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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 5

2.7.6 個々の試験のまとめ 11

2.7.6.1 生物薬剤学試験 12

2.7.6.1.1 食事の影響試験（外国人：ISA04-02 試験，添付資料番号 5.3.1.1-01）【参考資料】 12

2.7.6.1.2 食事の影響試験（日本人：348-102-00010 試験，添付資料番号 5.3.1.1-02）【評価資料】 20

2.7.6.1.3 液剤とカプセル剤の生物学的同等性試験（外国人：ISA04-01 試験，添付資料番号 5.3.1.2-01）【参考資料】 25

2.7.6.2 臨床薬物動態試験 42

2.7.6.2.1 単回投与時の薬物動態試験（外国人：ISA03-10 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【参考資料】 42

2.7.6.2.2 反復投与時の薬物動態試験（外国人：ISA03-12 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【参考資料】 50

2.7.6.2.3 ^{14}C-ボクロスポリンを用いた薬物動態試験（外国人：LX211-05 試験，添付資料番号 5.3.3.1-03）【参考資料】 57

2.7.6.2.4 授乳中の健康被験者を対象とした乳汁移行性試験（外国人：AUR-VCS-2021-04 試験，添付資料番号 5.3.3.1-04）【参考資料】 62

2.7.6.2.5 日本人を対象とした薬物動態試験（日本人：AUR-VCS-2015-J01 試験，添付資料番号 5.3.3.3-01）【参考資料】 66

2.7.6.2.6 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国人：ISA07-08 試験，添付資料番号 5.3.3.3-02）【参考資料】 73

2.7.6.2.7 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国人：ISA07-09 試験，添付資料番号 5.3.3.3-03）【参考資料】 79

2.7.6.2.8 SLE 患者を対象とした MMF との薬物相互作用試験（外国人：AUR-VCS-20[redacted]-01 試験，添付資料番号 5.3.3.4-01）【参考資料】 85

2.7.6.2.9 ミダゾラムとの薬物相互作用試験（外国人：ISA07-07 試験，添付資料番号 5.3.3.4-02）【参考資料】 89

2.7.6.2.10 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（外国人：LX211-06 試験，添付資料番号 5.3.3.4-03）【参考資料】 97

2.7.6.2.11 ベラパミルとの薬物相互作用試験（外国人：LX211-07 試験，添付資料番号 5.3.3.4-04）【参考資料】 104

2.7.6.2.12 ジゴキシンとの薬物相互作用試験（外国人：LX211-08 試験，添付

資料番号 5.3.3.4-05）【参考資料】 110
2.7.6.2.13 リファンピシンとの薬物相互作用試験（外国人：LX211-09 試験，添付資料番号 5.3.3.4-06）【参考資料】 116
2.7.6.2.14 シンバスタチンとの薬物相互作用試験（外国人：AUR-VCS-2021-02 試験，添付資料番号 5.3.3.4-07）【参考資料】 122
2.7.6.3 臨床薬力学試験 126
2.7.6.3.1 単回投与時の QTc 試験（外国人：ISA03-11 試験，添付資料番号 5.3.4.1-01）【参考資料】 126
2.7.6.3.2 反復投与時の QTc 試験（外国人：ISA05-03 試験，添付資料番号 5.3.4.1-02）【参考資料】 132
2.7.6.4 有効性及び安全性試験 138
2.7.6.4.1 ループス腎炎患者を対象とした用量検討試験（外国人：AUR-VCS-2012-01 試験，AURA-LV，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】 138
2.7.6.4.2 ループス腎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本を含む国際共同）（日本人及び外国人：AUR-VCS-2016-01 試験，AURORA 1，添付資料番号 5.3.5.1-02）【評価資料】 215
2.7.6.4.3 ループス腎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検継続長期試験（日本を含む国際共同）（日本人及び外国人：AUR-VCS-2016-02 試験，AURORA 2，添付資料番号 5.3.5.1-03）【評価資料】 279
2.7.6.4.4 ループス腎炎患者を対象とした探索的試験（AUR-VCS-2014-01 試験，AURION，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】 307
2.7.6.4.5 尋常性乾癬患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：ISA04-03 試験，添付資料番号 5.3.5.4-01）【参考資料】 322
2.7.6.4.6 尋常性乾癬患者を対象としたプラセボ及びシクロスポリン対照二重盲検試験（外国人：ISA05-25 試験，添付資料番号 5.3.5.4-02）【参考資料】 328
2.7.6.4.7 活動性非感染性ぶどう膜炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LX211-01 試験，添付資料番号 5.3.5.4-03）【参考資料】 339
2.7.6.4.8 沈静期非感染性ぶどう膜炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LX211-02 試験，添付資料番号 5.3.5.4-04）【参考資料】 346
2.7.6.4.9 活動性非感染性ぶどう膜炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LX211-03 試験，添付資料番号 5.3.5.4-05）【参考資料】 355
2.7.6.4.10 活動性非感染性ぶどう膜炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲

検試験（外国人：LX211-11 試験，添付資料番号 5.3.5.4-06）【参考資料】 363
2.7.6.4.11 新規腎移植患者を対象としたタクロリムス対照非盲検試験（外国人：ISA05-01 試験，添付資料番号 5.3.5.4-07）【参考資料】 368
2.7.6.4.12 尋常性乾癬患者を対象とした継続長期試験（外国人：ISA05-02 試験，添付資料番号 5.3.5.4-08）【参考資料】 385

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
AC	Anterior chamber　前房
ADA	American Diabetes Association　米国糖尿病協会
AE	Adverse event　有害事象
$Ae(x\text{-}y)_{milk}$	採取間隔内の乳汁中へのボクロスポリン移行量
$Ae_{,0\text{-}24}$	投与後 0 時間から 24 時間までの尿中排泄量
Ae_f	Amount excreted in feces　累積糞中排泄量
Ae_u	Amount excreted in urine　累積尿中排泄量
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
ANOVA	Analysis of variance　分散分析
APTT, 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
$AUC_{blood,0\text{-}inf}$	投与後 0 時間から∞時間までの全血中の濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{blood,0\text{-}t}$	投与後 0 時間から最終の定量可能な時間までの全血中の濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{blood,nh}$	投与後 0 時間から n 時間までの全血中の濃度 - 時間曲線下面積
AUC_%Extrap	AUC_∞に対する t_{last} から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積の比率
$AUC_{milk,0\text{-}inf}$	投与後 0 時間から∞時間までの乳汁中の濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{milk,0\text{-}t}$	投与後 0 時間から最終の定量可能な時間までの乳汁中の濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{milk,nh}$	投与後 0 時間から n 時間までの乳汁中の濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{nh}	投与後 0 時間から n 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC Ratio	未変化体に対する代謝物の AUC の比
AUC_t, $AUC_{0\text{-}t}$	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
$AUC_{t/inf}$	$AUC_{0\text{-}inf}$ に対する $AUC_{0\text{-}t}$ の比（$AUC_{0\text{-}t}/AUC_{0\text{-}inf}$）
AUC_τ	定常状態時の投与間隔(τ)の濃度 - 時間曲線下面積
AUC_∞, $AUC_{0\text{-}\infty}$, $AUC_{0\text{-}inf}$	投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUEC_{12h}$	投与後 0 時間から 12 時間までの時間 - 効果曲線下面積
AURION	Aurinia Early Urinary Protein Reduction Predicts Response
BCVA	Best corrected visual acuity　最高矯正視力
BID	Twice daily (or 2 times a day)　1 日 2 回
BMI	Body mass index　肥満指数
BPAR	Biopsy proven acute rejection　腎生検で確認された急性拒絶反応
bpm	Beats per minute　拍動数/分
BSA	Body surface area　体表面積
BSA-70	A 70% reduction in affected BSA　BSA に占める乾癬病変部位の割合が 70%減少
BUN	Blood urea nitrogen　血液尿素窒素
C3	Complement 3　補体 3
C4	Complement 4　補体 4
C_{50}	Concentration to achieve 50% Calcineurin Inhibition　50%カルシニューリン阻害濃度

略号	省略していない表現又は定義
Ca^{2+}	Calcium ion　カルシウムイオン
C_{avg}	平均濃度
$C_{avg,blood}$	全血中の平均濃度
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CEC	Clinical Endpoints Committee　臨床評価項目判定委員会
CI, C.I.	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^-	Chloride ion　塩化物イオン
CL_{cr}, CrCL	Creatinine clearance　クレアチニンクリアランス
CL/F	血管外投与時の全身クリアランス
CL/F_{blood}	血管外投与時の全血中の全身クリアランス
CL/F/BW	単位体重あたりの血管外投与時の全身クリアランス
$CL_{m,milk}$	乳腺クリアランス（乳汁中への累積移行量を全血中の AUC で除して算出）
CL_R, CL_r	腎クリアランス
CL_{ss}/F	血管外投与時の定常状態時の全身クリアランス
CMAP	Compound muscle action potential　振幅及び複合筋活動電位
C_{max}	最高濃度
$C_{max,blood}$	全血中の最高濃度
$C_{max,milk}$	乳汁中の最高濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel　コクラン・マンテル・ヘンツェル
C_{min}	最低濃度
CMV	Cytomegalovirus　サイトメガロウイルス
CNi	Calcineurin inhibition　カルシニューリン阻害
CNI	Calcineurin inhibitor　カルシニューリン阻害薬
Conc	Concentration　濃度
COVID 19, COVID-19	2019 novel coronavirus infection　2019 新型コロナウイルス感染症
CPK	Creatine phosphokinase　クレアチンホスホキナーゼ
Cr	Creatinine　クレアチニン
CRF	Case report form　症例報告書
CRP	C-reactive protein　C 反応性蛋白
CSR	Clinical study report　治験総括報告書
$C_{ss,av}$	定常状態における平均濃度
$C_{ss,min}$	定常状態における最低濃度
CT	Computed (computerized) tomography　コンピューター断層撮影
C_{trough}	次回投与直前の濃度
CV	Coefficient of variation　変異係数，変動係数
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4　チトクローム P450 3A4
CYP3A5	Cytochrome P450 3A5　チトクローム P450 3A5
DID	Daily infant dosage　乳児の 1 日薬物摂取量
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMC	Data monitoring committee　データモニタリング委員会
DNA	Deoxyribonucleic acid　デオキシリボ核酸
dsDNA	double-stranded deoxyribonucleic acid　二本鎖デオキシリボ核酸
DSMB	Data and Safety Monitoring Board　データ・安全性モニタリング委員会

略号	省略していない表現又は定義
DWI	Diffused weighted imaging　拡散強調画像
EC_{50}	Concentration to achieve 50% of E_{max}　最大効果の 50%の効果が得られる濃度
ECG	Electrocardiogram, Electrocardiography　心電図，心電図検査
eGFR	estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量
E_{max}	最大効果
E_{min}	最小効果
EOT	End of treatment
EQ-5D	EuroQol 5 dimension
EQ-VAS	EuroQol visual analog scale　EQ 視覚的疼痛評価スケール
$ET_{1/2}$	効果の半減期
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FA	Fluorescein angiography　フルオレセイン血管造影
FAS	Full analysis set　最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
$fe_{,0\text{-}24}$	投与後 0 時間から 24 時間までの投与量に対する尿中排泄率
FI	変動指数
FMV	First morning void　早朝第一尿
GDP	Gross domestic product　国内総生産
GFR	Glomerular filtration rate　糸球体濾過量
HDL	High-density lipoprotein　高比重リポ蛋白
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol　高比重リポ蛋白コレステロール
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
HPFB	Health Products and Food Branch　カナダ健康製品食品局
HR	Hazard ratio　ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life　健康関連生活の質
HRU	Healthcare resource utilization　医療資源利用状況
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive care unit　集中治療室
IL-2	interleukin-2　インターロイキン-2
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
IMPDH	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase　イノシン-5'-一リン酸脱水素酵素
INH	Inhalational　吸入の
INR	International normalized ratio　国際標準化比
ISN/RPS	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society　国際腎臓学会/腎病理学会
ITT	Intent-to-treat
IV	Intravenous　静脈内
K^+	Potassium ion　カリウムイオン
K_{el}, kel	Elimination rate constant (first-order)　消失速度定数
LBBB	Left bundle branch block　左脚ブロック
LDH	Lactate (lactic acid) dehydrogenase　乳酸脱水素酵素
LDL	Low-density lipoprotein　低比重リポ蛋白
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol　低比重リポ蛋白コレステロール
LLOQ	Lower limit of quantification　定量下限（値）
Ln	Logarithm natural　自然対数

略号	省略していない表現又は定義
LN	Lupus nephritis　ループス腎炎
LOCF	Last observation carried forward
log MAR	logarithmic minimum angle of resolution
LS mean, LS Mean	Least square mean　最小二乗平均
LS-PGA	Lattice System Physician's Global Assessment
MAR	Minimum angle of resolution　最小分離閾角度
Max, max	Maximum　最大値
$M/B_{AUC0\text{-}inf}$	母親の全血中に対する乳汁中の比（投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積）
$M/B_{AUC0\text{-}48}$	母親の全血中に対する乳汁中の比（投与後 0 時間から 48 時間までの濃度 - 時間曲線下面積）
MDRD	Modification of diet in renal disease　腎臓病での食事の改善
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
Mg^{2+}	Magnesium ion　マグネシウムイオン
MI	Myocardial infarction　心筋梗塞
Min, min	Minimum　最小値
mITT	modified intent-to-treat
Mix-ISA247	Mixture of voclosporin trans-isomer and cis-isomer　ボクロスポリンのトランス異性体とシス異性体の混合物
MMF	Mycophenolate mofetil　ミコフェノール酸モフェチル
MMRM	Mixed models for repeated measures
MMT	Manual muscle test　徒手筋力テスト
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
MRA	Magnetic resonance angiography　核磁気共鳴血管撮影
MRI	Magnetic resonance imaging　磁気共鳴画像法
Na^{+}	Sodium ion　ナトリウムイオン
NCV	Nerve conduction velocity　神経伝導速度
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (25 questions)
NODM	New onset diabetes mellitus　新たに発現した糖尿病
NOS	Not otherwise specified　他に特定されない
NPSLE	Neuropsychiatric lupus erythematosus　神経精神ループスエリテマトーデス
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	Optical coherence tomography　光干渉断層撮影
OGTT	Oral glucose tolerance test　経口ブドウ糖負荷試験
OR	Odds ratio　オッズ比
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PASI-50	A 50% reduction in the PASI from baseline　PASI スコアのベースラインからの 50%の減少
PASI-75	A 75% reduction in the PASI from baseline　PASI スコアのベースラインからの 75%の減少
PASI-90	A 90% reduction in the PASI from baseline　PASI スコアのベースラインからの 90%の減少
PD	Pharmacodynamic　薬力学
PDI	Psoriasis Disability Index
P-gp	P-glycoprotein　P-糖タンパク質

略号	省略していない表現又は定義
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
PO	Oral　経口の
PP	Per protocol　治験実施計画書に適合した
PPK	Population pharmacokinetics　母集団薬物動態
PPS	Per protocol set　治験実施計画書に適合した対象集団
PR	PR interval　PR 間隔
PRN	必要に応じて
PT	Preferred term　基本語
PT-INR	Prothrombin time international normalized ratio　プロトロンビン時間
QD	Once daily　1 日 1 回
QOL	Quality of life　生活の質
QRS	QRS interval　QRS 間隔
QT	QT interval　QT 間隔
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
R	correlation coefficient　相関係数
R_{ac}	累積係数
RBBB	Right bundle branch block　右脚ブロック
RID	Relative infant dose　相対的乳児薬物投与量
RNA	Ribonucleic acid　リボ核酸
SAE	Serious adverse event　重篤な有害事象
SAP	Statistical analysis plan　統計解析計画書
SCr	Serum creatinine　血清クレアチニン
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment
SF-36	36-item short form health survey　SF-36 健康調査票
SGA	Static Global Assessment　静的総合評価
SGA-2	A reduction of 2 points, from baseline to the end of treatment, in the SGA score ベースラインから投与終了までの SGA スコアの 2 ポイントの減少
SLE	Systemic lupus erythematosus　全身性エリテマトーデス
SLEDAI	SLE Disease Activity Index　全身性エリテマトーデス疾患活動性指数
SNAP	Sensory nerve action potential　感覚神経活動電位
SOC	System organ class　器官別大分類
SPGA	Static Physician's Global Assessment　医師による皮膚病変の静的総合評価指標
SS	Safety analysis set　安全性解析対象集団
Std.	Standard　標準
$T_{1/2, blood}$	全血中の消失半減期
$T_{(1/2effective)}$	実効半減期
$T_{1/2\ el}$, $t_{1/2}$	消失半減期
$t_{1/2,z}$	最終相の消失半減期
TAC	Tacrolimus　タクロリムス

略号	省略していない表現又は定義
TB	Tuberculosis　結核
T-Cho	Total cholesterol　総コレステロール
$TE_{1/2}$	効果の半減期
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
TG	Triglyceride　トリグリセリド
TID	Three times a day　1 日 3 回
t_{last}	最終測定可能時間
T_{max}, t_{max}	最高濃度到達時間
$T_{max,blood}$	全血中の最高濃度到達時間
Trans-ISA247	Isotechnika Pharma Inc. designation for voclosporin
UPCR	Urine protein creatinine ratio　尿タンパク/クレアチニン比
VCS	Voclosporin　ボクロスポリン
VH	Vitreous haze　硝子体混濁
V_Z/F	血管外投与時の最終相の分布容積
V_Z/F_{blood}	血管外投与時の全血中の最終相の分布容積
WHODRUG	World Health Organization Drug Dictionary
%CNi	Percent calcineurin inhibition　カルシニューリン阻害パーセント
% Excreted	尿中排泄率又は糞中排泄率
λ_z	最終相の消失速度定数
τ	定常状態時の投与間隔

2.7.6　個々の試験のまとめ

申請データパッケージに含めた国内と海外で実施した臨床試験の一覧を 5.2 に示した。

2.7.6.1　生物薬剤学試験

2.7.6.1.1　食事の影響試験（外国人：ISA04-02 試験，添付資料番号 5.3.1.1-01）【参考資料】

2.7.6.1.1.1　試験方法の概略

試験の目的：

ボクロスポリンを健康成人に 1.5 mg/kg の用量で，空腹時，高脂肪食及び低脂肪食の朝食後に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影響を評価する。

試験デザイン：

単施設，無作為化，非盲検，3-way クロスオーバー

対象：

外国人の健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の非喫煙者で，BMI が 18～30 kg/m^2，体重が 55 kg 超 100 kg 未満の健康な男女

主な除外基準：

QTcB が 430 msec 超の男性又は 450 msec 超の女性

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン経口液剤 50 mg/mL

用量及び投与方法：

被験者を ABC，BCA，又は CAB の投与順序に無作為割付けした。投与方法 A は空腹時に，投与方法 B は低脂肪食の朝食後に，投与方法 C は高脂肪食の朝食後に，ボクロスポリン経口液剤を 1.5 mg/kg の用量で単回経口投与した。各期の間の休薬期間は 12 日間とした。

投与期間：

単回投与を 3 回

目標被験者数：

18 例

目標被験者数の設定根拠：

Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies（CDER, FDA, December 2002）に基づき，投与方法 A，B，及び C に各 6 例の目標被験者数とした。被験者数 12 例は薬物動態パラメータの変化を検出するのに十分な被験者数であると考えられた。

評価項目：

薬物動態

$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，$AUC_{t/inf}$，T_{max}，K_{el}，$T_{1/2\ el}$

主要パラメータ：$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}

副次的パラメータ：$AUC_{t/inf}$，T_{max}，K_{el}，$T_{1/2\ el}$

安全性

有害事象，バイタルサイン，心電図，臨床検査

解析方法：

薬物動態

- AUC_{0-t}，AUC_{0-inf}，C_{max}，T_{max}，K_{el}，及び $T_{1/2\ el}$ を用いて，パラメトリックな分散分析を行った。AUC_{0-t}，AUC_{0-inf}，及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間を求めた。T_{max} を用いて，ノンパラメトリック検定（フリードマン検定）を行い，投与方法間の差（B−A 及び C−A）の 90%信頼区間を求めた。
- 分散分析モデルには，共変量として，投与順序，投与順序内被験者，時期，及び投与方法を含めた。
- AUC_{0-t}，AUC_{0-inf}，及び C_{max} は，自然対数変換した。

食事の影響の判定

治験実施計画書に従い，以下の条件を満たすとき，食事の影響はないと結論付けた。

- 自然対数変換した AUC_{0-t}，AUC_{0-inf}，及び C_{max} を用いて分散分析を行い，幾何最小二乗平均値の比（B/A 及び C/A）の 90%信頼区間が，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は 80%～125%の範囲にあり，C_{max} は 70%～143%の範囲にある。

安全性

記述的にまとめた。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 1 施設

治験期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.1.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

18 例が本治験に登録され，無作為割付けされた。18 例全例に治験薬が投与され，このうち，15 例が治験を完了し，3 例が治験を中止した。

治験薬が 1 回以上投与された 18 例を安全性の解析対象とした。すべての投与期を完了した 15 例を薬物動態の解析対象とした。

(2)　薬物動態

ボクロスポリンのトランス異性体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-1 に，薬物動態パラメータの投与方法間の比較を表 2.7.6.1.1-2 に，平均血中濃度の推移を図 2.7.6.1.1-1 及び図 2.7.6.1.1-2（自然対数）に示した。

ボクロスポリンのシス異性体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-3 に，薬物動態パラメータの投与方法間の比較を表 2.7.6.1.1-4 に，平均血中濃度の推移を図 2.7.6.1.1-3 及び図 2.7.6.1.1-4（自然対数）に示した。

ボクロスポリンのトランス異性体の薬物動態パラメータでは，分散分析の結果，自然対数変

換した $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，及び C_{max}，並びに対数未変換の T_{max}，K_{el}，及び $T_{1/2\ el}$ において投与方法間に統計学的に有意な差が認められた。ボクロスポリンのシス異性体の薬物動態パラメータでは，分散分析の結果，自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，及び C_{max}，並びに対数未変換の T_{max} において投与方法間に統計学的に有意な差が認められたが，対数未変換の K_{el} 及び $T_{1/2\ el}$ においては投与方法間に統計学的に有意な差は認められなかった。すべての投与方法において $AUC_{t/inf}$ の平均値が 80%を超えていたことは，ボクロスポリンのトランス異性体及びシス異性体に関して，サンプリング期間が十分であったことを示している。

本治験の結果，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，及び C_{max} において，空腹時投与と食後投与の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が治験実施計画書で規定した許容範囲に含まれなかったことから，食事の影響はないと結論付けることはできなかった。

表 2.7.6.1.1-1　　ボクロスポリンのトランス異性体の薬物動態パラメータ（N = 15）

Parameters		Treatment A (Trans-ISA247 (Fasting)) Mean	±	SD	CV (%)	Treatment B (Trans-ISA247 (Low-fat Breakfast)) Mean	±	SD	CV (%)	Treatment C (Trans-ISA247 (High-fat Breakfast)) Mean	±	SD	CV (%)
AUC_{0-t}	(ng·h/mL)	3904.12	±	1729.76	44.31	3345.28	±	1735.32	51.87	3002.31	±	1703.27	56.73
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	4054.15	±	1774.03	43.76	3458.47	±	1786.51	51.66	3103.43	±	1745.50	56.24
$AUC_{t/inf}$	(%)	96.23	±	2.07	2.15	96.64	±	1.27	1.32	96.66	±	1.30	1.35
C_{max}	(ng/mL)	789.43	±	269.25	34.11	562.52	±	207.95	36.97	385.03	±	202.16	52.50
T_{max}	(h)	1.77	±	0.46	25.78	1.90	±	0.60	31.71	2.32	±	0.86	37.28
T_{max} [a]	(h)	2.00	±	0.50	-	1.52	±	0.75	-	2.07	±	1.50	-
K_{el}	(h^{-1})	0.0322	±	0.0067	20.77	0.0342	±	0.0056	16.47	0.0354	±	0.0050	14.09
$T_{½ el}$	(h)	22.72	±	6.33	27.85	20.81	±	3.57	17.15	20.01	±	3.39	16.96

CV：変動係数，SD：標準偏差

[a] For T_{max}, medians and interquartile ranges are also presented.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.1-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.1-2　　薬物動態パラメータの投与方法間の比較

Statistical Analysis (ANOVA)	Treatment Comparisons	Ratio of LS Means[a]	90 % Geometric C.I.[b] Lower	Upper	Intra-Subject CV
AUC_{0-t}	Trans-ISA247 (Low-fat Breakfast) (B) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	85.04%	78.72%	91.87%	12.36%
	Trans-ISA247 (High-fat Breakfast) (C) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	75.09%	69.51%	81.12%	
AUC_{0-inf}	Trans-ISA247 (Low-fat Breakfast) (B) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	84.75%	78.39%	91.62%	12.49%
	Trans-ISA247 (High-fat Breakfast) (C) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	74.74%	69.13%	80.81%	
C_{max}	Trans-ISA247 (Low-fat Breakfast) (B) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	71.44%	64.25%	79.44%	17.05%
	Trans-ISA247 (High-fat Breakfast) (C) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	47.47%	42.69%	52.78%	

ANOVA：分散分析，C.I.：信頼区間，CV：変動係数，LS：最小二乗

[a] Calculated using least-squares means (ln-transformed data)

[b] 90% Geometric Confidence Interval using ln-transformed data

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.1-01：2 Synopsis＞

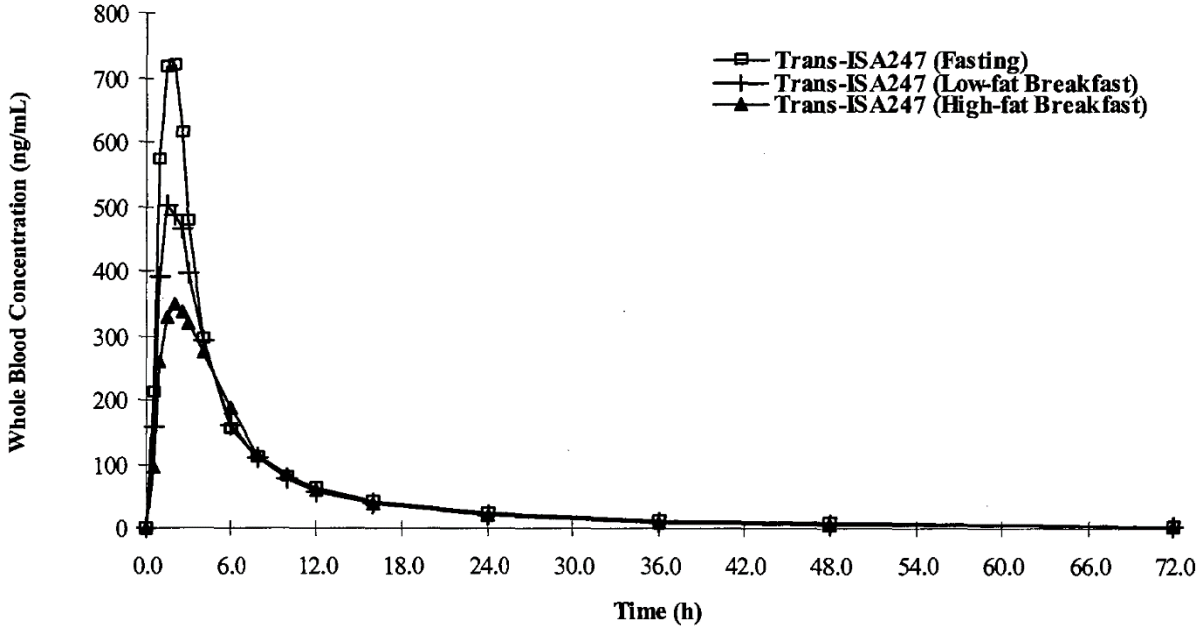


図 2.7.6.1.1-1　　ボクロスポリンのトランス異性体の平均血中濃度の推移（N = 15）

Trans-ISA247 = voclosporin
＜資料番号 5.3.1.1-01：2 Synopsis＞

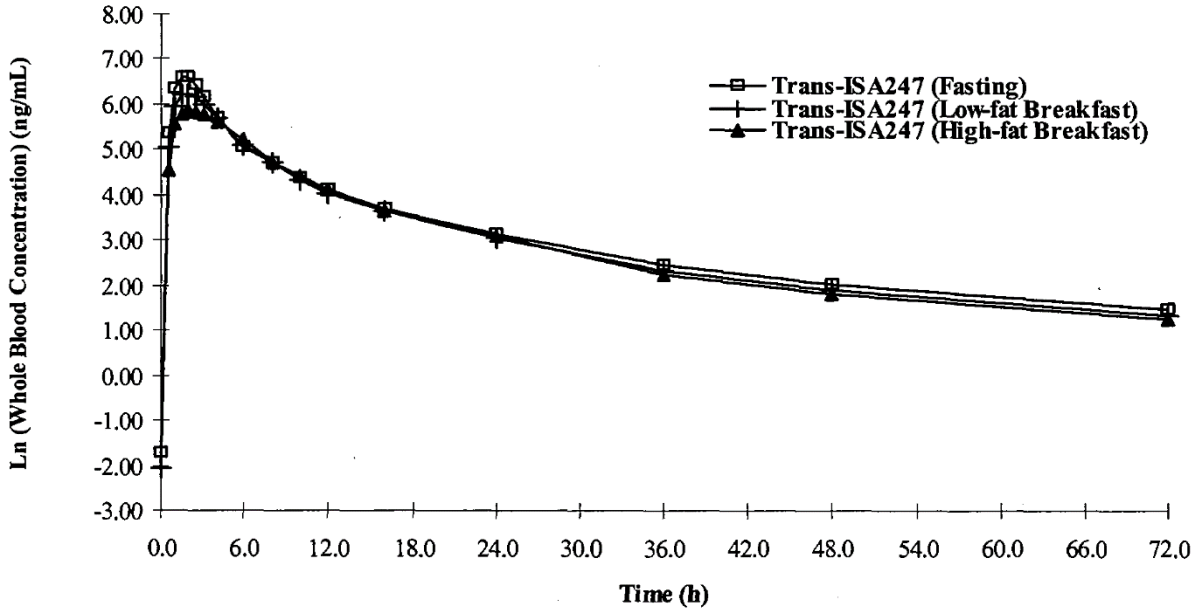


図 2.7.6.1.1-2　　ボクロスポリンのトランス異性体の平均血中濃度（自然対数）の推移（N = 15）

Ln：自然対数
Trans-ISA247 = voclosporin
＜資料番号 5.3.1.1-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.1-3　　ボクロスポリンのシス異性体の薬物動態パラメータ（N = 15）

Parameters		Treatment A (Trans-ISA247 (Fasting)) Mean	±	SD	CV (%)	Treatment B (Trans-ISA247 (Low-fat Breakfast)) Mean	±	SD	CV (%)	Treatment C (Trans-ISA247 (High-fat Breakfast)) Mean	±	SD	CV (%)
AUC_{0-t}	(ng·h/mL)	67.50	±	32.90	48.74	62.94	±	50.46	80.17	54.95	±	36.48	66.38
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	73.95	±	36.02	48.70	69.41	±	51.23	73.80	61.38	±	37.87	61.70
$AUC_{\%inf}$	(%)	91.31	±	1.85	2.02	89.26	±	7.07	7.92	88.27	±	4.06	4.60
C_{max}	(ng/mL)	18.79	±	6.21	33.06	14.93	±	8.15	54.59	10.04	±	5.64	56.21
T_{max}	(h)	1.53	±	0.48	31.23	1.80	±	0.70	38.95	2.17	±	0.97	44.87
T_{max} [a]	(h)	1.50	±	0.99	-	1.50	±	0.50	-	2.00	±	1.73	-
K_{el}	(h^{-1})	0.2570	±	0.0846	32.91	0.2464	±	0.0750	30.42	0.2240	±	0.0559	24.94
$T_{½ el}$	(h)	3.02	±	1.09	36.20	3.10	±	1.07	34.57	3.27	±	0.76	23.34

CV：変動係数，SD：標準偏差

[a] For T_{max}, medians and interquartile ranges are also presented.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.1-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.1-4　　薬物動態パラメータの投与方法間の比較

Statistical Analysis (ANOVA)	Treatment Comparisons	Ratio of LS Means [a]	90 % Geometric C.I. [b] Lower	Upper	Intra-Subject CV
AUC_{0-t}	Trans-ISA247 (Low-fat Breakfast) (B) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	89.23%	79.53%	100.12%	18.52%
	Trans-ISA247 (High-fat Breakfast) (C) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	78.70%	70.14%	88.30%	
AUC_{0-inf}	Trans-ISA247 (Low-fat Breakfast) (B) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	91.31%	81.61%	102.15%	18.05%
	Trans-ISA247 (High-fat Breakfast) (C) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	81.45%	72.80%	91.13%	
C_{max}	Trans-ISA247 (Low-fat Breakfast) (B) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	76.84%	67.65%	87.27%	20.52%
	Trans-ISA247 (High-fat Breakfast) (C) vs Trans-ISA247 (Fasting) (A)	51.16%	45.04%	58.11%	

ANOVA：分散分析，C.I.：信頼区間，CV：変動係数，LS：最小二乗

[a] Calculated using least-squares means (In-transformed data)

[b] 90% Geometric Confidence Interval using In-transformed data

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.1-01：2 Synopsis＞

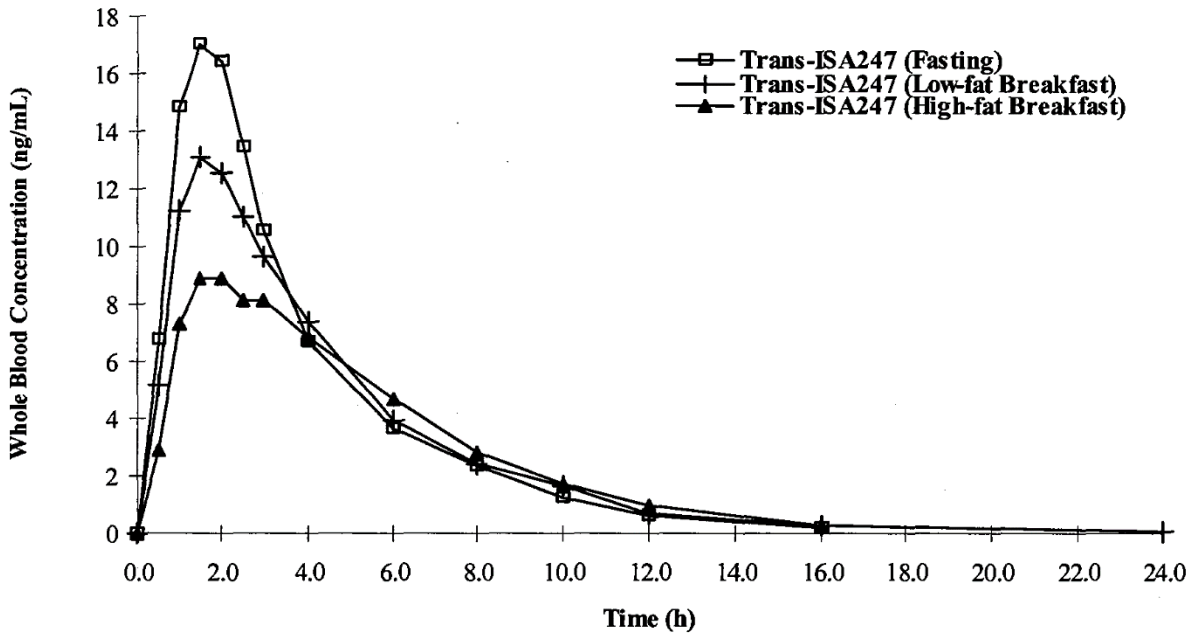


図 2.7.6.1.1-3　　ボクロスポリンのシス異性体の平均血中濃度の推移（N = 15）

Trans-ISA247 = voclosporin
＜資料番号 5.3.1.1-01：2 Synopsis＞

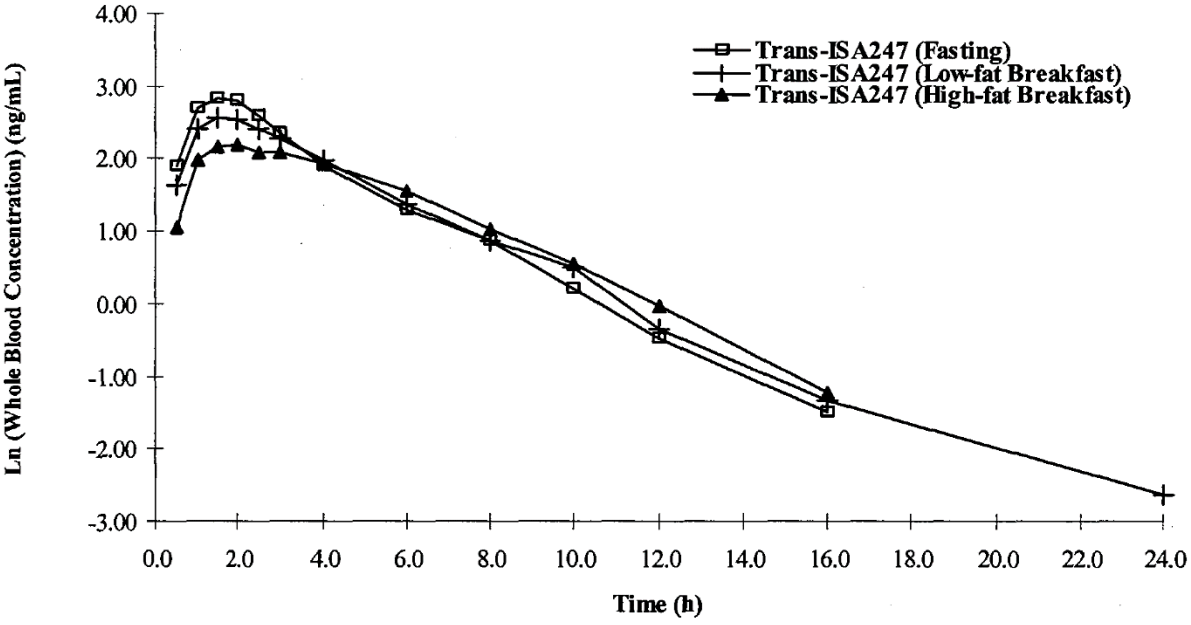


図 2.7.6.1.1-4　　ボクロスポリンのシス異性体の平均血中濃度（自然対数）の推移（N = 15）

Ln：自然対数
Trans-ISA247 = voclosporin
＜資料番号 5.3.1.1-01：2 Synopsis＞

(3) 安全性

本治験中に 99 件の有害事象が発現した。そのうち 95 件は投与方法別の解析が可能であり，投与方法 A（空腹時投与）では 26 件（26.3%），投与方法 B（低脂肪食の朝食後投与）では 44 件（44.4%），投与方法 C（高脂肪食の朝食後投与）では 25 件（25.3%）の有害事象が発現した。その他の 4 件（4.0%）の有害事象は，バイタルサイン又は臨床検査値の異常に関連するものであり，発現日時が不明のため，投与方法別に分類できなかった。

7 例に口腔内又は咽頭部の灼熱感，熱感，又は感度上昇，4 例に胃部の灼熱感又は熱感，5 例に胸やけ，1 例に胸中部の灼熱感が発現した。これらの胃腸管系の有害事象に関して，胸やけ（投与方法 A で 4 例，投与方法 B で 2 例，投与方法 C で 1 例）を除き，投与方法間に差は認められなかった。4 例に手，つま先，前腕，頭部，又は全身の灼熱感又は熱感が発現し，これらの有害事象は投与方法 B（3 件）及び投与方法 C（2 件）のみで発現した。

報告された 99 件の有害事象の重症度は，軽度が 77 件，中等度が 6 件であった。その他の 16 件の有害事象は，臨床的に意味のある治験後のバイタルサイン又は臨床検査値の異常に関連するものであった。治験薬との因果関係は，probable が 23 件，possible が 47 件，remote が 19 件，unrelated が 10 件であった。

本治験では，1 例を除き，重篤な有害事象や重要な有害事象は認められなかった。1 例で，重要な有害事象の「クレアチンキナーゼ高値（393 U/L）」が認められたが，約 1 日後の再検査で臨床的に意味のない程度の値に戻った。当該事象の治験薬との因果関係は remote と判断された。

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図の結果，被験者の健康状態に意味のある変化は認められなかった。

(4) 結論

食事の影響はないと結論付けることはできなかった。本治験では，ボクロスポリンのトランス異性体の C_{max} 及び AUC の結果から，低脂肪食及び高脂肪食の朝食はボクロスポリンの吸収の速度及び量を減少させることが示唆された。しかし，低脂肪食の朝食では，ボクロスポリンのトランス異性体のバイオアベイラビリティに対する影響はそれほど重要ではないように見受けられた。また，低脂肪食及び高脂肪食の朝食は T_{max} をわずかに遅延させるように見受けられた。

有害事象の発現件数は，治験薬を空腹時及び高脂肪食の朝食後に投与したときで同程度であった。治験薬を低脂肪食の朝食後に投与したとき，有害事象の発現件数は，他の投与方法と比較して多かった。発現の多かった有害事象は，胃腸管系に関連するものであった（主に，咽喉刺激感，胃刺激症状，消化不良，軟便，及び悪心）。本治験での胃腸管系に関連する有害事象の発現件数は，空腹時投与と低脂肪食の朝食後投与で同程度であり，高脂肪食の朝食後投与ではわずかに少なかった。脂肪食の朝食後投与では神経系に関連する有害事象の発現件数が特に多く，17 例中 6 例（灼熱感，浮動性めまい，頭痛，錯感覚，及び霧視）で報告されたが，空腹時投与では 1 例（霧視），高脂肪食の朝食後投与では 2 例（灼熱感，頭痛，及び霧視）のみで報告された。大部分の有害事象の重症度は軽度であり，自然に消失したことから，治験薬の忍容性は良好であり，重要な副作用も認められなかった。

2.7.6.1.2　食事の影響試験（日本人：348-102-00010 試験，添付資料番号 5.3.1.1-02）【評価資料】

2.7.6.1.2.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的

ボクロスポリンの薬物動態に対する食事の影響を検討する。

副次的目的

ボクロスポリンの安全性を評価する。

試験デザイン：

単施設，非盲検，無作為化，2 群 2 期のクロスオーバー

対象：

日本人の健康成人男性

主な選択基準：

20 歳以上 40 歳未満で，BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の健康な男性

主な除外基準：

房室ブロック，QRS 間隔が 120 msec 超，QTcF 間隔が 450 msec 以上

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 7.9 mg ソフトゲルカプセル

用量及び投与方法：

ボクロスポリン 23.7 mg（7.9 mg × 3 カプセル）を，絶食下又は高脂肪食を 20 分以内に摂取し，摂取終了後 10 分以内に単回経口投与した。

投与期間：

単回投与

目標被験者数：

16 例（絶食投与先行群，食後投与先行群　各 8 例）

目標被験者数の設定根拠：

これまでの経口液剤で実施した試験結果より，最終製剤において食事の影響がないとは想定しづらいことから，統計手法を用いた生物学的同等性検証のための例数設計は実施していない。

FDA の食事の影響評価に関するドラフトガイダンスでは，最低でも 12 例で実施するべきと記載があることから，ボクロスポリンソフトゲルカプセルを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するための例数を 12 例とし，入院期間中の中止例の発生を考慮して各群 8 例，計 16 例（治験薬投与例）と設定した。

評価項目：

薬物動態

主要評価項目：

絶食投与時に対する食後投与時の，全血中ボクロスポリンの C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t の食事条件

間での自然対数変換値の平均値の差及び差の 90%信頼区間

副次的評価項目：

- 全血中ボクロスポリン濃度
- 全血中ボクロスポリンの C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t，t_{max}，λ_z，AUC_%Extrap，$t_{1/2,z}$，CL/F，CL/F/BW，t_{last}

安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），12 誘導心電図検査

解析方法：

主要薬物動態評価項目の解析

食事の影響の解析対象集団を対象に実施した。ボクロスポリンの C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t について，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，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い，食事条件間の自然対数変換値の平均値の差（食後投与 − 絶食投与）及びその両側 90%信頼区間の逆対数値を求めた。

安全性の解析

安全性解析対象集団を対象に，食事条件ごとに解析した。ベースラインは，各期の治験薬投与直前の値とした。

治験依頼者：

大塚製薬株式会社

治験実施医療機関：

日本 1 施設

治験期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.2.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

本治験では 37 例がスクリーニング検査を受け，適格と判断された被験者のうち，16 例を無作為に絶食投与先行群 8 例及び食後投与先行群 8 例に割付けた。治験薬が投与された被験者は 16 例（絶食投与先行群 8 例，食後投与先行群 8 例）で，治験薬投与後の完了例は 16 例（絶食投与先行群 8 例，食後投与先行群 8 例）であった。治験を中止した被験者はいなかった。人口統計学的及び他の基準値の特性は，両群間に大きな差はなかった。

(2)　薬物動態

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 2.7.6.1.2-1 に示した。

健康成人男性にボクロスポリンソフトゲルカプセル（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，食事条件ごとの全血中ボクロスポリンの薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.1.2-1 に示した。

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，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 2.7.6.1.2-2 に示した。

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。また，$t_{1/2,z}$ 及び t_{max} について絶食投与時と食後投与時との間で大きな変化は認められなかった。

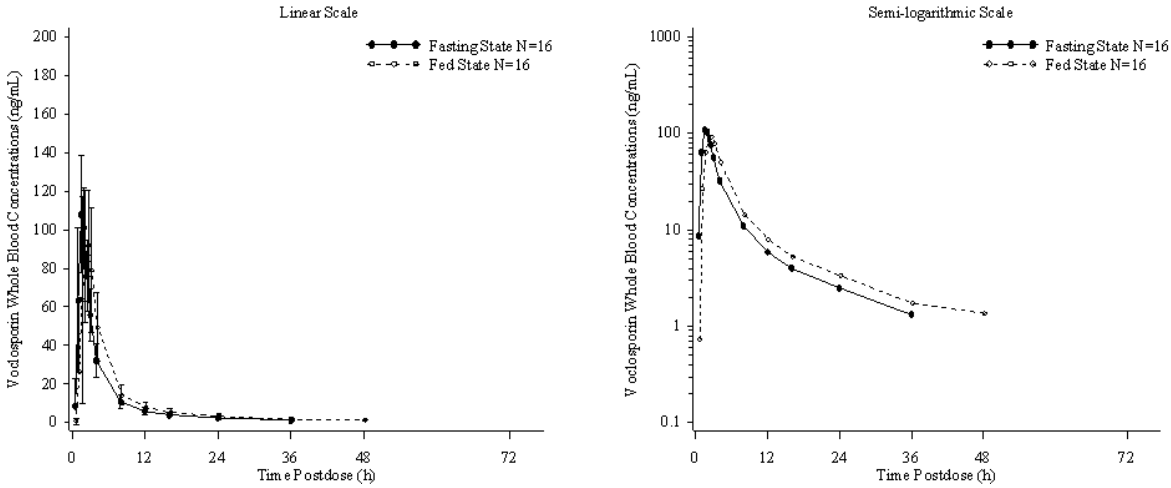


図 2.7.6.1.2-1　健康成人男性にボクロスポリン 23.7 mg を単回経口投与したときの，食事条件間の全血中ボクロスポリン濃度推移の比較（食事の影響の解析対象集団）

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 2.7.6.1.2-1　健康成人男性にボクロスポリン 23.7 mg を単回経口投与したときの，食事条件ごとの全血中ボクロスポリンの薬物動態パラメータの記述統計量（食事の影響の解析対象集団）

Food Condition		C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng*h/mL)	AUC_t (ng*h/mL)	t_{max} (h)[a]	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)
Fasting State (N=16)	n	16	15	16	16	15	15
		115 ± 19.9	455 ± 110	424 ± 109	1.50 (1.00 – 2.50)	13.1 ± 4.6	54.4 ± 11.1
Fed State (N=16)	n	16	16	16	16	16	16
		110 ± 33.4	522 ± 179	492 ± 166	2.00 (1.50 – 4.00)	14.2 ± 6.8	49.7 ± 15.4

Mean ± SD.

