1	4 (20.0) 7
筋痙縮	7 (3.9) 8	7 (3.9) 8	1 (20.0) 1	2 (25.0) 2	1 (8.3) 1	2 (10.0) 2
高血圧	15 (8.4) 16	36 (20.2) 41	1 (20.0) 1	2 (25.0) 2	1 (8.3) 1	3 (15.0) 3
口腔カンジダ症	3 (1.7) 3	4 (2.2) 4	0 (0.0) 0	2 (25.0) 2	0 (0.0) 0	2 (10.0) 2
腎機能障害	6 (3.4) 7	13 (7.3) 16	0 (0.0) 0	2 (25.0) 2	0 (0.0) 0	3 (15.0) 4
末梢性浮腫	11 (6.2) 11	11 (6.2) 11	0 (0.0) 0	2 (25.0) 2	0 (0.0) 0	2 (10.0) 2
好中球減少症	6 (3.4) 6	8 (4.5) 15	2 (40.0) 2	1 (12.5) 5	2 (16.7) 2	1 (5.0) 5
脂質異常症	7 (3.9) 7	3 (1.7) 3	2 (40.0) 2	1 (12.5) 1	2 (16.7) 2	1 (5.0) 1

MedDRA/J 20.0
E = events
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 14.3.2.1.1，資料番号 5.3.5.3-02：Table 14.3.2.1.1.J.1.2.2，Table 14.3.2.1.1.J.1.2.3＞

2.7.4.5.3　DDI

In vitro データは，CYP3A4 がボクロスポリンの主要代謝酵素であり，ボクロスポリンが P-糖タンパク質（P-gp）の基質であることを示している（2.7.2.1.1.4 参照）。In vitro 試験の結果を踏まえ，ボクロスポリンが相互作用の影響を受ける可能性を検討するため，ケトコナゾール（強力な CYP3A4 及び/又は P-gp 阻害剤），ベラパミル（中等度の CYP3A4 及び強力な P-gp 阻害剤），及びリファンピン（強力な CYP3A4 及び P-gp 誘導剤，OATP1B1/3 阻害剤）を用いて臨床 PK-DDI 試験を実施した。また，ボクロスポリンがミダゾラム（CYP3A4 基質）及びジゴキシン（P-gp 基質）との DDI を引き起こす可能性を検討するための試験を実施した。さらに，ボクロスポリンは基礎治療薬として MMF を投与することとされていることから，SLE 患者（LN の有無を問わない）を対象とし，ミコフェノール酸（MPA）及びミコフェノール酸グルクロニド（MPAG）の血漿中濃度に及ぼす影響を検討するための DDI 試験を実施した。

ボクロスポリンと食事との相互作用を検討するための試験も実施した。

以下の項では，これらの試験の安全性結果を示す。

2.7.4.5.3.1　DDI

(1)　CYP3A4 阻害剤及び基質

LX211-06 試験では，ボクロスポリン単剤投与，又は強力な CYP3A4/5 阻害剤であり，P-gp 阻害剤であるケトコナゾールと併用投与したときのボクロスポリンの定常状態での PK を評価した（試験の詳細及び PK の結果は，表 2.7.4.1.1-1 及び 2.7.2.2.3.1(1)参照）。ケトコナゾール 400 mg QD とボクロスポリン 0.4 mg/kg BID との併用により，ボクロスポリンの曝露量が約 19 倍増加した。

1 例に重篤な TEAE として心膜炎が発現し，治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された。他の 2 例では，本試験期間中に尿路感染及び悪心の有害事象が報告され，試験中止に至った。また，クレアチニン値の上昇が 9 例（37.5%）で認められ，2.7.4.2.4 で考察したように，このうち 8 例（33.3%）が試験を中止とし，他の 1 例は，クレアチニン値の上昇が判明する前に同意を撤回した。クレアチニン値上昇の所見は，被験者の安全性を確保する目的で，投与スケジュールを 1 日短縮する決定につながった。なお，臨床的に重要な血中クレアチニン値の上昇（386 ng/mL）が認められた被験者のボクロスポリン濃度の中央値は，試験を完了した残りの被験者（310 ng/mL）よりも約 25%高かった。

試験期間中に 11 例（45.8%）で治験薬との因果関係が関連ありの血中マグネシウム減少の TEAE が報告され，これらの被験者には，治療としてマグネシウム補給が行われた。他のいくつかの臨床検査パラメータで治験薬に関連する変動も観察されたが，肝毒性に関連すると考えられるもの，又は安全性の懸念を示すものはなかった。

試験期間中に 5 例（20.8%）で 6 件の血圧上昇の有害事象が報告され，2 件はボクロスポリン単剤投与期間中，4 件はボクロスポリン及びケトコナゾール投与期間中であった。心拍数増加の有害事象は，ボクロスポリン単剤投与中に 2 例（8.3%）で 2 件報告された。ボクロスポリン投与による血圧の上昇は予測されるものである。いずれの有害事象も軽度であり，治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された。これらの有害事象により試験を中止した被験

者はいなかった。ECG 測定又は身体所見について，安全性の懸念を示すものはなかった。

ISA07-07 試験では，定常状態のボクロスポリン 0.4 mg/kg が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの PK に及ぼす影響を検討した（試験の詳細及び PK の結果は，表 2.7.4.1.1-1 及び 2.7.2.2.3.2(1)参照）。ボクロスポリンとミダゾラムとの併用投与は，ミダゾラムの曝露量に影響を及ぼさなかった。

有害事象全体の発現割合は，ミダゾラムとボクロスポリンとの併用投与（86.4%）及びミダゾラム単独投与（75.0%）で同程度であり，ボクロスポリン単剤投与（33.3%）では低かった。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり，重篤又は高度と判定された有害事象は認められなかった。試験期間中に最も多く発現した有害事象は傾眠であり，ミダゾラム単剤投与時及びミダゾラムとボクロスポリンの併用投与時に報告されたが（それぞれ 75.0%及び 81.8%），ボクロスポリン単剤投与時には報告されなかった。傾眠はベンゾジアゼピン系薬剤投与時に予測される有害事象である。2 例以上で報告された有害事象は，すべての投与群で認められなかった。臨床検査値，バイタルサイン，ECG，身体所見について，安全性の懸念を示すものはなかった。

(2)　CYP 及び P-gp 誘導剤

LX211-09 試験では，CYP3A4 及び P-gp の誘導剤であるリファンピンが定常状態で，ボクロスポリン 0.4 mg/kg が単回投与されたときのボクロスポリンの PK に対するリファンピンの影響を検討した（試験の詳細及び PK の結果は，表 2.7.4.1.1-1 及び 2.7.2.2.3.1(2)参照）。ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回投与とリファンピン 600 mg QD の併用投与により，ボクロスポリンの曝露量が約 8 分の 1 に減少した。

試験期間中に計 23 件の TEAE が報告された。ボクロスポリン単回投与例の 12.5%に報告された TEAE が 3 件（1 日目），リファンピン QD の 10 日間連続投与例の 41.7%に報告された TEAE が 15 件（6～15 日目），リファンピンが定常状態でのボクロスポリン投与例の 16.7%に報告された TEAE が 5 件（16 日目）であった。ボクロスポリン単回投与例とリファンピンが定常状態でのボクロスポリン投与例で，発現した TEAE は同程度であり，リファンピン QD の 10 日連続投与例では有害事象の発現割合は低かった。重篤又は高度と判定された有害事象は認められなかった。

(3)　P-gp 阻害剤及び基質

LX211-07 試験では，P-gp 及び CYP3A4 の阻害剤であるベラパミル並びにボクロスポリンの両剤が定常状態での，ボクロスポリン 0.4 mg/kg の PK に及ぼすベラパミルの影響を検討した（試験の詳細及び PK の結果は，表 2.7.4.1.1-1 及び 2.7.2.2.3.1(3)参照）。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID とベラパミル 80 mg TID の併用投与により，ボクロスポリンの曝露量は増加した。生理学的 PK モデリング解析により，ベラパミルの予測される DDI の影響は，P-gp 阻害よりも主に CYP3A4 阻害によるものであることが示された（2.7.2.3.15(2)参照）。

LX211-07 試験でのボクロスポリン単剤投与例（45.8%）で認められた TEAE の発現割合は，ボクロスポリンとベラパミルの併用投与例（52.4%）と同程度であった。TEAE はいずれも軽度又は中等度であった。ボクロスポリン単剤投与期間中，2 例が治験薬の投与を中止した。1 例目は，ALT，AST，及び aPTT の臨床的に著しい増加が認められたが，それ以外は試験期間を通じ

て無症候性であり，総ビリルビンは正常であった。なお，治験薬投与開始前に ALT が上昇しており，AST 及び aPTT は正常範囲の上限であった。ALT 値及び AST 値はビリルビン値の増加を伴わず，治験薬の投与中止後に正常値に戻った。aPTT 値は試験完了時も依然として上昇していたため，被験者はかかりつけ医に紹介された。2 例目は腹痛，悪心，及び嘔吐を発現したが，2 日以内に回復した。いずれの被験者も予防措置として中止したが，治験責任医師により，健康状態がリスクにさらされているとは判断されなかった。

LX211-08 試験では，P-gp 阻害剤の可能性があるボクロスポリンが，ジゴキシンの曝露量に及ぼす影響を検討した（試験の詳細及び PK の結果は，表 2.7.4.1.1-1 及び 2.7.2.2.3.2(2)参照）。定常状態でのボクロスポリン 0.4 mg/kg BID とジゴキシンの併用投与により，ジゴキシンの曝露量が増加した。

試験期間中に計 115 件の TEAE が報告された。44 件の TEAE がジゴキシン単剤投与中に 70.8%の被験者から報告され，71 件の有害事象がジゴキシンとボクロスポリンの併用投与中に 66.7%の被験者から報告された。ジゴキシンとボクロスポリンを併用したときに認められた TEAE の発現割合は，ジゴキシンを単剤投与したときの約 1.5 倍であったが，TEAE を発現した被験者の総数は投与群間で同程度であった。ほとんどの TEAE は軽度であり，高度の TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は認められず，TEAE による投与中止例も認められなかった。両投与群で最も多く認められた TEAE は「胃腸障害」又は「神経系障害」であり，ほとんどの TEAE は，ジゴキシン又はボクロスポリンいずれかの投与により予測されるものであった。

(4) MMF

AUR-DDI 試験では，ボクロスポリン及び LN の治療で併用する免疫抑制剤である MMF の両薬剤を定常状態で投与したときの，MMF の PK に及ぼすボクロスポリンの影響を検討した。MMF（1 g BID）を使用している SLE 患者（LN の有無を問わない）に，ボクロスポリン 23.7 mg BID を 7 日間投与した（試験の詳細は，表 2.7.4.1.1-1 及び 2.7.2.2.3.2(3)参照）。PK の結果から，MPA（実薬）の曝露量はボクロスポリン投与前後で同程度であり，ボクロスポリンの曝露量は先行試験で予測されていたとおりであった。

計 6 例（24%）で 7 件の TEAE が報告されたが，いずれも軽度又は中等度であった。死亡又は重篤な TEAE は認められず，TEAE により試験を中止した被験者又は治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。また，臨床検査パラメータ，バイタルサイン，ECG 又は全身性エリテマトーデス疾患活動性指数スコアに臨床的に重要な変化は認められず，臨床的に意味のある身体所見も認められなかった。

(5) スタチン

AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験では，治験責任医師の判断によりスタチンの使用が認められたが，制限は設けられなかった。両試験の治験実施計画書には，「脂質低下療法（例：スタチン系薬剤）は，臨床的に必要となる場合は使用してもよい。」と記載された。定期的な安全性モニタリングは医学モニターが実施し，定期的なレビューは各試験の DSMB が実施した。医学モニター又は DSMB により，スタチンの併用に関する問題は確認されなかった。

AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験のすべての治験薬投与群で，約 3 分の 1 の被験者がスタチンを併用投与された（資料番号 5.3.5.1-01，Table 23，資料番号 5.3.5.1-02，Table 19 参照）。スタチンを併用投与しているボクロスポリン投与例（23.7 mg BID）と，スタチンを投与していないボクロスポリン投与例又はスタチンを投与しているプラセボ投与例を比較して，全体的な有害事象プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T40AE.1.1.10.20.1 参照）。