[a]Median (minimum - maximum).

Note: N = The number of subjects in the food effect analysis set; n = The number of non-missing observations.

＜資料番号 5.3.1.1-02：表 11.5.2.3.2-1＞

表 2.7.6.1.2-2　主要薬物動態評価項目の線形混合効果モデルを用いた解析（食事の影響の解析対象集団）

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_{∞} (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)
AUC_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＞

(3)　安全性

有害事象を表 2.7.6.1.2-3 に示した。

絶食投与時及び食後投与時ともに，ボクロスポリンの安全性に大きな問題はなかった。本治験で発現した有害事象は，絶食投与時で下痢（1/16 例，6.3%）及び C-反応性蛋白増加（1/16 例，6.3%），食後投与時で下痢（1/16 例，6.3%）であり，いずれも重症度は軽度であった。絶食投与時及び食後投与時の下痢は異なる被験者で発現し，いずれも治験薬と関連性ありと判断された。死亡，その他の重篤な有害事象はなかった。臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図検査において，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(4)　結論

健康成人男性にボクロスポリンソフトゲルカプセル（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，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。

絶食投与時及び食後投与時ともにボクロスポリンの安全性に大きな問題はなかった。

2.7.6.1.2.3　付録

表 2.7.6.1.2-3　　有害事象

System Organ Class Preferred Term	Fasting State (N=16) n (%)	Fed State (N=16) n (%)
Subject with any treatment-emergent adverse events	2 (12.5)	1 (6.3)
胃腸障害	1 (6.3)	1 (6.3)
下痢	1 (6.3)	1 (6.3)
臨床検査	1 (6.3)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	1 (6.3)	0 (0.0)

Note: AEs are coded using the MedDRA, version 25.0.

Note: TEAEs are defined as AEs with an onset date on or after the start of IMP treatment during the treatment period.

Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.

＜資料番号 5.3.1.1-02：表 12.2.2.1-1＞

2.7.6.1.3　液剤とカプセル剤の生物学的同等性試験（外国人：ISA04-01 試験，添付資料番号 5.3.1.2-01）【参考資料】

2.7.6.1.3.1　試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

ボクロスポリンの経口液剤及びソフトゲルカプセルを健康成人に 100 mg の用量で，空腹時に単回経口投与したときの生物学的同等性を評価する。

副次目的

- ボクロスポリンの経口液剤及びソフトゲルカプセルを投与したときの水及びリンゴジュースの影響を評価する。
- ボクロスポリン 100 mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

単施設，無作為化，非盲検，4-way クロスオーバー

対象：

外国人の健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の非喫煙者で，BMI が 18～30 kg/m^2，体重が 55 kg 超 100 kg 未満の健康な男女

主な除外基準：

QTcB が 430 msec 超の男性又は 450 msec 超の女性

使用薬剤：

被験製剤

ボクロスポリン経口液剤 50 mg/mL

対照製剤

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 50 mg

用量及び投与方法：

被験者を ADBC，BACD，CBDA，及び DCAB の投与順序に無作為割付けした。投与方法 A は経口液剤をリンゴジュースとともに投与，投与方法 B はソフトゲルカプセルをリンゴジュースとともに投与，投与方法 C は経口液剤を水とともに投与，投与方法 D はソフトゲルカプセルを水とともに投与した。1 回の投与量はボクロスポリン 100 mg とし，空腹時に単回経口投与した。各期の間の休薬期間は 10 日間とした。

投与期間：

単回投与を 4 回

目標被験者数：

24 例

目標被験者数の設定根拠：

Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug

Products－General Considerations（CDER, FDA, March 2003）に基づき，4 つの投与順序に各 6 例の目標被験者数とした。被験者数 12 例は薬物動態パラメータの変化を検出するのに十分な被験者数であると考えられた。

評価項目：

<u>薬物動態</u>

$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，$AUC_{t/inf}$，T_{max}，K_{el}，$T_{1/2\ el}$

主要パラメータ：$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}

副次的パラメータ：$AUC_{t/inf}$，T_{max}，K_{el}，$T_{1/2\ el}$

<u>安全性</u>

有害事象，バイタルサイン，心電図，臨床検査

解析方法：

<u>薬物動態</u>

- $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max}，T_{max}，K_{el}，及び $T_{1/2\ el}$ を用いて，パラメトリックな分散分析を行った。$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間を求めた。
- 分散分析モデルには，共変量として，投与順序，投与順序内被験者，時期，及び投与方法を含めた。
- $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，及び C_{max} は，自然対数変換した。

<u>生物学的同等性の基準</u>

本治験は，HPFB 及び FDA のガイドラインに従って実施した。以下に，両ガイドラインの基準を示した。

HPFB の基準：

- 補正前のデータ及び含有量（potency）で補正したデータの両方において，自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$ を用いて分散分析を行い，幾何最小二乗平均値の比（A/B 及び C/D）の 90%信頼区間が，80%～125%の範囲にある。
- 補正前のデータ及び含有量（potency）で補正したデータの両方において，自然対数変換した C_{max} を用いて分散分析を行い，幾何最小二乗平均値の比（A/B 及び C/D）の 90%信頼区間が，80%～125%の範囲にある。

FDA の基準：

- 自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，及び C_{max} を用いて分散分析を行い，幾何最小二乗平均値の比（A/B 及び C/D）の 90%信頼区間が，80.00%～125.00%の範囲にある。

ボクロスポリンは，トランス（E）異性体及びシス（Z）異性体という 2 種類の幾何異性体により構成される。本治験で使用した製剤にはトランス異性体が多く含まれている（トランス異性体が [redacted]%以上，シス異性体が [redacted]%未満）。トランス異性体と比べてシス異性体の濃度は低く，変動しやすい。さらに，シス異性体の全曝露量は，トランス異性体の 1.5%～2%に過ぎない。したがって，生物学的同等性の検討は，主な構成成分であるトランス異性体及び全血中の全ボクロスポリン濃度（トランス異性体及びシス異性体の合計）に基づいて行った。シス異性体のデータは，

補足データとして提示した。

安全性

記述的にまとめた。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 1 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.1.3.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

19 例が本治験に登録され，無作為割付けされた。19 例全例に治験薬が投与され，このうち，13 例が治験を完了し，6 例が治験を中止した。

治験薬が 1 回以上投与された 19 例を安全性の解析対象とした。すべての投与期を完了した 13 例を薬物動態の解析対象とした。

(2)　薬物動態

ボクロスポリンのトランス異性体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-1 に，薬物動態パラメータの投与方法間の比較を表 2.7.6.1.3-2（補正前のデータ）及び表 2.7.6.1.3-3（含有量で補正したデータ）に，平均血中濃度の推移を図 2.7.6.1.3-1 及び図 2.7.6.1.3-2（自然対数）に示した。

全血中の全ボクロスポリン（トランス異性体及びシス異性体の合計）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-4 に，薬物動態パラメータの投与方法間の比較を表 2.7.6.1.3-5（補正前のデータ）及び表 2.7.6.1.3-6（含有量で補正したデータ）に，平均血中濃度の推移を図 2.7.6.1.3-3 及び図 2.7.6.1.3-4（自然対数）に示した。

ボクロスポリンのシス異性体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-7 に，薬物動態パラメータの投与方法間の比較を表 2.7.6.1.3-8（補正前のデータ）及び表 2.7.6.1.3-9（含有量で補正したデータ）に，平均血中濃度の推移を図 2.7.6.1.3-5 及び図 2.7.6.1.3-6（自然対数）に示した。

ボクロスポリンのトランス異性体，全ボクロスポリン（トランス異性体及びシス異性体の合計），及びシス異性体の薬物動態パラメータでは，分散分析の結果，自然対数変換した $AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，及び C_{max}，並びに対数未変換の K_{el} 及び $T_{1/2\ el}$ において投与方法間に統計学的に有意な差は認められなかったが，対数未変換の T_{max} において投与方法間に統計学的に有意な差が認められた。すべての投与方法において $AUC_{t/inf}$ の平均値が 80%を超えていたことは，ボクロスポリンのトランス異性体，全ボクロスポリン，及びシス異性体に関して，サンプリング期間が十分であったことを示している。

生物学的同等性の検討の結果，ボクロスポリン経口液剤 50 mg/mL はボクロスポリンソフトゲルカプセル 50 mg と生物学的に同等であると結論付けることができる。

表 2.7.6.1.3-1　　ボクロスポリンのトランス異性体の薬物動態パラメータ
（N = 13）

Parameters		Treatment A (Trans-ISA247 Oral Solution) Administered with Apple Juice				Treatment B (Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules) Administered with Apple Juice			
		Mean	±	SD	CV (%)	Mean	±	SD	CV (%)
AUC_{0-t}	(ng·h/mL)	2487.23	±	656.21	26.38	2564.32	±	709.39	27.66
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	2575.38	±	702.40	27.27	2641.70	±	751.07	28.43
$AUC_{t/inf}$	(%)	96.79	±	1.96	2.03	97.23	±	1.14	1.17
C_{max}	(ng/mL)	595.87	±	118.39	19.87	580.69	±	132.46	22.81
T_{max}	(h)	1.50	±	0.46	30.43	2.62	±	0.65	24.87
T_{max} [a]	(h)	1.50	±	0.50	-	2.50	±	1.00	-
K_{el}	(h^{-1})	0.0395	±	0.0154	38.96	0.0376	±	0.0088	23.28
$T_{½ el}$	(h)	20.46	±	8.79	42.99	19.25	±	3.91	20.33

Parameters		Treatment C (Trans-ISA247 Oral Solution) Administered with Water [b]				Treatment D (Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules) Administered with Water			
		Mean	±	SD	CV (%)	Mean	±	SD	CV (%)
AUC_{0-t}	(ng·h/mL)	2743.33	±	800.69	29.19	2510.60	±	837.35	33.35
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	2814.56	±	820.62	29.16	2586.58	±	882.83	34.13
$AUC_{t/inf}$	(%)	97.47	±	0.64	0.66	97.28	±	1.04	1.07
C_{max}	(ng/mL)	672.13	±	126.56	18.83	631.38	±	182.95	28.98
T_{max}	(h)	1.33	±	0.33	24.43	1.62	±	0.22	13.57
T_{max} [a]	(h)	1.50	±	0.50	-	1.50	±	0.00	-
K_{el}	(h^{-1})	0.0374	±	0.0077	20.51	0.0352	±	0.0047	13.46
$T_{½ el}$	(h)	19.12	±	3.08	16.08	20.05	±	2.88	14.39

CV：変動係数，SD：標準偏差

[a] For T_{max}, medians and interquartile ranges are also presented.

[b] Pharmacokinetic parameters were calculated using N = 12 for Treatment C.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.3-2　　ボクロスポリンのトランス異性体の薬物動態パラメータの投与方法間の比較（N = 13，補正前のデータ）

Statistical Analysis (ANOVA)	Treatment Comparisons	Ratio [a]	90 % Geometric C.I. [b]		Intra-Subject CV
			Lower	Upper	
AUC_{0-t}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	98.08%	89.13%	107.92%	14.24%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water[c]	111.34%	100.93%	122.82%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C)[c]	90.91%	82.27%	100.45%	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	103.20%	93.66%	113.70%	
AUC_{0-inf}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	98.47%	89.50%	108.34%	14.22%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water[c]	111.19%	100.81%	122.64%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C)[c]	91.40%	82.72%	100.98%	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	103.20%	93.68%	113.69%	
C_{max}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	103.89%	93.20%	115.79%	16.18%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water[c]	111.35%	99.62%	124.46%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C)[c]	86.35%	77.10%	96.70%	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	92.55%	82.92%	103.30%	

ANOVA：分散分析，C.I.：信頼区間，CV：変動係数

[a] Calculated using least-squares means

[b] 90% Geometric Confidence Interval using In-transformed data

[c] Pharmacokinetic parameters were calculated using N = 12 for Treatment C.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.3-3　　ボクロスポリンのトランス異性体の薬物動態パラメータの投与方法間の比較（N = 13，含有量で補正したデータ）

Statistical Analysis (ANOVA)	Treatment Comparisons	Ratio [a]	90 % Geometric C.I. [b]		Intra-Subject CV
			Lower	Upper	
AUC_{0-t}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	94.65%	86.01%	104.14%	14.24%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	107.44%	97.40%	118.52%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	-	-	-	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	-	-	-	
AUC_{0-inf}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	95.02%	86.37%	104.55%	14.22%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	107.30%	97.28%	118.34%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	-	-	-	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	-	-	-	
C_{max}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	100.25%	89.94%	111.73%	16.18%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	107.45%	96.13%	120.10%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	-	-	-	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	-	-	-	

ANOVA：分散分析，C.I.：信頼区間，CV：変動係数

[a] Calculated using least-squares means

[b] 90% Geometric Confidence Interval using In-transformed data

[c] Pharmacokinetic parameters were calculated using N = 12 for Treatment C.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

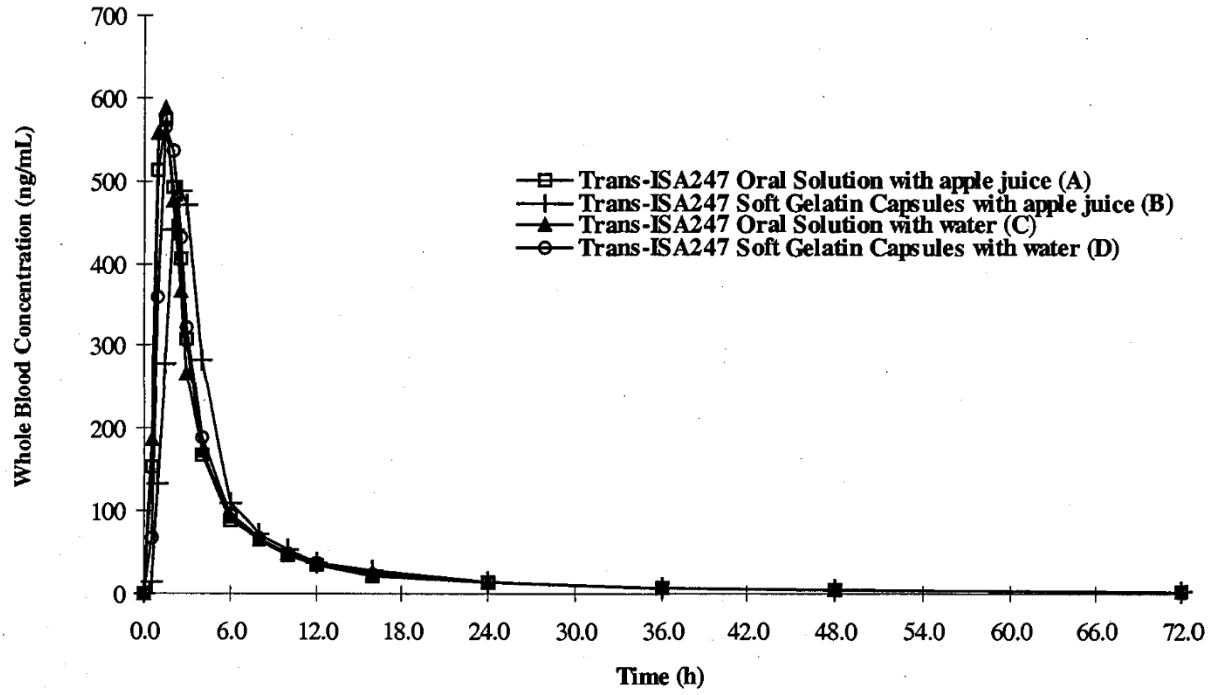


図 2.7.6.1.3-1　　ボクロスポリンのトランス異性体の平均血中濃度の推移（N = 13）

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

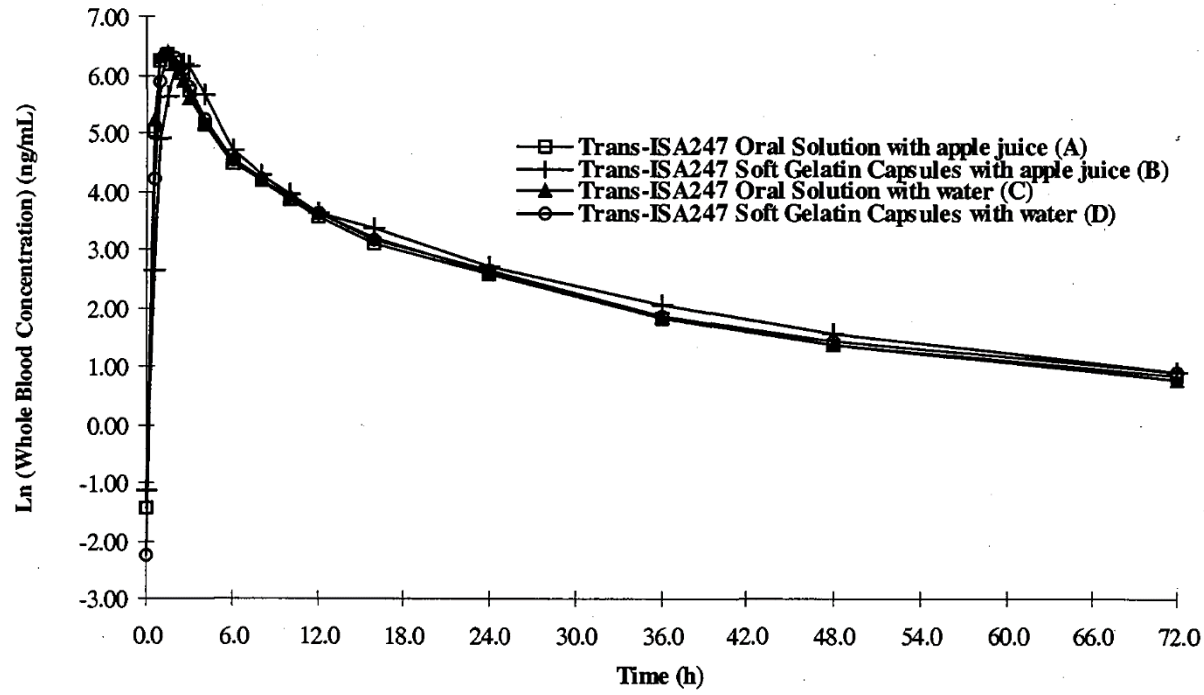


図 2.7.6.1.3-2　　ボクロスポリンのトランス異性体の平均血中濃度（自然対数）の推移（N = 13）

Ln：自然対数

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.3-4　　全血中の全ボクロスポリン（トランス異性体及びシス異性体の合計）の薬物動態パラメータ（N = 13）

Parameters		Treatment A (Trans-ISA247 Oral Solution) Administered with Apple Juice				Treatment B (Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules) Administered with Apple Juice			
		Mean	±	SD	CV (%)	Mean	±	SD	CV (%)
AUC_{0-t}	(ng·h/mL)	2526.99	±	660.34	26.13	2601.28	±	719.08	27.64
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	2606.74	±	693.53	26.61	2678.66	±	760.69	28.40
$AUC_{t/inf}$	(%)	97.06	±	1.42	1.47	97.27	±	1.13	1.16
C_{max}	(ng/mL)	608.10	±	118.78	19.53	592.60	±	135.78	22.91
T_{max}	(h)	1.50	±	0.46	30.43	2.62	±	0.65	24.87
T_{max} [a]	(h)	1.50	±	0.50	-	2.50	±	1.00	-
K_{el}	(h^{-1})	0.0402	±	0.0144	35.78	0.0376	±	0.0088	23.28
$T_{½ el}$	(h)	19.29	±	6.47	33.53	19.25	±	3.91	20.33

Parameters		Treatment C (Trans-ISA247 Oral Solution) Administered with Water[b]				Treatment D (Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules) Administered with Water			
		Mean	±	SD	CV (%)	Mean	±	SD	CV (%)
AUC_{0-t}	(ng·h/mL)	2784.71	±	812.67	29.18	2548.00	±	847.83	33.27
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	2855.94	±	832.63	29.15	2623.97	±	893.27	34.04
$AUC_{t/inf}$	(%)	97.51	±	0.63	0.64	97.32	±	1.02	1.05
C_{max}	(ng/mL)	685.74	±	128.98	18.81	643.51	±	185.60	28.84
T_{max}	(h)	1.29	±	0.33	25.75	1.62	±	0.22	13.57
T_{max} [a]	(h)	1.26	±	0.50	-	1.50	±	0.00	-
K_{el}	(h^{-1})	0.0374	±	0.0077	20.51	0.0352	±	0.0047	13.46
$T_{½ el}$	(h)	19.12	±	3.08	16.08	20.05	±	2.88	14.39

CV：変動係数，SD：標準偏差

[a] For T_{max}, medians and interquartile ranges are also presented.

[b] Pharmacokinetic parameters were calculated using N = 12 for Treatment C.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.3-5　　全血中の全ボクロスポリン（トランス異性体及びシス異性体の合計）の薬物動態パラメータの投与方法間の比較
（N = 13，補正前のデータ）

Statistical Analysis (ANOVA)	Treatment Comparisons	Ratio a	90 % Geometric C.I. b		Intra-Subject CV
			Lower	Upper	
AUC_{0t}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	98.30%	89.37%	108.13%	14.19%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water[c]	111.33%	100.96%	122.76%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C)[c]	91.08%	82.46%	100.61%	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	103.15%	93.66%	113.60%	
$AUC_{0\text{-}inf}$	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	98.49%	89.55%	108.31%	14.16%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water[c]	111.18%	100.84%	122.57%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C)[c]	91.38%	82.74%	100.92%	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	103.15%	93.68%	113.59%	
C_{max}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	103.99%	93.33%	115.87%	16.12%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water[c]	111.41%	99.71%	124.48%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C)[c]	86.50%	77.27%	96.84%	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	92.67%	83.05%	103.40%	

ANOVA：分散分析，C.I.：信頼区間，CV：変動係数

[a] Calculated using least-squares means

[b] 90% Geometric Confidence Interval using In-transformed data

[c] Pharmacokinetic parameters were calculated using N = 12 for Treatment C.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.3-6　　全血中の全ボクロスポリン（トランス異性体及びシス異性体の合計）の薬物動態パラメータの投与方法間の比較
（N = 13，含有量で補正したデータ）

Statistical Analysis (ANOVA)	Treatment Comparisons	Ratio [a]	90 % Geometric C.I. [b]		Intra-Subject CV
			Lower	Upper	
AUC_{0-t}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	94.86%	86.24%	104.34%	14.19%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	107.43%	97.43%	118.46%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	-	-	-	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	-	-	-	
AUC_{0-inf}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	95.04%	86.42%	104.52%	14.16%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	107.28%	97.31%	118.28%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	-	-	-	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	-	-	-	
C_{max}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	100.35%	90.07%	111.81%	16.12%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	107.51%	96.22%	120.12%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	-	-	-	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	-	-	-	

ANOVA：分散分析，C.I.：信頼区間，CV：変動係数

[a] Calculated using least-squares means

[b] 90% Geometric Confidence Interval using In-transformed data

[c] Pharmacokinetic parameters were calculated using N = 12 for Treatment C.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

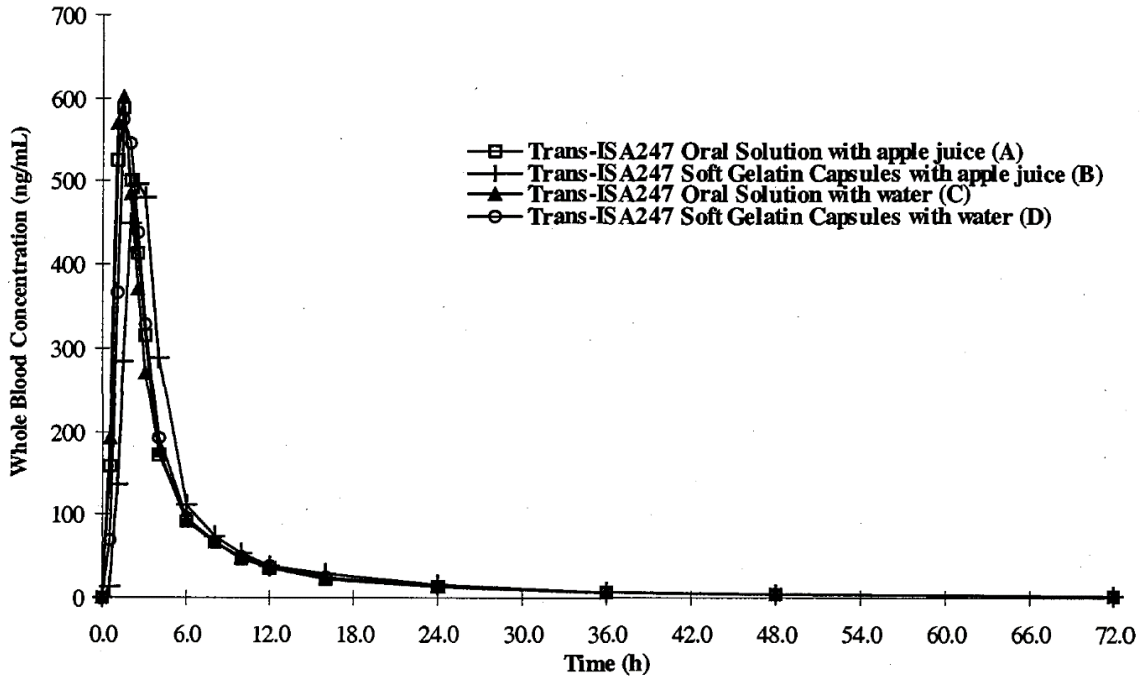


図 2.7.6.1.3-3　　全ボクロスポリン（トランス異性体及びシス異性体の合計）の平均血中濃度の推移（N = 13）

Trans-ISA247 = voclosporin
＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

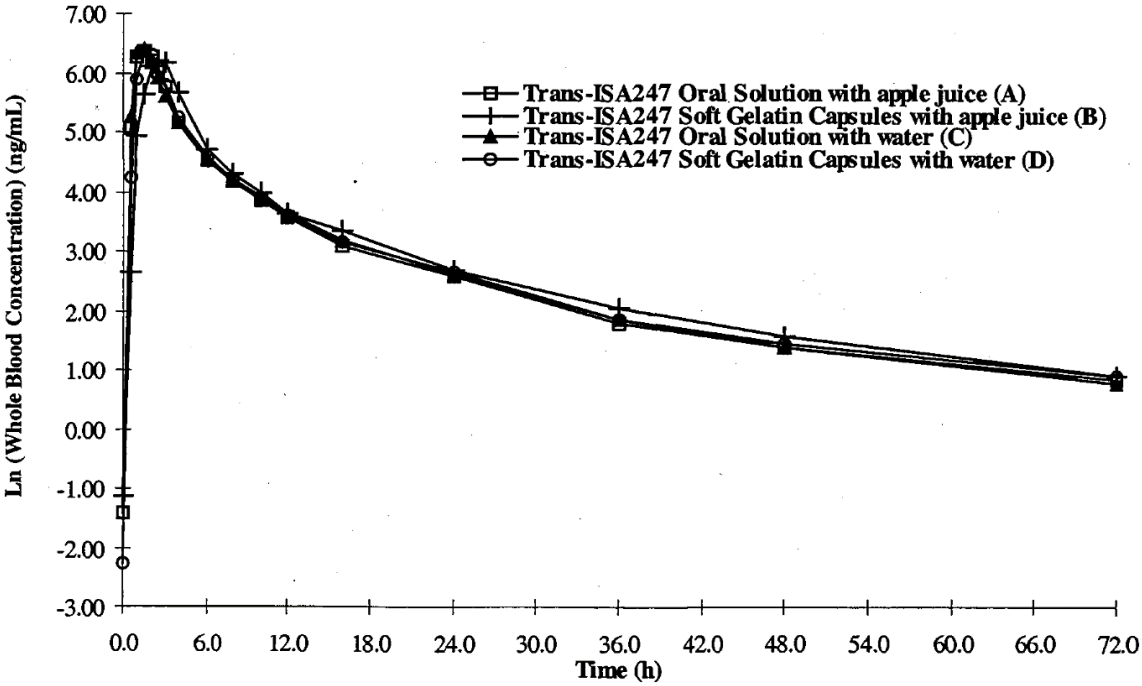


図 2.7.6.1.3-4　　全ボクロスポリン（トランス異性体及びシス異性体の合計）の平均血中濃度（自然対数）の推移（N = 13）

Ln：自然対数
Trans-ISA247 = voclosporin
＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.3-7　　ボクロスポリンのシス異性体の薬物動態パラメータ（N = 13）

Parameters		Treatment A (Trans-ISA247 Oral Solution) Administered with Apple Juice				Treatment B (Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules) Administered with Apple Juice			
		Mean	±	SD	CV (%)	Mean	±	SD	CV (%)
AUC_{0-t}	(ng·h/mL)	38.40	±	9.45	24.61	35.18	±	10.85	30.84
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	42.89	±	10.26	23.93	40.56	±	12.38	30.52
$AUC_{t/inf}$	(%)	89.38	±	2.86	3.20	86.78	±	4.10	4.73
C_{max}	(ng/mL)	13.16	±	2.69	20.43	12.33	±	4.00	32.44
T_{max}	(h)	1.27	±	0.26	20.44	2.42	±	0.70	28.99
T_{max} [a]	(h)	1.50	±	0.50	-	2.50	±	1.00	-
K_{el}	(h^{-1})	0.3222	±	0.0956	29.65	0.3578	±	0.1541	43.07
$T_{½ el}$	(h)	2.32	±	0.65	28.16	2.24	±	0.84	37.61

Parameters		Treatment C (Trans-ISA247 Oral Solution) Administered with Water[b]				Treatment D (Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules) Administered with Water			
		Mean	±	SD	CV (%)	±	±	SD	CV (%)
AUC_{0-t}	(ng·h/mL)	39.87	±	15.30	38.37	35.33	±	14.60	41.34
AUC_{0-inf}	(ng·h/mL)	44.81	±	15.73	35.11	41.50	±	17.27	41.62
$AUC_{t/inf}$	(%)	88.04	±	4.48	5.09	85.64	±	5.86	6.85
C_{max}	(ng/mL)	14.33	±	3.61	25.16	12.32	±	3.52	28.61
T_{max}	(h)	1.13	±	0.23	20.00	1.42	±	0.28	19.49
T_{max} [a]	(h)	1.00	±	0.14	-	1.50	±	0.00	-
K_{el}	(h^{-1})	0.2842	±	0.0880	30.98	0.3073	±	0.1695	55.17
$T_{½ el}$	(h)	2.65	±	0.76	28.81	3.23	±	2.75	85.38

CV：変動係数，SD：標準偏差

[a] For T_{max}, medians and interquartile ranges are also presented.

[b] Pharmacokinetic parameters were calculated using N = 12 for Treatment C.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.3-8　　ボクロスポリンのシス異性体の薬物動態パラメータの投与方法間の比較（N = 13，補正前のデータ）

Statistical Analysis (ANOVA)	Treatment Comparisons	Ratio [a]	90 % Geometric C.I. [b]		Intra-Subject CV
			Lower	Upper	
AUC_{0-t}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	113.94%	96.06%	135.14%	25.69%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	115.14%	96.65%	137.18%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	102.41%	85.70%	122.38%	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	103.49%	87.05%	123.03%	
AUC_{0-inf}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	110.14%	93.71%	129.45%	24.28%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	112.45%	95.28%	132.72%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	100.01%	84.49%	118.38%	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	102.10%	86.68%	120.26%	
C_{max}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	111.62%	96.68%	128.87%	21.54%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	118.88%	102.59%	137.77%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	93.88%	80.80%	109.07%	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	99.99%	86.44%	115.66%	

ANOVA：分散分析，C.I.：信頼区間，CV：変動係数

[a] Calculated using least-squares means

[b] 90% Geometric Confidence Interval using In-transformed data

[c] Pharmacokinetic parameters were calculated using N = 12 for Treatment C.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.1.3-9　　ボクロスポリンのシス異性体の薬物動態パラメータの投与方法間の比較（N = 13，含有量で補正したデータ）

Statistical Analysis (ANOVA)	Treatment Comparisons	Ratio [a]	90 % Geometric C.I. [b]		Intra-Subject CV
			Lower	Upper	
AUC_{0-t}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	109.95%	92.70%	130.41%	25.69%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	111.11%	93.27%	132.37%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	-	-	-	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	-	-	-	
AUC_{0-inf}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	106.29%	90.43%	124.92%	24.28%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	108.51%	91.94%	128.07%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	-	-	-	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	-	-	-	
C_{max}	Trans-ISA247 Oral Solution (A) vs Soft Gelatin Capsules (B) Administered with Apple Juice	107.71%	93.29%	124.36%	21.54%
	Trans-ISA247 Oral Solution (C) vs Soft Gelatin Capsules (D) Administered with Water [c]	114.72%	98.99%	132.94%	
	Trans-ISA247 Oral Solution administered with Apple juice (A) vs Trans-ISA247 Oral Solution administered with Water (C) [c]	-	-	-	
	Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Apple juice (B) vs Trans-ISA247 Soft Gelatin Capsules administered with Water (D)	-	-	-	

ANOVA：分散分析，C.I.：信頼区間，CV：変動係数

[a] Calculated using least-squares means

[b] 90% Geometric Confidence Interval using In-transformed data

[c] Pharmacokinetic parameters were calculated using N = 12 for Treatment C.

Trans-ISA247 = voclosporin

＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

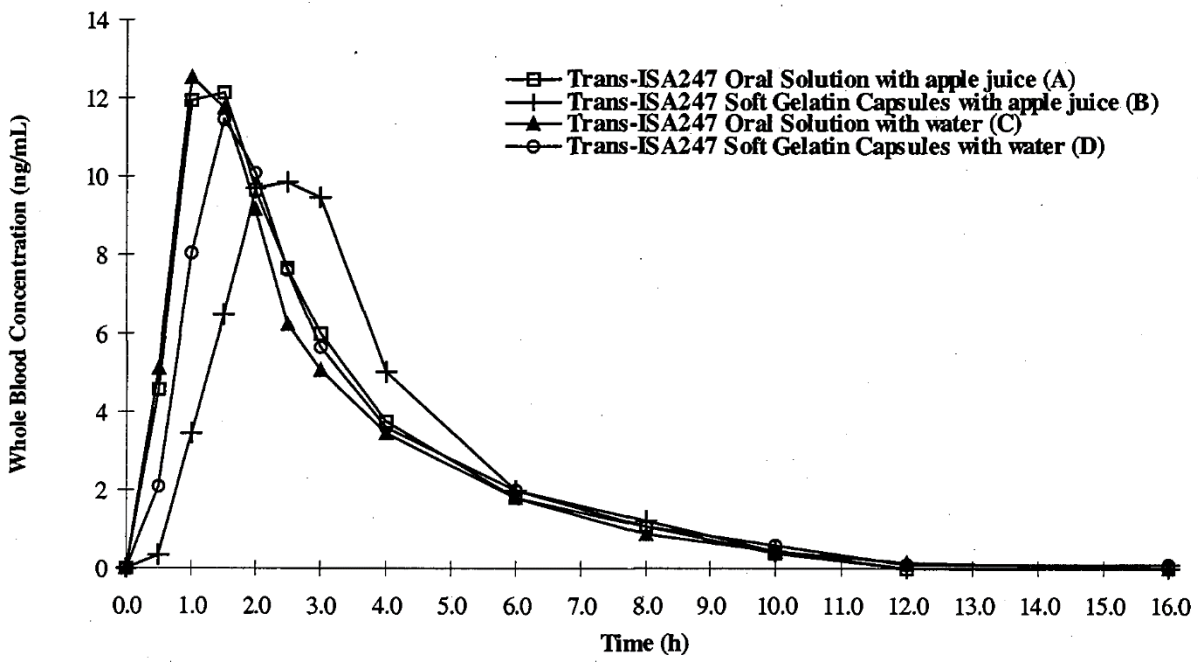


図 2.7.6.1.3-5　　ボクロスポリンのシス異性体の平均血中濃度の推移（N = 13）

Trans-ISA247 = voclosporin
＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

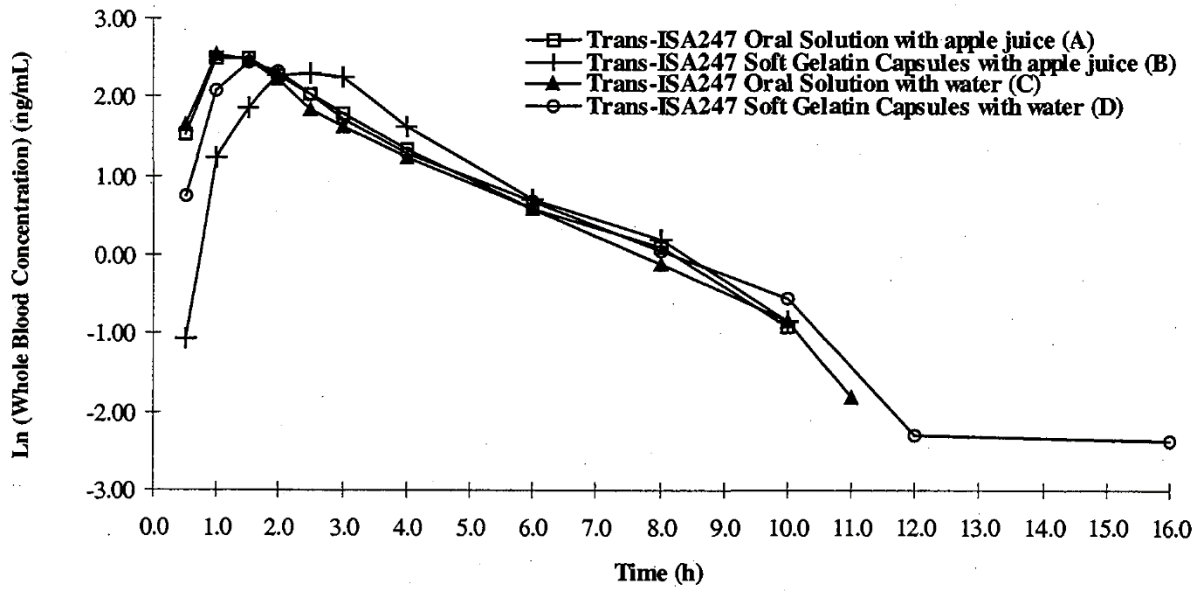


図 2.7.6.1.3-6　　ボクロスポリンのシス異性体の平均血中濃度（自然対数）の推移
（N = 13）

Ln：自然対数
Trans-ISA247 = voclosporin
＜資料番号 5.3.1.2-01：2 Synopsis＞

(3) 安全性

本治験中に 94 件の有害事象が発現した。そのうち 86 件は投与方法別の解析が可能であり，投与方法 A（経口液剤，リンゴジュース）では 14 件（14.9%），投与方法 B（ソフトゲルカプセル，リンゴジュース）では 24 件（25.5%），投与方法 C（経口液剤，水）では 27 件（28.7%），投与方法 D（ソフトゲルカプセル，水）では 21 件（22.3%）の有害事象が発現した。その他の 8 件（8.5%）の有害事象は，バイタルサイン又は臨床検査値の異常に関連するものであり，発現日時が不明のため，投与方法別に分類できなかった。

心拍数減少（40 bpm まで減少）は，4 例に発現した。当該事象は 8 回記録され，投与方法間で差は認められなかった。1 例で，心拍数減少が 7 回記録されたが，これらは既往症に関連するもの（投与前有害事象）だと判断されたため，治験中の有害事象に含めなかった。3 例に 4 件の咽頭部熱感，3 例に 4 件の胃部の灼熱感又は熱感，1 例に 1 件の食道刺激症状が発現した。食道刺激症状は，嘔吐の有害事象に関連したものであった。いずれの有害事象も，投与方法間で差は認められなかった。4 例にその他の部位（生殖器，前額部，顔，腕，脚，及び頭部）の熱感，及び全身の熱っぽい感覚が発現した。これらの有害事象はカプセル剤投与後に多く報告されたが（投与方法 A で 1 件，投与方法 B で 4 件，投与方法 D で 2 件），投与方法間に明らかな関連性は認められなかった。4 例に 6 件の，疲労，傾眠，又は無力症に関連する有害事象が発現したが，投与方法間に明らかな関連性は認められなかった（投与方法 A で 1 件，投与方法 B で 2 件，投与方法 C で 3 件）。

報告された 94 件の有害事象の重症度は，軽度が 55 件，中等度が 7 件，高度が 2 件であった。その他の 30 件の有害事象は，臨床的に意味のある治験後のバイタルサイン又は臨床検査値の異常に関連するものであった。治験薬との因果関係は，possible が 36 件，remote が 34 件，unrelated が 24 件であった。

本治験では，重篤な有害事象は認められず，2 例以外に重要な有害事象も認められなかった。1 例で，重要な有害事象の「クレアチンキナーゼ高値（556 U/L）」が認められたが，約 13 日後の再検査で基準値に戻った。別の 1 例で，重要な有害事象の「嘔吐（未消化の食物及び粘液）」が認められたが，これはおそらく既往症に関連するものだと判断された。

(4) 結論

以上の結果から，ボクロスポリンを 100 mg の用量で健康成人男性及び女性にリンゴジュース又は水とともに投与したとき，ボクロスポリンのトランス異性体及び全血中の全ボクロスポリン濃度（トランス異性体及びシス異性体の合計）に関して，吸収の速度及び量から，ボクロスポリン経口液剤 50 mg/mL はボクロスポリンソフトゲルカプセル 50 mg と生物学的に同等であると結論付けることができる。さらに，ボクロスポリンのトランス異性体及び全血中の全ボクロスポリン濃度の結果から，経口液剤の C_{max} を除き（リンゴジュースとともに投与したときにわずかに減少），ボクロスポリンのトランス異性体の吸収の速度及び量は，両製剤とも，水とともに投与したときと比較してリンゴジュースとともに投与したときに有意な影響は認められなかった。

いずれの製剤も忍容性は良好であった。重要な副作用は認められず，特に有害事象の種類や

発現件数などの安全性プロファイルに，投与方法間に意味のある差は認められなかった。臨床検査，身体所見，バイタルサイン，及び心電図の結果，被験者の健康状態に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2　臨床薬物動態試験

2.7.6.2.1　単回投与時の薬物動態試験（外国人：ISA03-10 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【参考資料】

2.7.6.2.1.1　試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

ボクロスポリンを健康成人に経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- ボクロスポリンを用量漸増により単回経口投与した際のボクロスポリンの薬物動態を評価する。
- ボクロスポリンによるカルシニューリン阻害の可能性を評価する。

試験デザイン：

単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照

対象：

外国人の健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の健康な男性及び妊娠中又は授乳中でない女性

主な除外基準：

QTcB が 430 msec 超の男性又は 450 msec 超の女性

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン経口用液剤 50 mg/mL（0.25 mg/kg，0.5 mg/kg，1.5 mg/kg，3.0 mg/kg，及び 4.5 mg/kg に調製）

対照薬

- プラセボ経口用液剤
- Mix-ISA247 経口用液剤 50 mg/mL（1.0 mg/kg に調製）

用量及び投与方法：

投与コホート及び実際の投与例数を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

コホート 1～5 では，各 8 例のうち，6 例にボクロスポリン，2 例にプラセボを投与することとした。コホート 6 では，全 6 例に Mix-ISA247 を投与することとした。コホート 1 及びコホート 3 は繰り返し投与が行われたため，実際の投与例数は 6 コホートで 62 例となった。

コホート 1～5 では，それぞれ 0.25 mg/kg，0.5 mg/kg，1.5 mg/kg，3.0 mg/kg，及び 4.5 mg/kg のボクロスポリン又はプラセボを，240 mL の室温のリンゴジュースで希釈して，Day 1 の朝，空腹時に経口投与した。コホート 6 では，全例に Mix-ISA247 1.0 mg/kg を，240 mL の室温のリンゴジュースで希釈して，空腹時に経口投与した。

表 2.7.6.2.1-1　　投与コホート及び実際の投与例数

Treatment Cohort	Ratio of Subjects Receiving Active to Placebo
Cohort 1 0.25 mg/kg voclosporin or placebo	5 active: 2 placebo
Repeat of Cohort 1 0.25 mg/kg voclosporin or placebo	6 active: 2 placebo
Cohort 2 0.5 mg/kg voclosporin or placebo	6 active: 2 placebo
Cohort 3 1.5 mg/kg voclosporin or placebo	7 active: 2 placebo
Repeat of Cohort 3 1.5 mg/kg voclosporin or placebo	6 active: 2 placebo
Cohort 4 3.0 mg/kg voclosporin or placebo	6 active: 2 placebo
Cohort 5 4.5 mg/kg voclosporin or placebo	6 active: 2 placebo
Cohort 6 1.0 mg/kg Mix-ISA247	6 active: 0 placebo

＜資料番号 5.3.3.1-01：2 Synopsis＞

投与期間：

単回投与

目標被験者数：

46 例

目標被験者数の設定根拠：

コホート 1～5 での各 8 例（ボクロスポリン 6 例，プラセボ 2 例）の目標被験者数は，現実的な例数として選択した。被験薬投与の 6 例は，忍容性又は安全性の主要な問題点を検出するのに十分な被験者数であると考えられた。各コホートで 6 例への被験薬の投与は，母集団での発現割合が 20%の有害事象を，1 件以上，74%の確率で観察できる例数であった。

コホート 6 での Mix-ISA247 投与の 6 例は，過去に得られた安全性データと関連付けるための対照として含めた。

評価項目：

<u>薬物動態</u>

薬物動態の評価項目はすべて副次的評価項目とした。すべてのコホートで実薬を投与したすべての被験者から得られた血液検体［投与前，投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，3.5，4，4.5，5，6，8，10，12，16，24，36，48，及び 72 時間後（投与 36，48，及び 72 時間後はコホート 3～5 のみ）］を用いて，全血中のボクロスポリンのシス異性体及びトランス異性体の薬物動態プロファイルを評価した。評価項目は，$t_{1/2,z}$，t_{max}，C_{max}，AUC_{∞}，及び AUC_{24h} とした。ボクロスポリンのトランス異性体の代謝物も評価した。

尿検体を保存していた低温貯蔵用プラスチックチューブへの薬物の吸着が著しいため，ボクロスポリンのトランス異性体の尿中の薬物動態は検討しなかった。

薬力学

カルシニューリン阻害を薬力学的評価項目としてモニターした。全血中のカルシニューリン阻害パーセント，TE_{max}，E_{max}，$TE_{1/2}$ を評価した。薬物動態と薬力学の相関性では E_{max} 及び EC_{50} を評価した。

安全性

安全性の評価項目は，身体所見，バイタルサイン，心電図，臨床検査，有害事象とした。

解析方法：

薬物動態及び薬力学

薬物動態及び薬力学は，記述統計量を用いて要約した。用量比例性の検定は，探索的な様式で，用量で補正して対数変換したボクロスポリンの AUC_{∞}及び C_{max} に対して一元配置分散分析を行った。用量で補正して対数変換した C_{max}，AUC_{24h}，及び AUC_{∞}に関する全体の治療効果が有意水準 5%の分散分析で有意でなかった場合に，用量比例性があると結論付けた。薬物動態と薬力学の相関性は，簡便な E_{max} モデルを用いて検討した。適合度は，相関性，平均値の標準誤差，残差の視覚的な確認，及び赤池情報量基準を用いて評価した。

安全性

安全性の要約では，プラセボが投与された被験者を併合した。実薬が投与された被験者は，安全性の要約では，用量に応じてグループ化した（ボクロスポリン 0.25 mg/kg，0.5 mg/kg，1.5 mg/kg，3.0 mg/kg，及び 4.5 mg/kg，並びに Mix-ISA247 1.0 mg/kg）。

登録被験者数，治験完了被験者数，及び中止被験者数を表に示した。

人口統計学的データに関して，連続変数は記述統計量を投与群別及び全体で算出し，カテゴリ変数は頻度を投与群別及び全体で表に示した。

有害事象は，MedDRA（バージョン 7.0）を用いて分類した。有害事象を発現した被験者数及び投与被験者数に対する割合，有害事象の発現件数及び全有害事象発現件数に対する割合を投与群別及び全体で表に要約した。有害事象を発現した被験者数及び有害事象の発現件数は，投与群別，重症度別，及び治験薬との因果関係別にも要約した。

血液生化学及び血液学検査の各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量は，記述統計量を投与群別に示した。血液生化学及び血液学検査並びに尿検査の結果の基準範囲内外の各シフトの頻度を求め，ベースラインからのシフトテーブルで投与群別に示した。血液生化学及び血液学検査並びに尿検査の異常値をすべて，投与群別及び被験者別に一覧表で示した。

バイタルサインの各測定時点の測定値及びベースラインからの変化量は，記述統計量を投与群別に示した。

12 誘導心電図の予定された各測定時点では 3 回測定し，その平均値をその時点の測定値として用いることとした。2 回以下しか測定できなかった時点では，その平均値をその時点の測定値として用いることとした。

QTc は，以下の式を用いて算出した。

- Bazett 式による補正：$QTcB = QT/(60/心拍数)^{1/2}$
- Fridericia 式による補正：$QTcF = QT/(60/心拍数)^{1/3}$

ベースラインは，投与前に記録されたすべての心電図測定値（QT，QTcB，QTcF，PR，及び

心拍数）の平均値と定義した。

QT，QTcB，及び QTcF の最大値は，以下の 4 つのカテゴリに分類した。

a) 男性 430 msec 未満，女性 450 msec 未満

b) 男性 430～450 msec，女性 450～470 msec

c) 男性 451～500 msec，女性 471～500 msec

d) 男性及び女性 500 msec 超

QT，QTcB，及び QTcF のベースラインからの最大変化量及び平均変化量は，以下の 3 つのカテゴリに分類した。

a) 30 msec 未満の延長

b) 30 msec 以上 60 msec 未満の延長

c) 60 msec 以上の延長

QT，QTcB，及び QTcF の最大値，並びにベースラインからの最大変化量及び平均変化量の男性被験者及び女性被験者での投与群間の上記カテゴリの被験者の割合に関して，統計学的に有意な差を検出するために，フィッシャー直接検定を実施した。

被験者及び評価時点（投与後及びベースライン）を因子とした分散分析により，男性被験者及び女性被験者の QT，QTcB，及び QTcF のベースラインからの最大変化量及び平均変化量が各投与群内でゼロであるかどうか検定した。各投与群の最小二乗平均値（標準誤差），95%信頼区間，及び p 値を示した。

QT，QTcB，及び QTcF の最大値，並びにベースラインからの最大変化量及び平均変化量は，記述統計量を用いて投与群別及び性別別に要約した。各測定時点の脈拍数，心拍数，QRS，QT，QTcB，及び QTcF のベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別及び性別別に示した。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

米国 1 施設

治験期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.1.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

目標被験者数は，治験完了例として 46 例であった。尿検体の採取が不完全であったため，コホート 1 及びコホート 3 を繰り返して実施したことから，62 例が本治験に登録され，治験薬に無作為割付けされた。このうち，58 例が治験を完了し，4 例が治験を中止した。中止理由は，医師の判断 1 例，追跡不能 3 例であった。

治験薬が 1 回以上投与された 62 例全例を安全性及び薬物動態の解析対象とした。

(2) 薬物動態

(a) 薬物動態パラメータ

全血中のボクロスポリンのトランス異性体及びシス異性体の薬物動態パラメータをそれぞれ，表 2.7.6.2.1-2 及び表 2.7.6.2.1-3 に示した。

表 2.7.6.2.1-2　　全血中のボクロスポリンのトランス異性体の薬物動態パラメータ

Drug	Dose	Repeat	$t_{1/2,z}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng.h/mL)
voclosporin	0.25	1	6.0 ± 2.2	1.5 (1 - 2)	36.3 ± 11.8	159.3 ± 69.0
voclosporin	0.25	2	5.3 ± 2.0	1 (1 - 2)	28.3 ± 7.1	129.3 ± 68.2
voclosporin	0.5	1	7.9 ± 1.4	1.5 (1 - 2)	77.0 ± 12.9	354.4 ± 69.9
voclosporin	1.5	1	16.4 ± 3.3	1.5 (1 - 2)	433.3 ± 162.5	1995.6 ± 866.7
voclosporin	1.5	2	12.8 ± 1.3	2 (1.5 - 2.5)	477.4 ± 152.0	2288.5 ± 737.5
voclosporin	3.0	1	17.4 ± 2.8	2 (1 - 2)	874.9 ± 167.4	5079.6 ± 698.7
voclosporin	4.5	1	18.1 ± 2.1	1.75 (1 - 3)	955.5 ± 251.7	7693.6 ± 2253.8
Mix-ISA247	1.0	1	10.6 ± 2.9	1.5 (1 - 2)	119.9 ± 22.9	561.7 ± 110.9

AUC_{∞}：投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積，C_{max}：最高濃度，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差，$t_{1/2,z}$：最終相の消失半減期，t_{max}：最高濃度到達時間

Mean ± SD

t_{max} = Median (Min – Max)

Repeat の 1 は計画どおりの投与回，2 は当該コホートの繰り返しの投与回。

＜資料番号 5.3.3.1-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.2.1-3　　全血中のボクロスポリンのシス異性体の薬物動態パラメータ

Drug	Dose	Repeat	$t_{1/2,z}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng.h/mL)
voclosporin	0.25	1	-	1.5[a]	1.5[a]	-
voclosporin	0.25	2	-	1[a]	1.1[a]	-
voclosporin	0.5	1	-	1 (1 - 1.5)	2.1 ± 0.6	-
voclosporin	1.5	1	3.2[a]	1 (1 - 1.5)	11.9 ± 4.5	71.1[a]
voclosporin	1.5	2	4.1[a]	1.5 (1 - 2)	11.5 ± 3.6	74.5[a]
voclosporin	3.0	1	3.3 ± 0.5	2 (1 - 2)	23.4 ± 5.8	107.6 ± 16.7
voclosporin	4.5	1	5.8 ± 2.4	1.75 (1 - 2.5)	30.0 ± 13.4	174.8 ± 73.1
Mix-ISA247	1.0	1	6.6 ± 2.5	1.25 (1 - 2)	101.0 ± 18.4	366.4 ± 85.3

AUC_{∞}：投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積，C_{max}：最高濃度，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差，$t_{1/2,z}$：最終相の消失半減期，t_{max}：最高濃度到達時間

Mean ± SD

t_{max} = Median (Min – Max)

[a] Could only be calculated for one subject

Repeat の 1 は計画どおりの投与回，2 は当該コホートの繰り返しの投与回。

＜資料番号 5.3.3.1-01：2 Synopsis＞

(b)　用量比例性

用量で補正して自然対数変換した AUC の一元配置分散分析の結果，0.25 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群では，1.5 mg/kg 群，3.0 mg/kg 群，及び 4.5 mg/kg 群との用量比例性は認められなかった。一方，1.5 mg/kg 群から 4.5 mg/kg 群での用量比例性が認められた。この結果は，ボクロスポリンのシス異性体及びトランス異性体のいずれでも同じであった。用量で補正して自然対数変換した C_{max} の一元配置分散分析の結果，用量比例性は認められた。

(3)　薬力学

ボクロスポリンのカルシニューリン阻害を表 2.7.6.2.1-4 に，薬物動態と薬力学の相関性を表 2.7.6.2.1-5 に示した。

表 2.7.6.2.1-4　　ボクロスポリンのカルシニューリン阻害

Drug	Dose	Repeat	$TE_{1/2}$ (h)	TE_{max} (h)	E_{max} (%)
voclosporin	0.25	1	4.6 ± 4.3	2.0 (1 - 2)	33.4 ± 9.4
voclosporin	0.25	2	2.8 ± 3.3	1.0 (1 - 2)	31.1 ± 18.7
voclosporin	0.5	1	4.2 ± 2.0	1.5 (1 - 2)	55.0 ± 9.1
voclosporin	1.5	1	4.1 ± 2.2	2.0 (1- 2)	82.6 ± 13.7
voclosporin	1.5	2	8.1 ± 6.4	2.0 (1 - 2)	91.0 ± 10.6
voclosporin	3.0	1	10.3 ± 4.0	1.5 (1 - 2)	91.5 ± 7.0
voclosporin	4.5	1	15.4 ± 2.2	1.5 (1 - 4)	89.1 ± 7.0
Mix-ISA247	1.0	1	5.7 ± 5.1	2.0 (1 - 2)	75.8 ± 4.8

E_{max}：最大効果，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差，$TE_{1/2}$：効果の半減期，TE_{max}：最大効果到達時間

Mean ± SD

TE_{max} = Median (Min – Max)

Repeat の 1 は計画どおりの投与回，2 は当該コホートの繰り返しの投与回。

＜資料番号 5.3.3.1-01：2 Synopsis＞

表 2.7.6.2.1-5　　薬物動態と薬力学の相関性

Drug	E_{max} (%)	EC_{50} (ng/mL)	C_{50} (ng/mL)	R
Mix-ISA247	116.2 ± 13.2	119.3 ± 29.7	90.1	0.9637
voclosporin	100.6 ± 2.0	82.7 ± 5.8	81.7	0.9621

R：相関係数，SE：標準誤差

Mean ± SE

E_{max} = Maximum Calcineurin Inhibition

EC_{50} = Concentration to achieve 50% of E_{max}

C_{50} = Concentration to achieve 50% Calcineurin Inhibition

＜資料番号 5.3.3.1-01：2 Synopsis＞

QT 及び QTcB のデータは，心拍数増加によるバイアスのため，薬物動態データに対して視覚的にプロットしなかった。QTcF のデータを全薬物濃度に対してプロットした。カルシニューリン阻害の QTcF との直接的な相関性は認められなかった。

(4) 安全性

治験薬が投与された 62 例中 28 例（45%）に 61 件の有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現はなく，有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。有害事象はすべて軽度であり，治験終了時までに回復した。発現割合が最も高かった治験薬との因果関係がある有害事象は，被験者の 16%に発現した熱感であり，すべてボクロスポリンが投与された被験者に発現した。

バイタルサインや身体所見では，投与の違いによる臨床的に意味のある傾向は認められなかった。ボクロスポリン 0.5 mg/kg 以上の投与群及び Mix-ISA247 群で，投与 5 時間後に血清中マグネシウムの平均値に一過性の軽度の低下（−0.2 mg/dL）がみられた。

腎機能のわずかな変化を検出するために，治験中に 24 時間の蓄尿を行い，CL_{cr} を求めた。CL_{cr} は治験中に大きく変動したが，変動は不適切な採尿方法や採尿が不完全であったことによると考えられた。血清中 Cr の治験中の変化は中程度であった。

QT，QTcB，及び QTcF の最大値では，フィッシャー直接検定の結果，男性被験者又は女性被験者での各カテゴリの被験者の割合に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

女性被験者では，QT，QTcB，及び QTcF のベースラインからの最大変化量又は平均変化量はいずれも，フィッシャー直接検定の結果，各カテゴリの被験者の割合に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。男性被験者では，QTcB のベースラインからの最大変化量で，各カテゴリの被験者の割合に投与群間で統計学的に有意な差が認められた（30 msec 未満の延長が 25 例，30 msec 以上 60 msec 未満の延長が 7 例）。その他の男性被験者での QT，QTcB，及び QTcF のベースラインからの最大変化量又は平均変化量はいずれも，各カテゴリの被験者の割合に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

被験者及び評価時点を因子としてモデルに含めた分散分析により，男性被験者及び女性被験者の各投与群内でのベースラインからの最大変化量を解析した。

男性被験者の QT の最大変化量は，プラセボ群及びボクロスポリン 0.25 mg/kg 群で，ベースラインから統計学的に有意に大きくなった。QTcB の最大変化量は，プラセボ群並びにボクロスポリン 1.5 mg/kg 群，3.0 mg/kg 群，及び 4.5 mg/kg 群で，ベースラインから統計学的に有意に大きくなった。QTcF の最大変化量は，ボクロスポリン 1.5 mg/kg 群，3.0 mg/kg 群，及び 4.5 mg/kg 群で，ベースラインから統計学的に有意に大きくなった。

女性被験者の QT の最大変化量は，プラセボ群，並びにボクロスポリン 0.25 mg/kg 群，1.5 mg/kg 群，及び 3.0 mg/kg 群で，ベースラインから統計学的に有意に大きくなった。QTcB の最大変化量は，ボクロスポリン 1.5 mg/kg 群及び 3.0 mg/kg 群で，ベースラインから統計学的に有意に大きくなった。QTcF の最大変化量は，ボクロスポリン 1.5 mg/kg 群で，ベースラインから統計学的に有意に大きくなった。

被験者及び評価時点を因子としてモデルに含めた分散分析により，男性被験者及び女性被験者の各投与群内でのベースラインからの平均変化量を解析した。

男性被験者の QT の平均変化量は，プラセボ群，並びにボクロスポリン 0.25 mg/kg 群及び 0.5 mg/kg 群で，ベースラインから統計学的に有意に大きくなった。QTcB 及び QTcF の平均変化量は，プラセボ群，並びにボクロスポリン 0.25 mg/kg 群及び 4.5 mg/kg 群で，ベースラインか

ら統計学的に有意に大きくなった。

女性被験者の QT の平均変化量は，プラセボ群，ボクロスポリン 0.25 mg/kg 群及び 1.5 mg/kg 群，並びに Mix-ISA247 1.0 mg/kg 群で，ベースラインから統計学的に有意に大きくなった。QTcB の平均変化量は，プラセボ群，並びにボクロスポリン 0.25 mg/kg 群及び 1.5 mg/kg 群で，ベースラインから統計学的に有意に大きくなった。QTcF の平均変化量は，プラセボ群及びボクロスポリン 0.25 mg/kg 群で，ベースラインから統計学的に有意に大きくなった。

(5) 結論

健康被験者の薬物動態は，用量 0.25～0.5 mg/kg の間で用量依存的な傾向を示した。AUC_{∞}及び C_{max} の平均値に，用量比例性は認められなかったが，概ね用量に応じた増加が認められた。データから，平行する薬物動態プロセスの発生が示唆された。一方は低用量で用量依存的かつ飽和的であり，もう一方は一次反応的であった。この説明として，低用量投与時に薬物吸収に影響を及ぼすが，高用量投与時又は反復投与時に消失する，用量依存的な要因が考えられる。過去の Mix-ISA247 の試験でも，高用量投与時及び反復投与時に消失する同様の影響が認められた。低用量において用量依存的な傾向を示すのみであるが，薬物動態は一次反応的かつ線形的に要約できると考えられる。シクロスポリン A でも同様の用量依存的な傾向が認められている。ボクロスポリンは，患者での薬物血中濃度モニタリングに有用となり得る，薬物動態と薬力学の間に強い明らかな相関性を示した。薬物濃度と QTcF の間には弱い相関性がみられた。

健康被験者にボクロスポリンを 4.5 mg/kg まで単回経口投与したとき，安全かつ概して忍容性は良好であると思われた。発現割合が最も高かった治験薬との因果関係がある有害事象は，ボクロスポリンが投与された被験者に発現した熱感であった。

2.7.6.2.2　反復投与時の薬物動態試験（外国人：ISA03-12 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【参考資料】

2.7.6.2.2.1　試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

ボクロスポリンを用量漸増により単回及び反復経口投与した際の忍容性及び安全性を評価する。

副次目的

- ボクロスポリンを用量漸増により単回及び反復経口投与した際のボクロスポリンの薬物動態を評価する。
- ボクロスポリンを用量漸増により単回及び反復経口投与した際のボクロスポリンによるカルシニューリン阻害の可能性を評価する。
- ボクロスポリンを反復経口投与した際の CL_{cr} 低下の可能性を評価する。

試験デザイン：

単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照

対象：

外国人の健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の健康な男性及び妊娠中又は授乳中でない女性

主な除外基準：

QTcB が 430 msec 超の男性又は 450 msec 超の女性

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン液剤（0.25 mg/kg，0.50 mg/kg，1.0 mg/kg，及び 1.5 mg/kg に調整）

対照薬

ボクロスポリン液剤と識別不能のプラセボ液剤

用量及び投与方法：

投与コホートを表 2.7.6.2.2-1 に示した。

本治験は健康成人を対象とした，純度が高い（=[redacted]%）トランス異性体を含むボクロスポリンの単回投与後に反復投与を行う，単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，4 つのコホートに各 12 例の被験者が組入れられ，ボクロスポリン 0.25～1.5 mg/kg 又はプラセボが単回及び反復投与された。各コホートに組入れられた 12 例の被験者のうち，9 例にボクロスポリン，3 例にプラセボを投与した。治験薬の投与量は，Day −2 の体重測定により決定した。Day 1 にリンゴジュースで希釈したボクロスポリン又はプラセボを被験者に単回投与し，Day 3～12 には 1 日 2 回投与し，Day 13 には再び単回投与した。Day 1 及び Day 13 は空腹時投与とした。

表 2.7.6.2.2-1　　投与コホート

Cohort	Number of Subjects Treated		Total Daily Dose of Voclosporin[a]		
	Voclosporin	Placebo	Day 1 Once Daily (mg/kg)	Days 3-12 Twice Daily (mg/kg)	Day 13 Once Daily (mg/kg)
1	9	3	0.25	0.50	0.25
2	9	3	0.50	1.0	0.50
3	9	3	1.0	2.0	1.0
4	9	3	1.5	3.0	1.5

[a] Dose levels were to be re-evaluated based on the results of the acending, single-dose study (Protocol ISA03-10)
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 4＞

投与期間：

Day 1 に単回投与，Day 3～12 に 1 日 2 回 10 日間投与，Day 13 に単回投与。

目標被験者数：

48 例（各コホート 12 例）

目標被験者数の設定根拠：

各コホート 12 例の目標被験者数は，現実的な例数として選択した。被験薬投与の 9 例は，忍容性又は安全性の主要な問題点を検出するのに十分な被験者数であると考えられた。各コホートで 9 例への被験薬の投与は，母集団での発現割合が 20%の有害事象を，1 件以上，74%の確率で観察できる例数であった。

評価項目：

薬物動態

単回投与後の C_{max}，t_{max}，AUC_{∞}，AUC_{12h}，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F，及び V_z/F を評価した。定常状態の C_{max}，t_{max}，C_{min}，τ，C_{avg}，AUC_{τ}，FI，R_{ac}，及び $T_{(1/2effective)}$を評価した。

低温貯蔵用プラスチックチューブへの薬物の吸着が著しく，アッセイ不能のため，ボクロスポリンのトランス異性体の尿中の薬物動態は検討しなかった。

薬力学

ボクロスポリンの薬力学的影響を，カルシニューリン阻害，血清中の Cr，Ca^{2+}，Mg^{2+}，Na^{+}，K^{+}，Cl^{-}，CL_{cr} の解析により評価した。カルシニューリン阻害の薬力学的パラメータとして，E_{max}，E_{min}，TE_{max}，$AUEC_{12h}$，$ET_{1/2}$ を評価した。

安全性

安全性は，有害事象，臨床検査（血液生化学検査，血液学検査，凝固検査，尿検査），バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図，併用薬により評価した。

解析方法：

薬物動態

薬物動態パラメータは，平均値，幾何平均値（AUC_{∞}，C_{max}，及び派生するパラメータ），中央値，範囲，標準偏差，及び変動係数を含む記述統計量を用いて要約した。

AUC_{∞}及び C_{max} に関しては，用量で標準化して対数変換したボクロスポリンの AUC_{∞}及び C_{max} に対して一元配置分散分析を行った。

ボクロスポリンの薬物動態の用量比例性からの逸脱の可能性の検定には，用量で標準化して対数変換したボクロスポリンの AUC_{∞}及び C_{max} に対して用量を因子とする探索的一元配置分散分析を行った。多くの被験者で AUC_{∞}の外挿が不可能な場合は，特定の時点で打ち切った AUC（例えば，AUC_{12h} 又は AUC_{nh}）を代わりに用いることとした。

薬力学

薬力学は，ノンコンパートメント解析により評価した。カルシニューリンのデータは，%CNi として解析した。E_{max} 及び TE_{max} は，内挿なしの%CNi の時間曲線から算出した。$AUEC_{12h}$ は，線形台形法又は対数線形台形法により算出した。スパースサンプリングのため，4，8，及び 12 時間のデータの回帰による $ET_{1/2}$ は算出できなかった。

安全性

統計学的モデルは必要としなかった。有害事象は，被験者ごとに一覧表で示し，MedDRA を用いて器官別大分類，基本語，及び用量群別に要約した。併用薬は，被験者ごとに一覧表で示し，WHODRUG 最新版を用いて分類した。臨床検査結果は，被験者ごとに一覧表で示し，基準範囲を外れた値及び著しく基準範囲を外れた値にはフラグを付けた。著しい異常値を要約した。バイタルサイン及び心電図は，被験者ごとに一覧表で示した。QT/QTc 間隔は，一覧表で示し，要約表は必要に応じて示した。QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量を算出し，適切な要約統計量（ベースラインからの最大変化量及びベースラインからの平均変化量）を算出し，QT/QTc 間隔のカテゴリ解析結果とともに示した。心拍数を記録するほか，RR，PR（PQ），QT，QTcB，QTcF，及び QRS 間隔を求め，心電図波形の変化を記述した。QT 及び QTc に関して，平均値，標準偏差，及び標準誤差の算出，ベースライン値との比較を含む統計解析を行った。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

カナダの 1 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.2.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

47 例が本治験に登録された（0.25 mg/kg 群 9 例，0.50 mg/kg 群 9 例，1.0 mg/kg 群 8 例，1.5 mg/kg 群 9 例，プラセボ群 12 例）。42 例（89.4%）が治験を完了し，5 例（10.6%）が治験を中止した。中止理由は，有害事象（0.25 mg/kg 群 1 例，1.5 mg/kg 群 1 例），同意撤回（1.5 mg/kg 群 1 例），追跡不能（0.25 mg/kg 群 1 例），その他の理由（0.25 mg/kg 群 1 例）であった。プラセボ群，0.50 mg/kg 群，1.0 mg/kg 群で治験を中止した被験者はいなかった。

安全性解析対象集団は，治験薬が投与され，安全性の追跡結果を有するすべての被験者とし，同意撤回した被験者も含めた。薬物動態解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，無作為割付けされ，無作為割付けされた治験薬が投与され，単回投与後 24 時間まで又は定常状態の 12 時間の薬物動態の評価を有し，Day 1 又は Day 13 の投与後 2 時間以内に嘔吐がなかったす

べての被験者とした。薬力学解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，無作為割付けされ，無作為割付けされた治験薬が投与され，単回投与後 24 時間まで又は定常状態の 12 時間の薬力学の評価を有するすべての被験者とした。

安全性解析対象集団は 47 例であった。薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団は，Day 1 では 36 例，Day 13 では 33 例であった。

(2) 薬物動態

(a) ノンコンパートメント薬物動態解析

健康被験者でのボクロスポリンのトランス異性体及びシス異性体の薬物動態パラメータをそれぞれ，表 2.7.6.2.2-2 及び表 2.7.6.2.2-3 に示した。

表 2.7.6.2.2-2　　健康被験者でのボクロスポリンのトランス異性体の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg bid)	Day	$t_{1/2,z}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12h} (ng.h/mL)	AUC_{∞} (ng.h/mL)	R_{ac}
0.25	1	6.9 ± 1.7	1 (1-2)	48.6 ± 10.1	163.8 ± 48.4	195.8 ± 64.7	-
0.25	13	30.2 ± 10.8	1 (0-1.5)	43.4 ± 17.8	207.8 ± 98.8	460.3 ± 232.5	1.3 ± 0.5
0.5	1	8.5 ± 2.6	1 (1-2.5)	117.9 ± 46.1	384.5 ± 159.9	468.3 ± 217.1	-
0.5	13	33.2 ± 14.2	1 (1-1.5)	190.8 ± 49.6	804.6 ± 289.9	1613.4 ± 679.8	2.2 ± 0.7
1	1	11.9 ± 1.9	1.5 (1-2.5)	496.2 ± 177.2	1677.1 ± 690.8	2191.6 ± 972.7	-
1	13	31.4 ± 7.6	1.5 (1.5-1.5)	607.2 ± 188.6	2880.2 ± 1177.2	6111.3 ± 2645.8	1.7 ± 0.3
1.5	1	12.5 ± 2.1	1.5 (1-1.5)	705.2 ± 78.9	2425.6 ± 386.1	3098.5 ± 526.3	-
1.5	13	36.8 ± 7.8	1.5 (1-2)	843.9 ± 324.5	4567.7 ± 2045.3	11188.5 ± 4918.5	1.8 ± 0.6

AUC_{12h}：投与後 0 時間から 12 時間までの濃度 - 時間曲線下面積，AUC_{∞}：投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積，AUC_{τ}：定常状態時の投与間隔(τ)の濃度 - 時間曲線下面積，bid：1 日 2 回，C_{max}：最高濃度，Max：最大値，Min：最小値，R_{ac}：累積係数，SD：標準偏差，$t_{1/2,z}$：最終相の消失半減期，t_{max}：最高濃度到達時間

Mean ± SD,

t_{max} = Median (Min-Max)

Where R_{ac} = AUC_{τ} Day 13/AUC_{12h} Day 1

AUC_{12h} on Day 13 = AUC_{τ}

＜資料番号 5.3.3.1-02：2 Synopsis＞

表 2.7.6.2.2-3　　健康被験者でのボクロスポリンのシス異性体の薬物動態パラメータ

Dose (mg/kg bid)	Day	$t_{1/2,z}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12h} (ng.h/mL)	AUC_{∞} (ng.h/mL)	R_{ac}
0.25	1	-	1 (1-1.5)	1.3 ± 0.1	-	-	-
0.25	13	-	1 (0.5-1)	1.3 ± 0.2	-	-	-
0.5	1	-	1 (1-1.5)	3.1 ± 1.1	-	-	-
0.5	13	6.1 ± 4.8	1 (1-2)	5.4 ± 1.5	23.2 ± 5.1	30.6 ± 14.3	-
1	1	3.7 ± 1.3	1.3 (1-2.5)	11.5 ± 4.7	57.5 ± 17.0	63.2 ± 20.8	-
1	13	9.5 ± 8.0	1.5 (1-2)	13.9 ± 4.5	66.6 ± 27.4	102.5 ± 72.5	1.4 ± 0.2
1.5	1	3.5 ± 1.8	1 (1-1.5)	14.8 ± 4.4	45.5 ± 12.7	50.3 ± 16.0	-
1.5	13	22.1 ± 12.9	1.5 (1-3)	24.2 ± 10.1	125.1 ± 57.4	246.2 ± 152.2	2.6 ± 0.9

AUC_{12h}：投与後 0 時間から 12 時間までの濃度 - 時間曲線下面積，AUC_{∞}：投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積，AUC_{τ}：定常状態時の投与間隔(τ)の濃度 - 時間曲線下面積，bid：1 日 2 回，C_{max}：最高濃度，Max：最大値，Min：最小値，R_{ac}：累積係数，SD：標準偏差，$t_{1/2,z}$：最終相の消失半減期，t_{max}：最高濃度到達時間

Mean ± SD,

t_{max} = Median (Min-Max)

Where: R_{ac} = AUC_{τ} Day 13/AUC_{12h} Day 1

AUC_{12h} on Day 13 = AUC_{τ}

＜資料番号 5.3.3.1-02：2 Synopsis＞

(b)　用量比例性

用量で標準化して自然対数変換した AUC_{12h} 及び AUC_{∞}の一元配置分散分析の結果，ボクロスポリンのトランス異性体にのみ，0.25 mg/kg 群とその他すべての用量群との用量比例性は認められなかった。用量で標準化して自然対数変換した C_{max} の一元配置分散分析の結果，ボクロスポリンのシス異性体及びトランス異性体のいずれも，0.25 mg/kg 群とその他すべての用量群との用量比例性は認められなかった。

(3)　薬力学

健康被験者でのボクロスポリンのカルシニューリン阻害を表 2.7.6.2.2-4 に，薬物動態と薬力学の相関性を表 2.7.6.2.2-5 に示した。

薬物動態と薬力学の相関性では，薬物濃度とカルシニューリン阻害の間に強い相関が認められた。

表 2.7.6.2.2-4　　健康被験者でのボクロスポリンのカルシニューリン阻害

Cohort	Day	TE_{max} (h)	E_{max} (%CNi)	$AUEC_{12h}$ (%.h)	N
0.25	1	1 (1-2)	44.4 ± 14.4	113.3 ± 76.2	9
0.25	13	1 (1-2)	47.6 ± 19.2	387.2 ± 211.4	8
0.5	1	1 (1-4)	58.8 ± 12.2	274.5 ± 211.0	9
0.5	13	2 (1-4)	70.2 ± 14.4	342.3 ± 241.9	9
1	1	1 (1-12)	74.5 ± 28.1	521.8 ± 280.2	8
1	13	1 (1-2)	88.7 ± 6.3	768.8 ± 159.2	8
1.5	1	2 (1-4)	82.6 ± 5.2	542.9 ± 110.0	9
1.5	13	1.5 (1-4)	77.4 ± 24.3	791.1 ± 340.3	7

$AUEC_{12h}$：投与後 0 時間から 12 時間までの効果 - 時間曲線下面積，E_{max}：最大効果，Max：最大値，Min：最小値，N：データが得られた最大被験者数，SD：標準偏差，TE_{max}：最大効果到達時間，%CNi：カルシニューリン阻害パーセント

Mean ± SD,

TE_{max} = Median (Min-Max)

＜資料番号 5.3.3.1-02：2 Synopsis＞

表 2.7.6.2.2-5　　薬物動態と薬力学の相関性

Day	E_{max} (%CNi)	EC_{50} (ng/mL)	C_{50} (ng/mL)	R
1	93.2 ± 3.8	83.9 ± 9.9	97.1	0.85
13	91.6 ± 3.4	63.5 ± 8.3	76.3	0.79

C_{50}：カルシニューリンを 50%阻害する血中濃度，EC_{50}：最大効果の 50%の効果が得られる濃度，E_{max}：最大効果，R：相関係数，%CNi：カルシニューリン阻害パーセント

＜資料番号 5.3.3.1-02：2 Synopsis＞

(4)　安全性

ボクロスポリンの忍容性は概して良好であり，特に低用量（0.25，0.50 及び 1.0 mg/kg）の 1 日 2 回投与での忍容性は良好であることが示された。安全性解析対象集団 47 例のうち，プラセボが投与された 4 例を除く全例で有害事象が発現した。有害事象ごとの発現割合をみると，最高用量（1.5 mg/kg の 1 日 2 回投与）のボクロスポリンが投与された被験者での各有害事象の発現割合が他の用量と比較して高い傾向がみられた。1.5 mg/kg のボクロスポリンが投与された被験者で最も高頻度に発現した有害事象は，血中マグネシウム減少（7 例），軟便（5 例），血圧上昇（4 例），頭痛（4 例），ALT 増加（3 例），消化不良（3 例），悪心（3 例）であった。本治験の多くの有害事象は治験薬との因果関係が possible と判断されたが，重症度は多くが軽度であり，臨床検査値の高値が認められた被験者は，治験薬の投与終了後に速やかにほぼ正常値に戻った。

過去にボクロスポリンでみられたように，マグネシウム低下は，評価した臨床検査項目の中で認められた用量に関連した最も明らかな影響であった。0.25 mg/kg 群，0.50 mg/kg 群，及びプラセボ群では，治験中にマグネシウム低下が認められた被験者はいなかったが，1.0 mg/kg 群の 5 例（62.5%）及び 1.5 mg/kg 群の 9 例（100%）に投与期間中のいずれかの時点でマグネシウム異常低値が認められた。サプリメントの投与によりマグネシウム低値は治験後に回復した。ボ

クロスポリンの高用量群で ALT，BUN，及び Cr の増加傾向がわずかに認められたが，マグネシウムほど明らかな傾向はなかった。その他の血液生化学，血液学検査項目のいずれにも明らかな影響は認められなかった。

バイタルサインでは，高用量群で血圧の上昇傾向がわずかに認められたが，臨床的に意味のあるバイタルサイン値やバイタルサインに関する有害事象の報告は少なかった。身体所見で 14 例に異常所見（スクリーニング検査時からの変化）が認められたが，いずれも治験薬に関連した，臨床的に意味のある変化ではないと判断された。

心電図パラメータの心拍数，RR，PR，及び QRS に，明らかな傾向は認められなかった。QTcB 及び QTcF の Day 1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，QTcI の Day 1 のベースラインからの変化量の最小二乗平均値と同程度であった。QTcB，QTcF，及び QTcI の Day 1 の変化量の最小二乗平均値は，用量増加に伴って増加する傾向が認められた。一方，Day 13 の定常状態では，用量と QTc 間隔の変化量の間に明らかな関連性は認められず，用量群間の差はいずれも統計学的に有意ではなかった。QTc 間隔の投与別のカテゴリ変化は，Day 1 では 1.5 mg/kg 群の 1 例のみで QTcI のベースラインからの変化量が 30 msec 以上となり，60 msec 超の延長又は，QTcI が新たに 480 msec 又は 500 msec を超えた被験者はいなかった。Day 13 では 1.0 mg/kg，1.5 mg/kg 群，及びプラセボ群の各 1 例で QTcI の延長が 30～60 msec となった。Day 1 と同様に，Day 13 で 60 msec 超の延長又は，QTcI が新たに 480 msec 又は 500 msec を超えた被験者はいなかった。

(5) 結論

健康被験者の薬物動態は，用量 0.25～0.5 mg/kg の間で用量依存的な傾向を示した。AUC_{∞}及び C_{max} の平均値に，用量比例性は認められなかったが，概ね用量に応じた増加が認められた。ボクロスポリンは，患者での薬物血中濃度モニタリングに有用となり得る，薬物動態と薬力学の間の強い明らかな相関性を示した。ボクロスポリン 0.25，0.50 及び 1.0 mg/kg の 1 日 2 回投与は，概して忍容性は良好であった。この 3 用量での有害事象の発現はボクロスポリン投与群の中では比較的少なく，ほとんどの事象は軽度であった。最高用量の 1.5 mg/kg のボクロスポリンを 1 日 2 回投与した被験者では各有害事象の発現割合が他の用量と比較して高い傾向がみられ，特に血中マグネシウム減少が多く認められた。心電図では，Day 1 の QTc 間隔のベースラインからの変化量に用量に関連した影響が認められたが，Day 13 には明らかに用量に関連した影響は認められなかった。QTc 間隔は，いずれの用量群間でも統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.2.3　^{14}C-ボクロスポリンを用いた薬物動態試験（外国人：LX211-05 試験，添付資料番号 5.3.3.1-03）【参考資料】

2.7.6.2.3.1　試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

- ^{14}C-ボクロスポリンを単回投与した際のボクロスポリンの薬物動態を評価する。
- 全血中及び血漿中の総放射能濃度を求める。
- 尿中及び糞中の総放射能回収率を求める。
- 血液中，尿中，及び糞中の ^{14}C-ボクロスポリンの代謝物を同定し，特性を明らかにする。

副次目的

- ボクロスポリンの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

単施設，非無作為化，非盲検

対象：

外国人の健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の健康な男性で，BMI が 18.0～29.9 kg/m^2，体重が 65.0～85.0 kg，便通が 1 日に 1～2 回ある。

主な除外基準：

代謝異常の既往又は兆候，経口薬の吸収又は排泄を変化させる可能性のある胃又は腸の手術歴，他の 2 試験以上の放射能標識した薬剤の入院前 12 ヵ月以内の治験参加歴，入院前 12 ヵ月以内の放射能曝露歴，及び CYP3A4 の基質並びに阻害剤又は誘導剤の入院前 30 日以内の投与歴を有する。

使用薬剤：

被験薬

^{14}C-ボクロスポリン液剤 8000 μCi（2 mCi/mL）（リンゴジュースで希釈した溶液）

用量及び投与方法：

単位用量の ^{14}C-ボクロスポリン（平均 71.6 ± 0.4 mg，196 ± 1 μCi）を，約 240 mL のリンゴジュース（160 mL 及び投与容器のすすぎ 2 回分の 80 mL）とともに空腹時に単回経口投与した。

投与期間：

単回投与

目標被験者数：

6 例

目標被験者数の設定根拠：

過去に実施した他の類似した複数の薬物動態試験に基づいて，本治験の被験者数を設定した。検出力に基づく設定は行わなかった。

評価項目：

薬物動態

血液中のボクロスポリンのシス異性体，トランス異性体，全ボクロスポリン（シス異性体及びトランス異性体の合計），及び代謝物（可能な場合）の濃度，並びに全血中及び血漿中の総放射能濃度に基づき，薬物動態パラメータ（C_{max}，T_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，λ_z，$t_{1/2,z,}$ CL/F，及び V_z/F）を可能な限り算出した。薬剤由来の放射能濃度の比（全血中/血漿中）も算出した。尿中の放射能濃度に基づき，各被験者の薬物動態パラメータ（Ae_u，CL_R，及び% Excreted）を可能な限り算出した。糞中の放射能濃度に基づき，薬物動態パラメータ（Ae_f及び% Excreted）を算出した。

安全性

有害事象，12 誘導心電図，バイタルサイン，身体所見，臨床検査

解析方法：

薬物動態及び安全性のデータは，一覧表により，必要に応じて要約統計量を提示した。薬物動態パラメータは，記述統計量（例数，平均値，中央値，最小値，最大値，標準偏差，及び変動係数）を算出した。

治験依頼者：

Lux Biosciences Inc.

治験実施医療機関：

米国 1 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.3.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

6 例が本治験に登録され，全例に治験薬が投与され，全例が治験を完了した。

平均年齢は 27 歳（範囲：20～34 歳），平均 BMI は 23.9 kg/m^2（範囲：20.6～26.0 kg/m^2），平均体重は 75.4 kg（範囲：69.3～83.3 kg）であった。民族性は全 6 例が非ヒスパニック系であり，人種は白人が 5 例，その他（黒人及び白人）が 1 例であった。

治験薬が投与され，投与後に 1 回以上の安全性評価がされた全 6 例を安全性の解析対象とした。治験薬が投与され，投与後に 1 つ以上の有効な薬物動態パラメータを有する全 6 例を薬物動態パラメータの解析対象とした。

(2)　薬物動態

全血中及び血漿中の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-1 に，尿中及び糞中の ^{14}C-ボクロスポリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-2 に示した。

^{14}C-ボクロスポリンの経口投与後，ボクロスポリンは速やかに吸収され，ゆっくり排泄された。循環血液中のボクロスポリンの大部分（90%超）は，トランス異性体であった。全血中で薬剤由来の放射能の C_{max} の約 49%は，未変化体によるものであった。$AUC_{0-\infty}$に基づき，代謝

物は全血中の総放射能量の約 59%を占める可能性がある。全血中の ^{14}C-ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC の平均値が血漿中のそれらと比べて約 3 倍高いことから，ボクロスポリン及びその代謝物は赤血球中に多く分布していると考えられる。^{14}C-ボクロスポリン及びその代謝物は投与 168 時間後までに尿中及び糞中に排泄された。168 時間の採取期間中の薬剤由来の平均の総放射能回収率は 94.8%であり，90%超が 120 時間以内に排泄された。薬剤由来の放射能の主要排泄経路は糞中排泄（92.7%）であった。尿中排泄は投与放射能量の 2.11%であった。

表 2.7.6.2.3-1　　全血中及び血漿中の薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

	Blood				Plasma
Parameter [a] (units)	cis isomer of voclosporin	trans isomer of voclosporin	Total voclosporin	^{14}C-voclosporin	^{14}C-voclosporin
C_{max} (ng/mL)	18.3 (2.49)	224 (34.5)	242 (35.7)	492 (69.0)	147 (30.0)
T_{max} (hr)	1.01 (1.00, 2.00)	1.25 (1.00, 1.50)	1.25 (1.00, 1.50)	1.50 (1.50, 2.00)	1.50 (1.00, 2.00)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	78.0 (20.8)	1210 (264)	1290 (284)	2737 (308)	922 (210)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	82.1 (22.5)	1245 (274)	1324 (294)	3237 (401)	NA
λ_z (1/hr)	0.0397 (0.0169)	0.0122 (0.00270)	0.0123 (0.00265)	0.0632 (0.00246)	0.0566 (0.0251)
$t_{1/2,z}$ (hr)	20.0 (7.55)	58.9 (11.9)	58.2 (11.8)	11.0 (0.419)	14.20 (5.45)
CL/F (L/hr)	903 (227)	58.6 (13.2)	55.2 (12.4)	21.9 (2.91)	NA
V_z/F (L)	24116 (4746)	4914 (1224)	4584 (1198)	347 (39.1)	NA

[a] T_{max} is presented as Median (Minimum, Maximum)

Note: Units for ^{14}C-voclosporin parameters are in terms of ng equivalents, as applicable.