スタチンの毒性の臨床症状は，筋痙縮，筋肉痛，及び関連事象である。比較的まれではあるが，重要なスタチン関連毒性に肝機能異常がある。表 2.7.4.5.3-1 に示したように，スタチンの毒性に起因する可能性がある TEAE は，LN 統合集団ではほとんど報告されなかった。

表 2.7.4.5.3-1　　投与群別及びスタチン併用の有無別 TEAE（抜粋）の発現割合（LN 統合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Placebo		23.7 mg BID	
	With Statins (N=92) n (%) E [w%]	Without Statins (N=174) N (%) E [w%]	With Statins (N=78) n (%) E [w%]	Without Statins (N=189) n (%) E [w%]
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	2 (2.2) 2 [2.3]	8 (4.6) 10 [4.6]	6 (7.7) 7 [7.6]	6 (3.2) 6 [3.1]
筋肉痛	2 (2.2) 2 [2.3]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (1.3) 1 [1.2]	4 (2.1) 4 [2.1]
筋骨格痛	1 (1.1) 1 [1.1]	2 (1.1) 2 [1.2]	0 (0.0) 0 [0.0]	4 (2.1) 4 [2.2]
筋骨格系胸痛	1 (1.1) 1 [1.0]	1 (0.6) 1 [0.6]	1 (1.3) 1 [1.4]	1 (0.5) 2 [0.5]
筋拘縮	1 (1.1) 1 [1.0]	1 (0.6) 1 [0.6]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.5]
筋骨格不快感	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.5]
筋炎	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.5]
筋骨格硬直	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.6) 1 [0.6]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]
臨床検査				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1) 1 [1.3]	1 (0.6) 1 [0.6]	0 (0.0) 0 [0.0]	5 (2.6) 5 [2.7]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	2 (1.1) 2 [1.0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.5]
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	0 (0.0) 0 [0.0]	1 (0.5) 1 [0.5]

E = events; w% = weighted incidence
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.20.1＞

スタチンを投与されていない被験者と比較して，スタチンを併用投与したボクロスポリン投与例において，スタチン毒性の臨床症状を反映する TEAE に一貫した不均衡は認められなかっ

た（表 2.7.4.5.3-1 参照）。SLE を有する被験者では，筋骨格系の症状が報告されることが多いことに注意すべきである。

肝酵素異常の TEAE はまれであり，スタチン併用の有無にかかわらず，ボクロスポリン投与例で顕著な差は認められなかった（表 2.7.4.5.3-1 参照）。スタチンを併用したボクロスポリン 23.7 mg BID 投与例では，ALT 又は AST 増加のいずれの TEAE も認められなかった。AURA-LV 試験では，スタチンを併用したボクロスポリン 39.5 mg 投与例 1 例で，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の有害事象の発現によりボクロスポリンの用量が変更された（資料番号 5.3.5.1-01 参照）。

AURORA 2 継続試験では，ボクロスポリンとスタチンを投与した被験者で，ALT，AST，又はトランスアミナーゼの上昇は認められなかった（表 2.7.4.5.3-2 参照）。また，ボクロスポリン及びスタチンが投与された被験者において，スタチンの毒性を示唆するミオパシーは認められなかった。

表 2.7.4.5.3-2　　投与群別及びスタチン併用の有無別 TEAE（抜粋）の発現割合（AURORA 2 試験集団，12～36 ヵ月）

System Organ Class Preferred Term	Placebo Statins (N=39) n (%) E	Placebo No Statins (N=61) n (%) E	23.7 mg BID Statins (N=35) n (%) E	23.7 mg BID No Statins (N=81) n (%) E
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
筋痙縮	1 (2.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
臨床検査				
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	1 (1.2) 1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0) 0	1 (1.6) 1	0 (0.0) 0	0 (0.0) 0

E = events
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.4.1.10.20.1＞

LN 統合集団では AST，ALT 又はアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の平均値に，ボクロスポリン投与例でのスタチン併用の有無による臨床的に意味のある差はなく，プラセボ投与例とも臨床的に意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.14.1.1，Table T55LB.1.1.10.14.2.1 参照）。また，これらのパラメータのいずれにおいても，ボクロスポリン投与例でのスタチン併用の有無による CTCAE Grade のシフトに意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.14.1.2，Table T55LB.1.1.10.14.2.2 参照）。両群ともに，85%を超える被験者が投与期間を通じてすべての肝機能パラメータで正常範囲内を維持していた。投与期間中のいずれかの時点で，ALT 及び AST ともに正常から Grade 1 に悪化した被験者は，スタチン併用のプラセボ群［ALT：8 例（8.9%）及び AST：11 例（12.2%）］と比較してスタチン併用のボクロスポリン群［ALT：5 例（6.6%）及び AST：6 例（7.9%）］で少なかった。スタチン併用のプラセボ群の 1 例で，試験期間中に

ALT が正常から Grade 2 に悪化した。

以上より，スタチンとボクロスポリンの併用投与による臨床的に意味のある安全性の懸念はなく，スタチン毒性と一般的に関連する有害事象の増加も認められなかった。

AUR-VCS-2021-02 試験では，健康被験者 24 例を対象に，ボクロスポリンがシンバスタチン及びその活性代謝物であるシンバスタチン酸の PK に及ぼす影響を評価した。ボクロスポリンを単独投与した被験者のうち 3 例に TEAE が発現し（頭痛，錯乱，及び腹痛），ボクロスポリン及びシンバスタチンを併用投与した被験者 1 例に頭痛が発現した。TEAE はすべて軽度で，後遺症なく回復した。臨床検査値に臨床上問題となる変化は認められなかった。これらの結果は，スタチンとボクロスポリンの併用投与に伴う安全上の懸念がないことを示した LN 試験の結果を支持するものである。

2.7.4.5.3.2　食事の影響

ISA04-02 試験では，健康被験者に経口溶液を投与し，ボクロスポリンの吸収に関する空腹時，低脂肪朝食の摂取及び高脂肪朝食の摂取の影響を検討した（試験の詳細及び PK の結果は，表 2.7.4.1.1-1 及び 2.7.1.2.2 参照）。有害事象，バイタルサイン，ECG，及び臨床検査パラメータの安全性パラメータも検討した。ボクロスポリンを投与した被験者において報告された TEAE の発現割合は，空腹時（26.3%）と高脂肪朝食摂取後（25.3%）では同程度であったが，低脂肪朝食摂取後（44.4%）で高かった。本試験では高度の TEAE 又は重篤な TEAE は認められず，重要な TEAE はクレアチンキナーゼの上昇（393 U/L）が 1 例に 1 回発現し，1 日後には臨床的に重要ではなくなった。348-102-00010 試験では，健康日本人被験者にソフトゲルカプセルを投与し，ボクロスポリンの吸収に関する空腹時及び高脂肪食の摂取の影響を検討した。いずれの条件下でも，安全性上で問題となる所見はなかった（資料番号 5.3.1.1-02 参照）。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1　妊娠

非臨床試験において，母体毒性を引き起こす用量のボクロスポリンは，動物試験で催奇形性を示さなかった（2.6.6.6 参照）。母体への影響として，体重の変化及び/又は乳腺の腫脹が認められ，胎児への影響として，体重のわずかな減少及び骨格変異との関連が認められた。

妊婦を対象としたボクロスポリンの適切に管理された試験は実施していない。ラットを用いた胎盤通過及び乳汁中排泄に関する試験では，放射性標識したボクロスポリンを投与したとき，妊娠中の雌ラットの胎児組織中に薬物由来の放射能が認められたことから，投与されたボクロスポリンは胎盤を通過することが示唆された。また，授乳中の雌ラットの乳汁，雌雄の出生児の胃内容物及び屠体に薬物由来の放射能が認められたことから，投与されたボクロスポリンは乳汁を介して出生児に移行し，その後，出生児の消化管から吸収されることが示唆された。これらの結果は，ボクロスポリンがヒトの胎盤も通過する可能性があることを示唆している。

ボクロスポリンの臨床試験では，すべての対象疾患において，ボクロスポリンを投与された被験者又はそのパートナーにおける妊娠の報告は 19 件であった（表 2.7.4.5.4-1 参照）。10 件は女性被験者の妊娠であり，9 件は男性被験者の女性パートナーの妊娠報告であった。また，プラセ

ボを投与した女性被験者の妊娠も 3 件報告された。LN を有する被験者は，治験薬投与レジメンの一環として，催奇形性を有することが知られている MMF も服用していることに注意する必要がある。したがって，ボクロスポリンを投与された LN を有する被験者での妊娠の転帰における有害な作用は，この基礎治療薬の使用によって交絡することになる。

表 2.7.4.5.4-1　　ボクロスポリンを投与された被験者で報告された妊娠の転帰

Population	Pregnancies in a Female Study Subject (n=10)	Pregnancies in a Female Partner of a Male Study Subject (n=9)
LN[a]	2 pregnancies ended with induced abortion 2 pregnancies resulted in delivery of a healthy infant 1 pregnancy ended with an induced abortion due to an intrauterine death	None
PsU	4 pregnancies resulted in delivery of healthy infant 1 pregnancy ended (unknown)	2 pregnancies resulted in delivery of healthy infant 1 pregnancy ended spontaneously 1 pregnancy ended with induced abortion 3 pregnancy outcomes unknown
Renal transplant	None	1 pregnancy ended spontaneously 1 pregnancy outcome unknown

[a] Includes all studies of subjects with LN: AURION, AURA-LV, AURORA 1, and AURORA 2.

＜資料番号 5.3.5.4-07（12 ヵ月），5.3.5.4-01，5.3.5.4-08，5.3.5.4-02：Narratives＞

臨床試験でボクロスポリン 23.7 mg BID を投与された LN の女性被験者で，5 件の妊娠が報告された。報告された 5 件の妊娠のうち，2 件は人工流産，2 件は正常な健康児の出産，及び 1 件は子宮内胎児死亡による人工流産となった。各妊娠の要約を以下に示し，詳細な叙述を各 CSR に記載する。

AURORA 1 試験の 1 例の被験者は，最終月経から 41 日後の 270 日目に妊娠が確認され，医学的理由により 19 日後に人工妊娠中絶が行われた。

AURORA 2 試験の 1 例の被験者は，554 日目に妊娠が確認され，治験薬投与及び LN の基礎治療を同日に中止し，599 日目に治験を中止した。被験者は，妊娠 34 週の 756 日目に，健康な男児を帝王切開により出産した。新生児は体重が 1.36 kg で，異常はなく，出生後は薬剤を必要とせずに，生後 4 週で退院した。

AURORA 2 試験の 1 例の被験者は，予定されていた避妊薬注射を行わず，1060 日目に妊娠が確認された。1088 日目に人工妊娠中絶し，重篤な有害事象として記録した。胎児の在胎週数は 9 週で，先天異常は認められなかった。重篤な有害事象は同日に後遺症なく回復したと記録され，治験薬の投与は変更されなかった。被験者は治験薬を 1115 日目に最終投与され，1211 日目に安全性のフォローアップのために来院した。

AURORA 2 試験の 1 例の被験者は，妊娠が疑われたため，1045 日目に治験薬投与と MMF が中止された。超音波検査により，1057 日目に妊娠が確認され，1091 日目に治験を中止した。その後，被験者は健康な乳児を出産した。

AURORA 2 試験の 1 例の被験者は，子宮内避妊器具を使用していたにもかかわらず 1012 日目に妊娠が確認された。治験薬投与及び LN の基礎治療は 1027 日目に中止された。1072 日目に子

宮内で胎児が死亡し，治験薬投与終了後の重篤な有害事象である胎児死亡として記録され，1092 日目に医学的に中絶を誘発した。胎児に先天異常は認められなかった。治験責任医師は，子宮内での胎児死亡は，治験薬との因果関係は関連なしと判断し，1110 日目に治験を中止した。

PsU 試験でボクロスポリンを投与された女性被験者の妊娠 5 例のうち，4 例は健康な乳児を出産し，母子ともに合併症の報告はなかった。もう 1 例は，妊娠が判明し，治験薬の投与中止後，調査不能となったが，後日（日付は不明），電話により妊娠が終了したと報告された。本妊娠に関する他の情報は入手できなかった。ボクロスポリンを中止する前（妊娠検査結果陽性時）に，これら女性被験者 5 例は，ボクロスポリン 0.2～0.4 mg/kg BID の用量で 28～320 日間投与されていた。