＜資料番号 5.3.3.1-03：2 Synopsis＞

表 2.7.6.2.3-2　　尿中及び糞中の ^{14}C-ボクロスポリンの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

Parameter	Units	Urine	Feces
Ae_u or Ae_f	(mg)	1.52 (0.329)	66.3 (1.45)
% Excreted	(%)	2.11 (0.465)	92.7 (1.66)
CL_R	(L/hr)	0.469 (0.0831)	NA

＜資料番号 5.3.3.1-03：2 Synopsis＞

代謝物のプロファイリング及び同定の結果，ヒトでの循環血液中に 7 つの代謝物［M1（IM1-DIOL-1），M2（IM4n9），M3（IM1w），M4（IM9），M5a（IM4），M6（IM4n），及び M7（IM4n9n）］が確認された。M1～M7 は，尿中及び糞中にも認められた。さらに別の 12 個の代謝物（M8～M18）がヒトの糞中で確認された。ヒトでのボクロスポリンの代謝経路は，アミノ酸 1 の末端の二重結合のエポキシ化及び加水分解によるジヒドロジオール及び代謝物に関連する別のアミノ酸 1 の生成，1 つ以上の別のアミノ酸残基の水酸化及び酸化的 N-脱メチル化，並びにアミノ酸 4 の開裂である。複数の水酸化，酸化的 N-脱メチル化，及びそれらの組合わせの反応が起きている可能性もある。

(3) 安全性

本治験では，6 例中 3 例で 5 件の有害事象が認められた。有害事象はいずれも，治験責任医師により重症度は軽度と判定された。処置を要した有害事象はなく，すべての有害事象は治験終了時までに後遺症なく回復した。

5 件の有害事象のうち，治験薬との因果関係があると判断された有害事象は 3 例（50%）で報告された 3 件（眼精疲労，胃不快感，及び浮動性めまい），因果関係がないと判断された有害事象は 2 例（33.3%）で報告された 2 件（血管迷走神経性失神，及び適用部位紅斑）であった。死亡，その他の重篤な有害事象，及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

本治験の臨床検査，バイタルサイン，身体所見，及び 12 誘導心電図のいずれにおいても，臨床的に意味のある変化や所見は認められなかった。

全般的に，臨床的安全性評価において，注目すべき変化は認められなかった。

(4) 結論

薬物動態の結論：

- 経口投与後，^{14}C-ボクロスポリンは速やかに吸収され，ゆっくり排泄された。
- 循環血液中のボクロスポリンの大部分（90%超）は，トランス異性体である。
- $AUC_{0-\infty}$に基づき，代謝物は全血中の総放射能量の約 59%を占める可能性がある。
- 全血中の ^{14}C-ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC の平均値が血漿中のそれらと比べて約 3 倍高いことから，ボクロスポリン及びその代謝物は赤血球中に多く分布していると考えられる。
- 投与放射能量に対する平均の総放射能回収率は 94.8%であった。
- ^{14}C-ボクロスポリン由来の放射能の主要排泄経路は糞中排泄であった。
- ヒトでのボクロスポリンの代謝経路は，アミノ酸 1 の末端の二重結合のエポキシ化及び加水分解によるジヒドロジオール及び代謝物に関連する別のアミノ酸 1 の生成，1 つ以上の別のアミノ酸残基の水酸化及び酸化的 N-脱メチル化，並びにアミノ酸 4 の開裂である。

安全性の結論：

- 本治験の臨床検査，バイタルサイン，身体所見，及び 12 誘導心電図のいずれにおいて

も，臨床的に意味のある変化や所見は認められなかった。

- 全般的に，臨床的安全性評価において，注目すべき変化は認められなかった。

2.7.6.2.4　授乳中の健康被験者を対象とした乳汁移行性試験（外国人：AUR-VCS-20[redacted]-04 試験，添付資料番号 5.3.3.1-04）【参考資料】

2.7.6.2.4.1　試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

授乳中の健康な成人女性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乳汁中へのボクロスポリンの移行量を評価する。

副次目的

授乳中の健康な成人女性被験者にボクロスポリンを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

授乳中の健康な成人女性被験者を対象に乳汁中へのボクロスポリンの移行量を検討する単施設，非盲検，単一群，第 I 相乳汁移行性試験

対象：

授乳中の健康な成人女性被験者

主な選択基準：

18～45 歳の，BMI が 18.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 未満である授乳中の健康な女性被験者。

両乳房からの授乳が定着し，まだ離乳をしていない，Day 1 の少なくとも 4 週間前から能動的に母乳による授乳又は搾乳を行っていた被験者。

主な除外基準：

妊娠中又は治験中に妊娠を希望する被験者。

スクリーニング時に，治験責任医師により臨床的に意味があると判断された心電図異常が認められ及び/又は QRS 間隔が正常（110 msec 未満）で，QTcF が 470 msec を超えている被験者。

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 7.9 mg ソフトゲルカプセル

用量及び投与方法：

ボクロスポリン 23.7 mg（3 カプセル）を Day 1 の朝に単回経口投与した。

投与期間：

単回投与

目標被験者数：

12 例

目標被験者数の設定根拠：

目標被験者数は臨床的根拠に基づいて設定し，統計学的な被験者数の算出は行わなかった。12 例は本治験の目的であるボクロスポリンの乳汁中への移行量を評価するのに十分な被験者数であると考えた。

評価項目：

薬物動態

主要評価項目：

Day 1 にボクロスポリン 23.7 mg の単回投与後に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。以下で算出した。

- 乳児の 1 日薬物摂取量（DID）（mg/日）= Σ（各採取乳汁の薬物濃度 × 各採取乳汁量）= $Ae(0\text{-}48h)_{milk}$
- 推定 DID（mg/kg/日）= 被験者の全血中に対する乳汁中の曝露量（$AUC_{0\text{-}48}$）の比 × 被験者の全血中の平均濃度 × 150 mL/kg/日*

  *乳汁摂取量を 150 mL/kg/日又は 200 mL/kg/日とした。
- 相対的乳児薬物投与量（RID）= 乳児薬物摂取量（mg/kg/日）/被験者薬物投与量（mg/kg/日）× 100

副次的評価項目：

- 乳汁中のボクロスポリンの薬物動態パラメータ

  $AUC_{milk,0\text{-}48}$，$AUC_{milk,0\text{-}t}$，$AUC_{milk,0\text{-}inf}$，$Ae(x\text{-}y)_{milk}$，$CL_{m,milk}$，$C_{max,milk}$，$T_{max,milk}$
- 全血中のボクロスポリンの薬物動態パラメータ

  $AUC_{blood,0\text{-}48}$，$AUC_{blood,0\text{-}t}$，$AUC_{blood,0\text{-}inf}$，$C_{max,blood}$，$C_{avg,blood}$，$T_{max,blood}$，CL/F_{blood}，V_z/F_{blood}，$T_{1/2,blood}$
- ボクロスポリンの薬物動態パラメータ

  $M/B_{AUC0\text{-}48}$，$M/B_{AUC0\text{-}inf}$

<u>安全性</u>

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査），身体所見，バイタルサイン

解析方法：

<u>薬物動態</u>

薬物動態パラメータに関して，個々の被験者の全血中及び乳汁中のボクロスポリン濃度からノンコンパートメント法により算出した。

また，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以下の 3 つの式で算出した。

- DID（mg/日）

  = Σ（各採取乳汁の薬物濃度 × 各採取乳汁量）

  = $Ae(0\text{-}48h)_{milk}$
- 推定 DID（mg/kg/日）

  = 被験者の全血中に対する乳汁中の曝露量（$AUC_{0\text{-}48}$）の比 × 被験者の全血中の平均濃度 × 150 mL/kg/日*

  =（$AUC_{milk,0\text{-}48}/AUC_{blood,0\text{-}48}$）× $C_{avg,blood}$ × 乳汁摂取量*

  *乳汁摂取量を 150 mL/kg/日又は 200 mL/kg/日とした。
- RID

  = 乳児薬物摂取量（mg/kg/日）/被験者薬物投与量（mg/kg/日）× 100

= 推定 DID/（実投与量/実体重）× 100

安全性

すべての安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象に実施した。すべての有害事象及び治験薬との関連性ありと判断された有害事象について，MedDRA バージョン 25.1 を用いて，有害事象の発現割合を SOC 及び PT 別に要約した。臨床検査及びバイタルサインについて，検査値及びベースラインからの変化量を要約した。

治験依頼者：

Aurinia Pharmaceuticals Inc.

治験実施医療機関：

米国 1 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.4.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

12 例が本治験に登録され，ボクロスポリンを投与された。12 例全例が本治験を完了した。

被験者は 25～38 歳の女性であった。

ボクロスポリンが投与されたすべての被験者を安全性の解析対象とした。また，ボクロスポリンが投与され，投与 48 時間後までに乳汁の検体が採取されたすべての被験者を薬物動態解析の対象とした。全 12 例が安全性及び薬物動態の解析対象に含まれた。

(2)　薬物動態

ボクロスポリン 23.7 mg 単回投与後の全血中及び乳汁中の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-1 に示した。

組入れた 12 例全例から，治験実施計画書の規定どおり，乳汁及び血液検体を採取した。

ボクロスポリン 23.7 mg 単回投与後の全血中の薬物動態パラメータは過去の経験と一致しており，ボクロスポリン全血中の平均濃度は，投与後 2 時間（初回採取時）に最高濃度に到達した。

ボクロスポリンの乳汁中濃度は，投与後 0～4 時間及び投与後 4～8 時間の採取時間に，最高濃度に到達した。ボクロスポリンは投与後 48 時間までに平均で 0.00472 mg（範囲：0.000447～0.0139 mg）が乳汁中に移行し，これは 23.7 mg 投与量の 0.02%（範囲：0.002%～0.06%）に相当した。このうち約 80%が投与後 12 時間以内に乳汁中に移行した。

各被験者（母親）の全血中の平均濃度及び $M/B_{AUC0\text{-}48}$ を用いて算出したボクロスポリンの平均推定 DID は，1 日の乳汁摂取量を 150 mL/kg/日と仮定した場合には 0.00281 mg/kg/日，200 mL/kg/日と仮定した場合には 0.00374 mg/kg/日であった。母親及び乳児の体重の違いを考慮した平均 RID は，乳汁摂取量を 150 mL/kg/日として算出した場合に 0.688%，200 mL/kg/日として算出した場合に 0.917%であった。個々の被験者データを用いて推定した RID の最高値は 1.41%であった。

表 2.7.6.2.4-1　　ボクロスポリン 23.7 mg 単回投与後の全血中及び乳汁中の薬物動態パラメータ

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＞

(3)　安全性

3 例に 4 件の有害事象が報告され，2 例に頭痛，1 例に頭痛及び疲労が認められた。すべての事象は軽度であり，後遺症なく回復した。また，臨床検査値，バイタルサイン，及び身体所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(4)　結論

授乳中の健康な成人女性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に，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。乳汁摂取量を 150 mL/kg/日，200 mL/kg/日として算出した平均 RID はそれぞれ 0.688%，0.917%であった。個々の被験者データを用いて推定した RID の最高値は 1.41%であった。

本治験におけるボクロスポリンの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.5　日本人を対象とした薬物動態試験（日本人：AUR-VCS-2015-J01 試験，添付資料番号 5.3.3.3-01）【参考資料】

2.7.6.2.5.1　試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

ボクロスポリンを用量漸増により単回及び反復経口投与した際の忍容性及び安全性を評価する。

副次目的

- ボクロスポリンを用量漸増により単回及び反復経口投与した際のボクロスポリンの薬物動態を全血中のボクロスポリン濃度を測定することにより評価する。
- ボクロスポリンを用量漸増により単回及び反復経口投与した際の血清中及び尿中の電解質，脂質，血圧，心拍数に対するボクロスポリン誘発性の薬力学的変化を評価する。
- ボクロスポリンを反復経口投与した際の CL_{cr} 低下の可能性を評価する。

試験デザイン：

単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照

対象：

日本人の健康成人

主な選択基準：

QTcB が 430 msec 未満（男性）又は 450 msec 未満（女性）である 18～45 歳の健康な日本人の男女

主な除外基準：

妊娠中又は授乳中の女性

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 7.9 mg ソフトゲルカプセル

対照薬

プラセボソフトゲルカプセル

用量及び投与方法：

投与量を表 2.7.6.2.5-1 に示した。

総計 40 例の被験者を 4 つのコホートに分けて組入れ，各コホート 10 例の被験者をボクロスポリン（8 例）又はプラセボ（2 例）のいずれかに 4:1 の比で無作為割付けした。ボクロスポリンの用量は，コホート 1 は 0.25 mg/kg，コホート 2 は 0.50 mg/kg，コホート 3 は 1.0 mg/kg，コホート 4 は 1.5 mg/kg とした。

被験薬は 7.9 mg のボクロスポリンを含有するカプセルを使用するため，単位体重当たりの投与量（mg/kg）に基づく投与カプセル数は，被験者ごとに Day −2 の体重を用いて決定した。投与量を四捨五入した被験者もいたが，各コホート内での全被験者の投与量の平均値は規定用量 ± 0.01 mg/kg の範囲に収まった。

治験薬は，空腹時に水とともに経口投与した。Day 1 及び Day 13 は 1 日 1 回（朝）の投与とし，Day 3～12 は 1 日 2 回（朝夕，約 12 時間ごと）の投与とした。

表 2.7.6.2.5-1　　投与量

Cohort	N		Dose Level[a]	Planned Total Daily Dose of Voclosporin (mg/kg)[b]		Mean Body Weight[c]	Average Dosage per Subject[d]
	VCS	Placebo	(mg/kg)	D1, D13	D3-D12	(kg)	(mg/kg)
1	8	2	0.25	0.25	0.5	67.7	0.246
2	8	2	0.50	0.50	1.0	68.6	0.497
3	8	2	1.0	1.0	2.0	70.2	0.990
4	8	2	1.5	1.5	3.0	63.9	1.50

BID：1 日 2 回，D：Day，QD：1 日 1 回，VCS：ボクロスポリン

[a] Dose levels refers to strength of dose given at each scheduled dose administration timepoint.

[b] Total daily doses reflect QD dosing on Days 1 and 13, and BID dosing on Day 3 through Day 12.

[c] Mean body weight for entire cohort (n=10), as measured on Day -2.

[d] Value corresponds to strength of average actual dose administered to subjects who were assigned to receive voclosporin (n=8). Average daily dose for each subject was calculated first; individual subject averages were then used to determine average dose per subject for cohort overall.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 5＞

投与期間：

13 日間

目標被験者数：

40 例（各コホート 10 例）

目標被験者数の設定根拠：

各コホート 10 例（総計 40 例）の被験者は，現実的かつ本治験の目的を達成するのに十分な被験者数であった。各コホートで 8 例への被験薬の投与は，母集団での発現割合が 25%の有害事象を，1 件以上，90%の確率で観察できる例数であった。

評価項目：

主要評価項目

- 以下の項目を用いて安全性及び忍容性を評価した。
  - 有害事象及び併用薬の評価
  - 臨床検査（血液生化学検査，血液学検査，凝固検査，尿検査）
  - バイタルサイン
  - 身体所見
  - 12 誘導心電図

副次的評価項目

- ボクロスポリンを用量漸増により単回及び反復経口投与した際のボクロスポリンの薬物動態を特徴づけるために以下のパラメータを用いた。

- C_{max}
- t_{max}
- AUC_{24h}
- AUC_t
- AUC_∞
- λ_z
- $t_{1/2,z}$
- CL_{ss}/F
- V_z/F
- R_{ac}

- ボクロスポリンを単回及び反復経口投与した際のボクロスポリンの薬力学的影響を評価するために，以下の項目をモニターした。
  - 血清中の Cr，電解質（Ca^{2+}，Mg^{2+}，Na^+，K^+，Cl^-），T-Cho，HDL-C，LDL-C，TG
  - 尿中の電解質（Ca^{2+}，Mg^{2+}，Na^+，K^+，Cl^-）
  - 血圧，心拍数
- ボクロスポリンを反復経口投与した際の CL_{cr} 低下の可能性を評価するために，CL_{cr} をモニターした。

解析方法：

主な統計学的な結果は記述統計量を用いて示した。連続変数は，例数，平均値，中央値，標準偏差，最小値，最大値を用量コホート別及び全体で示し，プラセボが投与された被験者は全例をまとめて示した。ベースラインからの変化量も必要に応じて表で示した。

単回及び反復経口投与した際の薬物動態パラメータは，Day 1 の初回投与後 24 時間及び Day 13 の最終投与後 72 時間までのデータを用いて，ボクロスポリンが投与された全被験者を対象にノンコンパートメント法により算出した。

薬物動態の主な評価項目は C_{max}，t_{max}，AUC_{12h}，AUC_{24h}，AUC_t，AUC_∞であり，平均値，中央値，範囲，標準偏差，変動係数を含む記述統計量を用いて要約した。

治験依頼者：

Aurinia Pharmaceuticals, Inc.

治験実施医療機関：

フィリピン 1 施設

治験期間：

2016 年 10 月 16 日～2016 年 12 月 12 日

2.7.6.2.5.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

40 例の健康な日本人の男女が登録され，治験実施計画書に従って治験薬が投与され，治験を

完了した。治験を中止した被験者はいなかった。

治験薬が 1 回以上投与された 40 例（ボクロスポリン投与 32 例，プラセボ投与 8 例）の被験者を安全性及び薬力学の解析対象とした。ボクロスポリンが投与された 32 例の被験者を薬物動態の解析対象とした。

(2) 薬物動態

ボクロスポリンの薬物動態は，用量が 6 倍の増加に対して，C_{max} は 8.8～9.9 倍の増加，AUC_{24h} は 8.9～11.8 倍の増加を示し，用量比例性を上回ることが示された。$t_{1/2,z}$ は用量依存性を示さなかった。CL_{ss}/F 及び V_z/F は，高用量の 2 つのコホートでは低用量のコホートと比べて小さかった。

(3) 薬力学

血清中 Mg^{2+}は，すべての用量のボクロスポリン投与被験者で一時的に低下し，特に高用量の 2 つのコホート（1.0 mg/kg 及び 1.5 mg/kg）で顕著であった。血清中 K^+のベースラインからの変化量は，概してプラセボ投与被験者と比べてボクロスポリン投与被験者での上昇が大きく，最高用量コホートで最も顕著であったが，これらの変化は臨床的に意味のあるものではなかった。血清中 Ca^{2+}，Cl^-，Na^+には用量依存性の傾向は特にみられず，臨床的に意味のある変化はみられなかった。血清中 Cr は高用量の 2 つのコホート（1.0 mg/kg 及び 1.5 mg/kg）でベースラインから増加し，特に Day 10 以降では軽度の CL_{cr} 低下を伴って Cr が上昇していたが，これらの変化は臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。T-Cho，TG には，ボクロスポリンの影響は認められなかった。尿中の薬力学マーカーには，意味のある変化はみられなかった。

(4) 安全性

有害事象を表 2.7.6.2.5-2 に示した。

ボクロスポリンの忍容性は概して良好であり，特に低用量（0.25，0.50 及び 1.0 mg/kg）の 1 日 2 回投与での忍容性は良好であることが示された。

ボクロスポリンが投与された被験者の 56.3%で 1 件以上の有害事象が発現した。最高用量（1.5 mg/kg）のボクロスポリンが投与された被験者での有害事象の発現割合が他の用量と比較して明らかに最も高かった。1.5 mg/kg のボクロスポリンが投与された被験者で最も高頻度に発現した有害事象は，下痢（6 例），腹部不快感（4 例），頭痛（4 例），口腔咽頭痛（3 例）であった。本治験の多くの有害事象は治験薬との因果関係が probable と判断されたが，重症度は多くが軽度であった。臨床検査値の異常変動が認められた被験者がみられたが，治験薬の投与終了後に速やかにほぼ正常値に戻った。

(5) 結論

健康被験者の薬物動態は，用量 0.25～0.5 mg/kg の間で用量依存性を示した。日本人での曝露量は，同用量を投与した非日本人と比べてすべての用量コホートで概して小さかった。AUC_∞及び C_{max} の平均値について，用量比例性は認められなかったが，概ね用量に応じた増加が認められた。薬力学パラメータは，血清中 Mg^{2+}が低下し，血清中 K^+が上昇した。尿中の薬力学マー

カーには，意味のある変化はみられなかった。安全性の評価からボクロスポリンの 1.5 mg/kg 1 日 2 回投与は最大忍容用量であると考えられるが，健康な日本人に対してボクロスポリンは概して安全であり，忍容性は良好であることが示された。

ボクロスポリン 0.25，0.50 及び 1.0 mg/kg の単回及び 10 日間の 1 日 2 回反復経口投与は概して安全であり，忍容性は良好であった。この 3 用量での有害事象の発現は少なく，ほとんどの事象は軽度であった。本治験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。最高用量の 1.5 mg/kg のボクロスポリンを 1 日 2 回投与した被験者では有害事象の発現割合が他の用量と比較して高かったが，すべての事象が軽度であった。1.5 mg/kg 1 日 2 回投与は，この用法用量で安全性の懸念はみられなかったが，最大忍容用量であると考えられる。

2.7.6.2.5.3　付録

表 2.7.6.2.5-2　　有害事象（すべての被験者）

	Treatment 0.25 mg/kg (N=8)	Treatment 0.5 mg/kg (N=8)	Treatment 1.0 mg/kg (N=8)	Treatment 1.5 mg/kg (N=8)	Total Treated (N=32)	Placebo (N=8)
Total Number of TEAEs	11	4	5	39	59	8
Number of Subjects with at Least One AE	5 (62.5%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	8 (100.0%)	18 (56.3%)	3 (37.5%)
胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	7 (87.5%)	8 (25.0%)	1 (12.5%)
腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	5 (15.6%)	1 (12.5%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	6 (75.0%)	7 (21.9%)	1 (12.5%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)
口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	6 (18.8%)	1 (12.5%)
胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)
ほてり	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
発熱	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	3 (9.4%)	1 (12.5%)
臨床検査	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	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%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
血圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	4 (12.5%)	1 (12.5%)
関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
背部痛	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
筋痙縮	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
筋攣縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)

	Treatment 0.25 mg/kg (N=8)	Treatment 0.5 mg/kg (N=8)	Treatment 1.0 mg/kg (N=8)	Treatment 1.5 mg/kg (N=8)	Total Treated (N=32)	Placebo (N=8)
神経系障害	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	5 (15.6%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
頭痛	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	5 (15.6%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	8 (25.0%)	2 (25.0%)
咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
鼻出血	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
鼻閉	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (3.1%)	1 (12.5%)
口腔咽頭痛	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	7 (21.9%)	1 (12.5%)
鼻漏	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
血管障害	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	5 (15.6%)	0 (0.0%)
挫傷	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
血腫	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)

MedDRA Version 19.1

AE：有害事象，TEAE：治験薬投与開始後に発現した有害事象

Note: The total number of adverse events includes all adverse events that occurred during or after dosing. Subjects may have more than one adverse event per system organ class and preferred term; however, a subject was counted only once per system organ class and preferred term for this summary. Percentages are based on the number of subjects.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 14.3.1.1＞

2.7.6.2.6　腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国人：ISA07-08 試験，添付資料番号 5.3.3.3-02）【参考資料】

2.7.6.2.6.1　試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

- 腎機能障害を有する被験者にボクロスポリンを投与したときのボクロスポリンの薬物動態を正常腎機能被験者と比較して評価する。

副次目的

- 腎機能障害を有する被験者にボクロスポリンを投与したときのボクロスポリンの代謝物の薬物動態を正常腎機能被験者と比較して評価する。
- 腎機能障害を有する被験者にボクロスポリンを投与したときのボクロスポリンによる薬力学的変化（カルシニューリン阻害）を正常腎機能被験者と比較して評価する。

試験デザイン：

多施設共同，非盲検

対象：

腎機能障害を有する患者及び健康人

主な選択基準：

18～75 歳（米国は 18～80 歳）の男女で，BMI が 18～35 kg/m^2（米国は 18～40 kg/m^2），下記に定義する腎機能障害を有する患者及び健康人

腎機能正常群：CL_{cr} が 80 mL/min 超（年齢，BMI，及び性別を重度腎機能障害群とマッチさせる）

軽度腎機能障害群：CL_{cr} が 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下

中等度腎機能障害群：CL_{cr} が 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満

重度腎機能障害群：CL_{cr} が 30 mL/min 未満

主な除外基準：

重度膀胱機能障害。肝薬物代謝を促進又は阻害する薬剤（リファンピシン，リファブチン，シメチジン，及びケトコナゾール）の使用。治験責任医師が臨床的に意義があると判断した心電図異常の既往又は合併症。

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 10 mg

用量及び投与方法：

腎機能正常群，並びに軽度及び中等度腎機能障害群では，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 200 mL の水とともに，Day 1 及び 10 の朝に 1 日 1 回経口投与，Day 3～9 に 1 日 2 回（朝，夕）経口投与した。重度腎機能障害群では，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 200 mL の水とともに，Day 1 に単回経口投与した。

投与期間：

腎機能正常群，並びに軽度及び中等度腎機能障害群：1 日 1 回を Day 1 及び 10 の 2 回投与，1 日 2 回を Day 3～9 の 7 日間投与

重度腎機能障害群：単回投与（Day 1）

目標被験者数：

32 例

目標被験者数の設定根拠：

1 群あたり 8 例の被験者は，腎機能障害の試験での典型的な被験者数である。この被験者数は，毒性を発現せずに同程度の薬物動態学的効果を維持するための用量調整を必要とするような，薬物の曝露量の変化を検出するために十分であると考えられた。

評価項目：

<u>薬物動態</u>

全血中のボクロスポリン及びその代謝物の濃度，ボクロスポリンの薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，AUC_{48h}，及び AUC_{12h}），ボクロスポリンの代謝物の薬物動態パラメータ，並びに尿中薬物動態パラメータ

<u>薬力学</u>

カルシニューリン阻害（欧州のみ）

<u>安全性</u>

有害事象，バイタルサイン（心拍数及び血圧），心電図，及び臨床検査

解析方法：

Day 1 の C_{max} 及び AUC_{48h} に関して，軽度，中等度，及び重度腎機能障害群のそれぞれの群と腎機能正常群の間で比較した。Day 10 の C_{max} 及び AUC_{12h} に関して，軽度及び中等度腎機能障害群のそれぞれの群と腎機能正常群の間で比較した。比較は，自然対数変換したデータを用いて，群を分類変数とした分散分析モデルにより行った。

自然対数変換した C_{max} 及び AUC の群間の比（軽度/正常，中等度/正常，及び重度/正常）の 90%信頼区間は，片側 t 検定を 2 度行う方法により求めた。点推定値及び信頼区間は，逆対数変換して元のスケールに戻した。

C_{max} 及び AUC_{12h}（又は AUC_{48h}）の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲にあるときに，影響はないと結論付けることとした。

腎機能正常群，並びに軽度及び中等度腎機能障害群において，Day 8，9，及び 10 の朝の投与前，並びに Day 10 の投与 12 時間後の全血中ボクロスポリン濃度を比較することにより，ボクロスポリン濃度の定常状態への到達を検証した。全血中ボクロスポリン濃度は自然対数変換し，被験者及び Day を分類変数とした分散分析モデルにより，Day で比較した。

ボクロスポリンの曝露量と腎機能の関連性は，単回投与（Day 1）後及び反復投与（Day 10）後の AUC と CL_{cr} をプロットした線形回帰により評価した。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

ドイツ 1 施設，米国 3 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.6.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

33 例が登録された。中等度腎機能障害群の 1 例が高血圧のため，Day 7 に中止した。当該被験者は，投与が完了せず，Day 10 の検体採取も行われなかったため，薬物動態の解析対象には含めなかった。

治験を完了した 32 例を薬物動態の解析対象とした。登録された全 33 例を安全性の解析対象とした。

(2)　薬物動態

ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回経口投与（Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与（Day 3～10）後の Day 1 及び 10 の全血中ボクロスポリン濃度を図 2.7.6.2.6-1 に，ボクロスポリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-1 に，ボクロスポリンの薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.2.6-2 に示した。

腎機能正常群，並びに軽度及び中等度腎機能障害群では，Day 8 までに定常状態に到達したとみられた。軽度腎機能障害群では，影響は認められなかった。中等度腎機能障害群では，1 日 2 回 8 日間反復投与後に，朝の投与前のボクロスポリン濃度が腎機能正常群と比べてわずかに上昇した。ボクロスポリンの主要排泄経路は肝代謝及び胆汁中排泄であることから，この結果は想定されたものである。したがって，腎機能障害はボクロスポリンのクリアランスに明確な影響を与えないと想定される。

軽度及び中等度腎機能障害群では，Day 1 の単回投与後の平均全血中ボクロスポリン濃度は腎機能正常群と同程度であり，C_{max} 及び AUC_{48h} のいずれも，明確な差は認められなかった。重度腎機能障害群では，平均ボクロスポリン濃度は腎機能正常群と比べてわずかに高かった。C_{max} 及び AUC_{48h} の幾何最小二乗平均値の比（重度/正常）はそれぞれ 122%及び 148%であり，90%信頼区間は C_{max} 及び AUC_{48h} のいずれも同等性の範囲である 80%～125%を超えていた。本治験は 4 群比較デザインであり，例数も少ないため，真の群間差がない場合であっても，同等性の範囲を大きく超える可能性がある。そこで，腎機能障害群と腎機能正常群の間でのデータの範囲及び重なりを比較するために，個々の被験者の C_{max} 及び AUC の散布図を作成した。Day 1 の C_{max} の個々の被験者のプロットでは，重度腎機能障害群の範囲は腎機能正常群の範囲内であり，AUC_{48h} では，重度腎機能障害群の 9 例中 4 例が腎機能正常群の範囲を超えていた。

Day 10 の平均全血中ボクロスポリン濃度は，軽度腎機能障害群では腎機能正常群と同程度であり，中等度腎機能障害群では腎機能正常群と比べてわずかに高かった。軽度腎機能障害群では C_{max} 及び AUC_{12h} のいずれも増加は認められなかったが，C_{max} の 90%信頼区間（71.6%～135.3%）は同等性の範囲である 80%～125%を上限も下限も超えていた。中等度腎機能障害群で

は，C_{max} 及び AUC_{12h} の幾何最小二乗平均値の比（中等度/正常）はそれぞれ 129%及び 123%であり，90%信頼区間は C_{max} 及び AUC_{12h} のいずれも同等性の範囲である 80%～125%を超えていた。しかしながら，この信頼区間が広くなった結果は，腎機能障害群と腎機能正常群の間の真の差によるよりもむしろ，本治験が 4 群比較デザインであり，例数も少なかったことによる可能性がある。この評価を支持するために，Day 10 の個々の被験者の C_{max} 及び AUC_{12h} の散布図を作成した結果，中等度腎機能障害群の 1 例が C_{max} 及び AUC_{12h} で高値を示したことを除き，いずれのパラメータも腎機能正常群の範囲内であった。

以上をまとめると，これらのデータから，軽度及び中等度腎機能障害はボクロスポリンの単回投与及び反復投与後のボクロスポリンの曝露量に明確な影響は与えず，重度腎機能障害はボクロスポリン単回投与後のボクロスポリンの AUC_{48h} を約 1.5 倍増加させ，C_{max} には明確な増加をもたらさないことが示唆された。

なお，FDA Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing (September, 2020)で改訂された腎機能の分類（腎機能正常：CL_{cr} が 90 mL/min 以上，軽度腎機能障害：CL_{cr} が 60～89 mL/min，中等度腎機能障害：CL_{cr} が 30～59 mL/min，重度腎機能障害：CL_{cr} が 30 mL/min 未満）に従って再解析した結果は，以下のとおりであった。Day 1 の単回投与後の軽度，中等度，及び重度腎機能障害群の腎機能正常群に対する AUC_{48h} の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）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）であり，C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）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（資料番号 5.3.3.3-02，CSR addendum，Table 2 参照）。

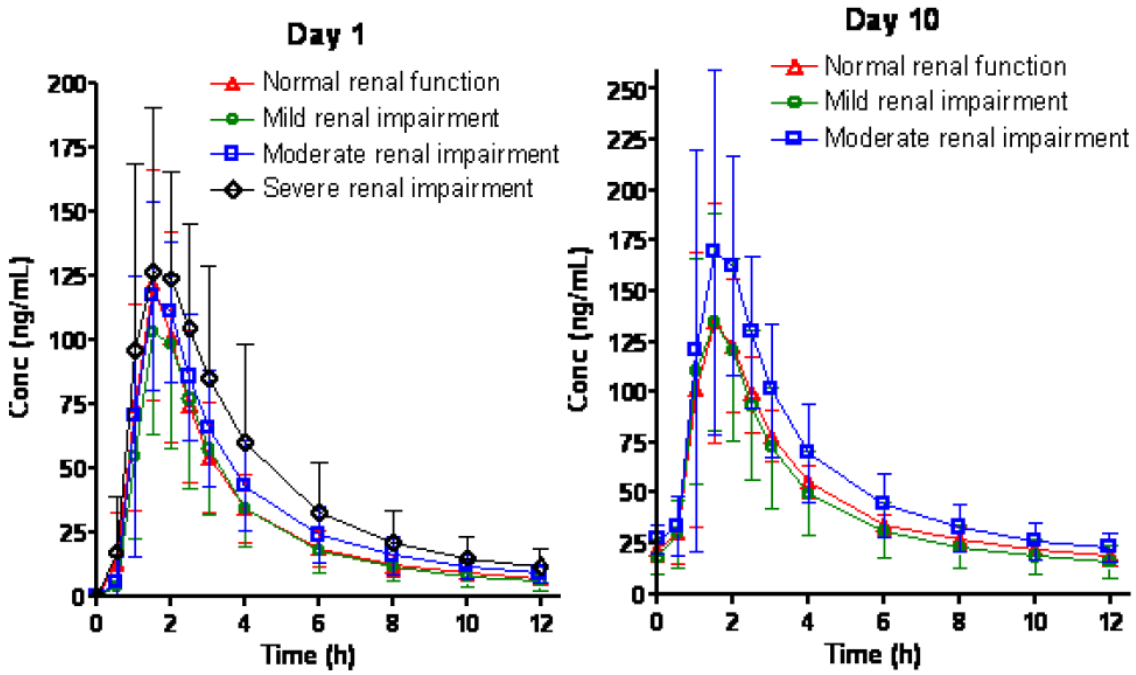


図 2.7.6.2.6-1　　ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回経口投与（Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与（Day 3～10）後の Day 1 及び 10 の全血中ボクロスポリン濃度［平均値 ± 標準偏差］

Conc = concentration
＜資料番号 5.3.3.3-02：2 Synopsis＞

表 2.7.6.2.6-1　　ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回経口投与（Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与（Day 3～10）後の Day 1 及び 10 のボクロスポリンの薬物動態パラメータ

Parameter	Normal Renal Function (n=8)	Mild Renal Impairment (n=8)	Moderate Renal Impairment (n=7)	Severe Renal Impairment (n=9)
Day 1				
t_{max} (h)	1.5 (1-1.5)	1.5 (1-2.5)	1.5 (1-2.5)	1.5 (1.5-3)
C_{max} (ng/mL)	121.9 ± 44.7	111.8 ± 37.9	131.8 ± 25.8	146.6 ± 50.4
AUC_{48h} (ng·h/mL)	444.5 ± 151.1	410.7 ± 173.8	521.2 ± 119.3	688.4 ± 304.7
Day 10				
t_{max} (h)	1.5 (1-2)	1.5 (1-2)	1.5 (1.5-2.5)	-
C_{max} (ng/mL)	142.2 ± 52.8	139.7 ± 52.3	183.7 ± 80.0	-
AUC_{12h} (ng·h/mL)	576.3 ± 141.5	539.8 ± 215.7	723.7 ± 247.5	-

max = maximum, min = minimum

Mean ± standard deviation except t_{max} for which the median (min – max) is reported.

＜資料番号 5.3.3.3-02：2 Synopsis＞

表 2.7.6.2.6-2　　ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回経口投与（Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与（Day 3～10）後の Day 1 及び 10 のボクロスポリンの薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter	Geometric Least Squares Mean Ratio (comparison to Normal)[a] Estimate (%) (90% Confidence Interval)		
	Mild	Moderate	Severe
Day 1			
C_{max}	94.3 (67.4 - 132.0)	116.2 (82.1 - 164.5)	122.4 (88.3 - 169.6)
AUC_{48h}	89.7 (62.2 - 129.2)	121.9 (83.5 - 177.9)	148.4 (104.0 - 211.6)
Day 10			
C_{max}	98.4 (71.6 - 135.3)	129.0 (92.7 - 179.4)	-
AUC_{12h}	89.5 (66.9 - 119.8)	123.4 (91.3 - 166.8)	-

[a] Based on analysis of natural log-transformed data.

＜資料番号 5.3.3.3-02：2 Synopsis＞

(3)　薬力学

技術的な問題により，米国ではカルシニューリン阻害の測定はできないため，米国の治験実施計画書にはこれを含めなかった。薬力学（カルシニューリン阻害）のデータは，被験者 10 例（軽度腎機能障害 8 例及び中等度腎機能障害 2 例）から取得した。正常腎機能被験者のデータは取得されなかったため，腎機能障害を有する被験者と正常腎機能被験者のボクロスポリンの薬力学データの直接的な比較はできなかった。

カルシニューリン阻害のデータは，別の報告書に要約する。

(4)　安全性

ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回投与及び反復投与の忍容性は良好であった。有害事象，バイ

タルサイン，心電図，及び臨床検査を評価した結果，3 つの腎機能障害群と，マッチさせた腎機能正常群との間で，腎機能障害を有する集団で想定される所見を除き，安全性に臨床的に意義のある差は認められなかった。

1 例の被験者が高血圧のため中止したことを除き，バイタルサイン又は心電図に関して，ボクロスポリンが安全性に与える明確な影響は認められなかった。臨床検査異常は腎機能障害を有する被験者で想定されたものであり，時折認められた。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 49 件発現し，このうち 14 件は治験薬との因果関係なしと判断された。13 件の有害事象は，治験薬との関連性は低いと判断された。すべての群の被験者に治験薬との因果関係がありと判断された有害事象が認められ，その多くが，重症度は軽度であった。

以上より，有害事象，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査に関して，腎機能障害を有する被験者へのボクロスポリンの単回投与及び反復投与の忍容性は良好であった。

(5) 結論

軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者にボクロスポリン 0.4 mg/kg を単回投与又は 1 日 2 回 8 日間反復投与したとき，ボクロスポリンの曝露量に明確な影響は認められなかった。重度腎機能障害を有する被験者にボクロスポリン 0.4 mg/kg を単回投与したとき，AUC_{48h} は約 1.5 倍増加したが，C_{max} に明確な増加は認められなかった。

軽度及び中等度腎機能障害がボクロスポリンの曝露量に明確な影響を与えず，重度腎機能障害がボクロスポリンの曝露量に与える影響は中程度（約 1.5 倍増加）であったという薬物動態の結果と一致して，正常腎機能被験者，並びに軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者へのボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回投与及び反復投与，及び重度腎機能障害を有する被験者へのボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回投与の忍容性は良好であった。バイタルサイン又は心電図に対するボクロスポリンの明確な影響は認められなかった。臨床検査異常は想定されたものであり，時折認められた。有害事象の発現件数，重症度，及び因果関係は治験で検討された疾患の集団に代表的なものであるとみられ，腎機能障害を有する集団で想定される所見を除き，腎機能障害を有する被験者と正常腎機能被験者との間に明らかな差は認められなかった。

以上より，有害事象，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査に関して，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に対してもボクロスポリンの単回投与及び反復投与の忍容性は良好であった。軽度及び中等度腎機能障害がボクロスポリンの曝露量に影響を与えず，重度腎機能障害がボクロスポリンの曝露量に与える影響は中程度であることを考慮すれば，この結果は妥当であった。

腎機能の分類の改訂によって，ボクロスポリンの薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果の解釈は変わらなかった。最初の治験総括報告書の結果と一致して，ボクロスポリンを単回投与又は反復投与したとき，軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者の C_{max} 及び AUC は，正常腎機能被験者と同程度であった。ボクロスポリンを単回投与したとき，重度腎機能障害を有する被験者の C_{max} 及び AUC_{48h} はそれぞれ，正常腎機能被験者と比べて 1.46 倍及び 1.74 倍増加した。

2.7.6.2.7　肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国人：ISA07-09 試験，添付資料番号 5.3.3.3-03）【参考資料】

2.7.6.2.7.1　試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

- 肝機能障害を有する被験者にボクロスポリンを投与したときのボクロスポリンの薬物動態を正常肝機能被験者と比較して評価する。

副次目的

- 肝機能障害を有する被験者にボクロスポリンを投与したときのボクロスポリンの代謝物の薬物動態を正常肝機能被験者と比較して評価する。
- 肝機能障害を有する被験者にボクロスポリンを投与したときのボクロスポリンによる薬力学的変化（カルシニューリン阻害）を正常肝機能被験者と比較して評価する。

試験デザイン：

多施設共同，非盲検

対象：

肝機能障害を有する患者及び健康人

主な選択基準：

18～75 歳（米国は 18～80 歳）の男女で，BMI が 18～35 kg/m^2（米国は 18～40 kg/m^2），下記に定義する肝機能障害を有する患者及び健康人

軽度肝機能障害群：Child-Pugh 分類 A（スコア 5～6）

中等度肝機能障害群：Child-Pugh 分類 B（スコア 7～9）

肝機能正常群：健康人（年齢，BMI，及び性別を中等度肝機能障害群とマッチさせる）

主な除外基準：

重度膀胱機能障害。活動性 B 型肝炎（B 型肝炎表面抗原陽性又は B 型肝炎ウイルス DNA 陽性と定義）。活動性 C 型肝炎（米国では C 型肝炎の治療中，欧州では C 型肝炎ウイルス RNA 陽性と定義）。肝薬物代謝を促進又は阻害する薬剤（リファンピシン，リファブチン，シメチジン，及びケトコナゾール）の使用。治験責任医師が臨床的に意義があると判断した心電図異常の既往又は合併症。

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 10 mg

用量及び投与方法：

軽度肝機能障害群及び肝機能正常群では，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 200 mL の水とともに，Day 1 及び 10 の朝に 1 日 1 回経口投与，Day 3～9 に 1 日 2 回（朝，夕）経口投与した。中等度肝機能障害群では，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 200 mL の水とともに，Day 1 に単回経口投与した。

投与期間：

軽度肝機能障害群及び肝機能正常群：1 日 1 回を Day 1 及び 10 の 2 回投与，1 日 2 回を Day 3～9 の 7 日間投与

中等度肝機能障害群：単回投与（Day 1）

目標被験者数：

18 例

目標被験者数の設定根拠：

1 群あたり 6 例の被験者は，肝機能障害の試験での典型的な被験者数である。この被験者数は，毒性を発現せずに同程度の薬物動態学的効果を維持するための用量調整を必要とするような，薬物の曝露量の変化を検出するために十分であると考えられた。

評価項目：

<u>薬物動態</u>

全血中のボクロスポリン及びその代謝物の濃度，ボクロスポリンの薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，AUC_{48h}，及び AUC_{12h}），ボクロスポリンの代謝物の薬物動態パラメータ，並びに尿中薬物動態パラメータ

<u>薬力学</u>

カルシニューリン阻害（欧州のみ）

<u>安全性</u>

有害事象，バイタルサイン（心拍数及び血圧），心電図，及び臨床検査

解析方法：

Day 1 の C_{max} 及び AUC_{48h} に関して，軽度及び中等度肝機能障害群のそれぞれの群と肝機能正常群の間で比較した。Day 10 の C_{max} 及び AUC_{12h} に関して，軽度肝機能障害群と肝機能正常群の間で比較した。比較は，自然対数変換したデータを用いて，群を分類変数とした分散分析モデルにより行った。

自然対数変換した C_{max} 及び AUC の群間の比（軽度/正常及び中等度/正常）の 90%信頼区間は，片側 t 検定を 2 度行う方法により求めた。点推定値及び信頼区間は，逆対数変換して元のスケールに戻した。

C_{max} 及び AUC_{12h}（又は AUC_{48h}）の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲にあるときに，影響はないと結論付けることとした。

軽度肝機能障害群及び肝機能正常群において，Day 8，9，及び 10 の朝の投与前，並びに Day 10 の投与 12 時間後の全血中ボクロスポリン濃度を比較することにより，ボクロスポリン濃度の定常状態への到達を検証した。全血中ボクロスポリン濃度は自然対数変換し，被験者及び Day を分類変数とした分散分析モデルにより，Day で比較した。

ボクロスポリンの曝露量と肝機能の関連性は，単回投与（Day 1）後及び反復投与（Day 10）後の AUC とアルブミン，総ビリルビン，及び活性部分トロンボプラスチン時間をプロットした線形回帰により評価した。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

ドイツ 1 施設，米国 2 施設

治験期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.7.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

18 例が登録され，投与を完了した。

完了した全 18 例を解析対象とした。

(2)　薬物動態

ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回経口投与（Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与（Day 3～10）後の Day 1 及び 10 の全血中ボクロスポリン濃度を図 2.7.6.2.7-1 に，ボクロスポリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-1 に，ボクロスポリンの薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.2.7-2 に示した。

ボクロスポリンの主要排泄経路は肝代謝及び胆汁中排泄であるため，肝機能障害はボクロスポリンのクリアランスを低下させる可能性が高い。この代謝及び排泄のメカニズムと一致して，ボクロスポリンを 1 日 2 回 8 日間反復投与したとき，軽度肝機能障害群（Child-Pugh 分類 A）では肝機能正常群と比べて，ボクロスポリンのトラフ濃度は上昇した。軽度肝機能障害群及び肝機能正常群では，Day 8 までに定常状態に到達したとみられた。

軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群（Child-Pugh 分類 B）では，Day 1 の単回投与後の平均全血中ボクロスポリン濃度は，肝機能正常群と比べて上昇した。これに対応して C_{max} 及び AUC_{48h} も増加し，幾何最小二乗平均値の比（軽度/正常及び中等度/正常）は，C_{max} が両群とも 145%，AUC_{48h} が軽度肝機能障害群で 167%，中等度肝機能障害群で 196%であった。両群とも 90%信頼区間は C_{max} 及び AUC_{48h} のいずれも同等性の範囲である 80%～125%を超えていた。本治験は 3 群比較デザインであり，例数も少ないため，真の群間差がない場合であっても，同等性の範囲を大きく超える可能性がある。そこで，肝機能障害群と肝機能正常群の間でのデータの範囲及び重なりを比較するために，個々の被験者の C_{max} 及び AUC の散布図を作成した。Day 1 では，C_{max} 及び AUC_{48h} のいずれも，肝機能障害群のデータの範囲は肝機能正常群と重なりがみられたが，肝機能障害群では肝機能正常群と比べて高くなる傾向が認められた。

Day 10 の平均全血中ボクロスポリン濃度は，軽度肝機能障害群では肝機能正常群と比べて高かった。これに対応して C_{max} 及び AUC_{12h} も増加し，幾何最小二乗平均値の比（軽度/正常）はそれぞれ 148%及び 179%であり，90%信頼区間は C_{max} 及び AUC_{12h} のいずれも同等性の範囲である 80%～125%を超えていた。本治験は 3 群比較デザインであり，例数も少ないことから，真の群間差を評価する統計手法の検出力が制限されると考えられることから，ここでも個々の被験者の C_{max} 及び AUC の散布図を比較に用いた。その結果，Day 10 の C_{max} 及び AUC_{12h} のいずれも，肝機能障害群と肝機能正常群の間でデータの範囲の重なりが一部みられたが，軽度肝機能障害群では肝機能正常群と比べて曝露量が増加するという明らかな傾向が認められた。

軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者にボクロスポリンを投与したとき，ボクロスポリンの曝露量に顕著な増加が認められた。軽度肝機能障害を有する被験者では，正常肝機能被験者と比べて，ボクロスポリンのトラフ濃度は 2 倍に上昇し，単回投与後の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.7 倍増加，反復投与後の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.8 倍増加した。中等度肝機能障害を有する被験者では，正常肝機能被験者と比べて，C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.5 倍及び約 2 倍増加した。

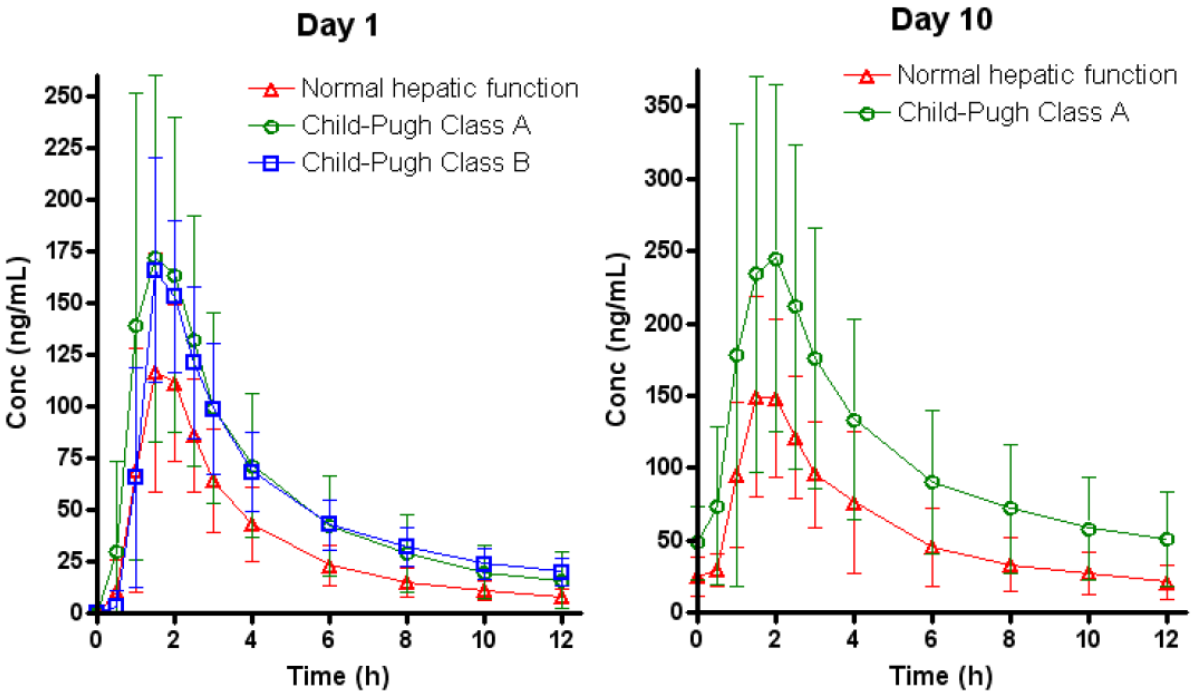


図 2.7.6.2.7-1　　ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回経口投与（Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与（Day 3～10）後の Day 1 及び 10 の全血中ボクロスポリン濃度［平均値 ± 標準偏差］

Conc = concentration

＜資料番号 5.3.3.3-03：2 Synopsis＞

表 2.7.6.2.7-1　　ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回経口投与（Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与（Day 3～10）後の Day 1 及び 10 のボクロスポリンの薬物動態パラメータ

Parameter	Normal Hepatic Function (n = 6)	Child-Pugh Class A (n=6)	Child-Pugh Class B (n=6)
Day 1			
t_{max} (h)	1.75 (1.5-2.5)	1.5 (1-2)	1.5 (1.5-2)
C_{max} (ng/mL)	124.0 ± 48.4	184.2 ± 92.2	173.9 ± 46.7
AUC_{48h} (ng·h/mL)	509.9 ± 208	909.2 ± 553	980.8 ± 316.4
Day 10			
t_{max} (h)	1.5 (1.5-4)	1.75 (1-2)	-
C_{max} (ng/mL)	167.3 ± 53.6	266.3 ± 143.0	-
AUC_{12h} (ng·h/mL)	694.4 ± 269.2	1305.2 ± 722.3	-

max = maximum, min = minimum

Mean ± standard deviation except t_{max} for which the median (min – max) is reported.

＜資料番号 5.3.3.3-03：2 Synopsis＞

表 2.7.6.2.7-2　　ボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回経口投与（Day 1）及び 1 日 2 回反復経口投与（Day 3～10）後の Day 1 及び 10 のボクロスポリンの薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter	Geometric Least Squares Mean Ratio (comparison to Normal)[a] Estimate (%) (90% Confidence Interval)	
	Child-Pugh Class A	Child-Pugh Class B
Day 1		
C_{max}	144.5 (96.9 - 215.5)	145.2 (97.4 - 216.6)
AUC_{48h}	167.4 (106.7 - 262.5)	195.6 (124.7 - 306.8)
Day 10		
C_{max}	147.8 (91.0 - 240.1)	-
AUC_{12h}	178.5 (107.0 - 297.8)	-

[a] Based on analysis of natural log-transformed data.

＜資料番号 5.3.3.3-03：2 Synopsis＞

(3)　薬力学

技術的な問題により，米国ではカルシニューリン阻害の測定はできないため，米国の治験実施計画書にはこれを含めなかった。薬力学（カルシニューリン阻害）のデータは，被験者 6 例（すべて軽度肝機能障害）から取得した。正常肝機能被験者のデータは取得されなかったため，肝機能障害を有する被験者と正常肝機能被験者のボクロスポリンの薬力学データの直接的な比較はできなかった。

カルシニューリン阻害のデータは，別の報告書に要約する。

(4)　安全性

軽度肝機能障害を有する被験者及び正常肝機能被験者へのボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回投

与及び反復投与，並びに中等度肝機能障害を有する被験者へのボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回投与の忍容性は良好であった。バイタルサイン又は心電図に対してボクロスポリンが安全性に与える明確な影響は認められなかった。臨床検査異常は肝機能障害を有する被験者で想定されたものであり，時折認められた。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。29 件中 13 件の有害事象は，治験薬との因果関係が probable と判断された。すべての群の被験者に治験薬との因果関係がありと判断された有害事象が認められ，その多くが（24 件中 20 件），重症度は軽度であった。

(5) 結論

軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者にボクロスポリンを投与したとき，ボクロスポリンの曝露量に顕著な増加が認められた。軽度肝機能障害を有する被験者では，正常肝機能被験者と比べて，ボクロスポリンのトラフ濃度は 2 倍に上昇し，単回投与後の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.7 倍増加，反復投与後の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.5 倍及び約 1.8 倍増加した。中等度肝機能障害を有する被験者では，正常肝機能被験者と比べて，C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.5 倍及び約 2 倍増加した。

軽度肝機能障害を有する被験者及び正常肝機能被験者へのボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回投与及び反復投与，並びに中等度肝機能障害を有する被験者へのボクロスポリン 0.4 mg/kg の単回投与の忍容性は良好であった。バイタルサイン又は心電図に対するボクロスポリンの明確な影響は認められなかった。臨床検査異常は想定されたものであり，時折認められた。有害事象の発現件数，重症度，及び因果関係は治験で検討された疾患の集団に代表的なものであるとみられ，肝機能障害を有する集団で想定される所見を除き，肝機能障害を有する被験者と正常肝機能被験者との間に明らかな差は認められなかった。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。29 件中 13 件の有害事象は，治験薬との因果関係が probable と判断された。すべての群の被験者に治験薬との因果関係がありと判断された有害事象が認められ，その多くが（24 件中 20 件），重症度は軽度であった。

以上より，有害事象，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査に関して，肝機能障害を有する被験者及び正常肝機能被験者のいずれに対してもボクロスポリンの単回投与及び反復投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.8　SLE 患者を対象とした MMF との薬物相互作用試験（外国人：AUR-VCS-20[redacted]-01 試験，添付資料番号 5.3.3.4-01）【参考資料】

2.7.6.2.8.1　試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

- SLE 患者にボクロスポリンと MMF を定常状態下で併用投与したときの，MPA 及び MPAG の薬物動態に対するボクロスポリンの影響を評価する。

副次目的

- ボクロスポリンと MMF を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，非盲検

対象：

SLE 患者（ループス腎炎の有無を問わない）

主な選択基準：

18～65 歳の男女で，一定量（2 g/日）の MMF をスクリーニング前に 28 日間以上服用しており，症状が安定している SLE 患者（ループス腎炎の有無を問わない）

主な除外基準：

スクリーニング時に，AST 又は ALT が高値（基準値上限の 3 倍以上），ヘモグロビンが低値（10 g/dL 未満），好中球絶対数が低値（$1.5 \times 10^3/\mu L$ 未満），又は腎機能障害（eGFR が 60 mL/min/1.73m^2 未満）を有する者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 7.9 mg

必須併用薬

MMF 錠 500 mg

用量及び投与方法：

ボクロスポリン 23.7 mg（3 カプセル）を 1 日 2 回 7 日間投与（Day 1 の夕に投与開始，Day 7 の朝に投与終了）した。MMF 1 g（2 錠）を 1 日 2 回，スクリーニング前に 28 日間以上投与し，Day 7 まで同量で投与継続した。Day 7 以降の MMF の投与は治験責任医師の判断に従った。すべての投与は，空腹時に約 240 mL の水とともに行った。

投与期間：

ボクロスポリン：7 日間

MMF：35 日間以上 66 日間以下

目標被験者数：

24 例

目標被験者数の設定根拠：

目標被験者数の 24 例は，統計学的根拠ではなく臨床的根拠に基づいて設定した。正式な目標

被験者数の算出は行わなかった。被験者数 24 例は，薬物相互作用の可能性を検出するという本治験の目的を達成するのに十分であると考えられた。

評価項目：

薬物動態

主要評価項目：MPA の AUC_{12h}，C_{max}，及び t_{max}

副次的評価項目：MPAG 及びボクロスポリンの AUC_{12h}，C_{max}，及び t_{max}

その他の評価項目：MPA，MPAG，及びボクロスポリンの C_{trough}，$C_{ss,av}$，及び CL_{ss}/F（MPA 及びボクロスポリンのみ）

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，SLEDAI，及び身体所見

解析方法：

薬物動態パラメータは，個々の被験者の MPA，MPAG，及びボクロスポリンの濃度 - 時間曲線からノンコンパートメント法により求めた。対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{12h}）に，Day 及び被験者を固定効果とする線形混合効果モデルを適用し，幾何最小二乗平均値及び被験者内変動係数を求めた。このモデルに基づき，逆対数変換したデータから，MMF 単剤並びに MMF 及びボクロスポリン併用投与後の MPA 及び MPAG の薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比（MMF 及びボクロスポリン併用/MMF 単剤）及びその 90%信頼区間を求めた。

治験依頼者：

Aurinia Pharmaceuticals Inc.

治験実施医療機関：

米国 5 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.8.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

25 例が本治験に登録され，このうち 23 例が治験を完了した。1 例は，Day 7 までの投与を完了したが，追跡調査前に同意撤回により中止した。もう 1 例は，ボクロスポリンの初回投与前，Day 1 に発現した 2 件の有害事象のため，Day 4 に中止した。

登録された全 25 例を安全性の解析対象とした。Day 1 及び 7 の両方のデータが得られた 24 例を薬物動態の解析対象及び治験実施計画書に適合した対象とした。なお，MPA 及び MPAG の薬物動態パラメータの算出では，Day 1 には 25 例，Day 7 には 24 例を含めた。

(2)　薬物動態

MMF 単剤投与後及びボクロスポリンと併用投与後の MPA 及び MPAG の薬物動態パラメータの統計解析を表 2.7.6.2.8-1 に示した。

MMF（1 g 1 日 2 回）をボクロスポリン（23.7 mg 1 日 2 回）と併用投与したとき，MPA の曝

露量は MMF 単剤投与時と同程度であり，投与間の比は，C_{max} が 0.94，AUC_{12h} が 1.09 であった。MPAG の曝露量では，MMF 単剤投与時と比べて，MMF 及びボクロスポリン併用投与時の C_{max} は 12%，AUC_{12h} は 27%増加した。

ボクロスポリンの曝露量は，過去の経験から想定されるものであった。

表 2.7.6.2.8-1　MMF 1 g を単剤で 1 日 2 回投与後（Day 1）及びボクロスポリン 23.7 mg を併用で 1 日 2 回投与後（Day 7）の MPA 及び MPAG の薬物動態パラメータの統計解析

Analyte	Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio	90% CI	Intra-subject CV%
		Day 1 MMF Alone (N=24)	Day 7 MMF + Voclosporin (N=24)			
MPA	C_{max} (μg/mL)	14.8	13.9	0.94	0.77 – 1.16	43.8
	AUC_{12h} (μg·h/mL)	36.2	39.3	1.09	0.94 – 1.26	29.9
MPAG	C_{max} (μg/mL)	61.1	68.6	1.12	0.98 – 1.28	27.7
	AUC_{12h} (μg·h/mL)	401	508	1.27	1.07 – 1.49	34.4

CI = Confidence interval; CV = Coefficient of variation

＜資料番号 5.3.3.4-01：Synopsis＞

(3)　安全性

ボクロスポリン及び MMF の 7 日間併用投与の忍容性は良好であった。有害事象は，6 例（24%）で 7 件報告され，重症度はすべて軽度又は中等度であった。死亡又はその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び SLEDAI スコアに臨床的に意味のある変化は認められなかった。臨床的に意味のある身体所見は認められなかった。

(4)　結論

本治験の主要目的は，SLE 患者（ループス腎炎の有無を問わない）にボクロスポリンと MMF を定常状態下で併用投与したときの，MPA 及び MPAG の薬物動態に対するボクロスポリンの影響を評価することであった。25 例が本治験に登録され，このうち，Day 1 及び 7 の両方の薬物動態用検体が採取できた 24 例を薬物動態の解析対象とした。

MMF（1 g 1 日 2 回）をボクロスポリン（23.7 mg 1 日 2 回）と併用投与したとき，MPA の曝露量（C_{max} 及び AUC_{12h}）は MMF 単剤投与時と同程度であり，投与間の比は，C_{max} が 0.94，AUC_{12h} が 1.09 であった。主要不活性代謝物である MPAG では，MMF 単剤投与時と比べて，MMF 及びボクロスポリン併用投与時の C_{max} は 12%，AUC_{12h} は 27%増加した。これらの結果から，MMF の薬物動態に対して臨床的に意味のあるボクロスポリンの影響はないことが示され

た。

本治験でボクロスポリンと MMF を併用投与したときの忍容性は良好であった。有害事象は，6 例（24%）で 7 件報告された。死亡，その他の重篤な有害事象，又は中止に至った有害事象は認められなかった。その他の安全性評価項目に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.9　ミダゾラムとの薬物相互作用試験（外国人：ISA07-07 試験，添付資料番号 5.3.3.4-02）【参考資料】

2.7.6.2.9.1　試験方法の概略

試験の目的：

ボクロスポリンの定常状態下でミダゾラムを単回投与したときの，ミダゾラムの薬物動態に対するボクロスポリンの影響を評価する。

試験デザイン：

単施設，無作為化，非盲検

対象：

健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の非喫煙者で，BMI が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満の健康な男女

主な除外基準：

治験薬投与開始前 30 日以内に肝薬物代謝（特に CYP3A4）を誘導又は阻害する薬物又は基質を使用している者。薬物の吸収，分布，代謝，又は排泄に影響を及ぼす症状又は既往歴を有する者。

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 10 mg

必須併用薬

ミダゾラム注射液 5 mg/mL（筋注又は静注用）

用量及び投与方法：

ミダゾラム 7.5 mg（5 mg/mL の製剤を 1.5 mL）を Day 1 及び 12 にそれぞれ単回経口投与した。ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごとに 11 日間（Day 2～12 の朝及び夕），反復経口投与した。Day 12 は，朝のボクロスポリンの投与前にミダゾラムを投与した。各被験者のボクロスポリンの用量は，Day −1 の体重に基づいて決定し，治験中は同量を投与した。

投与期間：

ミダゾラム：単回投与を 2 回

ボクロスポリン：11 日間

目標被験者数：

24 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数 24 例は，薬物相互作用試験に典型的な被験者数である。この被験者数は，本治験の目的を達成するのに十分であると考えられた。

評価項目：

薬物動態

Day 12 のボクロスポリンの C_{max}，t_{max}，$C_{ss,min}$，及び AUC_{12h}

Day 1 及び 12 のミダゾラム及び α-ヒドロキシ-ミダゾラムの C_{max}，t_{max}，kel，$t_{1/2}$，AUC_{24h}，及

び AUC_{∞}

安全性

有害事象，バイタルサイン，心電図，身体所見，及び臨床検査

解析方法：

薬物動態

全血中及び血漿中の濃度並びに薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて Day ごとに要約した。

Day 10，11，及び 12 の朝の投与前，並びに Day 12 の夕の投与前の全血中ボクロスポリン濃度を比較し，ボクロスポリン濃度が定常状態に到達したことを確認した。全血中ボクロスポリン濃度は自然対数変換し，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルを用いて，Day ごとに比較した。

Day 1 及び 12 のミダゾラム及び α-ヒドロキシ-ミダゾラムの C_{max}，AUC_{24h}，及び AUC_{∞}は，自然対数変換したデータを用いて，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルにより比較した。自然対数変換したデータを用いて，片側 t 検定を 2 回行う方法により，これらのパラメータの投与間の比（ミダゾラム及びボクロスポリン併用投与時/ミダゾラム単剤投与時）（Day 12/Day 1）の 90%信頼区間を求めた。点推定値及び信頼区間は逆対数変換して元のスケールに戻した。

C_{max}，AUC_{24h}，及び AUC_{∞}の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が，80.00%～125.00%（影響はないと判断する基準の境界）の範囲内にあるとき，影響はないと結論付けることとした。

安全性

人口統計学的データについて，連続変数は記述統計量を算出し，カテゴリカル変数は頻度及び割合を表に示した。有害事象は MedDRA バージョン 10.1 を用いて読替えた。有害事象について，発現した被験者数及び割合で要約し，器官別大分類，基本語，重症度，因果関係，及び投与ごとに表に示した。個々の有害事象の発現件数についても投与ごとに提示した。

臨床検査結果（血液生化学検査，血液学検査，及び尿検査），バイタルサイン，及び心電図の連続変数について，各検査項目で，記述統計量及びベースラインからの変化量を表に示し，時点ごとに提示した。臨床検査値のベースラインは，Day −1（脂質プロファイル及びマグネシウムは Day 1 の朝の投与前）の測定値と定義した。心電図及び口腔内温のベースラインは，Day −1 の測定値と定義した。血圧，心拍数，呼吸数，及びパルスオキシメトリのベースラインは，Day 1 の朝の投与前の測定値と定義した。尿検査の各項目のカテゴリカル変数についても，カテゴリに該当する被験者数を時点ごとに表に示した。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 1 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.9.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

24 例が本治験に登録され，治験薬が 1 回以上投与された。このうち 22 例が治験を完了し，2 例が中止した。

治験薬が 1 回以上投与された 24 例を安全性の解析対象とした。ボクロスポリンの定常状態が適切に確認できると見込め，かつ Day 1 及び 12 のミダゾラム単回投与後のミダゾラムの薬物動態プロファイルが適切に確認できると見込める，治験を完了した 22 例を薬物動態の解析対象とした。

(2)　薬物動態

(a)　ミダゾラム

ミダゾラム 7.5 mg を単剤で単回経口投与（Day 1），及びボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 2～12）時に併用投与（Day 12）したときの，Day 1 及び 12 の血漿中ミダゾラム濃度を図 2.7.6.2.9-1 に，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.9-1 に，薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.2.9-2 に示した。

平均血漿中ミダゾラム濃度は，Day 1（ミダゾラム単剤投与時）と Day 12（ミダゾラム及びボクロスポリン併用投与時）で同程度であった。AUC_{24h} 及び AUC_{∞}の幾何最小二乗平均値の比（ミダゾラム及びボクロスポリン併用投与時/ミダゾラム単剤投与時）は，いずれも 102%であり，投与間に意味のある差は認められなかった。AUC_{24h} 及び AUC_{∞}の 90%信頼区間はいずれも，同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。投与 0.5 時間後の平均ミダゾラム濃度は，Day 1 と比べて Day 12 で低かった。これに対応して C_{max} の低下が認められ，幾何最小二乗平均値の比（ミダゾラム及びボクロスポリン併用投与時/ミダゾラム単剤投与時）は 89%であり，90%信頼区間の下限は 79.9%であった。しかしながら，個々の被験者のミダゾラムの C_{max} の散布図では，Day 1 及び 12 のいずれも，C_{max} がグループの平均値よりも 3.5 倍高かった 1 例を除き，ほぼ完全な重なりが認められた。これらのデータから，ミダゾラム及びボクロスポリンの併用投与は，ミダゾラムの曝露速度及び曝露量のいずれに対しても影響を与えないことが示唆された。

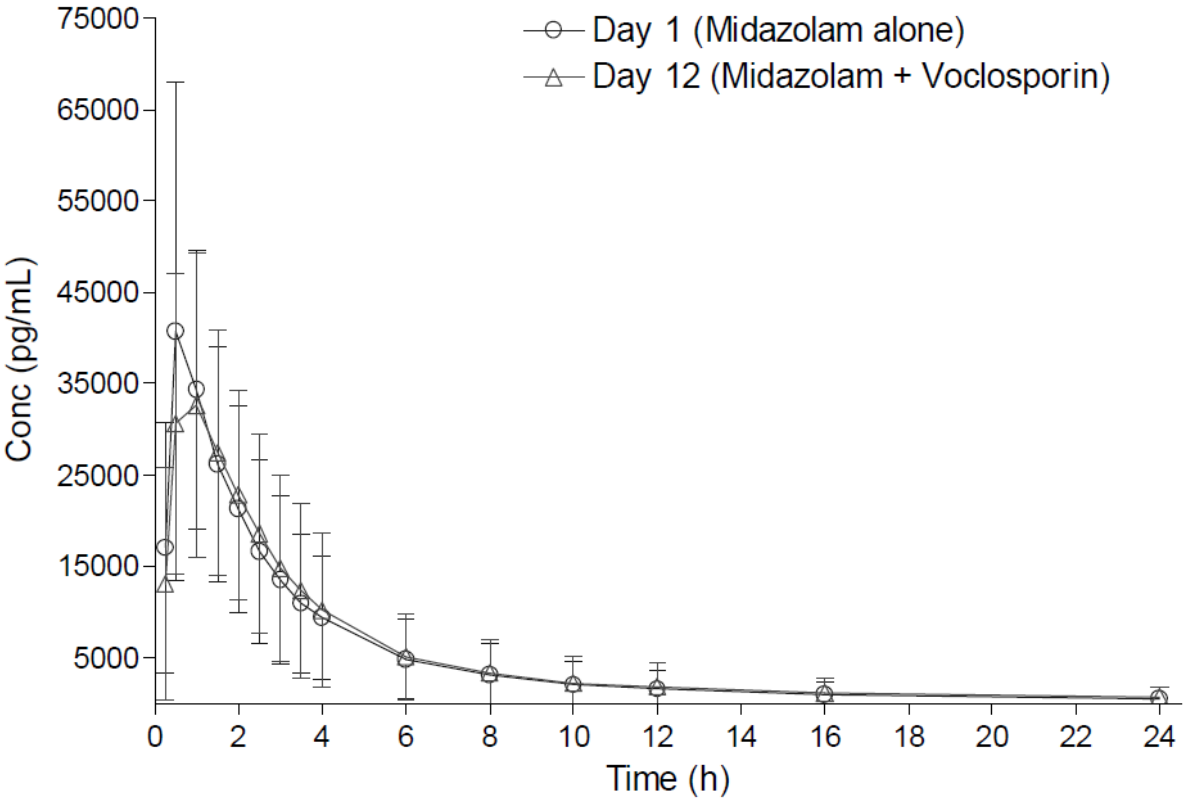


図 2.7.6.2.9-1　　ミダゾラム 7.5 mg を単剤で単回経口投与（Day 1），及びボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 2～12）時に併用投与（Day 12）したときの，Day 1 及び 12 の血漿中ミダゾラム濃度（平均値 ± 標準偏差）

Conc = concentration

＜資料番号 5.3.3.4-02：2 Study Synopsis＞

表 2.7.6.2.9-1　　ミダゾラム 7.5 mg を単剤で単回経口投与（Day 1），及びボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 2～12）時に併用投与（Day 12）したときの，Day 1 及び 12 のミダゾラムの薬物動態パラメータの要約

Parameter	Midazolam Alone (Day 1) n = 22	Midazolam + Voclosporin (Day 12) n = 22
t_{max} (h)	0.5 (0.5 - 1)	1 (0.25 - 1.5)
C_{max} (pg/mL)	43469 ± 26534	37641 ± 18014
$t_{1/2}$ (h)	4.8 ± 1.2	5.0 ± 1.3
AUC_{24h} (h·pg/mL)	124038 ± 92674	125904 ± 90724
AUC_{∞} (h·pg/mL)	127682 ± 99577	130604 ± 99542

max = maximum, min = minimum

Mean ± standard deviation except t_{max} for which the median (min – max) is reported.

＜資料番号 5.3.3.4-02：2 Study Synopsis＞

表 2.7.6.2.9-2　　ミダゾラム 7.5 mg を単剤で単回経口投与（Day 1），及びボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 2～12）時に併用投与（Day 12）したときの，Day 1 及び 12 のミダゾラムの薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter[a]	Geometric Least Squares Mean Ratio (%)	
	Estimate	90% Confidence Interval
C_{max}	88.86	79.92 - 98.79
AUC_{24h}	101.72	92.83 - 111.47
AUC_{∞}	102.11	93.41 - 111.63

[a] Based on analysis of natural log-transformed data.

＜資料番号 5.3.3.4-02：2 Study Synopsis＞

(b)　α-ヒドロキシ-ミダゾラム

ミダゾラム 7.5 mg を単剤で単回経口投与（Day 1），及びボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 2～12）時に併用投与（Day 12）したときの，Day 1 及び 12 の血漿中 α-ヒドロキシ-ミダゾラム濃度を図 2.7.6.2.9-2 に，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.9-3 に，薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.2.9-4 に示した。

平均血漿中 α-ヒドロキシ-ミダゾラム濃度は，Day 1（ミダゾラム単剤投与時）と Day 12（ミダゾラム及びボクロスポリン併用投与時）で同程度であった。曝露量（AUC_{24h} 及び AUC_{∞}）及び $t_{1/2}$ も Day 1 と Day 12 で同程度であった。ミダゾラム濃度と同様に，投与 0.5 時間後の平均 α-ヒドロキシ-ミダゾラム濃度は，Day 1 と比べて Day 12 で低かった。これに対応して C_{max} の低下が認められ，幾何最小二乗平均値の比（ミダゾラム及びボクロスポリン併用投与時/ミダゾラム単剤投与時）は 82%であり，90%信頼区間の下限は 69%であった。しかしながら，個々の被験者の α-ヒドロキシ-ミダゾラムの C_{max} の散布図では，Day 1 及び 12 のいずれも，ほぼ完全な重なりが認められた。これらのデータから，ミダゾラム及びボクロスポリンの併用投与は，α-ヒドロキシ-ミダゾラムの曝露速度及び曝露量のいずれに対しても影響を与えないこと

が示唆された。

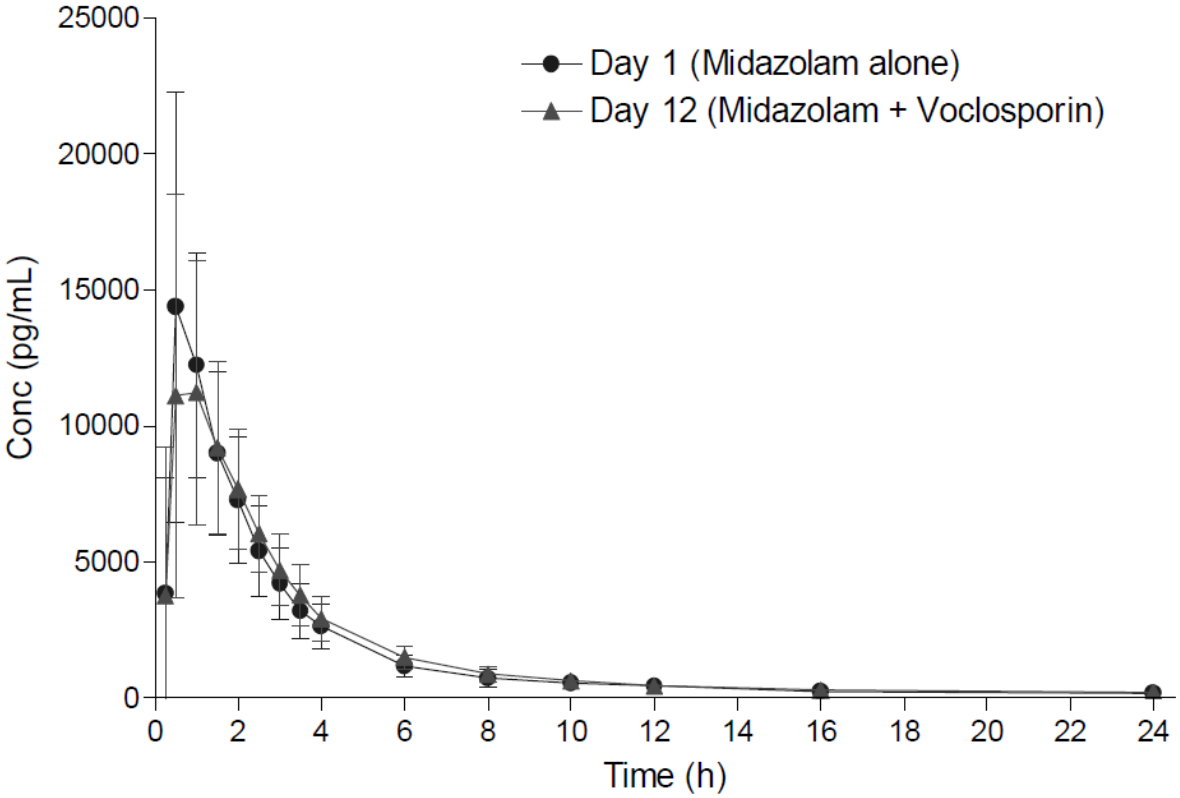


図 2.7.6.2.9-2　ミダゾラム 7.5 mg を単剤で単回経口投与（Day 1），及びボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 2～12）時に併用投与（Day 12）したときの，Day 1 及び 12 の血漿中 α-ヒドロキシ-ミダゾラム濃度（平均値 ± 標準偏差）

Conc = concentration
＜資料番号 5.3.3.4-02：2 Study Synopsis＞

表 2.7.6.2.9-3　ミダゾラム 7.5 mg を単剤で単回経口投与（Day 1），及びボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 2～12）時に併用投与（Day 12）したときの，Day 1 及び 12 の α-ヒドロキシ-ミダゾラムの薬物動態パラメータの要約

Parameter	Midazolam Alone (Day 1) n = 22	Midazolam + Voclosporin (Day 12) n = 22
t_{max} (h)	0.5 (0.5 - 1.5)	1 (0.5 - 2)
C_{max} (pg/mL)	16121 ± 6500	13661 ± 6983
$t_{1/2}$ (h)	6.9 ± 5.5	6.8 ± 5.4
AUC_{24h} (h·pg/mL)	38690 ± 12185	39199 ± 10230
AUC_{∞} (h·pg/mL)	40518 ± 13016	41472 ± 11561

max = maximum, min = minimum
Mean ± standard deviation except t_{max} for which the median (min – max) is reported.
＜資料番号 5.3.3.4-02：2 Study Synopsis＞

表 2.7.6.2.9-4　　ミダゾラム 7.5 mg を単剤で単回経口投与（Day 1），及びボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 2～12）時に併用投与（Day 12）したときの，Day 1 及び 12 の α-ヒドロキシ-ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter[a]	Geometric Least Squares Mean Ratio (%)	
	Estimate	90% Confidence Interval
C_{max}	81.93	69.32 - 96.85
AUC_{24h}	102.73	93.79 - 112.51
AUC_{∞}	103.64	94.60 - 113.54

[a] Based on analysis of natural log-transformed data.

＜資料番号 5.3.3.4-02：2 Study Synopsis＞

(3)　安全性

有害事象は，本治験中に 56 件報告され，その内訳は以下のとおりであった。ミダゾラム単剤投与時（Day 1）に 24 例中 18 例（75.0%）で 21 件，ボクロスポリン単剤投与時（Day 2～11）に 24 例中 8 例（33.3%）で 13 件，ミダゾラム及びボクロスポリン併用投与時（Day 12）に 22 例中 19 例（86.4%）で 22 件報告された。

本治験中に最も多く報告された有害事象は傾眠であり，ミダゾラム単剤投与時に 24 例中 18 例（75.0%），ミダゾラム及びボクロスポリン併用投与時に 22 例中 18 例（81.8%）で報告されたが，ボクロスポリン単剤投与時は報告されなかった。当該有害事象は，ベンゾジアゼピン系薬剤の使用で想定されるものである。そのほかに，本治験中に 3 例以上で発現した有害事象は認められなかった。

有害事象の発現割合は，ミダゾラム単剤投与時とミダゾラム及びボクロスポリン併用投与時で同程度であり，ボクロスポリン単剤投与時は低かった。重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。有害事象はすべて軽度又は中等度であった。2 例で治験後に臨床検査値異常が認められ，これらは有害事象であると判断された。1 例はミダゾラム及びボクロスポリン併用投与時に尿中白血球陽性，もう 1 例はボクロスポリン単剤投与時に尿中蛋白定量法が認められた。いずれの有害事象も軽度であり，治験薬との因果関係は possibly related と判断された。さらに別の 1 例は，Day 10 の入所時検査で白血球数増加のために予防措置として治験を中止したが，3 日後に治験後の再検査で基準範囲内に戻ったため，有害事象としての報告はされなかった。

臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び身体所見に関して，安全性の懸念は認められなかった。

(4)　結論

本治験の目的は，ボクロスポリンの定常状態下でミダゾラムを単回投与したときの，ミダゾラムの薬物動態に対するボクロスポリンの影響を評価することであった。

薬物動態の結論：

CYP3A4/5 を阻害する可能性のあるボクロスポリンとモデル基質であるミダゾラムを併用投与

した結果，ミダゾラム及びα-ヒドロキシ-ミダゾラムの曝露速度及び曝露量に統計学的に有意な変化は認められなかった。このことから，ボクロスポリンと CYP3A4/5 の基質を併用投与したとき，臨床的に意味のある薬物相互作用はないことが示唆された。

安全性の結論：

本治験で得られた安全性の結果から，ボクロスポリンの定常状態下（12 時間ごとに 11 日間連続投与後）でミダゾラム 7.5 mg（5 mg/mL の製剤を 1.5 mL）を単回投与したとき，ミダゾラム 7.5 mg（5 mg/mL の製剤を 1.5 mL）を単剤投与したときと比べて，被験者の安全性にリスクの変化は認められないことが示された。

2.7.6.2.10　ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（外国人：LX211-06 試験，添付資料番号 5.3.3.4-03）【参考資料】

2.7.6.2.10.1 試験方法の概略

試験の目的：

ボクロスポリンとケトコナゾールの定常状態下での，ボクロスポリンの薬物動態に対するケトコナゾールの影響を評価する。

試験デザイン：

単施設，非盲検

対象：

健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の非喫煙者で，BMI が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満の健康成人男女

主な除外基準：

治験薬投与開始前 30 日以内に肝薬物代謝を誘導又は阻害する薬物を使用している者。薬物の吸収，分布，代謝，又は排泄に影響を及ぼす臨床的に重要な症状又は既往歴を有する者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 10 mg

必須併用薬

ケトコナゾール錠 200 mg

用量及び投与方法：

ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごとに 10 日間（Day 1～10 の朝及び夕），反復経口投与した。その後の 9 日間（Day 11～19）は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごとの反復経口投与と，ケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回（朝）の反復経口投与を併用した。最終投与は，いずれの治験薬も Day 19 の朝であった。各被験者のボクロスポリンの用量は，Day −1 の体重に基づいてソフトゲルカプセル 10 mg の錠数を決定し，治験中は同量を投与した。

ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与は，当初，10 日間を予定していたが，予期せぬ安全性の問題が生じたため（複数の被験者で血中クレアチニンが顕著に増加），投与スケジュールを短縮し，最後の 2 回（1 例は最後の 8 回）の投与を行わなかった。

投与期間：

ボクロスポリン：19 日間

ケトコナゾール：9 日間

目標被験者数：

24 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数 24 例は，薬物相互作用試験に典型的な被験者数である。この被験者数は，本治験の目的を達成するのに十分であると考えられた。

評価項目：

<u>薬物動態</u>

Day 10 及び 19 のボクロスポリンの C_{max}，t_{max}，及び AUC_{12h}

Day 19 のケトコナゾールの C_{max}，t_{max}，及び AUC_{24h}

<u>安全性</u>

有害事象，バイタルサイン，心電図，身体所見，及び臨床検査

解析方法：

<u>薬物動態</u>

ケトコナゾールの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した。Day 18 及び 19 の投与前，並びに Day 19 の投与 24 時間後（Day 20）の血漿中ケトコナゾール濃度を比較し，ケトコナゾール濃度が定常状態に到達したことを確認した。血漿中ケトコナゾール濃度は自然対数変換し，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルを用いて比較した。

ボクロスポリンの全血中濃度及び薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した。Day 10 及び 19 の C_{max} 及び AUC_{12h} は，自然対数変換したデータを用いて，被験者及び投与方法を分類変数とする分散分析モデルにより比較した。対数変換したデータを用いて，片側 t 検定を 2 回行う方法により，C_{max} 及び AUC_{12h} の投与方法間の比（ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時/ボクロスポリン単剤投与時）（Day 19/Day 10）の 90%信頼区間を求めた。点推定値及び信頼区間は逆対数変換して元のスケールに戻した。

C_{max} 及び AUC_{12h} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が，80.00%～125.00%（影響はないと判断する基準の境界）の範囲内にあるとき，影響はないと結論付けることとした。

Day 8，9，及び 10 の朝の投与前，Day 10 の夕の投与前（ボクロスポリン単剤投与時），Day 18 及び 19 の朝の投与前，並びに Day 19 の朝の投与 12 時間後（ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時）の全血中ボクロスポリン濃度を比較し，ボクロスポリン濃度が定常状態に到達したことを確認した。全血中濃度は自然対数変換し，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルを用いて，投与方法内で比較した。

<u>安全性</u>

人口統計学的データについて，連続変数は記述統計量を算出し，カテゴリカル変数は頻度及び割合を表に示した。有害事象は MedDRA バージョン 10.0 を用いて読替えた。有害事象について，発現した被験者数及び割合で要約し，器官別大分類，基本語，重症度，因果関係，及び投与方法ごとに表に示した。個々の有害事象の発現件数についても投与方法ごとに提示した。

臨床検査結果（血液生化学検査，血液学検査，凝固検査，及び尿検査），バイタルサイン，及び心電図の連続変数について，各検査項目で，記述統計量及びベースラインからの変化量を表に示し，時点ごとに提示した。臨床検査値のベースラインは，Day −1（脂質プロファイルは Day 1 の朝の投与前）の測定値と定義した。呼吸数のベースラインはスクリーニング時，口腔内温のベースラインは Day −1，並びに血圧，心拍数，及び心電図のベースラインは，Day 1 の朝の投与前の測定値と定義した。尿検査の各項目のカテゴリカル変数について，カテゴリに該当する被験者数を visit ごとに表に示した。

治験依頼者：

Lux BioSciences, Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 1 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.10.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

24 例が本治験に登録され，治験薬が 1 回以上投与された。このうち 11 例が治験を完了し，13 例が中止した。

治験薬が 1 回以上投与された 24 例を安全性の解析対象とした。ボクロスポリンの薬物動態プロファイルが適切に確認できると見込め，かつケトコナゾールの定常状態が適切に確認できると見込める，治験を完了した 11 例を薬物動態の解析対象とした。

(2) 薬物動態

ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で 12 時間ごと反復経口投与（Day 1～10），及びケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 11～19）時に併用投与したときの，Day 10 及び 19 の全血中ボクロスポリン濃度を図 2.7.6.2.10-1 に，ボクロスポリンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.10-1 に，ボクロスポリンの薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.2.10-2 に示した。

ケトコナゾールと併用投与したとき，全血中平均ボクロスポリン濃度は大幅に上昇した。これに対応して C_{max} 及び AUC_{12h} が増加し，幾何最小二乗平均値の比（ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時/ボクロスポリン単剤投与時）はそれぞれ 645%及び 1855%であり，明確な薬物相互作用が示された。

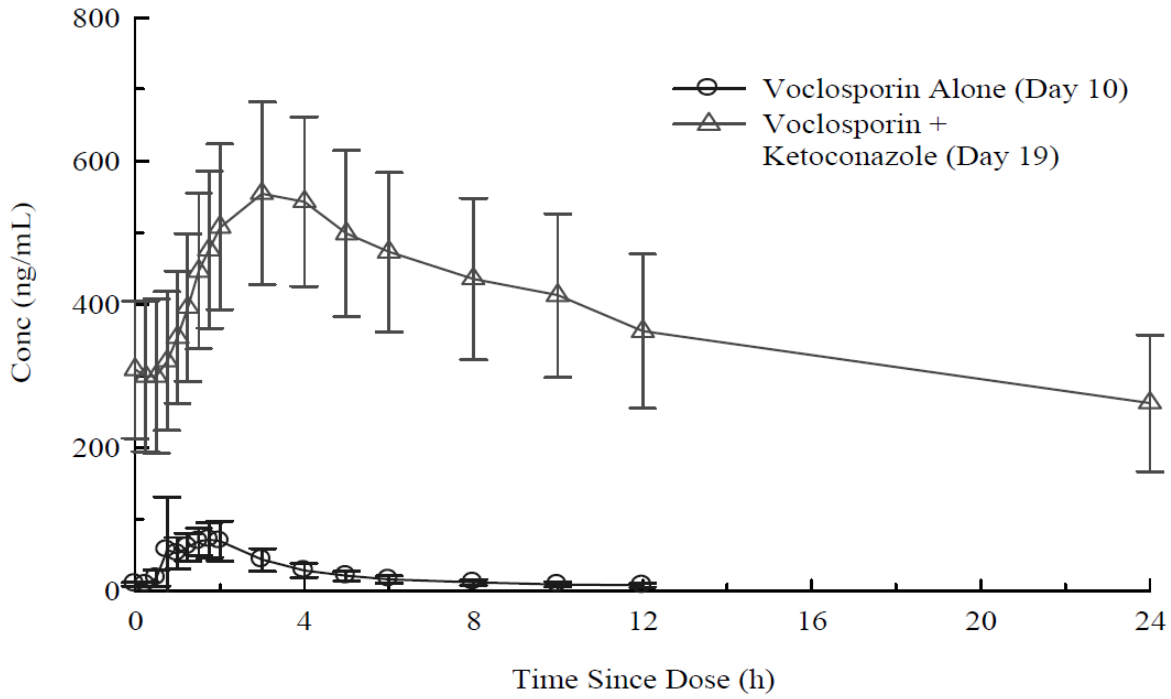


図 2.7.6.2.10-1　ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で 12 時間ごと反復経口投与（Day 1～10），及びケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 11～19）時に併用投与したときの，Day 10 及び 19 の全血中ボクロスポリン濃度（平均値 ± 標準偏差）

Conc = concentration

＜資料番号 5.3.3.4-03：2 Study Synopsis＞

表 2.7.6.2.10-1　ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で 12 時間ごと反復経口投与（Day 1～10），及びケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 11～19）時に併用投与したときの，Day 10 及び 19 のボクロスポリンの薬物動態パラメータの要約

Parameter[a]	Voclosporin Alone (Day 10)	Voclosporin + Ketoconazole (Day 19)
C_{max} (ng/mL)	97.0 ± 62.3 (11)	562 ± 125 (11)
t_{max} (h)	1.50 (11)	3.00 (11)
AUC_{12h} (ng·h/mL)	304 ± 87.0 (11)	5,513 ± 1,358 (11)

[a] Mean ± standard deviation (N) except t_{max} for which the median (N) is reported.

＜資料番号 5.3.3.4-03：2 Study Synopsis＞

表 2.7.6.2.10-2　ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で 12 時間ごと反復経口投与（Day 1～10），及びケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 11～19）時に併用投与したときの，Day 10 及び 19 のボクロスポリンの薬物動態パラメータの統計学的比較

	Geometric Least Squares Mean Ratio (%)[a]			
Parameter	Estimate	90% Confidence Interval		
C_{max}	644.97	501.68	→	829.18
AUC_{12h}	1,854.64	1,589.02	→	2,164.66

[a] Based on analysis of natural log-transformed data.