ボクロスポリンの試験では，男性被験者の女性パートナーの妊娠が 9 件報告されており，いずれも LN 以外の患者集団（PsU 及び腎移植）で認められた。転帰が確認できたパートナーの妊娠は 5 件であった。そのうち 2 件は，健康な乳児を出産しており，それ以上の経過観察は不要であった。2 件は自然流産であり，そのうち 1 件は妊娠 19 週で終了し（男性被験者は ISA05-02 試験でボクロスポリン 0.3 mg/kg BID を投与されていた），もう 1 件は妊娠約 8 週で終了した（男性被験者は腎移植試験である ISA05-01 試験で開始用量としてボクロスポリン 0.6 mg/kg BID を投与されていた）。これらの妊娠に関するさらなる情報は得られていない。LX211-02 試験に組入れられた被験者のパートナーの妊娠 1 件（治験実施医療機関が妊娠の通知を受けた時点で，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 58 日間投与されていた）は選択的に中絶した。パートナーの既往歴に特記すべきことはなく，これまでに健康な子供が 3 人いる。その他の情報は得られていない。

転帰不明のパートナーの妊娠は 4 件であった。1 件目のボクロスポリン 0.4 mg/kg を約 7 ヵ月間投与された ISA04-03 試験の被験者のパートナーは，妊娠日が不明であった。被験者が治験薬の投与を中止した時点で，パートナーは妊娠 1 ヵ月であった。治験コーディネーターは妊娠モニタリングのための同意を得ようとしたが，本妊娠の転帰は不明である。2 件目の ISA04-03 試験の被験者は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg の投与中にパートナーの妊娠（妊娠日不明）を報告した。本被験者は，投与開始約 7 ヵ月後に試験を中止した。被験者は妊娠モニタリングを行うことに同意したが，その後追跡不能となったため，妊娠の転帰は不明である。3 件目の ISA05-01 試験の男性被験者は，12 ヵ月時点の visit 時に女性パートナーの妊娠が 8 週目であることを報告した。パートナーは 3 ヵ月後の次の visit 時も妊娠しており，体調は良好で，それ以上の情報は得られていない。最後に，ISA05-25 試験の被験者のパートナーの妊娠が報告されたが，本妊娠は治験薬の投与中止後 15 日を超えてから認められており（報告時点では治験薬は盲検化されていた），被験者はフォローアップの対象外であったため，さらなる情報は収集されず，転帰は不明である。

以上より，入手可能な情報から，これらの臨床試験で用いられた用量でのボクロスポリンの曝露量による母体又は胎児への有害な影響は確認されなかった。妊婦を対象とした適切，又は十分に管理されたボクロスポリンの試験は実施されていない。妊婦における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 に伴うリスクもある。

2.7.4.5.4.2　授乳

授乳中の健康な女性被験者 12 例にボクロスポリン 23.7 mg を単回経口投与した AUR-VCS-

20[redacted]-04 試験では，3 例の被験者に 4 件の TEAE が発現した。すべての事象は軽度で転帰は後遺症なく回復であった（資料番号 5.3.3.1-04，Table 8 参照）。

2.7.4.5.5　過量投与

ボクロスポリンにおける過量投与事例は，極めて少ない。ISA05-01 試験において，移植後にボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群に無作為割付けされた 1 例に，偶発的な過量投与が 1 件認められた。当該被験者は，ボクロスポリン 15 mg（0.4 mg/kg 相当）服用するところ，誤って 150 mg（2.2 mg/kg 相当）服用した。その後，当該被験者は振戦及び頻脈のため入院した。入院時，ボクロスポリンのトラフ値は 200 ng/mL 以上であり，クレアチニン値は 1.3 mg/mL（ベースライン値は 1.4 mg/mL）であった。入院中はボクロスポリンの投与を中断し，トラフ値は徐々に低下した。当該被験者は 2 日後に合併症なく回復し，退院した。頻脈及び振戦の回復後，ボクロスポリンの投与を再開し，有害事象は再発しなかった。治験責任医師は，頻脈及び振戦は治験薬との因果関係がおそらく関連ありと判断した。

AURORA 1 試験では，ボクロスポリン群で偶発的な過量投与が 1 例認められた。被験者は 4 週間に数回にわたり，偶発的に処方用量を超えた用量を服用し，合計 12 カプセルの過量投与となった。TEAE は軽度かつ間欠的であると判断され，治療介入又は進行中の後遺症とは関連しなかった。AURORA 1 試験のボクロスポリン群では，意図的な多剤過量投与であったが，ボクロスポリンの過量投与はなかった 1 例が報告された。当該被験者はアトルバスタチン，スルファメトキサゾール/トリメトプリム，及び MMF をそれぞれ推定 20 錠服用した。

AURORA 2 試験では，ボクロスポリン群で偶発的な過量投与の TEAE が 1 件報告され，軽度及び非重篤と判定された。当該被験者は過量投与に対する治療を受けず，後遺症なく回復した。

ボクロスポリンの過量投与の潜在的な有害作用に関する追加情報は，LX211-06 試験から得られている。本試験では，ケトコナゾールとボクロスポリンの併用により，健康被験者のボクロスポリン曝露量は 18 倍に増加した。2.7.4.5.3.1(1)で述べたように，これらの被験者では，血清クレアチニンの増加，血清マグネシウムの減少，及び血圧の上昇が認められ，ボクロスポリンの曝露量が大きく増加したことに直接関連した影響と考えられた。

ボクロスポリン治療に特異的な解毒剤はない。過量投与が認められた場合は，一般的な支持療法及び対症療法を行うことを推奨する。

2.7.4.5.6　薬物乱用

CNI クラスに乱用の可能性があるかは不明であり，また，ボクロスポリンが薬物乱用の可能性と関連していることを示す薬理学的機序がないことから，ボクロスポリンの乱用及び依存の可能性を検討する試験は特に実施しなかった。また，統合された PsU 及び LN 患者集団の TEAE プロファイルに，乱用につながる可能性のある精神活性又は鎮痛特性は認められなかった。現在使用されている CNI には，乱用の可能性に関する使用上の制限や注意はなく，ボクロスポリンは他の CNI よりも低用量で投与されるため，ボクロスポリンが乱用薬物である可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.7　　離脱症状及び反跳現象

治験薬投与後の腎機能の動向の検査及び治験薬投与終了後のフォローアップ期間中の有害事象調査からは，ボクロスポリンの投与中止に伴う離脱症状又は反跳現象は示されなかった。

AURORA 1 試験では，フォローアップ期間中，有害事象の発現割合は投与群間で等しく［各 25 例（14.0%）］，ボクロスポリン群と比較してプラセボ群で疾患に関連すると考えられる重篤な有害事象が多く発現した（資料番号 5.3.5.1-02，12.2.3 参照）。フォローアップ期間に発現した重篤な有害事象のうち，1 件は治験薬投与との因果関係が関連ありと判断されたが，プラセボ群の被験者であった。離脱症状又は反跳現象を示唆する有害事象は認められなかった。

フォローアップ期間での UPCR の評価は，AURA-LV 試験の被験者及び AURORA 1 試験から AURORA 2 試験に移行しなかった被験者（資料番号 5.3.5.3-01，Table T35EF.1.2.10.13.3 参照）のデータを使用した。AURA-LV 試験の被験者のみの結果は，完了した試験から得られたものであるため，より多くの情報が得られる。AURA-LV 試験に組入れられた被験者では，治験薬投与終了 2 週後（50 週時点）の評価での UPCR の平均値は，3 群とも最終投与時（48 週時点）と同程度の値であった（表 2.7.4.5.7-1 参照）。

AURORA 2 試験では，ボクロスポリン群の UPCR の平均値は 36 ヵ月目から投与終了後のフォローアップで減少したが（平均 UPCR 値：36 ヵ月目 0.93，フォローアップ 0.78），プラセボ群では増加した（平均 UPCR 値：36 ヵ月目 1.19，フォローアップ 1.47）（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.2.4.3 参照）。

したがって，ボクロスポリンの投与中止による，UPCR に対する離脱症状又は反跳現象を示すエビデンスは認められなかった。

表 2.7.4.5.7-1　　治験薬投与終了後からフォローアップまでの UPCR のベースラインからの変化量（AURA-LV 試験，FAS，N = 265）

		Placebo (N = 88)		Voclosporin 23.7 mg BID (N = 89)		Voclosporin 39.5 mg BID (N = 88)	
Visit	Statistic	Observed	Change from Baseline	Observed	Change from Baseline	Observed	Change from Baseline
Baseline	n	87		89		88	
	Mean (SD)	4.433 (3.5800)		5.161 (4.1510)		4.476 (3.0290)	
	Median	3.108		3.814		3.652	
	Min, Max	0.79, 19.31		0.78, 29.70		1.04, 17.40	
Week 48	n	65	64	69	69	77	77
(on-tx)	Mean (SD)	1.763 (1.9927)	-2.384 (3.4540)	0.689 (0.9172)	-3.998 (3.4208)	1.101 (1.3835)	-2.993 (2.6608)
	Median	1.050	-1.761	0.269	-2.876	0.510	-2.425
	Min, Max	0.06, 8.83	-15,13, 4.40	0.03, 4.70	-15.47, 1.26	0.03, 5.39	-13.17, 3.76
Week 50	n	67	66	69	69	74	74
(off-tx)	Mean (SD)	1.956 (2.2615)	-2.336 (3.7161)	0.821 (1.0311)	-4.032 (3.4365)	1.204 (1.6035)	-2.922 (2.8240)
	Median	1.159	-1.846	0.403	-2.856	0.513	-2.456
	Min, Max	0.06, 10.33	-14.91, 9.24	0.04, 4.49	-15.45, 1.23	0.03, 7.76	-13.31, 2.91

tx = treatment

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.2.19＞

AURA-LV 試験の被験者では，最終投与時から投与終了後の最終測定まで（ほとんどの被験者で約 2 週間）の補正 eGFR の平均値が，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（表 2.7.4.5.7-2 参照）。このことから，治験薬投与中止後，eGFR に対するボクロスポリンのわずかな薬理作用は速やかに消失することが示され，通常，臨床的に重要ではない軽微な血行動態作用と一致していた。また，eGFR の平均値が 48 週時点（最終投与時）では 78.9 mL/min/1.73 m^2 であったのに対し，50 週時点（投与終了後）では 83.6 mL/min/1.73 m^2 であったことから，高用量のボクロスポリン 39.5 mg BID 投与終了後，eGFR が増加するエビデンスが認められた（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.3.6.5 参照）。

AURORA 1 試験での投与終了後の値は，治験薬の投与を中止した被験者又は AURORA 2 試験での投与継続を選択しなかった被験者から得られた（AURORA 1 試験の 356 例中 216 例が AURORA 2 試験へ移行）が，AURA-LV 試験の被験者及び AURORA 2 試験に移行しなかった AURORA 1 試験の被験者の統合 LN データは，AURA-LV 試験単独とほぼ同じであり，最終投与時から投与終了後の最終測定までの補正 eGFR の平均値の変化量は，ボクロスポリン群では 3.6 mL/min/1.73 m^2 増加し，プラセボ群では 3.5 mL/min/1.73 m^2 減少した（資料番号 5.3.5.3-01，Table T55LB.1.1.10.11.1 参照）。

AURORA 2 試験へ継続した被験者において，最終投与時から投与終了後の最終測定までの補正 eGFR の平均値の解析は，AURA-LV 試験及び AURORA 2 試験へ継続しなかった AURORA 1 試験の被験者で認められたもの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は 1.4 mL/min/1.73 m^2 増加し，プラセボ群では 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）となった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.5.5 参照）。

表 2.7.4.5.7-2　　最終投与時から投与終了後の最終測定までの補正 eGFR の変化量
（AURA-LV 試験，安全性解析対象集団）

Parameter[a]	Statistic	Placebo (N=88)	23.7 mg BID (N=89)
Last on-treatment	n	88	89
	Mean (SD)	82.1 (16.43)	72.8 (20.54)
	Median	90.0	84.0
	Min, Max	4, 90	13, 90
	LS Mean (SE)	82.1 (1.98)	72.8 (1.97)
	(95% CI)	(78.2, 86.0)	(69.0, 76.7)
Last off-treatment	n	86	86
	Mean (SD)	80.9 (19.76)	77.2 (18.24)
	Median	90.0	90.0
	Min, Max	3, 90	23, 90
	LS Mean (SE)	77.2 (1.21)	81.0 (1.21)
	(95% CI)	(74.8, 79.5)	(78.6, 83.4)
CfB to Last off-treatment	n	86	86
	Mean (SD)	-1.4 (10.54)	3.7 (12.18)
	Median	0.0	0.0
	Min, Max	-79, 21	-28, 40
	LS Mean (SE)	-0.8 (1.21)	3.0 (1.21)
	(95% CI)	(-3.2, 1.6)	(0.7, 5.4)
CfB Difference vs Placebo	Estimate		3.8
	95% CI		(0.4, 7.2)
	p-value		0.0298

[a] eGFR normal range >60 mL/min/1.73 m^2
＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T55LB.1.1.10.11.1.11＞

2.7.4.5.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

安全性プロファイルから，ボクロスポリンが精神機能の障害及び自動車運転又は機械操作の能力を低下させるリスクを増大させることは示唆されていない（表 2.7.4.5.8-1 参照）。

表 2.7.4.5.8-1　　自動車運転又は機械操作の能力に影響を及ぼす可能性のある有害事象（LN 統合安全性解析対象集団，PsU 統合集団）

	Pooled LN Population		Pooled PsU Population	
Preferred term[a]	Placebo (N=266) n (w%)	23.7 mg BID (N=267) n (w%)	Placebo (N=392) n (w%)	Voclosporin (0.2 to 0.6 mg/kg BID) (N=1,485) n (w%)
Accidental death / road traffic accident	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
健忘	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.1)
錯乱状態	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
浮動性めまい	7 (2.6)	8 (3.0)	10 (2.9)	22 (1.6)
失見当識	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
注意力障害	0	2 (0.8)	0	0
疲労	3 (1.1)	10 (3.7)	8 (1.8)	51 (3.5)
宿酔	0	0	0	1 (0.1)
嗜眠	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.2)
意識消失	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)
精神的機能障害	0	1 (0.4)	0	0
傾眠	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
失神	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.4)
回転性めまい	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.1)	9 (0.7)

[a] TEAEs coded according to MedDRA v12.0 and 14.0 in the pooled PsU population and MedDRA v20.0 in the pooled LN population.

w% = weighted incidence

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table T40AE.1.1.10.2.1.1，T40AE.3.1.10.2.1.1＞

ボクロスポリン群で事故（all-terrain vehicle accident）による死亡が 1 例（尋常性乾癬患者を対象とした ISA04-03 試験），LN 統合集団のプラセボ群で交通事故が 1 例認められたが，ボクロスポリンの 2000 例を超える被験者の安全性データベースから事故のリスク上昇を示唆する傾向は認められなかった。自動車運転又は機械操作の能力に影響を及ぼす可能性のある，その他の TEAE については，ボクロスポリン群とプラセボ群との間に注目すべき差は認められなかった。

2.7.4.6　市販後データ

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。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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（資料番号 5.3.6-01 参照）。

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　日本の被験者別の評価

AURORA 1 試験に組入れられた日本の被験者 13 例（ボクロスポリン群 8 例，プラセボ群 5 例）の被験者ごとのデータを示す。AURORA 2 試験に移行した被験者（ボクロスポリン群 3 例，プラセボ群 3 例）については，AURORA 2 試験のデータを含めた。

2.7.4.7.1.1　ボクロスポリン群

(1)　試験完了例 1（被験者番号：[redacted]）

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-1 に示した。

74 日目に発現した中等度の片頭痛の有害事象により，97 日目にボクロスポリンの投与量を 3 カプセル BID から 2 カプセル BID に減量し，最終日まで投与を継続した。

表 2.7.4.7.1-1　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
片頭痛	N	20[redacted] (74)	-	Related	Moderate	Dose reduced	Not recovered /Not resolved
下痢	N	20[redacted] (76)	20[redacted] (81)	Not related	Mild	None	Recovered /Resolved
嘔吐	N	20[redacted] (78)	20[redacted] (85)	Not related	Mild	None	Recovered /Resolved
貧血	N	20[redacted] (169)	-	Not related	Mild	None	Not recovered /Not resolved
好中球数減少	N	20[redacted] (169)	20[redacted] (183)	Not related	Mild	None	Recovered /Resolved
下痢	N	20[redacted] (243)	20[redacted] (344)	Related	Mild	None	Recovered /Resolved
ウイルス性上気道感染	N	20[redacted] (358)	20[redacted] (372)	Not related	Mild	None	Recovered /Resolved
眼底検査	N	20[redacted] (365)	20[redacted] (365)	Not related	- [a]	None	Recovered /Resolved
季節性アレルギー	N	20[redacted] (544)	20[redacted] (645)	Not related	Mild	None	Recovered /Resolved
補体因子減少	N	20[redacted] (631)	-	Not related	Mild	None	Not recovered /Not resolved
下痢	N	20[redacted] (697)	20[redacted] (806)	Not related	Mild	None	Recovered /Resolved
歯周炎	N	20[redacted] (797)	20[redacted] (940)	Not related	Mild	None	Recovered /Resolved
腎症	N	20[redacted] (806)	20[redacted] (825)	Related	Mild	None	Recovered /Resolved
口腔ヘルペス	N	20[redacted] (818)	20[redacted] (881)	Not related	Mild	None	Recovered /Resolved
季節性アレルギー	N	20[redacted] (902)	-	Not related	Mild	None	Not recovered /Not resolved

[a] 不明な重症度（Severity）は解析では定義上，高度（Severe）として取り扱った。
＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.1(1)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-1 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 82 mL/min/1.73 m^2 で，12 週目に 61 mL/min/1.73 m^2 に減少した。その後増減がみられ，36 ヵ月目まで 59～88 mL/min/1.73 m^2 の範囲で推移した。

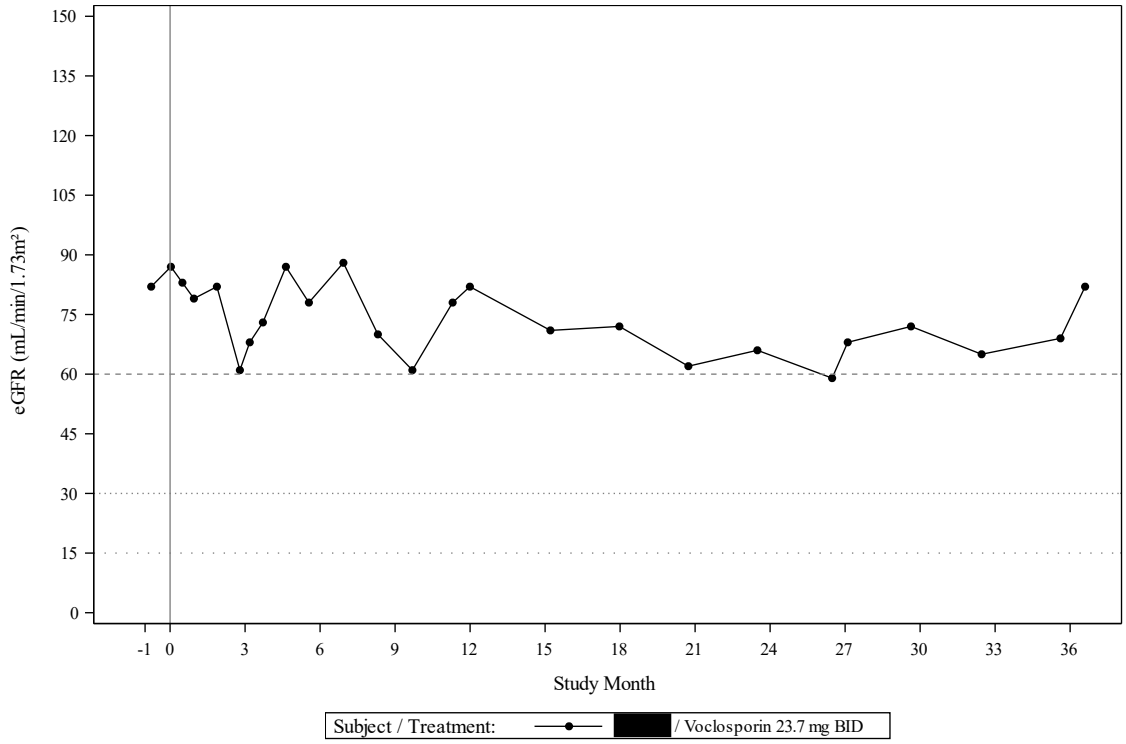


図 2.7.4.7.1-1　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(2)　試験完了例 2（被験者番号：[redacted]）

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-2 に示した。

ボクロスポリンの用量変更となる有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.7.1-2　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
腹部不快感	N	20[redacted] (7)	20[redacted] (14)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
ウイルス性上気道感染	N	20[redacted] (15)	20[redacted] (28)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
上腹部痛	N	20[redacted] (25)	20[redacted] (84)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
不眠症	N	20[redacted] (70)	20[redacted] (252)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
発熱	N	20[redacted] (77)	20[redacted] (77)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
発熱	N	20[redacted] (103)	20[redacted] (103)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
側腹部痛	N	20[redacted] (103)	20[redacted] (104)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
全身性エリテマトーデス皮疹	N	20[redacted] (196)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
ウイルス性上気道感染	N	20[redacted] (247)	20[redacted] (265)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.1(2)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-2 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 127 mL/min/1.73 m^2 で，2 週目以降緩やかに減少し，24 週目は 93 mL/min/1.73 m^2 であった。その後，52 週目まで 93～119 mL/min/1.73 m^2 の範囲で推移した。

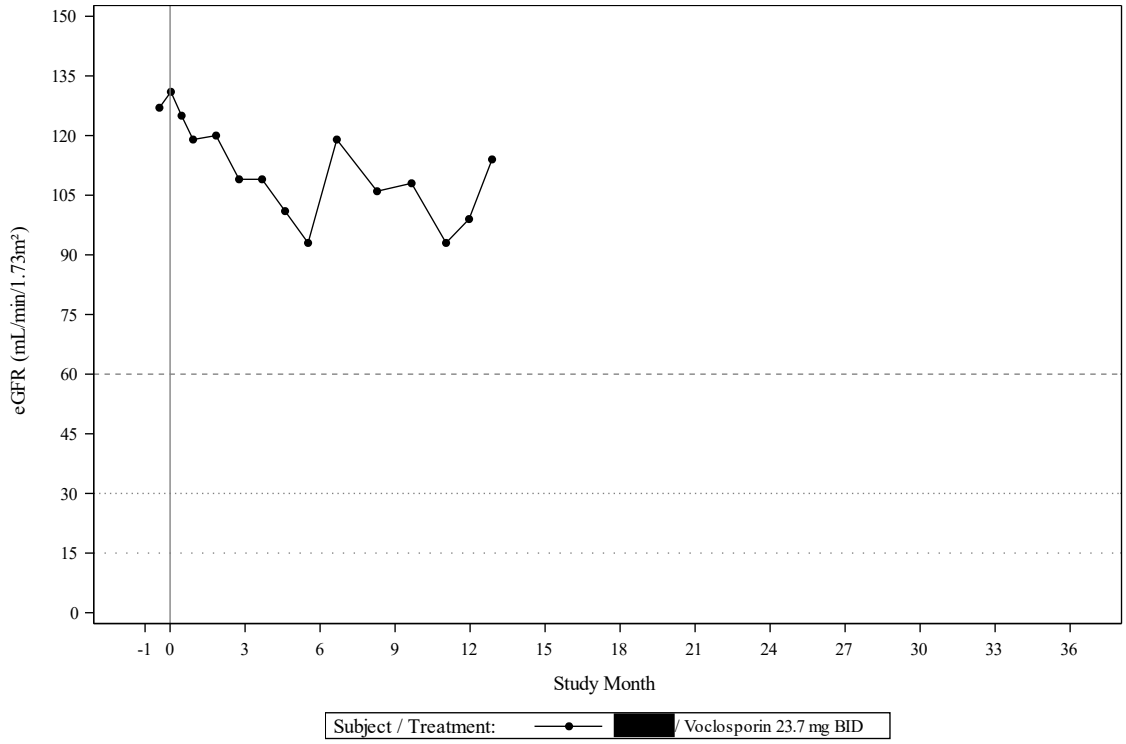


図 2.7.4.7.1-2　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(3)　試験完了例 3（被験者番号：[redacted]）