＜資料番号 5.3.3.4-03：2 Study Synopsis＞

(3)　安全性

有害事象の多くは軽度であり，数件のみが中等度であり，高度の有害事象は認められなかった。ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時の有害事象の発現件数は，ボクロスポリン単剤投与時と比べて約 5 倍に増加した。1 例に重篤な有害事象が認められ（心膜炎がボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与の最終投与から約 8 日後に発現し，その 2 日後に回復），治験薬との因果関係は possible と判断された。10 例が重要な有害事象により中止した。その内訳は，尿路感染及び悪心各 1 例（いずれも治験薬との因果関係は possible），臨床的に重要な血中クレアチニン増加 8 例（いずれも治験薬との因果関係は probable）であった。別の 1 例にも臨床的に重要な血中クレアチニン増加が認められたが，当該被験者は血中クレアチニン増加が確認される前に既に中止していた。これらの重要な有害事象は，すべてボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時に発現しており，ボクロスポリン単剤投与時には認められなかった。

ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時の有害事象の発現件数の増加及び臨床的に重要な血中クレアチニン増加はいずれも，おそらくボクロスポリンとケトコナゾールの薬物相互作用により血中ボクロスポリン濃度が大幅に上昇したことによると考えられる。このことは，いずれの投与方法でも発現割合の高い有害事象は，光視症［ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時に 50.0%の被験者に発現したが，観察された又は想定された他の症状（例えば，頭痛，血圧上昇，又は血中マグネシウム減少）に関連している可能性もある］を除き，両治験薬でも想定されることから裏付けられる。また，臨床的に重要な血中クレアチニン増加が認められた 9 例では，Day 18 の投与前の全血中ボクロスポリン濃度が高い傾向があり，さらにこのうちの 2 例では，治験を完了したほかの被験者の血中濃度の範囲を上回っていたことからも裏付けられる。臨床的に重要な血中クレアチニン増加が認められた被験者での全血中ボクロスポリン濃度（中央値）は，治験を完了したほかの被験者と比べて約 25%高く，これに対応して，C_{max} 及び AUC_{12h} の幾何最小二乗平均値の比（ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時/ボクロスポリン単剤投与時）もそれぞれ増加したことから，明確な薬物相互作用が示された。

ボクロスポリン単剤投与時（ケトコナゾール投与開始前）に，臨床的に重要な血中クレアチニン増加が後に認められた被験者グループの全血中ボクロスポリン濃度は，治験を完了した被験者グループと比べて高かった。すなわち，臨床的に重要な血中クレアチニン増加が認められた被験者グループの Day 10 の投与前の全血中ボクロスポリン濃度は，2 例を除き，治験を完了

した被験者グループと比べて高く，中央値は約 1.8 倍高かった。このことは，ボクロスポリンの代謝に関して 2 つのグループ間に異質性があった可能性を示唆している。また，全血中ボクロスポリン濃度の上昇は血中クレアチニン増加の発現に関連している可能性も示唆しており，腎毒性がボクロスポリンの既知の潜在的な有害作用であることにより裏付けられる。また，ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時に，臨床的に重要な血中マグネシウム減少（10 例，41.7%）及び臨床的に重要な血中カリウム増加（3 例，12.5%）が，相対的に高い発現割合で認められた。

ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時に，臨床的に重要な ALT 増加が 3 例（12.5%）に認められた。しかしながら，この有害事象の発現がボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与によるものなのか，それとも臨床試験のデザインによるものなのかは特定できない（7 日間以上の入所期間中の食事の変化及び運動量の減少によって ALT が増加する可能性がある）。

(4) 結論

本治験の目的は，ボクロスポリンとケトコナゾールの定常状態下での，ボクロスポリンの薬物動態に対するケトコナゾールの影響を評価することであった。

薬物動態の結論

ボクロスポリンをケトコナゾールと併用したとき，ボクロスポリンの曝露量は大幅に増加し，C_{max} 及び AUC_{12h} はそれぞれ 6.4 倍及び 18.5 倍に増加した。ボクロスポリンは CYP3A4/5 の基質であり，P-gp の基質である可能性もあり，またケトコナゾールは強力な CYP3A4/5 阻害剤及び弱い P-gp 阻害剤であることから，薬物相互作用が想定される。本治験の結果からは薬物相互作用のメカニズムを特定することはできなかったが，ボクロスポリンの曝露量の増加が大きいことから，CYP3A4/5 阻害作用と P-gp 阻害作用の組合わせによる可能性が高いと考えられる。

安全性の結論

本治験では，9 日間のボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時に有害事象を発現した被験者数及び発現件数は，ボクロスポリン単剤投与時と比べて顕著に増加した（有害事象の発現件数は約 5 倍）。有害事象の増加は，おそらく全血中ボクロスポリン濃度の大幅な上昇によるものと考えられ，これらはカルシニューリン阻害剤で発現する典型的な有害事象であり，特に，腎機能低下の兆候はボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時に複数の被験者に認められた。さらに，重要な有害事象（中止に至った有害事象）は，ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時に 10 例に認められたが，ボクロスポリン単剤投与時には認められなかった。重篤な有害事象は，ボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与の最終投与から約 8 日後に 1 例に認められた。

いくつかの血液生化学検査項目で複数の異常値が認められたが，そのほとんどがボクロスポリン及びケトコナゾール併用投与時の報告であった。繰返しになるが，これらは，おそらく全血中ボクロスポリン濃度の大幅な上昇によるものと考えられる。最も注目すべき変動は，血中クレアチニン，血中カリウム，及び ALT の増加，並びに血中マグネシウムの減少であった。クレアチニン，マグネシウム，及びカリウムの異常値は，腎機能低下を示唆している。ALT の増

加は，長期間入所を伴う他の臨床試験でも認められているため，治験薬に関連するものではない可能性もあり，確実な結論を導くことはできない。

2.7.6.2.11　ベラパミルとの薬物相互作用試験（外国人：LX211-07 試験，添付資料番号 5.3.3.4-04）【参考資料】

2.7.6.2.11.1 試験方法の概略

試験の目的：

ボクロスポリンとベラパミルの定常状態下での，ボクロスポリンの薬物動態に対するベラパミルの影響を評価する。

試験デザイン：

単施設，非盲検

対象：

健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の非喫煙者で，BMI が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満の健康成人男女

主な除外基準：

治験薬投与開始前 30 日以内に肝薬物代謝を誘導又は阻害する薬物を使用している者。薬物の吸収，分布，代謝，又は排泄に影響を及ぼす臨床的に重要な症状又は既往歴を有する者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 10 mg

必須併用薬

ベラパミル錠 80 mg

用量及び投与方法：

ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごとに 10 日間（Day 1～10 の朝及び夕），反復経口投与した。その後の 10 日間（Day 11～20）は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごとの反復経口投与と，ベラパミル 80 mg を 8 時間ごと［朝（朝のボクロスポリン投与時に併用），夕方，及び夜］の反復経口投与を併用した。最終投与は，いずれの治験薬も Day 20 の朝とした。各被験者のボクロスポリンの用量は，Day −1 の体重に基づいてソフトゲルカプセル 10 mg の錠数を決定し，治験中は同量を投与した。

投与期間：

ボクロスポリン：20 日間

ベラパミル：10 日間

目標被験者数：

24 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数 24 例は，薬物相互作用試験に典型的な被験者数である。この被験者数は，本治験の目的を達成するのに十分であると考えられた。

評価項目：

薬物動態

Day 10 及び 20 のボクロスポリンの C_{max}，t_{max}，及び AUC_{12h}

Day 20 のベラパミルの C_{max}，t_{max}，及び AUC_{8h}

<u>安全性</u>

有害事象，バイタルサイン，心電図，身体所見，及び臨床検査

解析方法：

<u>薬物動態</u>

ベラパミルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した。Day 18，19，及び 20 の血漿中ベラパミルのトラフ濃度，並びに Day 20 の投与 8 時間後の血漿中ベラパミル濃度を比較し，ベラパミル濃度が定常状態に到達したことを確認した。血漿中ベラパミル濃度は自然対数変換し，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルを用いて比較した。

ボクロスポリンの全血中濃度及び薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した。Day 10 及び 20 の C_{max} 及び AUC_{12h} は，自然対数変換したデータを用いて，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルにより比較した。対数変換したデータを用いて，片側 t 検定を 2 回行う方法により，C_{max} 及び AUC_{12h} の投与方法間の比（ボクロスポリン及びベラパミル併用投与時/ボクロスポリン単剤投与時）（Day 20/Day 10）の 90%信頼区間を求めた。点推定値及び信頼区間は逆対数変換して元のスケールに戻した。

C_{max} 及び AUC_{12h} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が，80.00%～125.00%（影響はないと判断する基準の境界）の範囲内にあるとき，影響はないと結論付けることとした。

Day 8，9，及び 10 の朝の投与前，Day 10 の夕の投与前（ボクロスポリン単剤投与時），Day 18，19，及び 20 の朝の投与前，並びに Day 20 の朝の投与 12 時間後（ボクロスポリン及びベラパミル併用投与時）の全血中ボクロスポリン濃度を比較し，ボクロスポリン濃度が定常状態に到達したことを確認した。全血中濃度は自然対数変換し，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルを用いて，投与方法内で比較した。

<u>安全性</u>

人口統計学的データについて，連続変数は記述統計量を算出し，カテゴリカル変数は頻度及び割合を表に示した。有害事象は MedDRA バージョン 10.0 を用いて読替えた。有害事象について，発現した被験者数及び割合で要約し，器官別大分類，基本語，重症度，因果関係，及び投与方法ごとに表に示した。個々の有害事象の発現件数についても投与方法ごとに提示した。

臨床検査結果（血液生化学検査，血液学検査，凝固検査，及び尿検査），バイタルサイン，及び心電図の連続変数について，各検査項目で，記述統計量及びベースラインからの変化量を表に示し，時点ごとに提示した。臨床検査値のベースラインは，Day −1（脂質プロファイルは Day 1 の朝の投与前）の測定値と定義した。呼吸数のベースラインはスクリーニング時，口腔内温のベースラインは Day −1，並びに血圧，心拍数，及び心電図のベースラインは，Day 1 の朝の投与前の測定値と定義した。尿検査の各項目のカテゴリカル変数について，カテゴリに該当する被験者数を visit ごとに表に示した。

治験依頼者：

Lux BioSciences, Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 1 施設

治験期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.11.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

24 例が本治験に登録され，ボクロスポリンが 1 回以上投与された。21 例にボクロスポリン及びベラパミルが 1 回以上併用投与された。20 例が治験を完了し，4 例が中止した。

ボクロスポリンが 1 回以上投与された 24 例をボクロスポリンの安全性の解析対象とした。ボクロスポリン及びベラパミルが 1 回以上併用投与された 21 例をボクロスポリン及びベラパミル併用投与の安全性の解析対象とした。ボクロスポリンの薬物動態プロファイルが適切に確認できると見込め，かつベラパミルの定常状態が適切に確認できると見込める，治験を完了した 20 例を薬物動態の解析対象とした。

(2) 薬物動態

ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で 12 時間ごと反復経口投与（Day 1～10），及びベラパミル 80 mg を 8 時間ごと反復経口投与（Day 11～20）時に併用投与したときの，Day 10 及び 20 の全血中ボクロスポリン濃度を図 2.7.6.2.11-1 に，ボクロスポリンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.11-1 に，ボクロスポリンの薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.2.11-2 に示した。

ボクロスポリンとベラパミルのトラフ濃度での採血の結果から，Day 20 の薬物動態検討用採血よりも前の Day 18 までに，両治験薬とも血中濃度は定常状態に到達していたことが示された。

ベラパミルと併用投与したとき，全血中平均ボクロスポリン濃度は上昇し，Day 18，19，及び 20 のトラフ濃度は 3 倍に上昇した。これに対応して C_{max} 及び AUC_{12h} が増加し，幾何最小二乗平均値の比（ボクロスポリン及びベラパミル併用投与時/ボクロスポリン単剤投与時）はそれぞれ 208%及び 271%であり，90%信頼区間はいずれも同等性の範囲である 80.00%～125.00%を超えたことから，明確な薬物相互作用が示された。トラフ濃度が上昇し，C_{max} 及び AUC_{12h} が増加したことに基づき，ボクロスポリンを P-gp 阻害剤であるベラパミルと併用投与したとき，ボクロスポリンの曝露量は約 3 倍増加した。

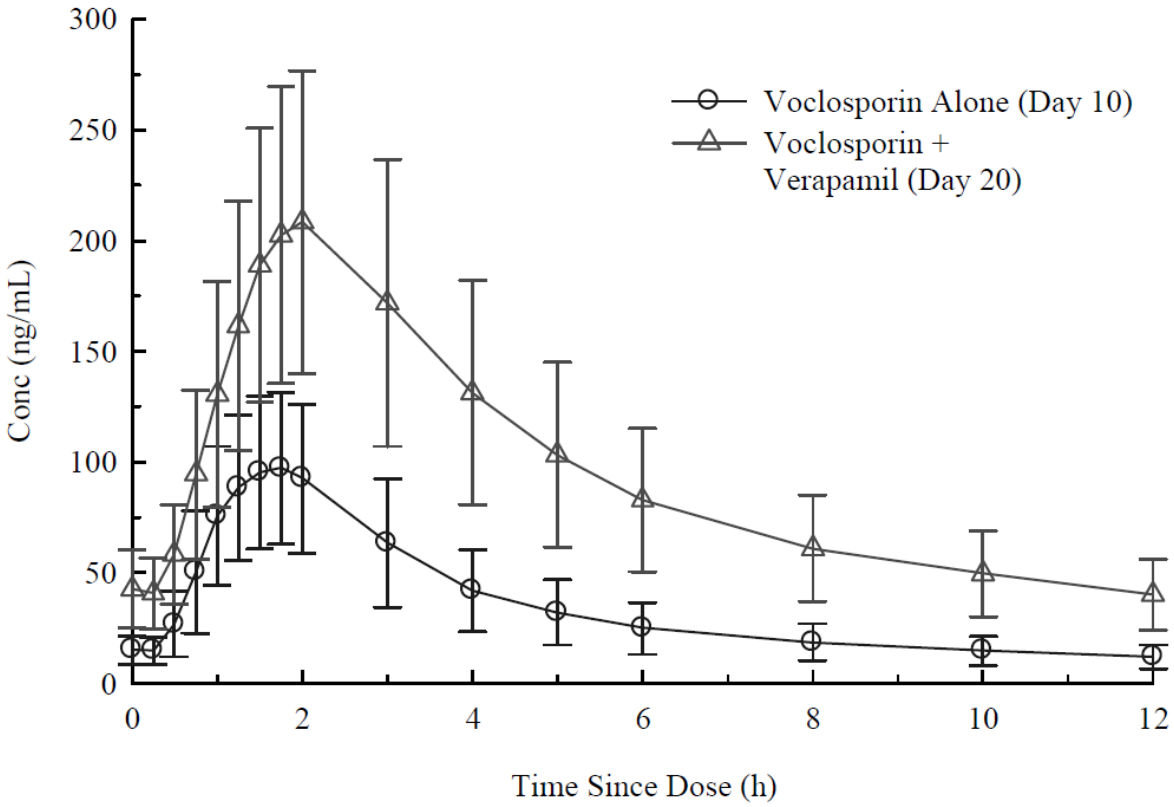


図 2.7.6.2.11-1　ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で 12 時間ごと反復経口投与（Day 1～10），及びベラパミル 80 mg を 8 時間ごと反復経口投与（Day 11～20）時に併用投与したときの，Day 10 及び 20 の全血中ボクロスポリン濃度（平均値 ± 標準偏差）

Conc = concentration

＜資料番号 5.3.3.4-04：2 Study Synopsis＞

表 2.7.6.2.11-1　ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で 12 時間ごと反復経口投与（Day 1～10），及びベラパミル 80 mg を 8 時間ごと反復経口投与（Day 11～20）時に併用投与したときの，Day 10 及び 20 のボクロスポリンの薬物動態パラメータの要約

Parameter[a]	Voclosporin Alone (Day 10)	Voclosporin + Verapamil (Day 20)
C_{max} (ng/mL)	105 ± 30.9 (20)	219 ± 64.1 (20)
t_{max} (h)	1.63 (20)	2.00 (20)
AUC_{12h} (ng·h/mL)	434 ± 158 (20)	1,165 ± 390 (20)

[a] Mean ± standard deviation (N) except t_{max} for which the median (N) is reported.

＜資料番号 5.3.3.4-04：2 Study Synopsis＞

表 2.7.6.2.11-2　ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で 12 時間ごと反復経口投与（Day 1～10），及びベラパミル 80 mg を 8 時間ごと反復経口投与（Day 11～20）時に併用投与したときの，Day 10 及び 20 のボクロスポリンの薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter	Geometric Least Squares Mean Ratio (%)[a]			
	Estimate	90% Confidence Interval		
C_{max}	207.76	189.21	→	228.14
AUC_{12h}	271.15	255.97	→	287.24

[a] Based on analysis of natural log-transformed data.

＜資料番号 5.3.3.4-04：2 Study Synopsis＞

(3)　安全性

本治験で 55 件の有害事象が報告された。その内訳は，ボクロスポリンが単剤で 1 回以上投与された 24 例中 11 例（45.8%）に 28 件，ボクロスポリン及びベラパミルが 1 回以上併用投与された 21 例中 11 例（52.4%）に 27 件であった。ボクロスポリン及びベラパミル併用投与時の有害事象の発現件数は，ボクロスポリン単剤投与時と同程度であった。有害事象の多くは軽度であり，数件が中等度であり，重症度別の割合は投与方法間で同程度であった。高度の有害事象は認められなかった。有害事象の多くは治験薬との因果関係が possible と判断され，因果関係別の発現割合は投与方法間で同程度であった。発現割合の高い有害事象は，いずれの投与方法でも想定されたものであった。

本治験で 2 例が重要な有害事象を発現し，ボクロスポリンの投与を中止した。1 例は，Day 8 の入所時に臨床的に重要な ALT 増加（基準値上限の 3 倍超），臨床的に重要な AST 増加（基準値上限の 2 倍超），及び臨床的に重要な APTT 延長が認められた。しかし，当該被験者は無症状であり，総ビリルビン及び INR は治験期間を通して基準範囲内であった。ALT 及び AST は 19 日後に基準範囲に戻ったが，APTT は高いままであった。当該被験者の ALT のベースライン（50 U/L）は基準範囲（0～41 U/L）の上限を少し超えており，AST のベースライン（38 U/L）及び APTT のベースライン（33.6 s）は基準範囲（AST は 0～38 U/L，APTT は 24.0～35.0 s）の上限値又は上限に近い値であった。ALT 増加及び AST 増加は，ボクロスポリン投与から想定されるものであった。APTT は治験終了時に依然として高い数値であったため，その後の経過観察は家庭医が行うこととした。もう 1 例は，Day 10 に腹痛，間欠的な悪心，及び嘔吐が認められた。嘔吐は 2 時間以内に回復し，間欠的な悪心は発現から 1 日 16 時間後に回復した。2 例とも，予防措置として中止したのみであり，被験者の健康リスクは認められなかった。

血中マグネシウムの平均値は，Day 10 までに（ボクロスポリン単剤投与時）わずかに減少した。しかし，Day 11～20（10 日間のボクロスポリン及びベラパミル併用投与時）には，血中マグネシウムの平均値は一定であった。被験者ごとの血中マグネシウムについては，いずれも臨床的に重要な異常値又は有害事象に該当する変動は認められなかった。

いくつかの血液生化学検査項目及び凝固検査項目で異常値が認められたことを除き，他の安全性項目（血液学検査，尿検査，バイタルサイン，及び心電図）に問題は認められなかった。

(4) 結論

本治験の目的は，ボクロスポリンとベラパミルの定常状態下での，ボクロスポリンの薬物動態に対するベラパミルの影響を評価することであった。

薬物動態の結論

ボクロスポリンが基質となる可能性のある P-gp の阻害剤であるベラパミルと併用投与したとき，ボクロスポリンの曝露量は増加した。トラフ濃度は 3 倍上昇し，C_{max} 及び AUC_{12h} はそれぞれ 2 倍及び 2.7 倍増加したことから，明確な薬物相互作用が示された。

安全性の結論

本治験で得られた安全性の結果から，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で 12 時間ごとに 10 日間反復経口投与したときと比べて，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごとに反復経口投与時にベラパミル 80 mg を 8 時間ごとに併用投与したときに，被験者の安全性のリスクは上昇しなかった。

2.7.6.2.12　ジゴキシンとの薬物相互作用試験（外国人：LX211-08 試験，添付資料番号 5.3.3.4-05）【参考資料】

2.7.6.2.12.1 試験方法の概略

試験の目的：

ボクロスポリンとジゴキシンの定常状態下での，ジゴキシンの薬物動態に対するボクロスポリンの影響を評価する。

試験デザイン：

単施設，非盲検

対象：

健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の非喫煙者で，BMI が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満の健康成人男女

主な除外基準：

治験薬投与開始前 30 日以内に肝薬物代謝を誘導又は阻害する薬物を使用している者。薬物の吸収，分布，代謝，又は排泄に影響を及ぼす臨床的に重要な症状又は既往歴を有する者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 10 mg

必須併用薬

ジゴキシン錠 0.25 mg

用量及び投与方法：

Day 1 にジゴキシン 0.5 mg を経口投与し，その後，0.25 mg を 1 日 1 回 6 日間（Day 2～7）反復経口投与した。その後の 11 日間（Day 8～18）は，ジゴキシン 0.25 mg の 1 日 1 回反復経口投与と，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと［朝（ジゴキシン投与時に併用）及び夕］の反復経口投与を併用した。ボクロスポリンの最終投与は，Day 18 の夕とした。各被験者のボクロスポリンの用量は，Day −1 の体重に基づいてソフトゲルカプセル 10 mg のカプセル数を決定し，治験中は同量を投与した。

投与期間：

ボクロスポリン：11 日間

ジゴキシン：18 日間

目標被験者数：

24 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数 24 例は，薬物相互作用試験に典型的な被験者数である。この被験者数は，本治験の目的を達成するのに十分であると考えられた。

評価項目：

薬物動態

Day 7 及び 18 のジゴキシンの C_{max}，t_{max}，AUC_{24h}，$Ae_{,0\text{-}24}$，及び CL_r

Day 18 のボクロスポリンの C_{max}，t_{max}，及び AUC_{12h}

安全性

有害事象，バイタルサイン，心電図，身体所見，及び臨床検査

解析方法：

薬物動態

血漿中ジゴキシン濃度及び全血中ボクロスポリン濃度，並びにそれらの薬物動態パラメータは，Day ごとに記述統計量を用いて要約した。

ジゴキシン：

Day 7 及び 18 の C_{max}，AUC_{24h}，$Ae_{,0-24}$，及び CL_r は，自然対数変換したデータを用いて，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルにより比較した。自然対数変換したデータを用いて，片側 t 検定を 2 回行う方法により，C_{max}，AUC_{24h}，$Ae_{,0-24}$，及び CL_r の投与方法間の比（ジゴキシン及びボクロスポリン併用投与時/ジゴキシン単剤投与時）（Day 18/Day 7）の 90%信頼区間を求めた。点推定値及び信頼区間は逆対数変換して元のスケールに戻した。

C_{max}，AUC_{24h}，$Ae_{,0-24}$，及び CL_r の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が，80.00%～125.00%（影響はないと判断する基準の境界）の範囲内にあるとき，影響はないと結論付けることとした。

Day 5，6，及び 7 の朝の投与前，Day 7 の投与 24 時間後（Day 8）（ジゴキシン単剤投与時），Day 16，17，及び 18 の朝の投与前，並びに Day 18 の投与 24 時間後（Day 19）（ジゴキシン及びボクロスポリン併用投与時）の血漿中ジゴキシン濃度を比較し，ジゴキシン濃度が定常状態に到達したことを確認した。血漿中濃度は自然対数変換し，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルを用いて，投与方法間で比較した。

ボクロスポリン：

Day 16，17，及び 18 の投与前，並びに Day 18 の朝の投与 12 時間後の全血中ボクロスポリン濃度を比較し，ボクロスポリン濃度が定常状態に到達したことを確認した。全血中濃度は自然対数変換し，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルを用いて比較した。

安全性

人口統計学的データについて，連続変数は記述統計量を算出し，カテゴリカル変数は頻度及び割合を表に示した。有害事象は MedDRA バージョン 10.0 を用いて読替えた。有害事象について，発現した被験者数及び割合で要約し，器官別大分類，基本語，重症度，因果関係，及び投与方法ごとに表に示した。個々の有害事象の発現件数についても投与方法ごとに提示した。

臨床検査結果（血液生化学検査，血液学検査，凝固検査，及び尿検査），バイタルサイン，及び心電図の連続変数について，各検査項目で，記述統計量及びベースラインからの変化量を表に示し，時点ごとに提示した。臨床検査値のベースラインは，Day −1（脂質プロファイルは Day 1 の朝の投与前）の測定値と定義した。呼吸数のベースラインはスクリーニング時，口腔内温のベースラインは Day −1，並びに血圧，心拍数，及び心電図のベースラインは Day 1 の朝の投与前の測定値と定義した。尿検査の各項目のカテゴリカル変数について，カテゴリに該当する被験者数を visit ごとに表に示した。

治験依頼者：

Lux BioSciences, Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 1 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.12.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

24 例が本治験に登録され，治験薬が 1 回以上投与された。23 例が治験を完了し，1 例が中止した。

治験薬が 1 回以上投与された 24 例を安全性の解析対象とした。ジゴキシンの薬物動態プロファイルが適切に確認できると見込め，かつボクロスポリンの定常状態が適切に確認できると見込める，治験を完了した 23 例を薬物動態の解析対象とした。

(2) 薬物動態

ジゴキシンを単剤で Day 1 に 0.5 mg 及びその後 0.25 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 2～7），並びにボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 8～18）時に併用投与したときの，Day 7 及び 18 の血漿中ジゴキシン濃度を図 2.7.6.2.12-1 に，ジゴキシンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.12-1 に，ジゴキシンの薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.2.12-2 に示した。

血漿中ジゴキシン濃度は，ジゴキシン単剤投与 7 日後に定常状態に到達しているとみられ，ボクロスポリン併用投与 10 日後に再び定常状態に到達しているとみられた。全血中ボクロスポリン濃度は，投与 10 日後に定常状態に到達しているとみられた。

ボクロスポリンと併用投与したとき，平均血漿中ジゴキシン濃度は上昇した（図 2.7.6.2.12-1 参照）。これに対応して C_{max} 及び AUC_{24h} が増加し（表 2.7.6.2.12-1 参照），幾何最小二乗平均値の比（ジゴキシン及びボクロスポリン併用投与時/ジゴキシン単剤投与時）はそれぞれ 151%及び 125%であった（表 2.7.6.2.12-2 参照）。90%信頼区間の上限値がいずれも 125.00%を超えたことから，統計学的に有意な薬物相互作用が示され，ボクロスポリンは P-gp の阻害剤であることが確認された。

ジゴキシン単剤投与時の CL_r は 148 ± 34.7 mL/min であったが，ボクロスポリン併用投与時に 128 ± 34.7 mL/min に減少し（表 2.7.6.2.12-1 参照），幾何最小二乗平均値の比は 86%であった（表 2.7.6.2.12-2 参照）。P-gp 阻害により，ジゴキシンの AUC_{24h} が増加したが，CL_r の減少はほぼ同程度であり，$fe_{,0\text{-}24}$ は，ジゴキシン単剤投与時に 54.7 ± 11.4%，ボクロスポリン併用投与時に 58.7 ± 14.1%と両投与方法で同程度であった（表 2.7.6.2.12-1 参照）。幾何最小二乗平均値の比は 107%，90%信頼区間は 98.24%～116.28%であり，排泄量に有意な変化は認められなかった（表 2.7.6.2.12-2 参照）。

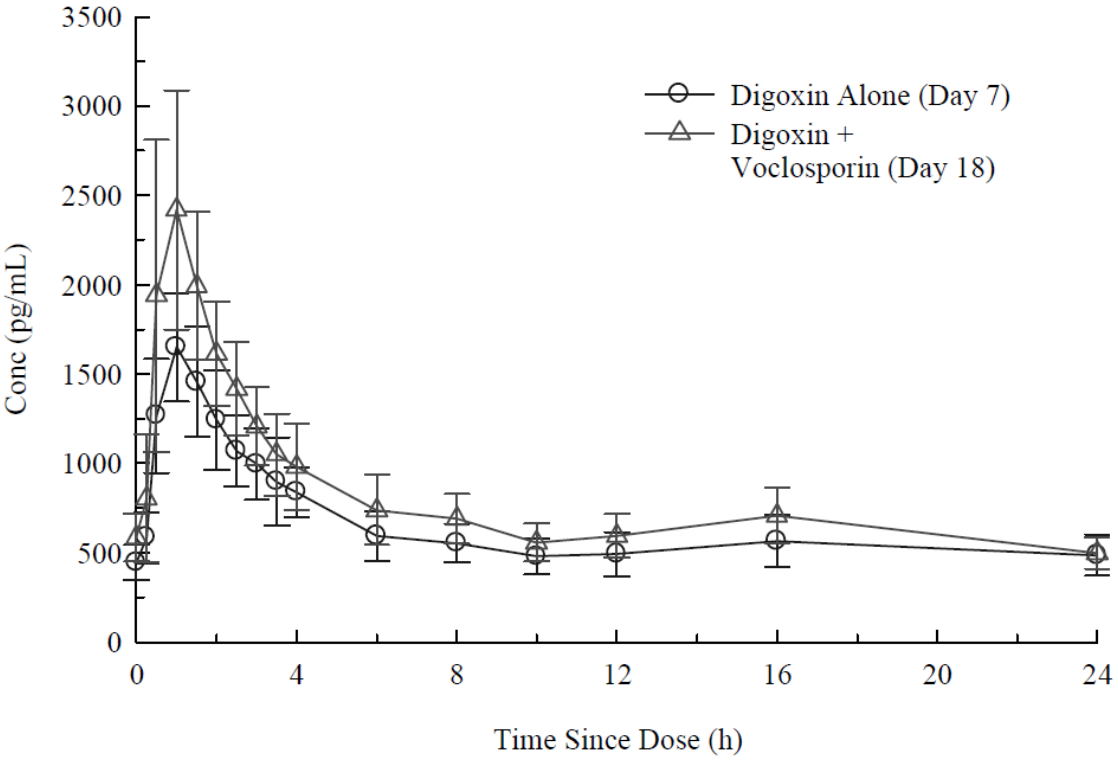


図 2.7.6.2.12-1　ジゴキシンを単剤で Day 1 に 0.5 mg 及びその後 0.25 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 2～7），並びにボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 8～18）時に併用投与したときの，Day 7 及び 18 の血漿中ジゴキシン濃度（平均値 ± 標準偏差）

Conc = concentration

＜資料番号 5.3.3.4-05：2 Study Synopsis Figure 1＞

表 2.7.6.2.12-1　ジゴキシンを単剤で Day 1 に 0.5 mg 及びその後 0.25 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 2～7），並びにボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 8～18）時に併用投与したときの，Day 7 及び 18 のジゴキシンの薬物動態パラメータの要約

Parameter[a]	Digoxin Alone (Day 7)	Digoxin + Voclosporin (Day 18)
C_{max} (pg/mL)	1,689 ± 317 (23)	2,566 ± 624 (23)
t_{max} (h)	1.00 (23)	1.00 (23)
AUC_{24h} (h×pg/mL)	15,651 ± 3,012 (23)	19,514 ± 3,575 (23)
$Ae_{,0-24}$ (mg)	0.137 ± 0.029 (23)	0.147 ± 0.035 (23)
$fe_{,0-24}$ (% Dose)	54.7 ± 11.4 (23)	58.7 ± 14.1 (23)
CL_r (mL/min)	148 ± 34.7 (23)	128 ± 34.7 (23)

[a] Mean ± standard deviation (N) except t_{max} for which the median (N) is reported.

＜資料番号 5.3.3.4-05：2 Study Synopsis Table 1＞

表 2.7.6.2.12-2　ジゴキシンを単剤で Day 1 に 0.5 mg 及びその後 0.25 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 2～7），並びにボクロスポリン 0.4 mg/kg を 12 時間ごと反復経口投与（Day 8～18）時に併用投与したときの，Day 7 及び 18 のジゴキシンの薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter	Geometric Least Squares Mean Ratio (%)[a]			
	Estimate	90% Confidence Interval		
C_{max}	150.93	139.67	→	163.10
AUC_{24h}	124.88	119.39	→	130.62
$Ae_{,0-24}$	106.88	98.24	→	116.28
CL_r	85.59	80.10	→	91.44

[a] Based on analysis of natural log-transformed data.

＜資料番号 5.3.3.4-05：2 Study Synopsis Table 2＞

(3)　安全性

本治験で 115 件の有害事象が報告された。その内訳は，ジゴキシンが単剤で 1 回以上投与された 24 例中 17 例（70.8%）に 44 件，ジゴキシンとボクロスポリンが 1 回以上併用投与された 24 例中 16 例（66.7%）に 71 件であった。

ジゴキシン及びボクロスポリン併用投与時の有害事象の発現件数は，ジゴキシン単剤投与時と比べて約 1.5 倍の件数であった。しかし，有害事象を発現した被験者数は，投与方法間で同程度であった。高度の有害事象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認められなかった。最も多く認められた有害事象は，いずれの投与方法でも胃腸障害及び神経系障害に属する有害事象であり，その多くがジゴキシン又はボクロスポリンの投与で想定されるものであった。悪心及び頭痛の発現件数は，ジゴキシン単剤投与時と比べて，ジゴキシン及びボクロスポリン併用投与時で増加した。有害事象の多くは軽度であり，1～2 例での発現であった。治験中に認められた有害事象の多くは治験薬との因果関係が possible と判断され，治験薬との因果関係がありと判断された有害事象の発現割合は投与方法間で同程度であった。

ジゴキシン及びボクロスポリン併用投与時にマグネシウムの軽度な低下がみられたが，この低下は重要ではないと判断され，ジゴキシン及びボクロスポリン併用投与終了時までマグネシウムはほとんど一定であった。各被験者のマグネシウムは，すべて基準範囲内にあり，マグネシウムに関する有害事象の報告はなかった。

いくつかの血液生化学検査項目及び血液学検査項目で異常値（血中トリグリセリド増加及び血小板数減少が各 1 例）が認められたことを除き，臨床検査，バイタルサイン，及び心電図に関して，ほかに安全性の問題は認められなかった。

(4)　結論

本治験の目的は，ボクロスポリンとジゴキシンの定常状態下での，ジゴキシンの薬物動態に対するボクロスポリンの影響を評価することであった。

薬物動態の結論

ジゴキシンが基質である P-gp の阻害剤となる可能性のあるボクロスポリンと併用投与したとき，ジゴキシンの曝露量は統計学的に有意な増加を示し，ボクロスポリンは P-gp の阻害剤であることが確認された。C_{max} 及び AUC_{24h} は，それぞれ 1.51 倍及び 1.25 倍増加した。ジゴキシンの $Ae_{,0-24}$ は 7%増加しただけであるが，P-gp を介した腎排泄に対する阻害作用と一致して，ジゴキシンの CL_r に減少傾向がみられた。

安全性の結論

本治験で得られた安全性の結果から，ジゴキシン 0.25 mg の 1 日 1 回投与とボクロスポリン 0.4 mg/kg の 12 時間ごと反復投与を 11 日間併用したとき，胃腸障害及び神経系障害に属する有害事象の発現件数が増加する可能性があるが，重症度は上がらないことが示された。

このことから，ジゴキシン 0.25 mg を単剤で 1 日 1 回 7 日間投与（初日は 0.5 mg 投与）したときと比べて，ジゴキシンとボクロスポリンを本治験の用量で併用投与したときに，被験者の安全性に対するリスクの増加はみられない可能性が示唆された。

2.7.6.2.13　リファンピシンとの薬物相互作用試験（外国人：LX211-09 試験，添付資料番号 5.3.3.4-06）【参考資料】

2.7.6.2.13.1 試験方法の概略

試験の目的：

リファンピシンの定常状態下でボクロスポリンを単回投与したときの，ボクロスポリンの薬物動態に対するリファンピシンの影響を評価する。

試験デザイン：

単施設，非盲検

対象：

健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の非喫煙者で，BMI が 19.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満の健康成人男女

主な除外基準：

治験薬投与開始前 30 日以内に肝薬物代謝を誘導又は阻害する薬物を使用している者。薬物の吸収，分布，代謝，又は排泄に影響を及ぼす臨床的に重要な症状又は既往歴を有する者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 10 mg

必須併用薬

リファンピシンカプセル 300 mg

用量及び投与方法：

Day 1 及び 16 の朝，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単回経口投与した。ボクロスポリンの用量は，Day −1 の体重に基づいてソフトゲルカプセル 10 mg のカプセル数を決定し，2 回とも同量を投与した。Day 6～15 の朝，リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。

投与期間：

ボクロスポリン：単回投与を 2 回

リファンピシン：10 日間

目標被験者数：

24 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数 24 例は，薬物相互作用試験に典型的な被験者数である。この被験者数は，本治験の目的を達成するのに十分であると考えられた。

評価項目：

薬物動態

Day 1 及び 16 のボクロスポリンの AUC_t，AUC_∞，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，及び λ_z

リファンピシン濃度が定常状態に到達したことを確認するための，Day 14，15，及び 16 の投与前濃度

安全性

有害事象，バイタルサイン，心電図，身体所見，及び臨床検査

解析方法：

薬物動態

全血中濃度及び薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて Day ごとに要約した。全血中濃度の要約には，被験者数，平均値，及び標準偏差を含めた。薬物動態パラメータの要約には，被験者数，算術平均値，標準偏差，変動係数，最小値，中央値，及び最大値を含めた。

リファンピシン：

Day 14 及び 15 の投与前，並びに Day 15 の投与 24 時間後（Day 16）の全血中リファンピシンのトラフ濃度を比較し，リファンピシン濃度が定常状態に到達したことを確認した。全血中濃度は自然対数変換し，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルを用いて比較した。

ボクロスポリン：

Day 1 及び 16 の C_{max}，AUC_t，及び AUC_∞は，自然対数変換したデータを用いて，被験者及び Day を分類変数とする分散分析モデルにより比較した。自然対数変換したデータを用いて，片側 t 検定を 2 回行う方法により，C_{max}，AUC_t，及び AUC_∞の投与方法間の比（ボクロスポリン及びリファンピシン併用投与時/ボクロスポリン単剤投与時）（Day 16/Day 1）の 90%信頼区間を求めた。点推定値及び信頼区間は逆対数変換して元のスケールに戻した。

C_{max}，AUC_t，及び AUC_∞の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が，80.00%～125.00%（影響はないと判断する基準の境界）の範囲内にあるとき，影響はないと結論付けることとした。

安全性

人口統計学的データについて，連続変数は記述統計量を算出し，カテゴリカル変数は頻度及び割合を表に示した。有害事象は MedDRA バージョン 10.0 を用いて読替えた。有害事象について，発現した被験者数及び割合で要約し，器官別大分類，基本語，重症度，因果関係，及び投与方法ごとに表に示した。個々の有害事象の発現件数についても投与方法ごとに提示した。

臨床検査結果（血液生化学検査，血液学検査，及び尿検査），バイタルサイン，及び心電図の連続変数について，各検査項目で，記述統計量及びベースラインからの変化量を表に示し，時点ごとに提示した。臨床検査値のベースラインは，Day −1（脂質プロファイル及びマグネシウムは Day 1 の朝の投与前）の測定値と定義した。呼吸数のベースラインはスクリーニング時，口腔内温のベースラインは Day −1，並びに血圧，心拍数，及び心電図のベースラインは Day 1 のボクロスポリン投与前の測定値と定義した。尿検査の各項目のカテゴリカル変数について，カテゴリに該当する被験者数を時点ごとに表に示した。

治験依頼者：

Lux BioSciences, Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 1 施設

治験期間：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.13.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

24 例が本治験に登録され，治験薬が 1 回以上投与され，治験を完了した。

治験薬が 1 回以上投与された 24 例を安全性の解析対象とした。ボクロスポリンの薬物動態プロファイルが適切に確認できると見込め，かつリファンピシンの定常状態が適切に確認できると見込める，治験を完了した 24 例を薬物動態の解析対象とした。リファンピシンの薬物動態の解析対象は 24 例であった。Day 16 の 2 例で解析に十分なデータが得られず，解析対象には含めなかったため，ボクロスポリンの薬物動態の解析対象は，Day 1 が 24 例，Day 16 が 22 例であった。

(2) 薬物動態

ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で経口投与（Day 1），及びリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 6～15）時に併用投与（Day 16）したときの，Day 1 及び 16 の全血中ボクロスポリン濃度を図 2.7.6.2.13-1 に，ボクロスポリンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.13-1 に，ボクロスポリンの薬物動態パラメータの統計学的比較を表 2.7.6.2.13-2 に示した。

ボクロスポリンが CYP3A4/5 の基質であることから，本治験では，リファンピシンの定常状態下でボクロスポリンを単回投与したときの，ボクロスポリンの薬物動態に対するリファンピシン（強力な CYP3A4/5 誘導剤）の影響を評価した。

リファンピシン濃度は，Day 14 までに定常状態に到達しているとみられた。

リファンピシン併用投与時の平均全血中ボクロスポリン濃度は低下した。これに対応して，C_{max}，AUC_t，及び AUC_∞の減少が認められ，幾何最小二乗平均値の比（ボクロスポリン及びリファンピシン併用投与時/ボクロスポリン単剤投与時）はそれぞれ 31.81%，13.23%，及び 13.11%であり，90%信頼区間は 80.00%～125.00%の範囲を下回り，有意な薬物相互作用が示された。全血中ボクロスポリン濃度の低下，並びに C_{max}，AUC_t，及び AUC_∞の減少が認められたことから，ボクロスポリンを CYP3A4/5 誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき，ボクロスポリンの曝露量は減少することが示された。

ボクロスポリンの $t_{1/2}$ は，ボクロスポリン単剤投与時の 4.96 ± 1.81 時間からリファンピシン併用投与時に 0.82 ± 0.39 時間へ減少しており，$t_{1/2}$ とクリアランスに逆相関がみられたことはボクロスポリンが CYP3A4/5 誘導の影響を受けることをさらに支持している。

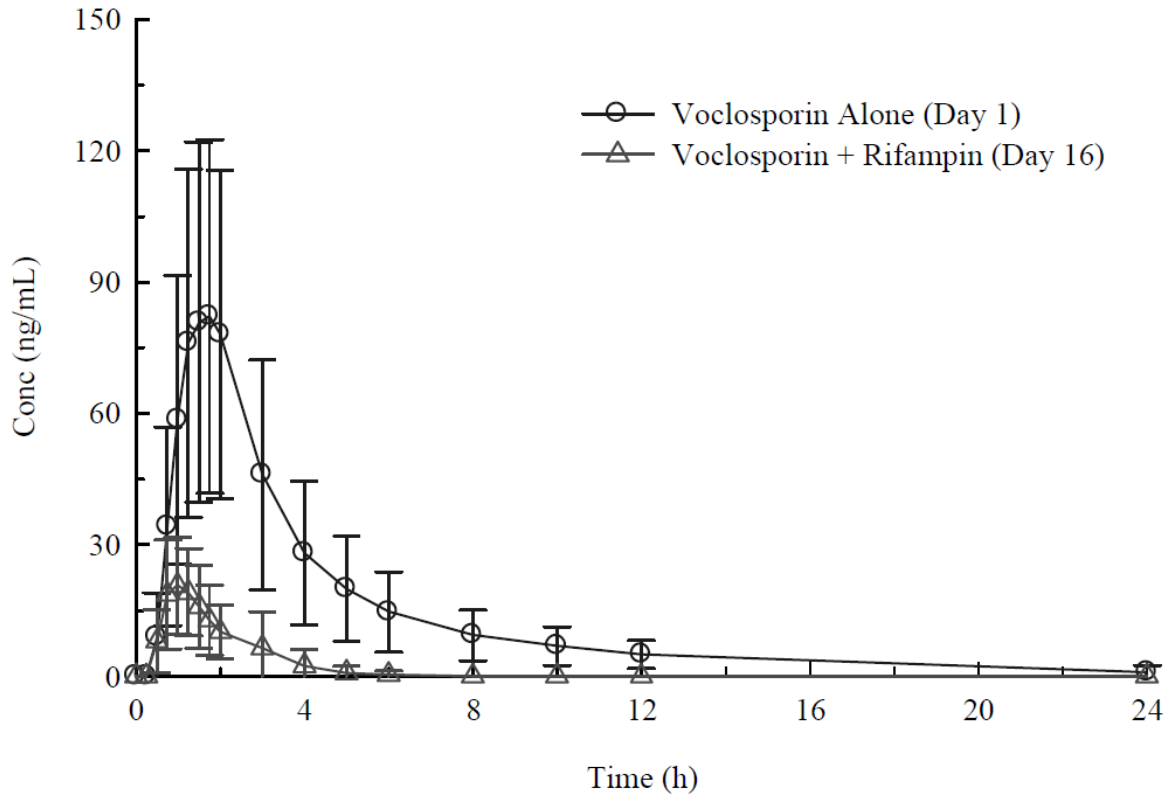


図 2.7.6.2.13-1　ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で経口投与（Day 1），及びリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 6～15）時に併用投与（Day 16）したときの，Day 1 及び 16 の全血中ボクロスポリン濃度（平均値 ± 標準偏差）

Conc = concentration

＜資料番号 5.3.3.4-06：2 Study Synopsis Figure 1＞

表 2.7.6.2.13-1　ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で経口投与（Day 1），及びリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 6～15）時に併用投与（Day 16）したときの，Day 1 及び 16 のボクロスポリンの薬物動態パラメータの要約

Parameter[a]	Voclosporin Alone (Day 1)	Voclosporin + Rifampin (Day 16)[b]
C_{max} (ng/mL)	90.0 ± 38.5 (24)	27.3 ± 9.07 (22)
t_{max} (h)	1.75 (24)	1.00 (22)
AUC_t (h×ng/mL)	306 ± 179 (24)	37.1 ± 15.3 (22)
AUC_∞ (h×ng/mL)	331 ± 189 (24)	40.5 ± 16.5 (20)
λ_z (h^{-1})	0.1547 ± 0.0450 (24)	0.9984 ± 0.3677 (20)
$t_{1/2}$ (h)	4.96 ± 1.81 (24)	0.82 ± 0.39 (20)

[a] Mean ± standard deviation (N) except t_{max} for which the median (N) is reported.