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-3 に示した。

ボクロスポリンの用量変更となる有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.7.1-3　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
靭帯捻挫	N	20[redacted] (-23)	20[redacted] (-22)	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered /Resolved
咽頭炎	N	20[redacted] (-22)	20[redacted] (15)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
外耳炎	N	20[redacted] (8)	20[redacted] (169)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
口腔カンジダ症	N	20[redacted] (15)	20[redacted] (113)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
多毛症	N	20[redacted] (34)	-	Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
筋痙縮	N	20[redacted] (48)	20[redacted] (57)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
背部痛	N	20[redacted] (77)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
高血圧	N	20[redacted] (175)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
結膜炎	N	20[redacted] (201)	20[redacted] (204)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
ウイルス性上気道感染	N	20[redacted] (239)	20[redacted] (243)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
インフルエンザ	N	20[redacted] (244)	20[redacted] (253)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
口腔ヘルペス	N	20[redacted] (539)	20[redacted] (556)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
アレルギー性結膜炎	N	20[redacted] (552)	20[redacted] (556)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
倦怠感	N	20[redacted] (601)	20[redacted] (729)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
注射部位そう痒感	N	20[redacted] (1028)	20[redacted] (1028)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.1(3)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR 値の推移図を図 2.7.4.7.1-3 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 82 mL/min/1.73 m^2 で，以降増減して 12 週目には 54 mL/min/1.73 m^2 であった。その後も増減がみられ，36 ヵ月目まで 53～76 mL/min/1.73 m^2 の範囲で推移した。

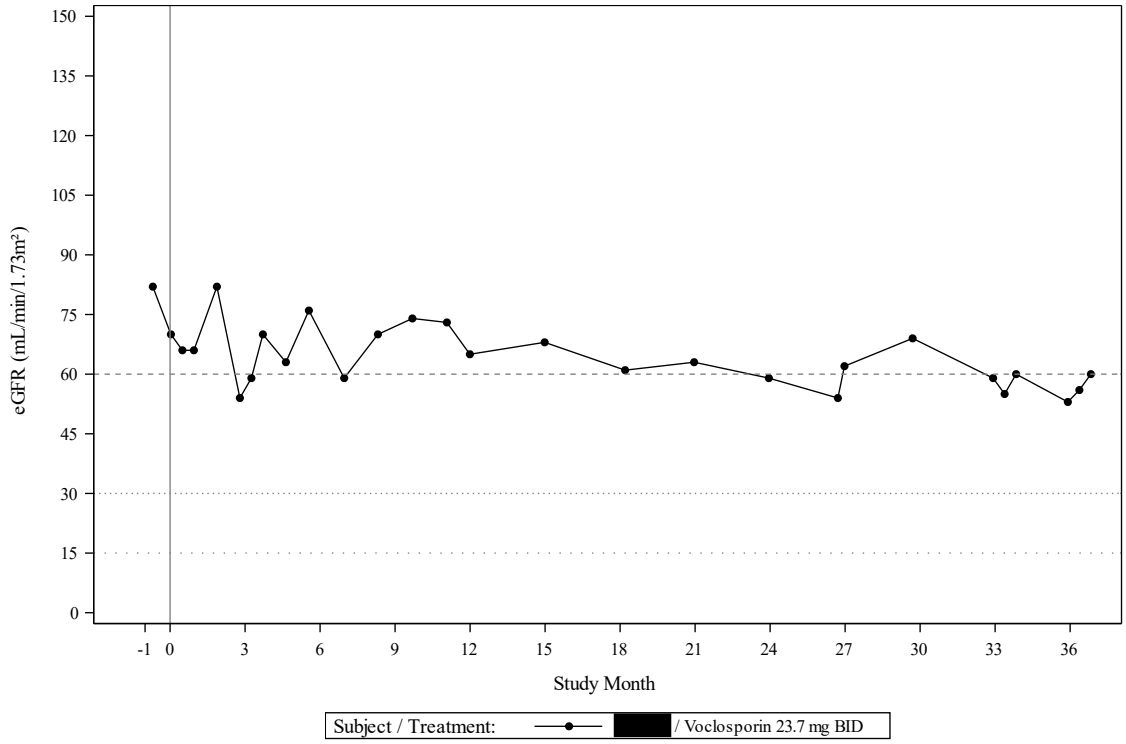


図 2.7.4.7.1-3　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(4)　試験完了例 4（被験者番号：[redacted]）

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-4 に示した。

ボクロスポリンの用量変更となる有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.7.1-4　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
インフルエンザ	N	20[redacted] (-39)	20[redacted] (-29)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
咳嗽	N	20[redacted] (-38)	20[redacted] (-14)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
湿性咳嗽	N	20[redacted] (-38)	20[redacted] (-7)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
末梢性浮腫	N	20[redacted] (-5)	20[redacted] (267)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
紅斑	N	20[redacted] (-5)	20[redacted] (43)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
筋痙縮	N	20[redacted] (1)	20[redacted] (113)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
帯状疱疹	N	20[redacted] (36)	20[redacted] (60)	Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
紅斑	N	20[redacted] (73)	20[redacted] (365)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
好中球減少症	N	20[redacted] (113)	20[redacted] (141)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
四肢痛	N	20[redacted] (148)	20[redacted] (228)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
紅斑	N	20[redacted] (156)	20[redacted] (295)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
好中球減少症	N	20[redacted] (169)	20[redacted] (211)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
好中球減少症	N	20[redacted] (253)	20[redacted] (267)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
口腔咽頭痛	N	20[redacted] (295)	20[redacted] (304)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
好中球減少症	N	20[redacted] (337)	20[redacted] (350)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
好中球減少症	N	20[redacted] (365)	20[redacted] (373)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
痔核	N	20[redacted] (371)	20[redacted] (441)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
胃腸炎	N	20[redacted] (403)	20[redacted] (410)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
頚部痛	N	20[redacted] (428)	20[redacted] (461)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
頭痛	N	20[redacted] (428)	20[redacted] (441)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
末梢性浮腫	N	20[redacted] (498)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
核磁気共鳴画像	N	20[redacted] (498)	20[redacted] (498)	Not Related	-a	None	Recovered /Resolved
腹部膨満	N	20[redacted] (565)	20[redacted] (646)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
口内炎	N	20[redacted] (611)	20[redacted] (652)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
眼精疲労	N	20[redacted] (672)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
眼底検査	N	20[redacted] (672)	20[redacted] (672)	Not Related	-[a]	None	Recovered /Resolved
上腹部痛	N	20[redacted] (675)	20[redacted] (688)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
腹部膨満	N	20[redacted] (775)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
核磁気共鳴画像異常	N	20[redacted] (798)	20[redacted] (798)	Not Related	-[a]	None	Recovered /Resolved
好中球数減少	N	20[redacted] (806)	20[redacted] (820)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
胃障害	N	20[redacted] (855)	20[redacted] (855)	Not Related	-[a]	None	Recovered /Resolved
胸痛	N	20[redacted] (1093)	20[redacted] (1096)	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered /Resolved

[a] 不明な重症度（Severity）は解析では定義上，高度（Severe）として取り扱った。
＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.7.1.1＞

(b) 投与量の推移

2.7.3.6.2.1(4)(b)に記載した。

(c) eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-4 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 109 mL/min/1.73 m^2 で，2 週目に 81 mL/min/1.73 m^2 に減少したものの 4 週目には 109 mL/min/1.73 m^2 に増加した。その後も増減がみられ，36 ヵ月目まで 83～110 mL/min/1.73 m^2 の範囲で推移した。

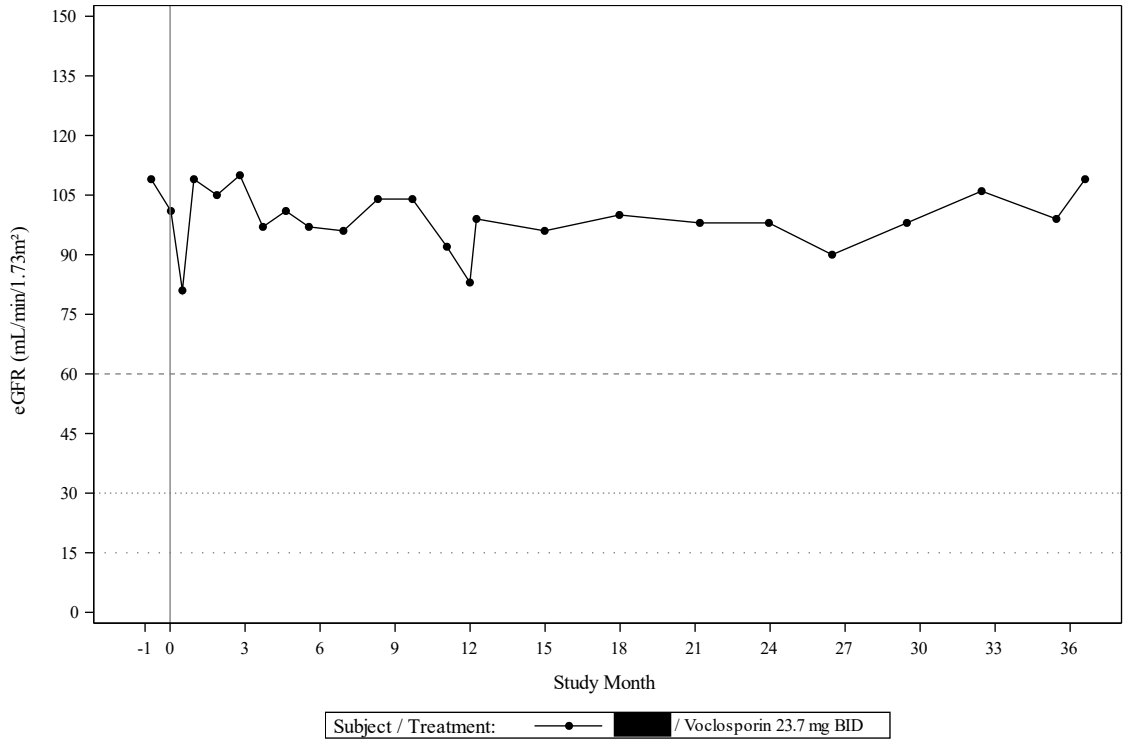


図 2.7.4.7.1-4　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(5)　試験完了例 5（被験者番号：[redacted]）

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-5 に示した。

312 日目に埋伏歯の有害事象を発現し，414 日目に重篤となった。ボクロスポリンとの因果関係は関連なしと判断された。本事象は治験薬の最終投与から 30 日以上後に発現しており，TEAE ではなかった。

ボクロスポリンの用量変更となる有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.7.1-5　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
脂質異常症	N	20[redacted] (1)	-	Not Related	Moderate	None	Not Recovered /Not Resolved
低マグネシウム血症	N	20[redacted] (15)	20[redacted] (15)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
帯状疱疹	N	20[redacted] (129)	20[redacted] (187)	Related	Moderate	None	Recovered /Resolved With Sequelae
ヘルペス後神経痛	N	20[redacted] (155)	20[redacted] (282)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
埋伏歯	Y	20[redacted] (312)	20[redacted] (416)	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered /Resolved

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.1(5)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-5 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 115 mL/min/1.73 m^2 で，4 週目に 71 mL/min/1.73 m^2 に減少した。その後増減して 52 週目まで 62～109 mL/min/1.73 m^2 の範囲で推移した。