[b] The voclosporin data for two (2) subjects, #[redacted] and #[redacted], on Day 16 were too sparse for pharmacokinetic analysis.

＜資料番号 5.3.3.4-06：2 Study Synopsis Table 1＞

表 2.7.6.2.13-2　ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で経口投与（Day 1），及びリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与（Day 6～15）時に併用投与（Day 16）したときの，Day 1 及び 16 のボクロスポリンの薬物動態パラメータの統計学的比較

	Geometric Least Squares Mean Ratio (%)[a]			
Parameter	Estimate	90% Confidence Interval		
C_{max}	31.81	27.50	→	36.78
AUC_t	13.23	11.48	→	15.24
AUC_∞	13.11	11.40	→	15.08

[a] Based on analysis of natural log-transformed data.

＜資料番号 5.3.3.4-06：2 Study Synopsis Table 2＞

(3)　安全性

本治験で 23 件の有害事象が報告された。その内訳は，ボクロスポリンが単剤で投与（Day 1）された 24 例中 3 例（12.5%）に 3 件，リファンピシンが 1 日 1 回 10 日間投与（Day 6～15）された 24 例中 10 例（41.7%）に 15 件，リファンピシンの定常状態下でボクロスポリンが投与（Day 16）された 24 例中 4 例（16.7%）に 5 件であった。有害事象の発現件数は，ボクロスポリン単剤投与時とリファンピシンの定常状態下でのボクロスポリン投与時とで同程度であった。高度の有害事象又は重篤な有害事象は認められなかった。有害事象はすべて，軽度又は中等度であった。

本治験中に最も多く認められた有害事象は着色尿であり，リファンピシン 1 日 1 回 10 日間投与時に 8 例（33.3%）で認められた。リファンピシン及びその代謝物により，体液（尿，便，唾液，痰，汗，及び涙）が橙赤色に着色する可能性があることから，着色尿はリファンピシンの投与で想定されるものであった。そのほかの有害事象は，頭痛を除きすべて，試験全体で各 1 例の発現であった。有害事象と判断された臨床検査異常値は 3 例のみで認められ，その内訳は，尿蛋白，高比重リポ蛋白減少，及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。これらの有害事象はいずれも各 1 例の発現であった。有害事象はいずれも健康リスクの懸念はなく，有害事象により治験を中止した被験者は認められなかった。

臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び身体所見に関して，安全性の問題は認められなかった。

(4)　結論

本治験の目的は，リファンピシンの定常状態下でボクロスポリンを単回投与したときの，ボクロスポリンの薬物動態に対するリファンピシンの影響を評価することであった。

<u>薬物動態の結論</u>

ボクロスポリンを基質とする CYP3A4/5 の誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき，ボクロスポリンの曝露量が減少した。C_{max} は約 70%，AUC は約 90%，$t_{1/2}$ は 85%減少した。このことから，CYP3A4/5 誘導剤とボクロスポリンを併用投与したとき，ボクロスポリンの曝露量が減少することが想定される。

安全性の結論

本治験で得られた安全性の結果から，ボクロスポリン 0.4 mg/kg を単剤で単回投与したときと比べて，リファンピシンの定常状態下（1 日 1 回 10 日間投与後）でボクロスポリン 0.4 mg/kg を単回投与したとき，被験者の安全性に対するリスクの差はみられないことが示された。

2.7.6.2.14　シンバスタチンとの薬物相互作用試験（外国人：AUR-VCS-2021-02 試験，添付資料番号 5.3.3.4-07）【参考資料】

2.7.6.2.14.1 試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

シンバスタチンを単回投与したときの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薬物動態に対するボクロスポリン反復経口投与の潜在的な影響を評価する。

副次目的

- ボクロスポリン血中濃度を評価する。
- ボクロスポリン単剤投与及びシンバスタチンを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

単施設，非盲検

対象：

健康成人

主な選択基準：

18～55 歳で，BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 未満の健康成人男女

主な除外基準：

治験薬投与開始前 28 日以内に肝薬物代謝を誘導又は阻害する薬物を使用している者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 7.9 mg

必須併用薬

シンバスタチン錠 20 mg

用量及び投与方法：

ボクロスポリン 23.7 mg（3 カプセル）を 1 日 2 回 7 日間（Day 2 の朝から Day 8 の夕まで）経口投与した。シンバスタチン 40 mg（2 錠）を Day 1 及び Day 8 の朝にそれぞれ単回経口投与した。

投与期間：

ボクロスポリン：7 日間

シンバスタチン：単回投与を 2 回

目標被験者数：

24 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数 24 例は，統計学的根拠よりもむしろ臨床的根拠に基づいて設定した。この被験者数は，薬物相互作用の可能性を評価するという本治験の目的を達成するのに十分であると考えられた。

評価項目：

薬物動態

主要評価項目：

シンバスタチン及びシンバスタチン酸の C_{max}，AUC_t，及び AUC_∞

副次的評価項目：

シンバスタチンの t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，及び V_z/F

シンバスタチン酸の t_{max}，$t_{1/2}$，及び AUC Ratio

ボクロスポリンの C_{max}，AUC_{12h}，t_{max}，C_{trough}，及び CL/F

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び身体所見

解析方法：

薬物動態パラメータは，個々の被験者のシンバスタチン，シンバスタチン酸，及びボクロスポリンの濃度 - 時間曲線からノンコンパートメント法により求めた。自然対数変換した血漿中シンバスタチン及びシンバスタチン酸濃度の AUC_∞，AUC_t，及び C_{max} は，計画した投与方法（シンバスタチン及びボクロスポリン併用投与，並びにシンバスタチン単剤投与）を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。このモデルから得られた最小二乗平均値を逆対数変換し，幾何最小二乗平均値，幾何最小二乗平均値の比，及びその 90%信頼区間を求めた。

治験依頼者：

Aurinia Pharmaceuticals Inc.

治験実施医療機関：

米国 1 施設

治験期間：

2021 年 12 月 29 日～2022 年 4 月 6 日

2.7.6.2.14.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

24 例が本治験に登録され，治験薬が投与され，治験を完了した。

治験薬（シンバスタチン又はボクロスポリン）が 1 回以上投与された被験者を安全性の解析対象とした。安全性の解析対象のうち，主要な薬物動態プロファイルを評価するのに十分な検体が得られた被験者を薬物動態の解析対象とした。全 24 例が安全性の解析対象及び薬物動態の解析対象に含まれた。

(2) 薬物動態

シンバスタチン単剤投与時，並びにシンバスタチン及びボクロスポリン併用投与時の血漿中シンバスタチン濃度推移を図 2.7.6.2.14-1 に，血漿中シンバスタチン酸濃度推移を図 2.7.6.2.14-2 に示した。

登録された全 24 例から，Day 1 及び Day 8 の薬物動態解析用検体が得られた。

シンバスタチン（40 mg）及びボクロスポリン（23.7 mg 1 日 2 回）併用投与時のシンバスタチンの C_{max} 及び AUC_{∞}の平均値（標準偏差）はそれぞれ 19.0（12.0）ng/mL 及び 54.4（30.3）ng· h/mL，シンバスタチン単剤投与時ではそれぞれ 11.8（7.45）ng/mL 及び 59.4（37.5）ng· h/mL であり，シンバスタチン単剤投与時と比べてシンバスタチン及びボクロスポリン併用投与時の C_{max} は 1.60 倍（90%信頼区間：1.38，1.84）に増加したが，AUC_{∞}は同程度［投与方法間の比は 0.937（90%信頼区間：0.823，1.07）］であった（資料番号 5.3.3.4-07，Table 5 及び Table 6 参照）。

代謝物であるシンバスタチン酸の曝露量では，シンバスタチン（40 mg）及びボクロスポリン（23.7 mg 1 日 2 回）併用投与時のシンバスタチン酸の C_{max} 及び AUC_{∞}の平均値（標準偏差）はそれぞれ 6.55（5.77）ng/mL 及び 44.2（31.1）ng· h/mL，シンバスタチン単剤投与時ではそれぞれ 1.84（1.02）ng/mL 及び 23.1（11.5）ng· h/mL であり，シンバスタチン単剤投与時と比べてシンバスタチン及びボクロスポリン併用投与時の C_{max} は 3.10 倍（90%信頼区間：2.58，3.73），AUC_{∞}は 1.84 倍（90%信頼区間：1.53，2.20）に増加した（資料番号 5.3.3.4-07，Table 7 及び Table 8 参照）。

全血中ボクロスポリンの投与前濃度の評価から，Day 8 のシンバスタチン及びシンバスタチン酸の薬物動態評価前にボクロスポリン濃度は定常状態に到達していたことが示された。ボクロスポリンの曝露量は，過去の試験から想定されるものであった。

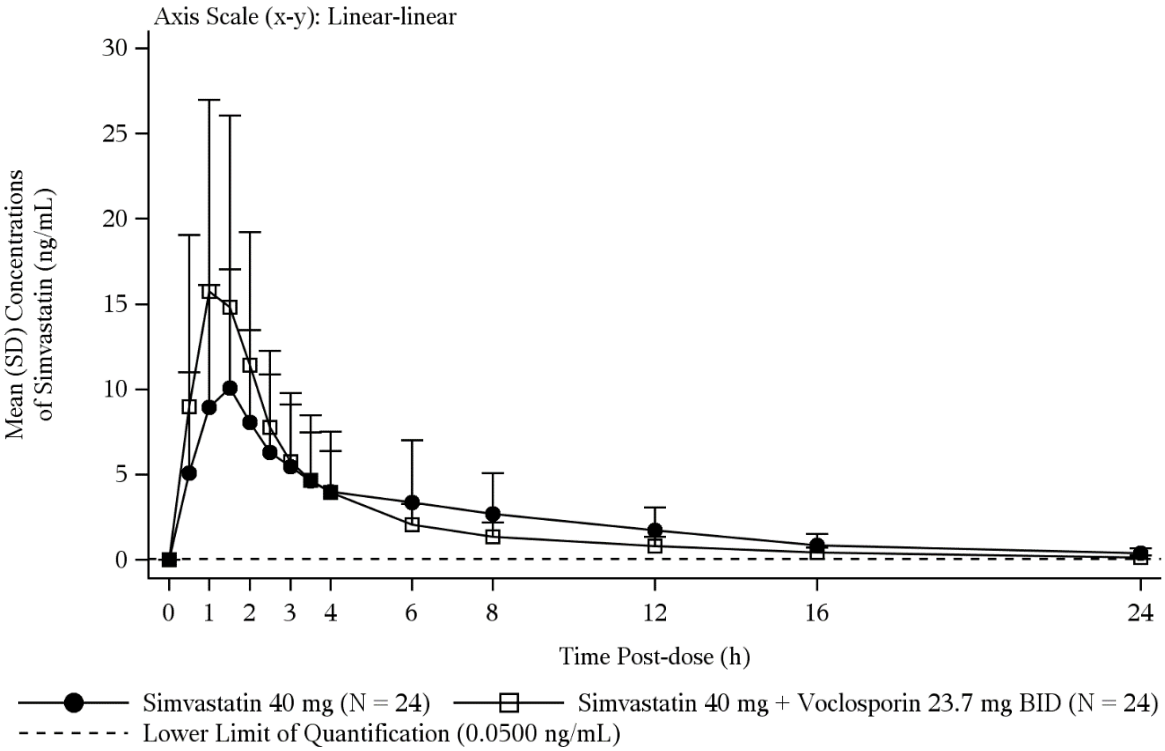


図 2.7.6.2.14-1　シンバスタチン単剤投与時，並びにシンバスタチン及びボクロスポリン併用投与時の血漿中シンバスタチン濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

BID = twice daily
＜資料番号 5.3.3.4-07：Figure 2＞

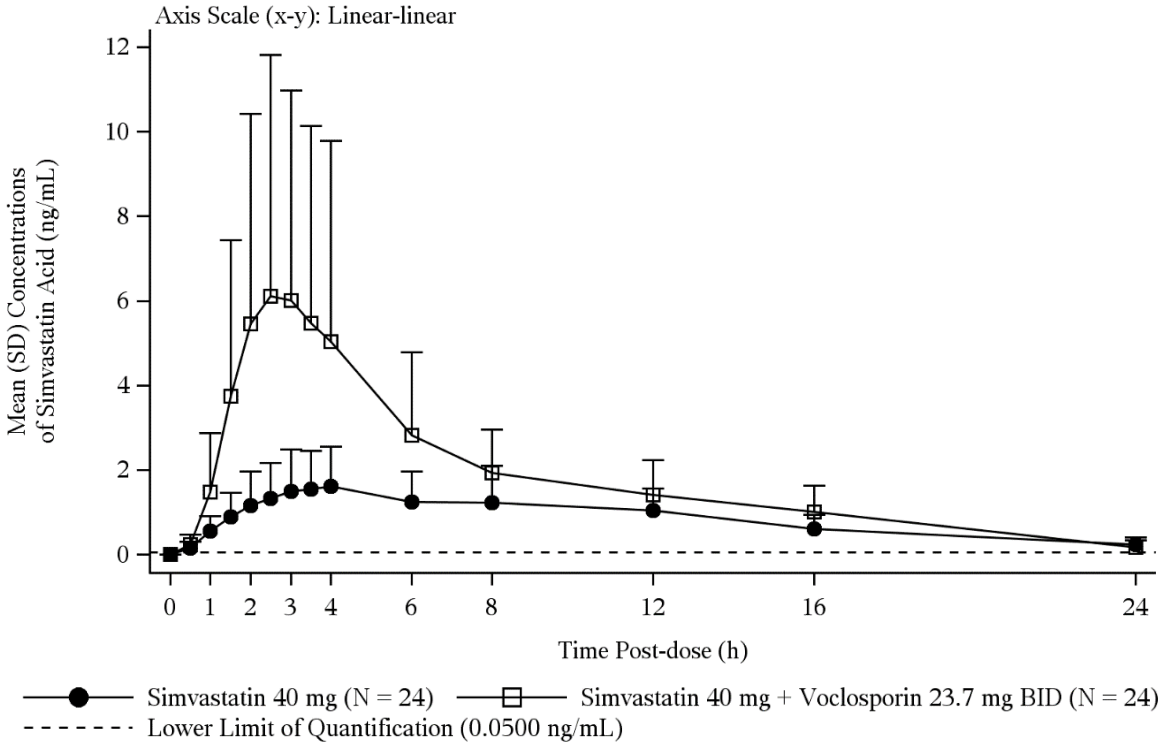


図 2.7.6.2.14-2　シンバスタチン単剤投与時，並びにシンバスタチン及びボクロスポリン併用投与時の血漿中シンバスタチン酸濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

BID = twice daily
＜資料番号 5.3.3.4-07：Figure 3＞

(3)　安全性

本治験中に，4 例で 4 件の有害事象が報告された（頭痛 2 件，腹痛及び錯乱状態各 1 件）。有害事象はすべて軽度であり，治療せずに回復した。臨床検査，バイタルサイン，心電図，又は身体所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(4)　結論

シンバスタチン（40 mg）をボクロスポリン（23.7 mg 1 日 2 回）と併用投与したとき，シンバスタチン単剤投与時と比べて，シンバスタチンの C_{max} は 1.60 倍に増加したが，AUC_{∞}は同程度（投与方法間の比は 0.94）であった。代謝物であるシンバスタチン酸の曝露量では，シンバスタチン単剤投与時と比べて，シンバスタチン及びボクロスポリン併用投与時の C_{max} は 3.10 倍，AUC_{∞}は 1.84 倍に増加した。これらの結果から，ボクロスポリンは OATP1B1 の阻害剤であると考えられる。

本治験で，シンバスタチン及びボクロスポリンの併用投与は安全であり，忍容性は良好であった。

2.7.6.3　臨床薬力学試験

2.7.6.3.1　単回投与時の QTc 試験（外国人：ISA03-11 試験，添付資料番号 5.3.4.1-01）【参考資料】

2.7.6.3.1.1　試験方法の概略

試験の目的：

主要目的

ボクロスポリンを単回投与したとき，QTc をプラセボ投与時と比較して 10 msec 超延長させる作用がないことを確認する。

副次目的

- ボクロスポリン 0.5 mg/kg，1.5 mg/kg，3.0 mg/kg，及び 4.5 mg/kg を単回経口投与したときの QTc に対する作用を，t_{max} 時点の QTc のベースラインからの変化量を指標として，プラセボ投与時と比較して特性を明らかにする。
- モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの QTc に対する作用を，プラセボ投与時と比較して特性を明らかにする。
- モキシフロキサシン 400 mg，並びにボクロスポリン 0.5 mg/kg，1.5 mg/kg，3.0 mg/kg，及び 4.5 mg/kg を単回経口投与したときの QT 及び心拍数に対する作用を，プラセボ投与時と比較して特性を明らかにする。
- ボクロスポリン及びモキシフロキサシンの曝露とプラセボの心電図パラメータ（QTc，QT，及び心拍数）の関連性を探索する。
- ボクロスポリン及びその主要代謝物の薬物動態を検討する。
- ボクロスポリンによるカルシニューリン阻害を評価する。
- 尿中及び血清中の電解質（Ca^{2+}，Mg^{2+}，及び K^{+}）に対するボクロスポリン誘発性の変化を評価する。

試験デザイン：

単施設，無作為化，二重盲検，モキシフロキサシン及びプラセボ対照，並行群間

対象：

外国人の健康成人

主な選択基準：

BMI が 18～30 kg/m^2 である 18～45 歳の健康な男女

主な除外基準：

治験責任医師が臨床的に意味があると判断した心電図異常の既往を有する又は合併している者。以下を含む。

- スクリーニング時の QTcB が 430 msec 超の男性又は 450 msec 超の女性
- PR が 240 msec 超又は 110 msec 以下
- 第 2 度又は第 3 度の房室ブロック

- 異常 Q 波（Q 波の幅が 40 msec 超又は深さが 0.4～0.5 mV 超）
- 早期心室興奮
- スクリーニング時の QTcB の変動が 30 msec 超
- 心電図で確認された完全左脚ブロック，完全右脚ブロック，又は不完全右脚ブロック

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン経口液剤 50 mg/mL

対照薬

- プラセボ経口液剤
- モキシフロキサシン錠 400 mg

用量及び投与方法：

治験薬の投与計画を表 2.7.6.3.1-1 に示した。

コホート A では，モキシフロキサシン 400 mg を非盲検で，Day 1 の朝，グラス 1 杯の水とともに空腹時に経口投与した。コホート B，C，及び D では，プラセボ又はボクロスポリンを二重盲検で，Day 1 の朝，リンゴジュースで希釈して空腹時に経口投与した。最初の試験（コホート B，C，及び D）の結果が盲検解除されてボクロスポリンの QTc に対する作用（用量と QTc に対する作用の関連性）が明らかになった後に，さらに 2 つのコホート（コホート E 及び F）に投与した。コホート E 及び F では，ボクロスポリンを二重盲検で，Day 1 の朝，リンゴジュースで希釈して空腹時に経口投与した。希釈した治験薬の投与直後に約 30 mL のリンゴジュースを飲用した。

表 2.7.6.3.1-1　　治験薬の投与計画

Cohort	Drug Administration Day 1
Cohort A	moxifloxacin 400 mg
Cohort B	placebo
Cohort C	0.5 mg/kg voclosporin
Cohort D	4.5 mg/kg voclosporin
Cohort E	1.5 mg/kg voclosporin
Cohort F	3.0 mg/kg voclosporin

＜資料番号 5.3.4.1-01：2 Synopsis＞

投与期間：

単回投与

目標被験者数：

240 例

目標被験者数の設定根拠：

単回投与，並行群間デザインの本治験では，各コホートに 40 例の被験者を組入れることとした。この被験者数は，コホート間の真の差が 10 msec であるとき，両側 5.0%の有意水準でコホー

ト間の差を 88%の確率で検出できる例数であった。これは，反応の標準偏差が 5 msec であり，各評価時点で 3 回の心電図データを解析するという仮定に基づいている。

評価項目：

12 誘導心電図，有害事象，バイタルサイン，臨床検査

解析方法：

安全性パラメータは，記述統計量を算出した。正式な統計解析は計画しなかった。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

米国 1 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.3.1.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

240 例が登録され，無作為割付けされた。全例に治験薬が投与され，全例が投与中に 1 回以上の心電図データを有していた。全例が治験を完了した。

年齢，性別に関して，コホート間で概ね均衡が取れていた。スクリーニング時の 6 コホートの平均年齢は，22.2～26.6 歳であった。全体では，性別に関して，ほぼ均衡が取れていた（男性 55.0%，女性 45.0%）。すべてのコホートで，白人の割合が高かった（約 82.5%～95.0%）。

本治験は健康人を対象として実施したため，大部分の被験者において，既往症やベースライン時の身体所見に異常は認められなかった。

(2)　安全性

(a)　心電図

心電図の結果を表 2.7.6.3.1-2 に示した。

本治験では，プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン）を用いて心室再分極に対するわずかな作用（5～10 msec）を検出するために十分な被験者数を用いた。プラセボコホートでは QTcI の自然変動が完全には制御されず（ベースラインからの平均変化量が−11 msec），陽性対照コホートでのプラセボで補正した QTcI のベースラインからの平均変化量は+10 msec であり，通常 5～10 msec の範囲の上限であった。自然変動を除去して被験薬の真の作用を知るために，すべての投与コホートに対してプラセボ投与時の作用で補正することが重要である。

予想されるボクロスポリンの治療用量である 0.5 mg/kg では，プラセボ投与時と比較して，QTcI のベースラインからの変化量又は心伝導（PR 及び QRS）に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。

一方，ボクロスポリンの治療用量を超える 9 倍の用量（4.5 mg/kg）では，心室再分極及び心拍数に対する明らかな作用が認められた。プラセボで補正した心拍数のベースラインからの変化量は 8 bpm であった。QTcI のベースラインからの time averaged 平均変化量は+13 msec，最

大値は+20 msec であった。時間を一致させた方法を用いたときの結果は，同様であった。

ボクロスポリンの別の 2 つの用量（1.5 mg/kg，3.0 mg/kg）のコホートを用いて，用量と QTcI に対する作用の関連性を検討した結果，心室再分極に対するボクロスポリンの作用は線形性を示したことから，用量によってリスクを明確化できる。乾癬に対して予想される最大治療用量（0.5 mg/kg）での QTcI の結果，プラセボで補正した QTcI のベースラインからの平均変化量は 5 msec 未満（+2 msec）であった。1.5 mg/kg の用量（移植に対して予想される最大治療用量である 1.0 mg/kg の 1.5 倍の用量）では，プラセボで補正した QTcI のベースラインからの平均変化量はわずか+6 msec であった。

時間を一致させたデータの結果から，治療用量を超える用量では，用量と QTcI に対する作用の関連性はボクロスポリンの単回投与 1.5 時間後から認められ，6 時間後に作用は最大となり，10～12 時間後には 10 msec 未満（プラセボで補正）となることが示唆された。プラセボで補正した作用の最大値は，0.5 mg/kg の用量（予想される治療用量）では常に 5 msec 未満，1.5 mg/kg の用量（移植に対して予想される最大治療用量である 1.0 mg/kg の 1.5 倍の用量）では+15 msec であった。

表 2.7.6.3.1-2　　心電図の結果

Treatment Group	Moxifloxacin 400 mg (n = 40)	Placebo (n = 40)	0.5 mg/kg Voclosporin (n = 40)	1.5 mg/kg Voclosporin (n = 40)	3.0 mg/kg Voclosporin (n = 40)	4.5 mg/kg Voclosporin (n = 40)
Change in Heart Rate from Baseline (bpm)	6	3	6	6	9	11
Heart Rate Bradycardia Outliers N, (%)	0	0	0	0	0	0
Heart Rate Tachycardia Outliers N, (%)	8 (20%)	2 (5%)	4 (10%)	2 (5%)	11 (28%)	15 (38%)
Mean PR (msec)	-5	-4	-3	-2	-2	-4
PR Outliers N, (%)	0	0	0	0	0	0
Mean QRS (msec)	0	0	-1	-1	-1	0
QRS Outliers N, (%)	0	0	0	0	0	0
Mean QT (msec)	-12	-16	-18	-14	-14	-15
QT new > 500 msec N, (%)	0	0	0	0	0	0
Mean QTcB (msec)	5	-7	-2	3	10	15
QTcB new > 500 msec N, (%)	0	0	0	0	0	0
QTcB 30-60 msec N, (%)	13 (33%)	1 (3%)	4 (10%)	10 (25%)	22 (55%)	27 (68%)
QTcB > 60 msec N, (%)	0	0	0	0	1 (3%)	7 (18%)
Mean QTcF (msec)	-1	-10	-8	-3	1	5

Treatment Group	Moxifloxacin 400 mg (n = 40)	Placebo (n = 40)	0.5 mg/kg Voclosporin (n = 40)	1.5 mg/kg Voclosporin (n = 40)	3.0 mg/kg Voclosporin (n = 40)	4.5 mg/kg Voclosporin (n = 40)
QTcF new > 500 msec N, (%)	0	0	0	0	0	0
QTcF 30-60 msec N, (%)	2 (5%)	0	0	1 (3%)	5 (13%)	16 (40%)
QTcF > 60 msec N, (%)	0	0	0	0	0	0
Mean QTcI (msec)	-1	-11	-9	-5	-2	2
QTcI new > 500 msec N, (%)	0	0	0	0	0	0
QTcI 30-60 msec N, (%)	3 (8%)	0	0	0	3 (8%)	12 (30%)
QTcI > 60 msec N, (%)	0	0	0	0	0	0
QTcI maximum change	15	4	4	10	17	24
New abnormal U waves N, (%)	0	0	0	0	0	0
New ST segment changes N, (%)	2 (5%)	2 (5%)	1 (3%)	0	1 (3%)	2 (5%)
New T wave changes N, (%)	6 (15%)	3 (8%)	7 (18%)	4 (10%)	3 (8%)	1 (3%)
New RBBB, LBBB, MI N, (%)	0	1 (3%)	0	0	0	0

bpm = beats per minute; LBBB = left bundle branch block, MI = myocardial infarction; msec = milliseconds; QTcB = QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula; QTcI = Individually corrected QT interval; RBBB = right bundle branch block; "new" means not present at baseline, i.e. at any evaluation pre dose, and only seen post baseline.

＜資料番号 5.3.4.1-01：2 Synopsis＞

(b) 有害事象

コホート A（モキシフロキサシン）では 40 例中 8 例（20%），コホート B（プラセボ）では 40 例中 5 例（12.5%），コホート C（ボクロスポリン 0.5 mg/kg）では 40 例中 10 例（25%），コホート D（ボクロスポリン 4.5 mg/kg）では 40 例中 23 例（57.5%），コホート E（ボクロスポリン 1.5 mg/kg）では 40 例中 10 例（25%），コホート F（ボクロスポリン 3.0 mg/kg）では 40 例中 17 例（42.5%）に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象の発現件数は，コホート A で 17 件，コホート B で 8 件，コホート C で 14 件，コホート D で 55 件，コホート E で 17 件，コホート F で 31 件であった。この 142 件の有害事象のうち，治験薬との因果関係が possibly related と判断された事象は 81 件（57.0%），probably related と判断された事象は 33 件（23.2%）であった。その他の 28 件（19.7%）の有害事象は，治験薬との因果関係が remotely related 又は unrelated と判断された。

各コホートで最も発現割合の高かった有害事象は，コホート A では浮動性めまい［40 例中 5 例（12.5%）］，コホート B では浮動性めまい及び悪心［40 例中各 2 例（各 5%）］，コホート C では悪心［40 例中 3 例（7.5%）］，コホート D では熱感［40 例中 7 例（17.5%）］，コホート E では咽喉刺激感［40 例中 5 例（12.5%）］，コホート F では熱感［40 例中 8 例（20%）］であった。

(c) バイタルサイン，臨床検査，身体所見

いずれのコホートも，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

(3) 結論

- 本治験でボクロスポリンの心電図安全性パラメータに対する作用を評価した結果，乾癬に対して予想されるボクロスポリンの治療用量（0.5 mg/kg）において，心電図の変化のシグナルは認められなかった。移植に対して予想されるボクロスポリンの最大治療用量である 1.0 mg/kg の 1.5 倍の用量において，QTcI に有意の境界となる+6 msec の変化が認められたが，いずれにも外れ値は認められなかった。一方，乾癬に対して予想されるボクロスポリンの治療用量の 9 倍の用量において，心伝導又は波形に関する変化は認められなかったが，伝統的な time averaged analysis method を用いた結果では約 13～20 msec の明らかな QTc 延長が認められたことから，高リスク患者に対するボクロスポリンの投与時には注意又は投与を避けることが必要であることが示唆された。
- 本治験では，死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 器官分類（Body System）別では胃腸障害の発現が最も多く，コホート D（ボクロスポリン 4.5 mg/kg）での発現割合がほかのコホートと比べて高かった。胃腸障害のうち，全体で多く発現した有害事象は，悪心，咽喉刺激感，及び消化不良であった。
- 本治験で最も多く発現した有害事象は熱感であり，コホート F（ボクロスポリン 3.0 mg/kg）での発現割合（20%）が最も高かった。
- 本治験で 2 番目に多く発現した有害事象は悪心であり，コホート D（ボクロスポリン 4.5 mg/kg）での発現割合（12.5%）が最も高かった。
- 臨床検査，バイタルサイン，及び身体所見の結果，臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.3.2　反復投与時の QTc 試験（外国人：ISA05-03 試験，添付資料番号 5.3.4.1-02）【参考資料】

2.7.6.3.2.1　試験方法の概略

試験の目的：

- ボクロスポリンに QTc をプラセボ投与時と比較して 5 msec 超延長させる作用がないことを確認する。
- ボクロスポリン 0.3 mg/kg，0.5 mg/kg，及び 1.5 mg/kg を 1 日 2 回反復投与したときの QTc に対する作用を，t_{max} 時点の QTc のベースラインからの変化量を指標として，プラセボ投与時と比較して特性を明らかにする。
- モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの QTc に対する作用を，プラセボ投与時と比較して特性を明らかにする。
- モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与，並びにボクロスポリン 0.3 mg/kg，0.5 mg/kg，及び 1.5 mg/kg を 1 日 2 回反復投与したときの QT 及び心拍数に対する作用を，プラセボ投与時と比較して特性を明らかにする。
- ボクロスポリン及びモキシフロキサシンの曝露とプラセボの心電図パラメータ（QTc，QT，及び心拍数）との関連性を探索する。
- ボクロスポリン及びその主要代謝物の薬物動態，並びにボクロスポリン及びその主要代謝物の QT，QTc，及び心拍数に対する作用を検討する。
- 尿中及び血清中の電解質（Ca^{2+}，Mg^{2+}，及び K^{+}）に対するボクロスポリン誘発性の変化，並びにそれらの変化の QT に対する影響を評価する。
- ボクロスポリンを反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン：

単施設，無作為化，二重盲検，モキシフロキサシン及びプラセボ対照，4-way クロスオーバー

対象：

外国人の健康成人

主な選択基準：

18～45 歳の非喫煙者で，BMI が 18～30 kg/m^2，体重が 55 kg 超 100 kg 未満の健康人

主な除外基準：

治験責任医師が臨床的に意味があると判断した心電図異常の既往を有する又は合併している者。以下を含む。

- スクリーニング時の QTcB が 430 msec 超の男性又は 450 msec 超の女性
- PR が 200 msec 超又は 110 msec 以下
- 第 2 度又は第 3 度の房室ブロック
- 異常 Q 波（Q 波の幅が 40 msec 超又は深さが 0.4～0.5 mV 超）
- 早期心室興奮

- スクリーニング時の QTcB の変動が 30 msec 超
- QRS が 110 msec 超

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリンソフトゲルカプセル 10 mg

対照薬

- プラセボカプセル
- モキシフロキサシン錠 400 mg

用量及び投与方法：

被験者を 4 つの投与順序のうちの 1 つに無作為割付けした。第 1～4 期は，ボクロスポリン又はプラセボを，Day 1～6 に 1 日 2 回（朝，夕），Day 7 に 1 回（朝）投与した。朝の投与は，空腹時投与とした。投与 A ではプラセボ，投与 B，C，及び D ではそれぞれボクロスポリン 0.3 mg/kg，0.5 mg/kg，及び 1.5 mg/kg を投与した。被験者は 20 例ずつの 3 グループで順に投与を開始し，各被験者での投与 A～D の投与順は randomization scheme に従って決められた。第 5 期は，モキシフロキサシン 400 mg を Day 1 の朝，空腹時に単回投与した（投与 E）。各期の間の休薬期間は 10 日間以上とした。

投与期間：

- 第 1～4 期（ボクロスポリン又はプラセボ）：各期 7 日間
- 第 5 期（モキシフロキサシン）：単回投与

目標被験者数：

60 例

目標被験者数の設定根拠：

投与間の真の差が 5 msec であるとき，35 例の被験者数は，片側 5.0%の有意水準で投与間の差を 90%の確率で検出できる例数であった。これは，QTcF の被験者内標準偏差が 15.5 msec であり，各評価時点で 3 回の心電図データを解析し，最高用量で 1 回比較するという仮定に基づいている。被験者の脱落を考慮し，目標被験者数は 40 例とした。その後，第 1 グループの 20 例が第 1 期の終了後（第 2 期の開始前）に治験を中止したことから，安全性の統計解析に必要な 35 例の被験者数を確保するため，20 例を補完し，目標被験者数を 60 例に変更した。

評価項目：

安全性

有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見，臨床検査

本試験の薬物動態の評価は薬物動態薬力学レポートにて，心電図の評価は Thorough QT Study ECG Analysis にて報告した。

解析方法：

安全性

バイタルサイン（仰臥位心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧，並びに口腔内体温を含む），及び心電図パラメータ（心拍数，PR，QRS，QT，及び QTc）は，すべての評価日及び評価時点で

記述統計量（連続変数には被験者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値，カテゴリカル変数には頻度）を用いて投与別に要約した。カテゴリカルデータでは，各評価時点のベースラインからの変化を要約するため，シフトテーブルも示した。すべての評価において，再測定のデータは用いず，初回の測定データを用いた。

血液生化学検査，血液学検査，尿検査，及び 24 時間畜尿検査の連続変数は，一覧表で示し，投与別に要約した。基準値範囲外の値を一覧表で示し，高値又は低値のフラグを付けた。ベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。ベースライン値は，各期の Day −1 及び Day 1 の投与前の測定値と定義した。臨床的に意味のある臨床検査値異常を要約し，一覧表で示した。

有害事象は，有害事象を発現した被験者数及び割合で要約した。さらに，重篤度別，重症度別，治験薬との因果関係別，処置別，転帰別，及び全体での，有害事象を発現した被験者数を示した。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 1 施設

治験期間：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.3.2.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

60 例が本治験に登録され，無作為割付けされ，治験薬が投与された。40 例が第 1 期まで，38 例が第 2 期まで，37 例が第 3 期まで，33 例が第 4 期まで完了した。第 1 グループの 20 例は，第 1 期に同グループ内の 1 例で発現した重篤な有害事象（肺結核）が他の被験者を危険にさらす懸念があったため，第 2 期の開始前に治験を中止した。

各期を完了したすべての被験者を当該期の薬力学薬物動態解析対象とした。投与 A（プラセボ）は 38 例，投与 B（ボクロスポリン 0.3 mg/kg）は 37 例，投与 C（ボクロスポリン 0.5 mg/kg）は 36 例，投与 D（ボクロスポリン 1.5 mg/kg）は 37 例が薬力学薬物動態解析対象であった。さらに，このうち 30 例を副次的薬力学薬物動態解析対象とした。治験薬が 1 回以上投与された 60 例すべてを安全性解析対象とした。

(2)　安全性

本治験では，以下の重篤な有害事象が発現した（表 2.7.6.3.2-1）。

- 活動性結核感染（重篤な有害事象）が 1 例に認められた。これはおそらく既往症であると考えられたが，当該感染症が増悪又は再活性化したのは治験薬によるものである可能性は否定できない。
- 治験中の HIV 陽性が 1 例に認められた。当該有害事象は，治験薬との因果関係はないと判断された。

本治験では，以下の重要な有害事象が発現した。

- 両側の側頭部及び頚部に非そう痒性の大きな紅斑丘疹が 1 例に認められた。当該有害事象は，投与 D（ボクロスポリン 1.5 mg/kg）のときに小さい斑点として発現したが，投与 A（プラセボ）の投与後に悪化した。したがって，当該有害事象は，入院中に被験者が使用していた頭髪用製品による可能性があると判断された。
- 潜在性結核感染の有害事象が 8 例に認められた。しかし，これらは，結核感染が 1 例に認められたために実施したツベルクリン検査結果が陽性になったことによるものであり，治験薬との因果関係はないと判断された。
- 尿路感染が 1 例に認められた。亜硝酸塩，白血球，及び細菌の一過性の異常がほかの複数の投与期に認められたが，診断された時期は投与 A（プラセボ）の期間であった。当該有害事象は，治療のために抗菌薬が投与されたという理由でのみ重要な有害事象と判断された。
- 尿道淋菌感染症が 1 例に認められた。当該被験者には，HIV 陽性も認められた。尿道淋菌感染症は，治験薬との因果関係はないと判断された。
- 数日間継続したクレアチンホスホキナーゼ増加が投与 A（プラセボ）で 1 例に認められた。

大部分の有害事象は，軽度であり，治験中に回復した。ボクロスポリン投与時に 2 例以上に発現し，プラセボ投与時と比べていずれかのボクロスポリン投与時に多く発現した，因果関係が否定できない有害事象は，動悸，眼痛，眼充血，光視症，上腹部痛，下痢，歯肉痛，口の感覚鈍麻，口唇乾燥，悪心，胃不快感，胸痛，熱感，インフルエンザ様疾患，発熱，膿疱性皮疹，血中コレステロール増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中ブドウ糖増加，血中マグネシウム減少，血中カリウム増加，血圧上昇，血中トリグリセリド増加，心拍数減少，心拍数増加，尿中蛋白陽性，関節痛，背部痛，筋痙縮，筋骨格痛，四肢痛，浮動性めまい，頭痛，感覚減退，口の錯感覚，鼻閉，咽喉頭疼痛，鼻漏，ざ瘡，ざ瘡様皮膚炎，紅斑，皮膚病変，結核予防，及びほてりであった。

身体所見では，結核感染の憎悪の可能性を除き，スクリーニング時からの変化は，軽微なもの又は治験薬との因果関係がないものであった。

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，及び尿中蛋白陽性の有害事象の発現割合がプラセボ投与時と比べてボクロスポリン（主に高用量）投与時に高かったが，バイタルサイン，臨床検査，及び心電図の各評価時点での平均値及びベースラインからの平均変化量には投与間に差は認められなかった。QT（QTc，QTcB，及び QTcF を含む）が 480 msec 超，又はベースラインからの変化量が 30 msec 超を示した被験者はいなかった。

(3) 結論

ボクロスポリン最高用量（1.5 mg/kg）投与時に有害事象の発現件数が他の投与時と比べて多かったが，ボクロスポリンの忍容性は良好であった。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，及び尿中蛋白陽性の有害事象の発現割合がプラセボ投与時と比べてボクロスポリン（主に高用量）投与時に高かったが，バイタルサイン，臨床検査，及び心電図の各評価時点での平均値及びベースラインからの平均変化量には投与間に差は認められなか

った。

2.7.6.3.2.3　付録

表 2.7.6.3.2-1　　重篤な有害事象の一覧

Subj. No.	Trtmt. Group	Period	Adverse Event Description	Preferred Term	System Organ Class	Date of Onset	Time of Onset	Severity at Onset	Relationship to Study Drug	Resolution	Date of Resolution	Time of Resolution	Serious/ Significant
[redacted]	B*	1*	Tuberculosis infection	肺結核	感染症および寄生虫症	Unknown	Unknown	Mild	Remote	Unresolved (medication)	Unknown	Unknown	Serious
[redacted]	D	3	H.I.V positive	急性ＨＩＶ感染	感染症および寄生虫症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	16:28	Mild (Moderate)	Unrelated	Unresolved	Unknown	Unknown	Serious

MedDRA Version 8.0

MedDRA：医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集

* :Although these adverse events occurred prior to the first drug administration, they had worsened after Period 1 drug administration or they were judged to be remotely related to the study medication. As a consequence, they were classified as treatment-emergent adverse events.

B = Voclosporin 0.3 mg/kg

D = Voclosporin 1.5 mg/kg

＜資料番号 5.3.4.1-02：16.2.7.1 Treatment-emergent Adverse Events＞

2.7.6.4　有効性及び安全性試験

2.7.6.4.1　ループス腎炎患者を対象とした用量検討試験（外国人：AUR-VCS-2012-01 試験，AURA-LV，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

2.7.6.4.1.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- 活動性 LN 患者を対象に，ボクロスポリン 2 用量の有効性を 24 週間投与後の完全寛解の達成において，プラセボと比較評価する

副次目的：

- 活動性 LN 患者を対象に，48 週間にわたるボクロスポリン 2 用量の安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する
- 活動性 LN 患者を対象に，48 週間にわたるボクロスポリン 2 用量の有効性をプラセボと比較評価する

試験デザイン：

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，48 週間，多施設，国際共同，3 群間比較試験

最初のスクリーニング期間（14 日間まで）の後，適格な被験者を 2:2:1:1 に無作為割付けし，ボクロスポリン低用量［23.7 mg（7.9 mg × 3 カプセル）］，高用量［39.5 mg（7.9 × 5 カプセル）］又はそれらに対応するプラセボ（低用量又は高用量に対応するプラセボ）を 48 週間 BID 投与した。試験デザインを図 2.7.6.4.1-1 に示した。

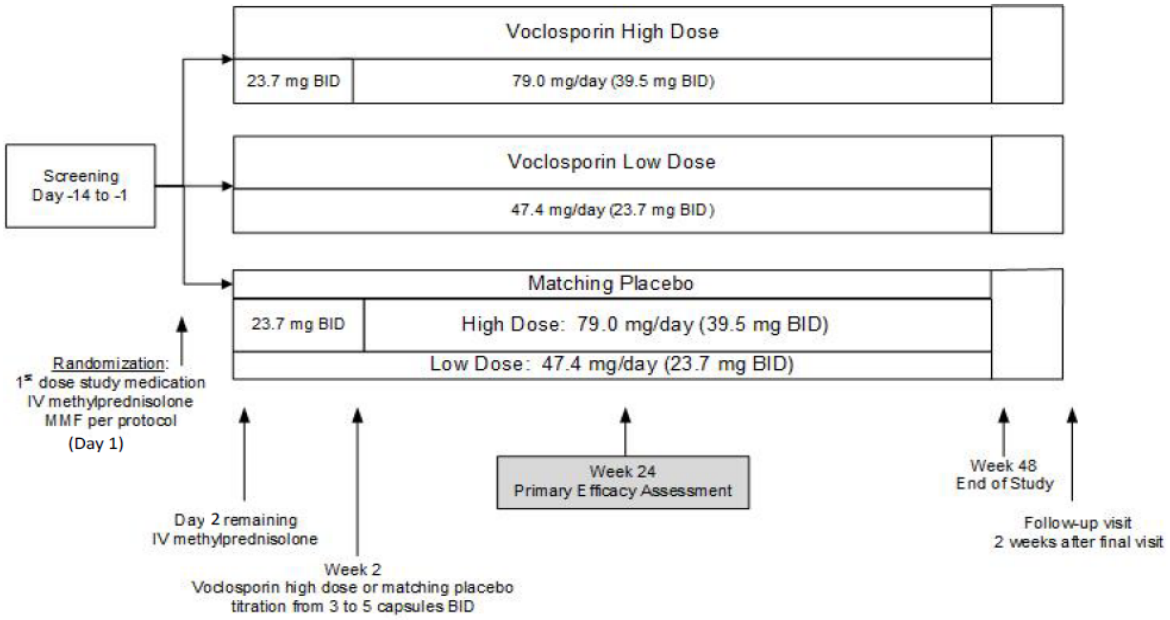


図 2.7.6.4.1-1　　試験デザイン

Notes: It should be noted that in the study protocol, the day of randomization (which was also the first day of study drug) was referred to as Day 0; however, Day 1 is used throughout the clinical study report and all data presentations, including the tables, figures, and listings in Sections 14 and 16, with the exception of clinical laboratory parameters and vital signs where data was collected at every visit and windowed according to the SAP.