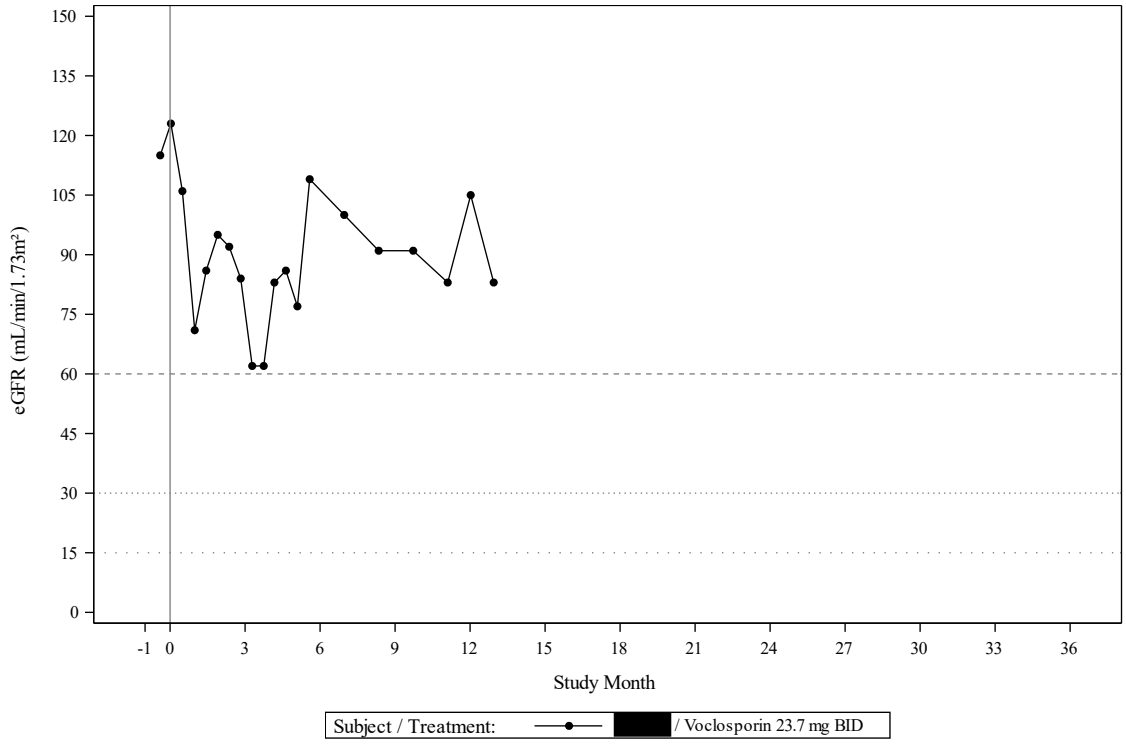


図 2.7.4.7.1-5　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(6)　試験中止例 1（被験者番号：[redacted]）

当該被験者の試験中止理由は，2.7.3.6.2.1(6)(a)に記載した。

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-6 に示した。

ボクロスポリンの用量変更となる有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.7.1-6　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
肝酵素上昇	N	20[redacted] (-7)	20[redacted] (9)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
結腸内視鏡検査	N	20[redacted] (-5)	20[redacted] (-5)	Not Related	-[a]	Not Applicable	Recovered /Resolved
挫傷	N	20[redacted] (12)	20[redacted] (22)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
食欲亢進	N	20[redacted] (12)	-	Not Related	Moderate	None	Unknown
核磁気共鳴画像	N	20[redacted] (16)	20[redacted] (16)	Not Related	-[a]	Not Applicable	Recovered /Resolved
歯嚢胞	N	20[redacted] (30)	-	Not Related	Mild	None	Unknown
腎機能障害	N	20[redacted] (30)	-	Related	Mild	None	Unknown

[a] 不明な重症度（Severity）は解析では定義上，高度（Severe）として取り扱った。
＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.1(6)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-6 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 116 mL/min/1.73 m^2 で，その後減少し，最終測定日である 8 週目には 78 mL/min/1.73 m^2 であった。

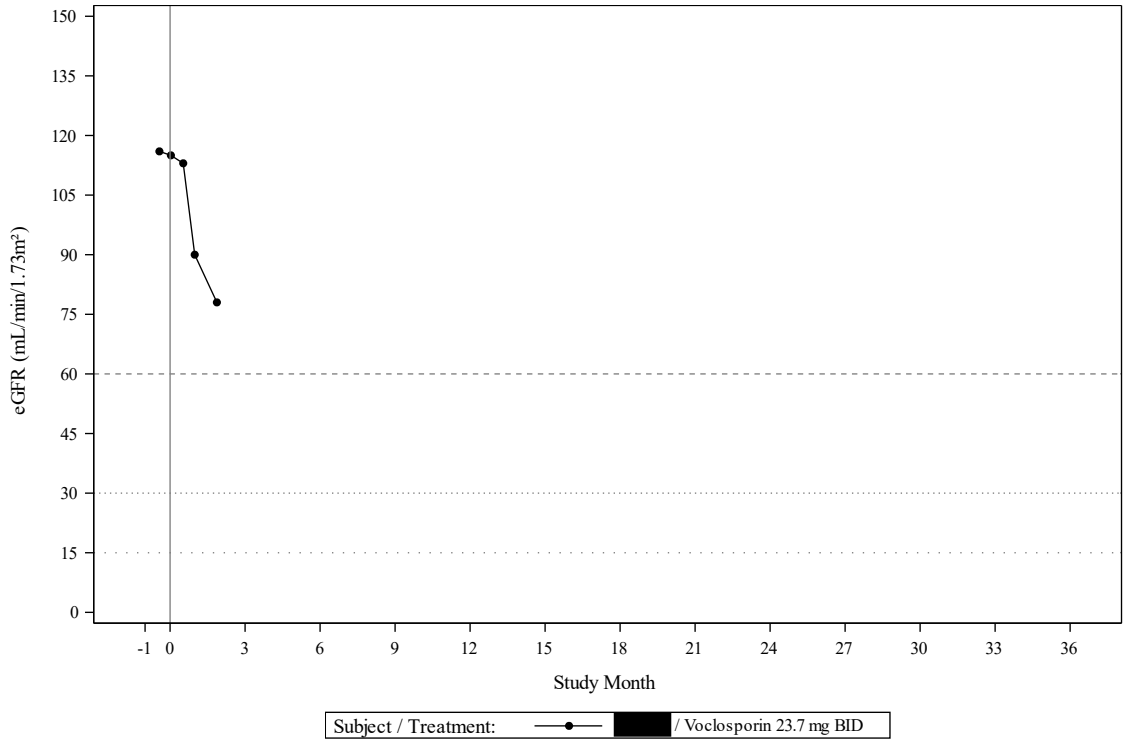


図 2.7.4.7.1-6　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(7)　試験中止例 2（被験者番号：[redacted]）

当該被験者の試験中止理由は，2.7.3.6.2.1(7)(a)に記載した。

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-7 に示した。

29 日目に発現した腎機能障害の有害事象により，ボクロスポリンの投与を中断した。同じく 29 日目に発現した神経精神ループスの有害事象が 59 日目に重篤となり，被験者による同意撤回により 63 日目に治験薬の投与を中止した。神経精神ループスのボクロスポリンとの因果関係は関連なしと判断された。重篤な有害事象の詳細は 2.7.6.4.2.3(4)に記載した。

表 2.7.4.7.1-7　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
末梢性浮腫	N	20[redacted] (10)	20[redacted] (29)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
低カリウム血症	N	20[redacted] (15)	20[redacted] (29)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
高血圧	N	20[redacted] (15)	20[redacted] (36)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
医療機器不具合	N	20[redacted] (24)	20[redacted] (36)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
神経精神ループス	Y	20[redacted] (29)	-	Not Related	Moderate	Drug Withdrawn	Recovering /Resolving
腎機能障害	N	20[redacted] (29)	20[redacted] (63)	Not Related	Mild	Drug Interrupted	Recovered /Resolved
倦怠感	N	20[redacted] (30)	20[redacted] (89)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
食欲減退	N	20[redacted] (30)	20[redacted] (77)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
Ｃ－反応性蛋白増加	N	20[redacted] (36)	20[redacted] (70)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
腹部膨満	N	20[redacted] (43)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
ポリープ	N	20[redacted] (43)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
体重減少	N	20[redacted] (43)	20[redacted] (92)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
ＢＫウイルス感染	N	20[redacted] (60)	20[redacted] (112)	Related	Mild	Not Applicable	Recovered /Resolved

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.1(7)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-7 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 89 mL/min/1.73 m^2 で，1 日目には 98 mL/min/1.73 m^2 及び 2 週目には 100 mL/min/1.73 m^2 と増加した後，4 週目（29 日目）には 39 mL/min/1.73 m^2 に減少した。これは，有害事象として腎機能障害が報告されていることと一致した。その後，最終測定日である 8 週目は 80 mL/min/1.73 m^2 であった。

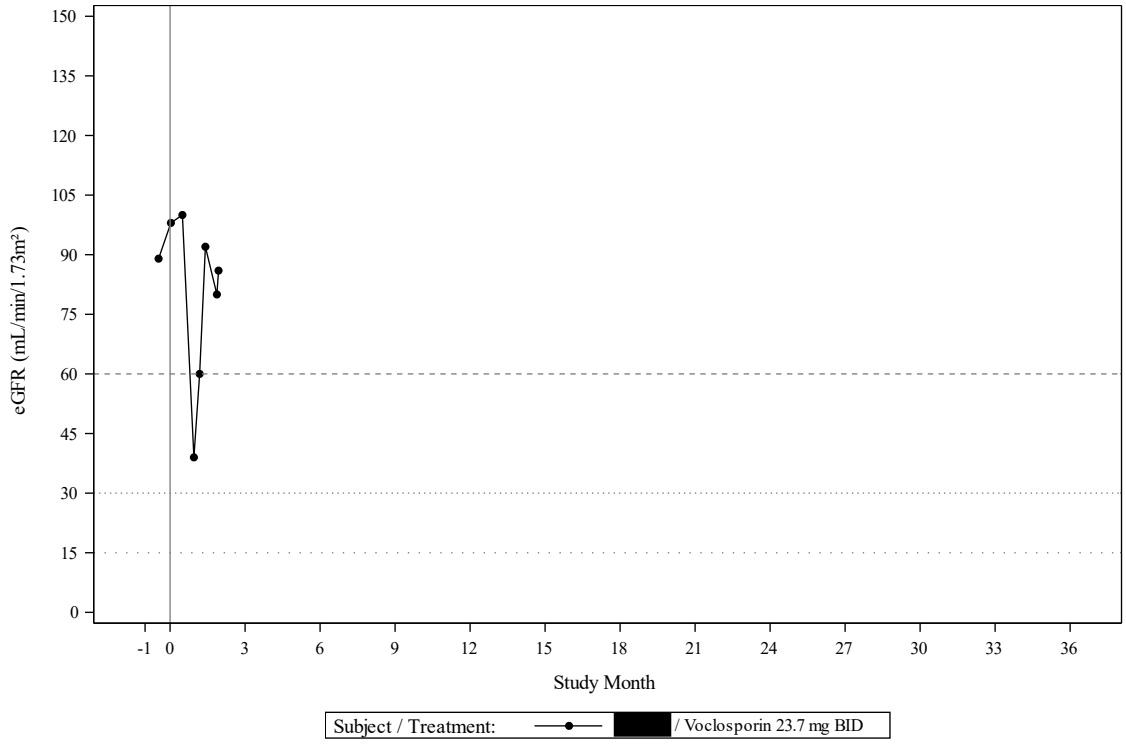


図 2.7.4.7.1-7　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(8)　試験中止例 3（被験者番号：[redacted]）

当該被験者の試験中止理由は，2.7.3.6.2.1(8)(a)に記載した。

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-8 に示した。

47 日目に発現した肺膿瘍の有害事象が 58 日目に重篤となり，ボクロスポリンの投与を中止した。64 日目に脳梗塞の重篤な有害事象が発現した。治験薬の投与中止後も，試験は 107 日目まで継続した。重篤な有害事象の詳細は 2.7.6.4.2.3(4)に記載した。

表 2.7.4.7.1-8　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
上気道感染	N	20[redacted] (-18)	20[redacted] (-16)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
下痢	N	20[redacted] (1)	-	Not Related	Mild	None	Recovering /Resolving
末梢性浮腫	N	20[redacted] (15)	20[redacted] (60)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
口腔カンジダ症	N	20[redacted] (26)	-	Related	Mild	None	Recovering /Resolving
肺膿瘍	Y	20[redacted] (47)	20[redacted] (241)	Related	Severe	Drug Withdrawn	Recovered /Resolved
帯状疱疹	N	20[redacted] (53)	20[redacted] (68)	Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
漿膜炎	N	20[redacted] (58)	20[redacted] (86)	Not Related	Moderate	Not Applicable	Recovered /Resolved
脳梗塞	Y	20[redacted] (64)	20[redacted] (110)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
肺高血圧症	N	20[redacted] (65)	-	Not Related	Moderate	Not Applicable	Recovering /Resolving
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	N	20[redacted] (68)	-	Related	Moderate	Not Applicable	Recovering /Resolving
肺炎	N	20[redacted] (72)	20[redacted] (107)	Related	Moderate	Not Applicable	Recovered /Resolved
結膜出血	N	20[redacted] (84)	20[redacted] (92)	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered /Resolved
悪心	N	20[redacted] (87)	20[redacted] (91)	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered /Resolved
末梢性浮腫	N	20[redacted] (89)	-	Not Related	Mild	Not Applicable	Not Recovered /Not Resolved
筋骨格痛	N	20[redacted] (94)	-	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovering /Resolving
胃ポリープ	N	20[redacted] (96)	-	Not Related	Mild	Not Applicable	Not Recovered /Not Resolved
裂孔ヘルニア	N	20[redacted] (96)	-	Not Related	Mild	Not Applicable	Not Recovered /Not Resolved
鉄欠乏性貧血	N	20[redacted] (102)	-	Not Related	Mild	Not Applicable	Not Recovered /Not Resolved
皮下出血	N	20[redacted] (105)	20[redacted] (107)	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered /Resolved

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.1(8)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-8 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 73 mL/min/1.73 m^2 で，1 日目以降増加し，8 週目まで 93～107 mL/min/1.73 m^2 の範囲で推移した。最終測定日である 12 週目には 80 mL/min/1.73 m^2 であった。

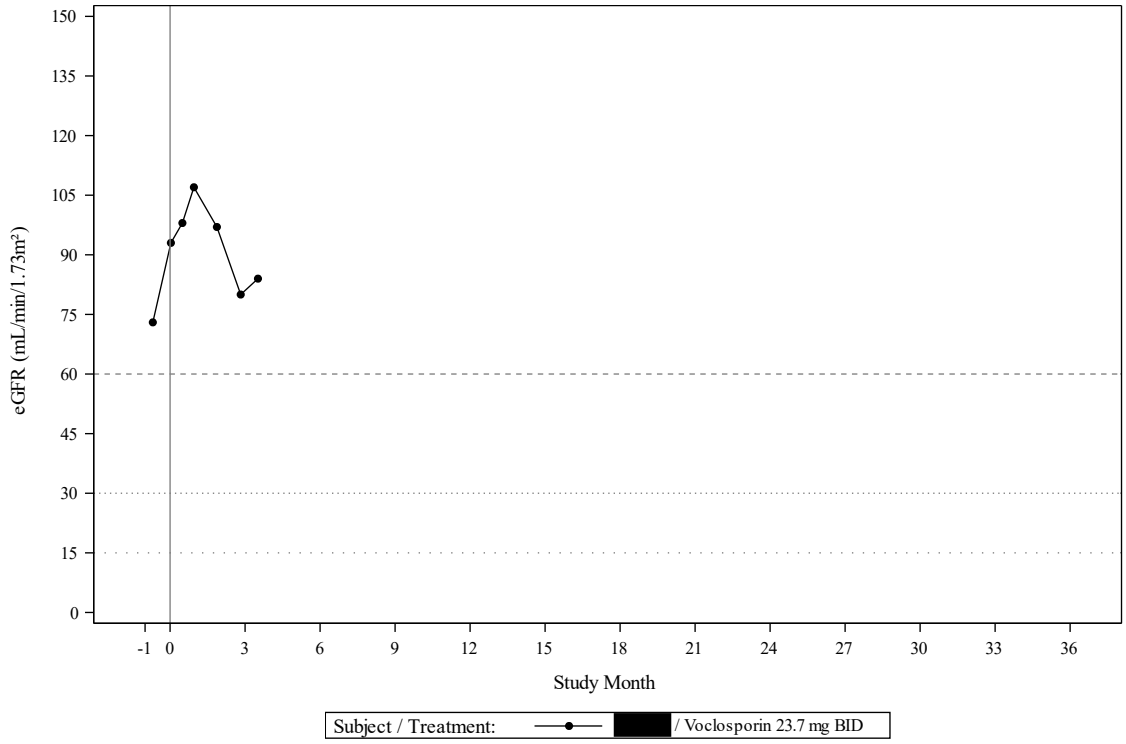


図 2.7.4.7.1-8　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

2.7.4.7.1.2　プラセボ群

(1)　試験完了例 1（被験者番号：[redacted]）

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-9 に示した。

870 日目に発現した副鼻腔気管支炎の有害事象により，907 日目に治験薬の投与を中止した。副鼻腔気管支炎は，治験を終了した 1093 日目に改善した。重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.7.1-9　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
齲歯	N	20[redacted] (-26)	20[redacted] (74)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
筋痙縮	N	20[redacted] (1)	20[redacted] (148)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
足骨折	N	20[redacted] (42)	20[redacted] (128)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
ウイルス性上気道感染	N	20[redacted] (69)	20[redacted] (123)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
結膜炎	N	20[redacted] (81)	20[redacted] (84)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
鉄欠乏性貧血	N	20[redacted] (85)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
子宮平滑筋腫	N	20[redacted] (303)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
発疹	N	20[redacted] (456)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
ウイルス性上気道感染	N	20[redacted] (485)	20[redacted] (498)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
ウイルス性上気道感染	N	20[redacted] (759)	20[redacted] (789)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
関節障害	N	20[redacted] (779)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved
副鼻腔気管支炎	N	20[redacted] (870)	-	Related	Moderate	Drug Withdrawn	Recovering /Resolving
歯牙破折	N	20[redacted] (945)	20[redacted] (952)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.2(1)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-9 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 111 mL/min/1.73 m^2 で，4 週目に 97 mL/min/1.73 m^2 にわずかに減少したものの 8 週目には 108 mL/min/1.73 m^2 に増加した。その後ほぼ同程度の値で推移し，36 ヵ月目には 114 mL/min/1.73 m^2 であった。

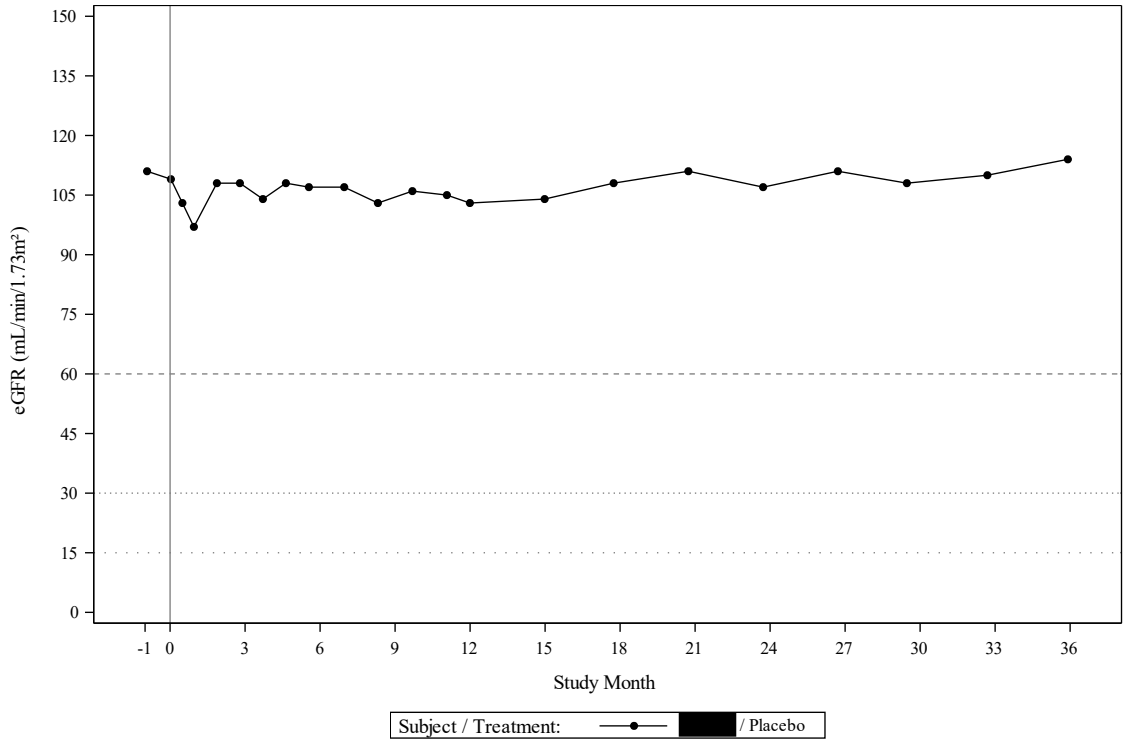


図 2.7.4.7.1-9　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(2)　試験完了例 2（被験者番号：[redacted]）

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-10 に示した。

364 日目に発現した脱水の有害事象により，治験薬の投与を中断した。重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.7.1-10　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
悪心	N	20[redacted] (1)	20[redacted] (3)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
上気道感染	N	20[redacted] (37)	20[redacted] (58)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
体重増加	N	20[redacted] (56)	-	Not Related	Moderate	None	Not Recovered /Not Resolved
脂質異常症	N	20[redacted] (140)	20[redacted] (406)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
発熱	N	20[redacted] (176)	20[redacted] (178)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
腸炎	N	20[redacted] (234)	20[redacted] (238)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
ウイルス性上気道感染	N	20[redacted] (291)	20[redacted] (299)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
喘息	N	20[redacted] (323)	20[redacted] (363)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
ウイルス性腸炎	N	20[redacted] (364)	20[redacted] (385)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
脱水	N	20[redacted] (364)	20[redacted] (372)	Not Related	Moderate	Drug Interrupted	Recovered /Resolved
腹痛	N	20[redacted] (1001)	-	Not Related	Moderate	None	Not Recovered /Not Resolved
下痢	N	20[redacted] (1001)	20[redacted] (1008)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
悪心	N	20[redacted] (1001)	-	Not Related	Moderate	None	Not Recovered /Not Resolved

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.2(2)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-10 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 74 mL/min/1.73 m^2 で，以降増減して 52 週目に 51 mL/min/1.73 m^2 に減少した。その後も増減がみられ，36 ヵ月目まで 68～88 mL/min/1.73 m^2 の範囲で推移した。

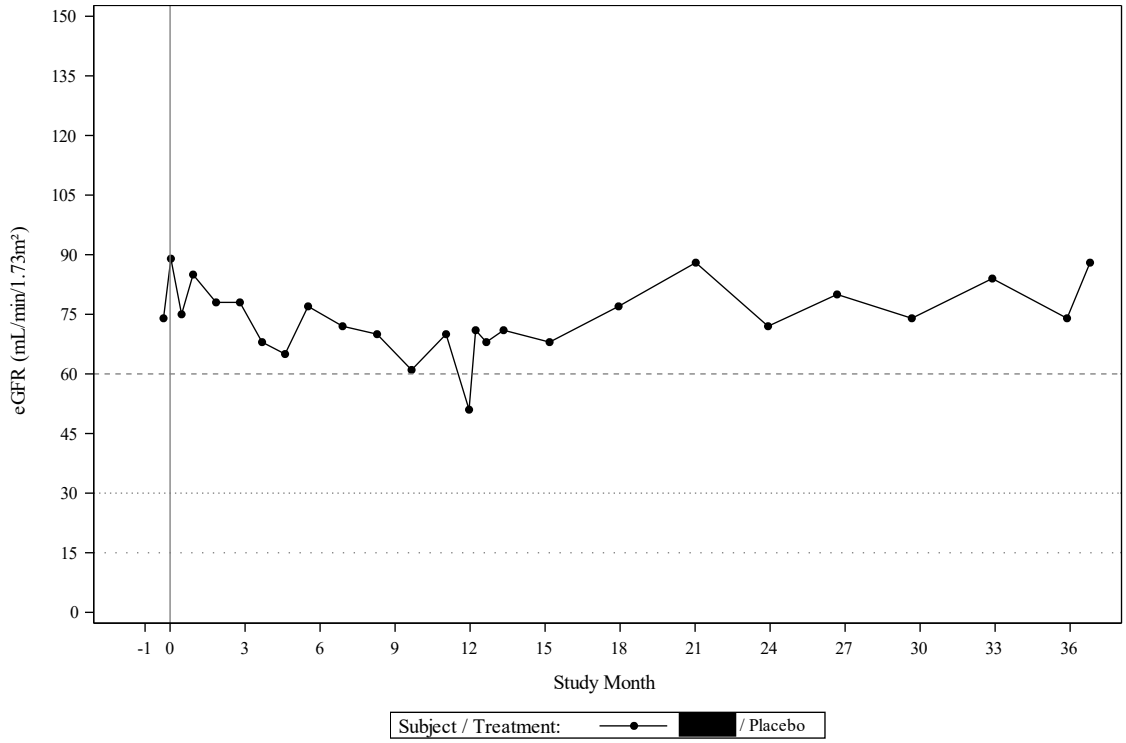


図 2.7.4.7.1-10　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(3)　試験完了例 3（被験者番号：[redacted]）

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-11 に示した。

プラセボの用量変更となる有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.7.1-11　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
不眠症	N	20[redacted] (1)	20[redacted] (4)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
気管支炎	N	20[redacted] (13)	20[redacted] (36)	Related	Mild	None	Recovered /Resolved
咽頭炎	N	20[redacted] (56)	20[redacted] (63)	Related	Mild	None	Recovered /Resolved
ウイルス性上気道感染	N	20[redacted] (129)	20[redacted] (146)	Related	Mild	None	Recovered /Resolved

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.2(3)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-11 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 129 mL/min/1.73 m^2 で，1 日目以降増減して 52 週目まで 123～137 mL/min/1.73 m^2 の範囲で推移した。

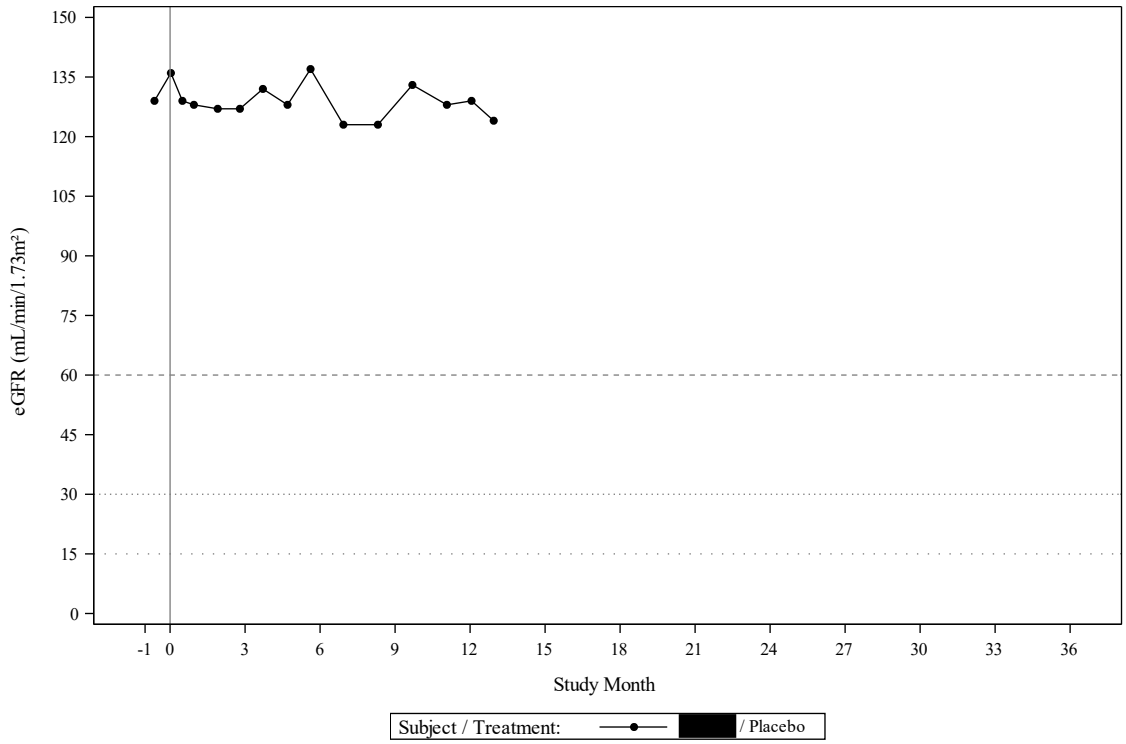


図 2.7.4.7.1-11　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(4)　試験完了例 4（被験者番号：[redacted]）

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7.1-12 に示した。

プラセボの用量変更となる有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.7.1-12　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
消化不良	N	20[redacted] (20)	20[redacted] (56)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
脂質異常症	N	20[redacted] (28)	20[redacted] (210)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
下痢	N	20[redacted] (30)	20[redacted] (56)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
唾液腺粘液嚢胞	N	20[redacted] (76)	20[redacted] (133)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
月経障害	N	20[redacted] (112)	20[redacted] (168)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
好中球減少症	N	20[redacted] (168)	20[redacted] (1084)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
眼乾燥	N	20[redacted] (911)	-	Not Related	Mild	None	Not Recovered /Not Resolved

＜資料番号 5.3.5.1-03：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.2(4)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR の推移図を図 2.7.4.7.1-12 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 116 mL/min/1.73 m^2 で，2 週目に 137 mL/min/1.73 m^2 に増加した。その後増減がみられ，36 ヵ月目まで 113～133 mL/min/1.73 m^2 の範囲で推移した。

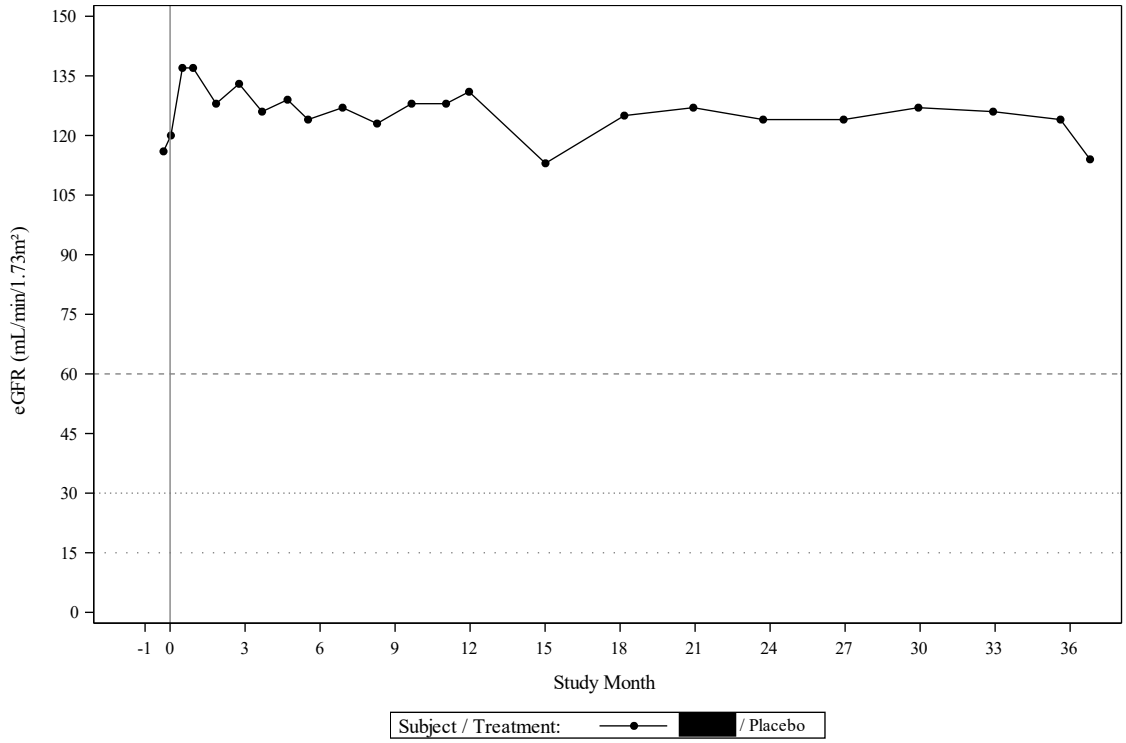


図 2.7.4.7.1-12　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

(5)　試験完了例 5（被験者番号：[redacted]）

(a)　有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.4.7-13 に示した。

プラセボの用量変更となる有害事象及び重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.7-13　　有害事象の一覧（被験者番号：[redacted]）

Preferred Term	Serious	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
好中球減少症	N	20[redacted] (1)	20[redacted] (8)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
高血圧	N	20[redacted] (29)	20[redacted] (52)	Related	Mild	None	Recovered /Resolved
処置による疼痛	N	20[redacted] (52)	20[redacted] (70)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
股関節形成	N	20[redacted] (52)	20[redacted] (52)	Not Related	Moderate	None	Recovered /Resolved
術後発熱	N	20[redacted] (53)	20[redacted] (56)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
背部痛	N	20[redacted] (53)	20[redacted] (53)	Not Related	Mild	None	Recovered /Resolved
鼻咽頭炎	N	20[redacted] (185)	20[redacted] (198)	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered /Resolved
急性中耳炎	N	20[redacted] (186)	20[redacted] (198)	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered /Resolved

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.7.1.1＞

(b)　投与量の推移

2.7.3.6.2.2(5)(b)に記載した。

(c)　eGFR の推移

eGFR 値の推移図を図 2.7.4.7.1-13 に示した。

スクリーニング時の eGFR は 120 mL/min/1.73 m^2 で，以降漸減して 30 週目に 93 mL/min/1.73 m^2 に減少した。その後増減して 52 週目まで 86～119 mL/min/1.73 m^2 の範囲で推移した。

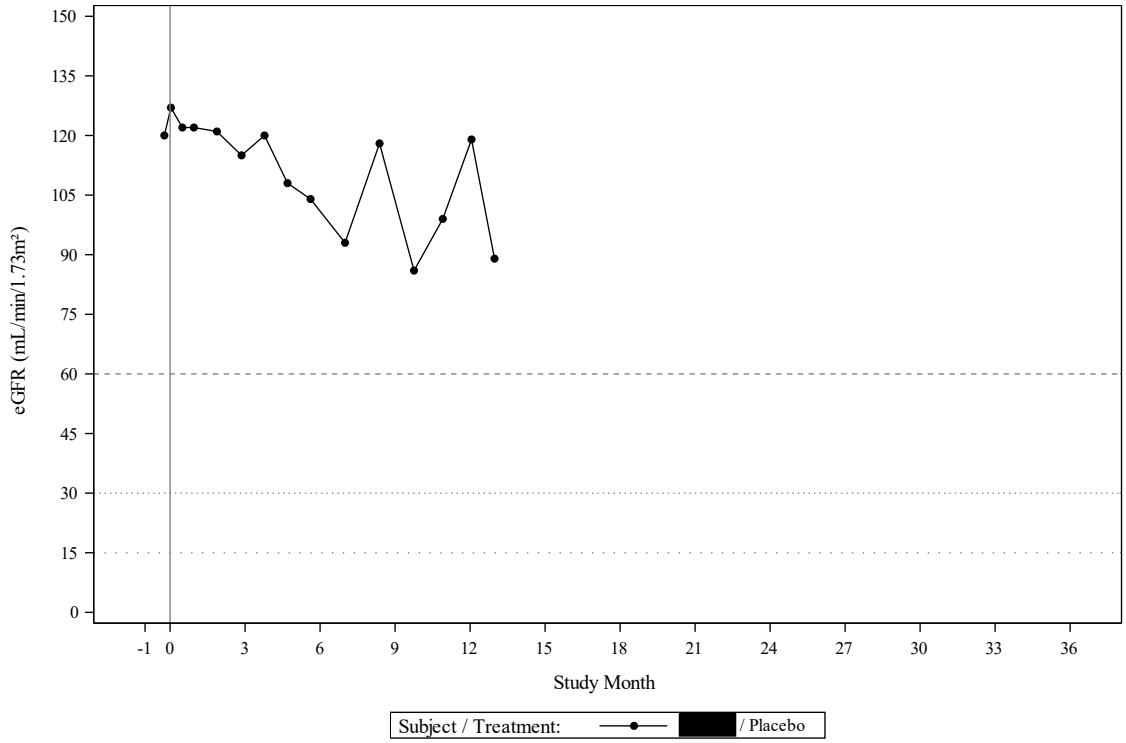


図 2.7.4.7.1-13　　eGFR の推移（被験者番号：[redacted]）

＜資料番号 5.3.5.3-02：Figure CF-2.J.1.0.2＞

2.7.4.8 参考文献

1 Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. Pharm Stat. 2011;10(1):3-7.

2 Palevsky PM. Renal replacement therapy in acute kidney injury. Adv Chronic Kidney Dis. 2013;20(1):76-84.

3 Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nat Rev Nephrol. 2017;13(4):241-57.

4 KDIGO Clinical practice guidelines for glomerulonephritis. Kidney Int Suppl [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Feb 3];2(Issue 2). Available from: https://www.kisupplements.com/issue/S2157-1716(12)X7100-4.

5 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.

6 KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Feb 3];3(Issue 3). Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf.

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）

2.7.5 参考文献

大塚製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 章の参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 章の参考文献

2.7.2.6 参考文献を参照

2.7.5.3 2.7.3 章の参考文献

2.7.3.7 参考文献を参照

2.7.5.4 2.7.4 章の参考文献

2.7.4.8 参考文献を参照