BID=Twice daily; IV=Intravenous; MMF=Mycophenolate mofetil; SAP=Statistical analysis plan.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 1＞

対象：

活動性 LN

選択基準：

1) 治験固有の手順が実施される前に，（本人又は法的な代諾者の）インフォームド・コンセントが得られた患者。
2) スクリーニング時点で，18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性患者。
3) 米国リウマチ学会の診断基準（1997 年）により SLE と診断された患者。
4) スクリーニング（Visit 1）前 6 ヵ月以内の腎生検結果で，LN の組織学的診断（ISN/RPS 2003 classification of LN）による LN のクラスが，Class III，IV-S 又は IV-G，（A）又は（A/C）又は Class V（単独又は Class III 又は IV との複合）の患者。
   患者が最近腎生検を受けていなかった場合，同意が得られ，無作為化の前に結果が得られれば，本治験への適格性を評価するために腎生検を実施可とした。
5) スクリーニング時点で，以下に定義する活動性腎炎のエビデンスを有する患者。

- Class III, Class IV-S 又は Class IV-G：
  24 時間蓄尿で評価したときの尿タンパク ≥1,500 mg/24 時間が確認され，又は，FMV（2 検体）で評価された UPCR ≥ 1.5 mg/mg で定義された患者
- Class V（単独又は Class III 又は IV の複合）
  24 時間蓄尿で評価したときの尿タンパク ≥2,000 mg/24 時間が確認され，又は，FMV（2

検体）で評価された UPCR ≥ 2 mg/mg で定義された患者

6) 高用量コルチコステロイド及び免疫抑制療法を必要としていると治験責任医師等が判断する患者。

除外基準：

1) 文書によるインフォームド・コンセントの提出及び/又は治験手順を遵守することができない患者又はその意思のない患者。
2) CKD-EPI 式で算出されたスクリーニング（Visit 1）の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下の患者。
3) 治験実施計画書で禁止療法及び併用薬に記載されている薬剤のいずれかを服用中であるか又は服用する必要性があることが判明した患者。
4) スクリーニング時の血清カリウム ＞5.5 mmol/L が無作為化前に確認された患者。
5) 現時点で腎透析（血液透析又は腹膜透析）を必要としている又は治験期間中に透析が必要となることが予測される患者。
6) 腎移植歴を有する患者又は治験薬投与期間内に移植予定のある患者。
7) 長期間の免疫抑制療法（コルチコステロイドに加えて）を必要としないと治験責任医師等が判断する患者。
8) MMF，ミコフェノール酸，シクロスポリン，コルチコステロイド又はこれらの製剤のいずれかの成分に対する過敏症又は投与禁忌を有する患者。
9) 以下の現病歴又は既往歴を有する患者：

- スクリーニング前 6 ヵ月以内の膵炎又は消化管出血
- スクリーニング前 3 ヵ月以内の活動性の治癒していない消化性潰瘍。潰瘍が治癒し，被験者が適切な治療を受けていた場合，患者は無作為化され得る。
- 先天性又は後天性免疫不全
- 治験責任医師等の判断によるスクリーニング前 2 年以内の臨床的に重要な薬物又はアルコール乱用
- スクリーニングの 5 年以内の悪性腫瘍。ただし，完全切除術によって治療された基底細胞癌及び扁平上皮癌は除く。子宮頸部上皮内腫瘍 1 に相当する子宮頸部異形成患者であるが，円錐切除術又はループ式電気外科切除術を既に受けており，再度のパパニコロウ検査結果が正常であった患者は許容する。
- リンパ増殖性疾患又は過去の全身リンパ節照射
- スクリーニングの 3 ヵ月以内の重度のウイルス感染（サイトメガロウイルス，B 型肝炎ウイルス，C 型肝炎ウイルスなど）又は既知の HIV 感染（重度のウイルス感染とは，抗ウイルス療法を必要とする活動性疾患と定義する）
- 活動性 TB 又はイソニアジドによる予防投与を受けていない場合は，TB の既往/陳旧性 TB の痕跡

10) 以下の他の既知の臨床的に重要な活動性の内科的疾患を有する患者：

- うっ血性心不全，不整脈の既往又は先天性 QT 延長症候群を含む重度の心血管疾患。スク

リーニング時点で，QRS 間隔は正常（< 110 msec）であるが，QTcF が 480 msec を超える患者は除外する。

- スクリーニング時に又は無作為化前に肝機能障害（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ又はビリルビンが基準値上限の 2.5 倍を超える）が認められている。
- 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
- 活動性 SLE と関連のない（治験責任医師等の判断に基づく），白血球数 ＜2,500/mm^3，好中球絶対数 ＜$1.3 \times 10^3/\mu L$，血小板減少症（血小板数 ＜50,000/mm^3）を伴う骨髄不全
- 活動性出血性疾患
- 抗生物質の静脈内投与を必要とする感染症を現在発症している。

11) 何らかの重複する自己免疫疾患があり，その疾患又はその疾患の治療が治験の評価やアウトカムに影響を及ぼす可能性があるもの（重大な肺高血圧症を伴う強皮症，追加の免疫抑制が示された疾患）。重複する疾患があっても，その疾患又はその疾患の治療が治験の評価やアウトカムに影響を及ぼすとは考えられないもの（シェーグレン症候群など）は除外しない。
12) スクリーニング前 6 ヵ月以内の他の重大な身体的又は精神的疾患又は重大な外傷。
13) 患者にリスク上昇をもたらす可能性がある又は治験の評価やアウトカムを妨げる可能性があると治験責任医師等が判断する，他の内科的疾患。
14) 妊娠している患者，授乳中の患者又は妊娠可能である場合は適切な避妊法を使用しない患者。治験期間中又は治験薬の最終投与後 1 ヵ月間，患者は適切な避妊法（治験実施計画書で定義されている）を用いることに同意する必要がある。

- 禁欲を選択しない場合には，2 種類の信頼できる避妊法を同時に使用することが求められた。子宮摘出術を除き，不妊歴があったとしても，投与期間中は治験薬の投与開始前及び治験薬の投与中止後 1 ヵ月間は，効果的な避妊を用いる必要がある。

15) スクリーニング（Visit 1）前 4 週間以内に他の臨床試験に参加していた及び/又はスクリーニング（Visit 1）前の 4 週間又はその薬剤の 5 半減期（いずれか長い方）以内に治験薬が投与された患者。

使用薬剤：

<u>被験薬</u>

ボクロスポリン 7.9 mg ソフトゲルカプセル

<u>対照薬</u>

プラセボソフトゲルカプセル

用量及び投与方法：

治験薬の用量は次のとおりであった。

被験薬：ボクロスポリン

- 低用量：ボクロスポリン 23.7 mg（7.9 mg × 3 カプセル）を 1 日 2 回投与
- 高用量：ボクロスポリン 39.5 mg（7.9 mg × 5 カプセル）を 1 日 2 回投与

対照薬：プラセボ

- 低用量：プラセボ（ボクロスポリン 23.7 mg に相当する 3 カプセル）を 1 日 2 回投与
- 高用量：プラセボ（ボクロスポリン 39.5 mg に相当する 5 カプセル）を 1 日 2 回投与

本治験は，ボクロスポリン低用量群，ボクロスポリン高用量群，プラセボ低用量群及びプラセボ高用量群の 4 つの投与群で構成された（図 2.7.6.4.1-1 参照）。

すべての被験者に，最初の 2 週間，ボクロスポリン低用量又はプラセボ低用量が 1 日 2 回投与された。ボクロスポリン低用量群又はプラセボ低用量群に割付けられた被験者には，継続して当該用量が投与された。ボクロスポリン高用量群又はプラセボ高用量群に割付けられた被験者には，Week 2 以降，高用量の治験薬がそれぞれ投与された。

Week 2 に用量変更が必要な場合（忍容性の理由で），ボクロスポリン又はプラセボの用量の増量は延期された。用量変更が可能となった場合，再増量を試みることを可とした。被験者の用量が 23.7 mg（3 カプセル），1 日 2 回投与を超えて増量できなかった場合，被験者は全治験期間，この用量（又は必要に応じて減量）を維持することとした。ボクロスポリン又はプラセボの投与は Week 48 まで継続された。

治験薬により胃腸又は他の障害が発現した場合，治験薬を減量するか中断するか及び/又は治験実施計画書に記載されている適切な措置を開始することとした。

すべての被験者には，初期治療としてメチルプレドニゾロン 0.5～1.0 g が静脈内投与され，その後，Week 16 までに，経口コルチコステロイドが目標用量の 2.5 mg/日へ漸減された。さらに，基礎治療として MMF が目標用量 2 g/日で投与された。

投与期間：

48 週間

目標被験者数：

258 例

目標被験者数の設定根拠：

本治験は，第 II 相試験であったので，多重比較のための調整は有意水準に対してなされなかった。両側有意水準 0.05 で，プラセボ群の反応率を 20%とし，ボクロスポリンのいずれかの群の寛解率が 41%（OR = 2.78）とすると，86 例/群の症例数は，有意差を検出するために 81%の検出力を供した。一方，中止の影響を検討すると，何らかの理由で中止した被験者は，主要解析では非寛解として集計されるため，中止による症例数の調整の必要はなかった。

また，86 例/群の被験者は，有害事象の発現割合を許容可能な精度レベルで推定するために，十分であると考えられた。発現割合 15%の有害事象の 95% CI は（8.3%，24.5%），発現割合 6%の有害事象の 95% CI は（1.9%，13.0%）であった。

評価項目：

<u>有効性</u>

主要評価項目：

主要評価項目は，Week 24 で，以下に定義された完全寛解を達成した被験者数とした。

- UPCR が 0.5 mg/mg 以下であるタンパク尿の減少が確認され，かつ，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満であることが確認されない又は eGFR のベースラインからの 20%以

上の減少が確認されない（及びレスキュー治療なし）場合を完全寛解とした。

副次的評価項目：

- Week 48 での完全寛解（UPCR 確認の必要なし）
- 24 時間蓄尿（FMV の代わりに）による Week 24 及び Week 48 での完全寛解
- Week 24（完全寛解かつプレドニゾン 5 mg 以下が 8 週間以上）及び Week 48［完全寛解（UPCR 確認の必要なし）かつプレドニゾン 5 mg 以下が 12 週間以上］での低用量ステロイド存在下の完全寛解
- 完全寛解までの時間
- 持続した完全寛解までの時間（Week 48 まで持続した完全寛解の最初の出現）
- 持続した早期の完全寛解（Week 24 又はそれ以前に出現し，Week 48 まで持続した完全寛解）までの時間（及び達成した被験者の割合）
- 完全寛解の期間（月単位で）
- Week 24 及び Week 48 での部分寛解（ベースラインからの UPCR の 50%の減少）
- 部分寛解までの時間
- 持続した部分寛解までの時間（Week 48 まで持続した部分寛解の最初の出現）
- 持続した早期の部分寛解（Week 24 又はそれ以前に出現し，Week 48 まで持続した部分寛解）までの時間（及び達成した被験者の割合）
- Week 24 及び Week 48 での UPCR のベースラインからの変化量
- 各時点の eGFR，血清アルブミン，尿タンパク及び血清クレアチニンのベースラインからの変化量
- 各時点の活動性尿沈渣（最小限 50 mL の尿サンプルの尿検査で，変形赤血球及び/又は赤血球円柱を伴う高倍率視野で赤血球が 10 を超える）を有する被験者の割合
- Week 24 及び Week 48 での SELENA-SLEDAI スコアのベースラインからの変化量
- Week 12，Week 24 及び Week 48 での免疫学的パラメータ（C3，C4 及び抗 dsDNA 抗体）及びバイオマーカー（カルジオリピン抗体）のスクリーニング時からの変化量

その他の評価項目：

<u>薬物動態</u>

PPK 解析のために，Day2，Week 4 及び Week 24 で採血した。詳細は，別途報告書に記す。

<u>安全性</u>

本治験では，TEAE を治験薬の初回投与後，治験の完了/中止後 14 日までに生じた又は重症度が増した有害事象と定義した。

安全性評価項目：

- TEAE 及び重篤な TEAE プロファイル（重症度による TEAE を含む），治験薬の用量変更に至った TEAE/重篤な TEAE，治験薬の投与中止に至った TEAE/重篤な TEAE，治験薬との因果関係による TEAE/重篤な TEAE 及び死亡に至った重篤な TEAE

- 各時点の臨床検査値［血液学的検査，血液生化学検査（eGFR を含む）及び尿検査］のベースラインからの変化量及び尿タンパクの 25%未満/25%以上の減少を含む異常値の発現

QTcF を含む ECG パラメータの解析結果は，別途，Cardiovascular (QTc) Safety Report に記した。

解析方法：

本治験での解析集団は以下のとおりであった。

- FAS：投与群に無作為化され，割付けられた治験薬を少なくとも 1 回投与され，ベースライン後の評価が少なくとも 1 回あるすべての被験者
- PPS：FAS のうち重大な治験実施計画書違反がないすべての適格被験者
- SS：無作為割付けされ，治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者
- mITT：FAS のうち，ボクロスポリン高用量群に無作為化されたが，高用量の投与が 14 日未満であった被験者をボクロスポリン低用量群で解析した。

FAS，PPS 及び SS の被験者は，割付けられた投与群に基づいて解析された。有効性及び安全性の主要解析集団は，それぞれ FAS 及び SS であった。有効性の主要解析は，mITT，PPS でも補足的に解析した。

主要評価項目（Week 24 で完全寛解を達成した被験者数）は，ロジスティック回帰を用いて解析され，結果は，すべての対比較（ボクロスポリンの 2 群の比較を含む）の OR（p 値及び関連する両側 95% CI）として表された。OR > 1 は，実薬とプラセボの比較で実薬が有効である（優れる）ことやボクロスポリンの高用量と低用量の比較で高用量のボクロスポリンが有効である（優れる）ことを示す。

主要解析では，ロジスティック回帰には，割付因子である腎生検分類［Class V のみ（単独及び複合）対その他］及びスクリーニング時点での MMF 使用の調整を含めた。感度分析として，層別化されていない未調整の解析も含めた。

スクリーニング時点での性別，腎生検分類（Class V，その他）及び MMF 使用の有無，人種（白人，アジア - インド亜大陸，その他のアジア及びその他），地域（南北アメリカ大陸，ヨーロッパ，アジア - インド亜大陸及びその他のアジア）及び年齢（≤ 30 歳，> 30 歳）の共変量を含む共変量分析も実施された。

治験依頼者：

Aurinia Pharmaceuticals Inc.

治験実施医療機関：

ヨーロッパ，南北アメリカ大陸及びアジアの 20 ヵ国 79 施設

治験期間：

2014 年 6 月 26 日～2017 年 1 月 6 日

2.7.6.4.1.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

本治験では，265 例が無作為化され，88 例がプラセボ群，89 例がボクロスポリン低用量

（23.7 mg BID）群及び 88 例がボクロスポリン高用量（39.5 mg BID）群に割付けられた。これらのうち，223 例（84.2%）が治験を完了し，その内訳は，プラセボ群 70 例（79.5%），ボクロスポリン低用量群 73 例（82.0%）及びボクロスポリン高用量群 80 例（90.9%）であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.1.1.1 参照）。

治験期間の 48 週間を 185 例（69.8%）の被験者が完了し，その内訳は，プラセボ群 62 例（70.5%），ボクロスポリン低用量群 60 例（67.4%）及びボクロスポリン高用量群 63 例（71.6%）であり，各投与群で同程度の割合であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.1.2.2 参照）。最も一般的な（被験者の 10%以上）投与中止の理由は，プラセボ群では，有効性の欠如（13.6%）及び忍容できない有害事象（10.2%）であり，ボクロスポリン低用量及びボクロスポリン高用量の両群では，忍容できない有害事象であった（ボクロスポリン低用量群 16.9%及びボクロスポリン高用量群 14.8%）。

無作為化されたすべての被験者は，治験薬の投与を受け，少なくとも 1 回のベースライン後の有効性評価の結果を有することから，SS 及び FAS の両方に含まれた（すなわち，本治験では，FAS と SS は同一である）。

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）は，次のとおりであった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 15 及び Table 16 参照）。

被験者の多くは，アジア人 49.8%（アジア - インド亜大陸 22.6%及びその他のアジア 27.2%）又は白人 40.8%であり，被験者の 86.8%が妊娠可能な年齢の女性であった。投与群への無作為化には地域により幾つかの違いを認めた。最も注目すべきは，アジア地域からの被験者の占める割合がボクロスポリン低用量群では 58.4%であったのに対して，プラセボ群で 39.8%，ボクロスポリン高用量群で 48.9%であった。

ベースライン特性は概して投与群間で同様であったが，ボクロスポリン高用量群（UPCR：4.48 mg/mg，eGFR：104.0 mL/min/1.73 m^2）及びプラセボ群（UPCR：4.43 mg/mg，eGFR：100.2 mL/min/1.73 m^2）と比較して，ボクロスポリン低用量群（UPCR：5.16 mg/mg，eGFR：95.3 mL/min/1.73 m^2）では，UPCR の平均値がより高く，eGFR の平均値がより低く，疾患の重症度がより重度であることが示唆された。また，ボクロスポリン高用量群及びプラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群は，最初の LN 診断からの期間（平均値/中央値）がより長く，最初の重要なタンパク尿からの期間もより長かった。

ボクロスポリン低用量群では，貧血の病歴及び貧血製剤との併用がより多く認められ，全般的な栄養不良及び基本的な健康状態の不良が示唆された（資料番号 5.3.5.1-01，Table 20 及び Table 23 参照）。有効性及び安全性の両方のデータを解釈する際には，ボクロスポリン低用量群に否定的なバイアスを誘導する恐れがあるため，ボクロスポリン低用量群のベースラインにおける明らかなより重要な疾患活動性を考慮する必要がある。

(3) 有効性

(a) 主要評価項目

有効性主要評価項目の結果（FAS）を以下に示す。

有効性主要評価項目（Week 24 で完全寛解を達成した被験者数）は，ボクロスポリン低用量群で達成された。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（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 5 参照）。主要評価項目のロジスティック回帰分析の結果は，ボクロスポリン低用量群で統計学的に有意であり，ボクロスポリン低用量群は，プラセボ群と比較して，Week 24 での完全寛解の達成は統計学的に有意であった（OR = 2.03；95% CI：1.01，4.05；p = 0.045）。Week 24 で完全寛解を達成した被験者の割合は，ボクロスポリン高用量群（27.3%）でもプラセボ群（19.3%）と比較して高かったが，プラセボ群と比較した OR は統計学的に有意ではなく（OR = 1.59；95% CI：0.78，3.27；p = 0.204），ボクロスポリンの 2 群間には統計学的な有意差はなかった（OR = 0.78；95% CI：0.41，1.48；p = 0.441）（資料番号 5.3.5.1-01，Table 25 参照）。

(b) 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目の結果（FAS）を以下に示す。

i) Week 48 での完全寛解

Week 48 で，プラセボ群（23.9%）と比較して，ボクロスポリン低用量群（49.4%）及びボクロスポリン高用量群（39.8%）の両群の高い割合で完全寛解が達成された（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 7 参照）。Week 48 のロジスティック回帰分析の結果は，ボクロスポリン両群で統計学的に有意であった。ボクロスポリン低用量群は，プラセボ群と比較して，Week 48 で完全寛解を達成する OR が約 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は，プラセボ群と比較して，Week 48 で完全寛解を達成する OR は約 2 倍であった（OR = 2.10；95% CI：1.09，4.02；p = 0.026）。

ii) 24 時間蓄尿による Week 24 及び Week 48 での完全寛解

FMV サンプルを用いて実施された Week 24 での完全寛解の主要有効性解析の結果は，24 時間蓄尿を用いた反復解析で確認された（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 9 参照）。プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群で，Week 24 での完全寛解（24 時間蓄尿）を達成する OR は約 2 倍であった（OR = 2.12；95% CI：1.01，4.46；p = 0.047）。

Week 48 でも，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群で，Week 48 での完全寛解（24 時間蓄尿）を達成する OR は約 2 倍であった（OR = 2.26；95% CI：1.19，4.29；p = 0.013）。Week 48 で，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン高用量群は，統計学的に有意であった（OR = 1.92；95% CI：1.01，3.65；p = 0.048）。

iii) Week 24 及び Week 48 での低用量ステロイド存在下の完全寛解

低用量コルチコステロイド投与下でも，プラセボと比較してボクロスポリン（低用量及び高用量）の効果が Week 24 及び Week 48 で認められたが，ボクロスポリン投与群と対照群の効果の差は小さくなった。プラセボ群と比較して，統計学的な有意差はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 26 参照）。

iv) 完全寛解までの時間

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群又はボクロスポリン高用量群で，完全寛解は，統計学的に有意に（$p < 0.001$）早く認められた（それぞれ HR = 2.26 及び 2.25）。完全寛解までの時間（中央値）は，ボクロスポリン低用量群で 19.7 週間及びボクロスポリン高用量群で 23.4 週間であった（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 10 参照）。

v) 持続した完全寛解までの時間

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群で，持続した完全寛解は，統計学的に有意に早く認められた（HR = 2.77；$p < 0.001$）。持続した完全寛解までの時間（中央値）は，ボクロスポリン低用量群で 26.6 週間であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.11.2 参照）。

vi) 持続した早期の完全寛解までの時間

持続した早期の完全寛解を達成した被験者の割合は，プラセボ群（17.0%）と比較して，ボクロスポリン低用量群（40.4%）及びボクロスポリン高用量群（25.0%）で高かった。ボクロスポリン低用量群では，プラセボ群よりも，持続した早期の完全寛解の OR が 3 倍以上高かった（OR = 3.39；$p < 0.001$）（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.12.1 参照）。また，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群では，持続した早期の完全寛解がより早く認められた（HR = 2.89；$p < 0.001$）（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.12.2 参照）。

vii) 完全寛解の期間

完全寛解の期間は，ボクロスポリン低用量群及びボクロスポリン高用量群のいずれかの群とプラセボ群との間で統計学的な有意差はなかったが，ボクロスポリン高用量群の寛解期間が約 2 倍長くなる可能性があることを示した（HR = 1.98；$p = 0.118$）。完全寛解の中央値は，ボクロスポリン低用量群で 49.0 週間，ボクロスポリン高用量群で 25.0 週間であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.10.1 参照）。プラセボ群では，完全寛解の中央値を求めることはできなかった。

viii) Week 24 及び Week 48 での部分寛解

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群は，Week 24（OR = 2.33；95% CI：1.26，4.33；$p = 0.007$）及び Week 48（OR = 2.34；95% CI：1.27，4.33；$p = 0.007$）で，部分寛解に達成した OR が統計学的に有意に高かった。また，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン高用量群は，Week 24（OR = 2.03；95% CI：1.10，3.76；$p = 0.024$）及び Week 48（OR = 2.68；95% CI：1.43，5.02；$p = 0.002$）で部分寛解を達成する OR が統計学的に有意に高かっ

た（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 12 参照）。

ix)　部分寛解までの時間

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群（HR = 1.63；p = 0.005）又はボクロスポリン高用量群（HR ＝ 1.74；p = 0.002）で，有意により早く部分寛解を達成した。部分寛解までの時間（中央値）は，ボクロスポリン低用量群 4.3 週，ボクロスポリン高用量群 4.4 週及びプラセボ群 6.6 週であった（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 13 参照）。

x)　持続した部分寛解までの時間

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群（HR = 2.03；p < 0.001）又はボクロスポリン高用量群（HR ＝ 1.81；p = 0.004）で，有意により早く持続した部分寛解を達成した。持続した部分寛解までの時間（中央値）は，ボクロスポリン低用量群 6.3 週，ボクロスポリン高用量群 8.1 週及びプラセボ群 26.9 週であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.16.2 参照）。

xi)　持続した早期の部分寛解までの時間

持続した早期の部分寛解を達した被験者の割合は，プラセボ群（41.4%）に比し，ボクロスポリン低用量群（67.4%）及びボクロスポリン高用量群（65.9%）で高かった。ボクロスポリン低用量群又はボクロスポリン高用量群では，プラセボ群と比較して，持続した早期の部分寛解を達成した OR は約 3 倍であった（ボクロスポリン低用量群：OR = 2.93；p < 0.001，ボクロスポリン高用量群 OR = 2.74；p = 0.001）（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.17.1 参照）。

プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群（HR = 2.21；p < 0.001）又はボクロスポリン高用量群（HR ＝ 1.87；p = 0.004）で，有意により早く持続した早期の部分寛解を達成した（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.17.2 参照）。持続した早期の部分寛解までの時間（中央値）は，ボクロスポリン低用量群 6.3 週及びボクロスポリン高用量群 8.1 週であった。

xii)　Week 24 及び Week 48 での UPCR のベースラインからの変化量

UPCR の平均値は，プラセボ群，ボクロスポリン低用量群及びボクロスポリン高用量群の 3 群で経時的に減少した。プラセボ群と比較して，ボクロスポリン低用量群では 12 週目以降，ボクロスポリン高用量群では 6 週目以降に，統計学的に有意に大きな減少を認めた（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 14 参照）。Week 48 で，ベースラインからの平均変化量は，プラセボ群，ボクロスポリン低用量群及びボクロスポリン高用量群で，それぞれ−2.384 mg/mg，− 3.998 mg/mg 及び-2.993 mg/mg であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.19 参照）。

xiii)　各時点の eGFR，血清アルブミン，尿タンパク及び血清クレアチニンのベースラインからの変化量

<u>補正 eGFR</u>

ボクロスポリン低用量群及びボクロスポリン高用量群の eGFR の平均値は，投与開始後 4 週間までにベースラインからわずかに減少し，Week 48 まで比較的安定していた（資料番号

5.3.5.1-01，Figure 23 参照）。

血清アルブミン

血清アルブミンの平均値は，ベースラインから Week 24 まで，プラセボ群，ボクロスポリン低用量群及びボクロスポリン高用量群の 3 群で増加した（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 15 参照）。Week 24 以降，血清アルブミンの平均値はプラセボ群で比較的一定であったが，ボクロスポリンの 2 群では増加し続けた。この血清アルブミンのベースラインからの増加は，投与期間中の尿タンパク排泄の減少を反映している。

尿タンパク

尿タンパクの平均値は，3 つの投与群すべてで経時的に減少したが，ボクロスポリンの 2 群と比較してプラセボ群では 24 週目以降ほとんど変化がなかった。ベースラインからの変化量は，24 週目以降のほとんどの時点で，プラセボ群と比較してボクロスポリンの 2 群で統計学的に有意に大きかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.18 参照）。

血清クレアチニン

プラセボ群と比較して，ボクロスポリンの 2 群で統計学的に有意なわずかな増加があったが，血清クレアチニンの平均値は，プラセボ群，ボクロスポリン低用量群及びボクロスポリン高用量群の 3 群で，比較的安定して推移し，治験期間中，大多数の被験者で正常範囲内であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.18 参照）。

xiv) 各時点の活動性尿沈渣を有する被験者の割合

活動性尿沈渣を有する被験者の割合は，治験期間中低かったが，プラセボ群でわずかに高い傾向があった。ベースラインで，プラセボ群，ボクロスポリン低用量群及びボクロスポリン高用量群の 3.5%，3.4%及び 2.3%の被験者が活動性尿沈渣を有していた。Endpoint では，プラセボ群，ボクロスポリン低用量群及びボクロスポリン高用量群のいずれでも活動性尿沈渣を示した被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 14.2.20 参照）。

xv) Week 24 及び Week 48 での SELENA-SLEDAI スコアのベースラインからの変化量

SELENA-SLEDAI の平均スコアは，プラセボ群，ボクロスポリン低用量群及びボクロスポリン高用量群の 3 群で治験期間中減少し，改善が示されたが，ベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較してボクロスポリンの 2 群で大きかった。ベースラインからの変化量のボクロスポリンの 2 群とプラセボ群の差はともに，Week 24（$p = 0.003$）及び Week 48（$p < 0.001$）で有意であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 30 参照）。

ベースラインでは，各投与群の被験者の大多数（各群 ＞85%）が活動性疾患を示す高いスコア（≥6）を示した。Week 48 に，ボクロスポリンの 2 群が高い割合で改善し，依然として高スコアであった被験者は，ボクロスポリン低用量群 29.2%，ボクロスポリン高用量群 40.9%及びプラセボ群 53.4%であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 31 参照）。

xvi) Week 12，Week 24 及び Week 48 での免疫学的パラメータ（抗 dsDNA 抗体）のスクリーニング時からの変化量

抗 dsDNA 抗体レベルの平均値は，プラセボ群，ボクロスポリン低用量群及びボクロスポリ

ン高用量群の 3 群でベースラインから Week 12 の間に減少した。その後，プラセボ群の値は増加し，Week 48 では平均レベルが増加し，ベースラインの値に近づいた。一方，ボクロスポリンの 2 群での平均レベルは減少を維持し，ベースラインからの平均減少量は，プラセボと比較して，ボクロスポリン低用量群では Week 24 及び Week 48 で，ボクロスポリン高用量群では Week 12，Week 24 及び Week 48 で，統計学的に有意に大きかった（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 17 及び Table 32 参照）。

(4) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

SS での治験薬の平均（SD）曝露量は，ボクロスポリン低用量群 34.6（13.42）mg/日，ボクロスポリン高用量群 50.8（22.05）mg/日，プラセボ低用量群 41.1（10.07）mg/日及びプラセボ高用量群 66.1（17.70）mg/日であり，プラセボ群の 2 群では対応するボクロスポリンの 2 群より高かった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 34 参照）。これは，ボクロスポリンの 2 群での減量又は中断した被験者が多かったことによる可能性がある。服薬遵守は，プラセボ群も含めて，すべての群で高かった（≥ 97.6%）（資料番号 5.3.5.1-01，Table 24 参照）。基礎治療である MMF の曝露量は，3 群で類似し，48 週間で各群の 1 日当たりの曝露量の中央値は約 1,976 mg であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 35 参照）。

体重 45 kg 以上の被験者に関して，Week 16 で，プラセボ群の 71.6%が治験実施計画書で規定された経口コルチコステロイド 2.5 mg/日以下への漸減を達成したのに対して，ボクロスポリンの低用量群及び高用量群では，それぞれ 76.3%及び 75.0%であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 36 参照）。

(b) 有害事象

SS におけるすべての有害事象を表 2.7.6.4.1-1 に示した。ベースライン特性は，ボクロスポリン低用量群で，より重度の疾患活動性，全般的な栄養不良及び基本的な健康状態の不良を示唆している。安全性データを解釈する際には，ボクロスポリン低用量群に否定的なバイアスを誘導する恐れがあるため，ボクロスポリン低用量群のベースラインにおける明らかにより重要な疾患活動性を考慮する必要がある。

有害事象の発現割合は，プラセボ群 85.2%（75/88 例），ボクロスポリン低用量群 92.1%（82/89 例）及びボクロスポリン高用量群 96.6%（85/88 例）であり，ボクロスポリンの 2 群ではプラセボ群よりも高かった。

有害事象の重症度は，いずれの投与群でも大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現割合は，プラセボ群 15.9%（14/88 例），ボクロスポリン低用量群 23.6%（21/89 例）及びボクロスポリン高用量群 13.6%（12/88 例）であり，プラセボ群又はボクロスポリン高用量群と比較してボクロスポリン低用量群で高かった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 41 参照）。

免疫抑制剤で治療され免疫系に重度の障害のある患者で予想されるように，3 つの投与群すべてで発現割合が最も高かった有害事象は，SOC で「感染症および寄生虫症」であり，プラセボ群 53.4%（47/88 例），ボクロスポリン低用量群 58.4%（52/89 例）及びボクロスポリン高用

量群 65.9%（58/88 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 38 参照）。

ボクロスポリンの 2 群で，PT で最も多く認められた有害事象は糸球体濾過率減少であり，これは，CNI でよく知られた作用である。この糸球体濾過率減少は，プラセボ群では 13.6%の被験者で，ボクロスポリンの 2 群では約 30%（低用量群：30.3%，高用量群：30.7%）の被験者で報告された。また，糸球体濾過率減少は，ボクロスポリンの 2 群で治験薬の投与中止に至った最も一般的な PT であったが，各用量群の発現割合は比較的小さく，プラセボ群の 1.1%（5/88 例）と比較して，ボクロスポリン低用量群 7.9%（7/89 例）及びボクロスポリン高用量群 5.7%（5/88 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 51 参照）。これは，用量の減量が主に腎機能回復に誘導したことを示している。

治験薬との因果関係の判定別有害事象を表 2.7.6.4.1-2 に示した。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，プラセボ群 17.0%（15/88 例），ボクロスポリン低用量群 50.6%（45/89 例）及びボクロスポリン高用量群 62.5%（55/88 例）であり，プラセボ群よりもボクロスポリンの 2 群で高かった。この高い発現割合は，主に糸球体濾過率低下によるものであった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 40 参照）。

有害事象及び重篤な有害事象の大部分は，治験期間の前半に発現した（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 19 参照）。一般的に，有害事象の経時的な減少は，治療による疾患状態の改善/安定化，ステロイド投与量の減少及び最も重症の患者の早期中止を反映している可能性がある。Week 24 以降に，ボクロスポリンの 2 群間で，全有害事象及び「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象の発現割合に，より明らかな用量反応が認められた（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 18 参照）。

(c)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

治験期間中に死亡に至った被験者の一覧表を表 2.7.6.4.1-3 に示した。

治験期間中の死亡例は 13 例，死亡例の割合はプラセボ群 1.1%（1/88 例），ボクロスポリン低用量群 11.2%（10/89 例）及びボクロスポリン高用量群 2.3%（2/88 例）であり，プラセボ群及びボクロスポリン高用量群よりもボクロスポリン低用量群で高かった。プラセボ群の 1 例及びボクロスポリン低用量群の 1 例を除くすべての死亡は，low-GDP サブグループで認められ，low-GDP での被験者を除外すると，死亡例の割合はプラセボ群 1.7%（1/60 例），ボクロスポリン低用量群 2.1%（1/47 例）及びボクロスポリン高用量群 0.0%（0/55 例）と 3 群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 45 参照）。死亡した被験者は，他の被験者と比較して，ベースラインの UPCR の平均値がより有意に高く，eGFR の平均値がより有意に低かったことが示され，ベースラインでより重度の LN 疾患であったことが確認された（資料番号 5.3.5.1-01，Table 55 参照）。これは，low-GDP サブグループで，全般的なベースラインの疾患活動性がより重度であり，基本的な健康状態の不良を示す解析と一致していた。

DSMB は，ボクロスポリン低用量群での高い死亡割合は，試験で致死的な結果に至らせる要因のある被験者及び無作為化における地域的な不均衡に起因するとの結論に至った。死亡の転帰と統計学的に有意な関連があることが示された主要なベースラインの特性（投与群と

は関係のない）は，UPCR > 5 mg/mg，低血清アルブミン（< 2 mg/dL），高リンパ球（> 1.8×10^9/L），高い拡張期血圧（> 85 mmHg），脈拍数の増加（> 90 bpm）及び low-GDP 諸国（バングラデシュ，スリランカ及びフィリピン）からの登録であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 56 参照）。

DSMB は，13 例中 7 例の死亡は，感染症そのものによるものか又は感染症の後遺症と判断した。治験責任医師等は，死亡のいずれも治験薬との関連性はないと判定した。死亡の多くは治験薬の開始後数週間以内に認められ，死亡時には多くの被験者で治験薬は投与されていなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 21 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.1-4 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.4.1-5 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 15.9%（14/88 例），ボクロスポリン低用量群 28.1%（25/89 例）及びボクロスポリン高用量群 25.0%（22/88 例）であり，プラセボ群と比較してボクロスポリンの 2 群で高かった。

発現割合が 2%を超える重篤な有害事象は，プラセボ群では，肺炎及び全身性エリテマトーデスが各 2.3%（2/88 例）であり，ボクロスポリン低用量群では，肺炎が 5.6%（5/89 例），急性腎不全が 4.5%（4/89 例），急性呼吸窮迫症候群，高血圧，可逆性後白質脳症症候群，肺塞栓症及び尿路感染が各 2.2%（2/89 例）であり，ボクロスポリン高用量群では，肺炎が 3.4%（3/88 例），胃腸炎，高血圧，可逆性後白質脳症症候群，敗血症及び全身性エリテマトーデスが各 2.3%（2/88 例）であった。これらの有害事象の大多数は，治験責任医師等により治験薬と関連なしと判定された（資料番号 5.3.5.1-01，Table 49 参照）。

(d)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群 10.2%（9/88 例），ボクロスポリン低用量群 18.0%（16/89 例）及びボクロスポリン高用量群 15.9%（14/88 例）であり，プラセボ群と比較してボクロスポリンの 2 群で高かった。SOC で多く認めた当該有害事象は，「臨床検査」がプラセボ群 2.3%（2/88 例），ボクロスポリン低用量群 7.9%（7/89 例）及びボクロスポリン高用量群 5.7%（5/88 例）であり，「感染症および寄生虫症」がプラセボ群 1.1%（1/88 例），ボクロスポリン低用量群 3.4%（3/89 例）及びボクロスポリン高用量群 4.5%（4/88 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 51 参照）。なお，「臨床検査」の内容（PT）は主に糸球体濾過率減少であった。

(e)　特に注目すべき有害事象

本治験では，症候性の血圧上昇，腎機能低下，QTcF 延長及び悪性腫瘍を特に注目すべき有害事象とした。

<u>症候性の血圧上昇</u>

CNI の影響と認められているため，特に注目すべき有害事象とした。

- 投与群全体で，症候性の血圧上昇は，ボクロスポリン高用量群の 1 例のみで報告された。この有害事象は，重篤として報告され，重症度は軽度で，治験薬との関連性ありと

判定された。治験薬は一時的に中断され，被験者は後遺症なしに回復した。治験薬の投与をボクロスポリン 15.8 mg BID で再開し，徐々に 31.6 mg BID に増量した。

- 血圧管理の規定が設定される前に，ボクロスポリンの 2 群で，投与の最初の 2 週間に，平均収縮期血圧のわずかな一時的な増加（約 7 mmHg）が認められた。Week 12 までに，3 群で収縮期血圧の平均値のわずかな低下が認められ，残りの治療期間をとおして維持された。

腎機能低下

CNI の影響と認められているため，特に注目すべき有害事象とした。

治験期間中，各時点で補正 eGFR が 30%を超える臨床的に重要な減少が認められた被験者の割合は低かった（プラセボ群：0.0%～3.0%，ボクロスポリン低用量群：1.3%～7.5%，ボクロスポリン高用量群：0.0%～7.2%）。また，Week 48 に，non-low-GDP サブグループでは，補正 eGFR が 30%を超える臨床的に重要な減少が認められた被験者の割合は，プラセボ群 0.0%，ボクロスポリン低用量群 2.6%及びボクロスポリン高用量群 0.0%であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 57 参照）。治験期間中，腎機能（補正 eGFR の平均値）は，3 群すべてで安定していた（資料番号 5.3.5.1-01，Figure 23 参照）。そのため，eGFR の注意深いモニタリング及び必要に応じた用量調整は，eGFR の変化をもたらす急性の薬物関連の腎血管運動性の変化の予防と管理に効果的であることが示された。

QTcF 延長

ECG パラメータについて注目すべき所見はなく，QTcF 延長の徴候もなかった。

悪性腫瘍

治験期間中に悪性腫瘍は報告されなかった。治験終了後に，プラセボ群の 1 例で悪性腫瘍（悪性黒色腫）が報告された（資料番号 5.3.5.1-01，12.3.1.5.参照）。この有害事象は，重篤で治験薬との関連性ありと判定された。

(f)　臨床検査，バイタルサイン，心電図検査及びその他の検査

有効性の臨床検査パラメータの変化を除き，臨床検査所見又はバイタルサインに他の注目すべき臨床的に重要な変化は認められなかった。

(5)　結論

本治験では，MMF 及び低用量コルチコステロイドと併用したボクロスポリンの低用量（23.7 mg BID）は，Week 24 及び Week 48 に，活動性 LN の被験者での完全寛解誘導に有効であった。本治験では，ボクロスポリンの投与効果は一貫しており，主要解析で示されたボクロスポリンの投与効果は，副次評価項目及び事前に規定された共変量の大部分によって支持されていた。ボクロスポリン高用量群では有効性が減じたようであったが，本治験には，ボクロスポリンの 2 群の違いを示す検出力はなかった。ボクロスポリンの忍容性は概ね良好であったが，ボクロスポリン低用量群では，プラセボ群より有害事象及び重篤な有害事象が多かった。しかしながら，全般的な安全性プロファイルは，薬剤のクラス，患者集団及び併用療法で予想されるものと一致していた。

ボクロスポリン低用量群では，ボクロスポリン高用量群又はプラセボ群よりも死亡例が多かった。本治験で死亡した被験者には，統計学的に異なる臨床的なベースラインの実態があり，より重度の LN の疾患活動性，潜在的な併発状態及び全般的な栄養不良が示された。より病状が重い被験者の不均一な分布及び不完全な無作為化が，死亡例の不均衡の要因となった可能性がある。ボクロスポリン低用量群で高い寛解率が認められ，有害事象の発現割合の増加は当該患者集団で予想される範囲内であったことから，ボクロスポリンの低用量の肯定的なベネフィット/リスクプロファイルが示され，本治験と類似した試験デザインの第 III 相試験で当該用量を検討する選択が支持された。

2.7.6.4.1.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.4.1-1　　有害事象（SS）

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any TEAE	75 (85.2)	432	82 (92.1)	655	85 (96.6)	685
感染症および寄生虫症	47 (53.4)	99	52 (58.4)	125	58 (65.9)	152
上気道感染	14 (15.9)	22	12 (13.5)	21	18 (20.5)	30
肺炎	2 (2.3)	2	7 (7.9)	9	7 (8.0)	9
尿路感染	5 (5.7)	7	8 (9.0)	9	6 (6.8)	8
鼻咽頭炎	3 (3.4)	4	5 (5.6)	7	4 (4.5)	7
帯状疱疹	5 (5.7)	6	5 (5.6)	5	7 (8.0)	7
気管支炎	3 (3.4)	3	2 (2.2)	2	6 (6.8)	7
胃腸炎	2 (2.3)	2	6 (6.7)	7	4 (4.5)	6
蜂巣炎	3 (3.4)	4	4 (4.5)	4	4 (4.5)	5
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	5 (5.7)	5
ウイルス感染	2 (2.3)	3	1 (1.1)	1	4 (4.5)	5
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	4 (4.5)	5
口腔ヘルペス	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	4 (4.5)	5
無症候性細菌尿	0 (0.0)	0	1 (1.1)	2	3 (3.4)	3
敗血症	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	2 (2.3)	3
咽頭炎	2 (2.3)	4	0 (0.0)	0	3 (3.4)	3
気道感染	2 (2.3)	2	4 (4.5)	5	2 (2.3)	2
インフルエンザ	2 (2.3)	2	2 (2.2)	2	1 (1.1)	2
鼻炎	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	2 (2.3)	2
下気道感染	3 (3.4)	3	1 (1.1)	1	1 (1.1)	2
体部白癬	2 (2.3)	2	1 (1.1)	1	1 (1.1)	2
カンジダ感染	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
膀胱炎	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
結膜炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
急性扁桃炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
ウイルス性結膜炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
慢性中耳炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
歯肉炎	0 (0.0)	0	3 (3.4)	3	1 (1.1)	1
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	1 (1.1)	1
急性中耳炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
ウイルス性下痢	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
乳房膿瘍	1 (1.1)	2	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
ウイルス性消化管感染	1 (1.1)	2	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
急性副鼻腔炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
大腸菌性尿路感染	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
爪囲炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
膿瘍	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
アメーバ症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
回虫症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
細菌性腎盂腎炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
細菌性敗血症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
真菌感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
歯感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
泌尿生殖器結核	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
ウイルス性発疹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
外陰部腟カンジダ症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
せつ	0 (0.0)	0	4 (4.5)	7	0 (0.0)	0
肺結核	0 (0.0)	0	3 (3.4)	3	0 (0.0)	0
細菌性上気道感染	0 (0.0)	0	1 (1.1)	2	0 (0.0)	0
副鼻腔炎	3 (3.4)	5	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
扁桃炎	2 (2.3)	2	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
癰	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
単純ヘルペス	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
足部白癬	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
ダニ皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
細菌性結膜炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
デング熱	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
感染性胸水	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
大葉性肺炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
爪真菌症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
結核性心膜炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
歯周炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
咽頭扁桃炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
細菌性肺炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
皮膚感染	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
丹毒	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
麦粒腫	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
細菌尿	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
細気管支炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
眼部単純ヘルペス	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
歯髄炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
ウイルス性気道感染	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
水痘	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
ウイルス性咽頭炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
胃腸障害	33 (37.5)	66	38 (42.7)	100	46 (52.3)	99
下痢	14 (15.9)	14	16 (18.0)	19	14 (15.9)	19

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
悪心	7 (8.0)	7	16 (18.0)	21	11 (12.5)	16
嘔吐	10 (11.4)	11	15 (16.9)	18	9 (10.2)	13
歯肉肥厚	0 (0.0)	0	3 (3.4)	4	6 (6.8)	8
消化不良	4 (4.5)	4	6 (6.7)	6	6 (6.8)	7
上腹部痛	5 (5.7)	5	5 (5.6)	5	7 (8.0)	7
胃炎	5 (5.7)	7	2 (2.2)	3	4 (4.5)	6
口腔内潰瘍形成	1 (1.1)	1	4 (4.5)	4	4 (4.5)	4
胃食道逆流性疾患	3 (3.4)	3	3 (3.4)	3	2 (2.3)	3
胃障害	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
びらん性胃炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
歯肉出血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
歯肉増殖	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
腹痛	3 (3.4)	4	4 (4.5)	5	1 (1.1)	1
腹部不快感	2 (2.3)	2	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
歯痛	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
便秘	4 (4.5)	4	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
食中毒	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
胃腸障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
歯肉腫脹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
口内炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
消化性潰瘍	0 (0.0)	0	1 (1.1)	2	0 (0.0)	0
齲歯	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
腹部圧痛	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
口内乾燥	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
胃潰瘍	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
胃腸出血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
急性膵炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
大腸炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
心窩部不快感	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
胃酸過多	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
臨床検査	19 (21.6)	25	35 (39.3)	69	38 (43.2)	64
糸球体濾過率減少	12 (13.6)	14	27 (30.3)	50	27 (30.7)	40
血圧上昇	1 (1.1)	2	3 (3.4)	4	5 (5.7)	6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	3 (3.4)	3
腎クレアチニン・クリアランス減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	3
体重減少	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	2
血中尿素増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	0	1 (1.1)	3	1 (1.1)	1
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
血中カリウム増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
平均赤血球容積増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
抗リン脂質抗体陽性	2 (2.3)	2	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
体重増加	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
血圧低下	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
白血球百分率数異常	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
胃内ｐＨ低下	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
国際標準比増加	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
抗体検査陽性	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
心電図異常Ｔ波	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	21 (23.9)	27	24 (27.0)	32	29 (33.0)	54
多毛症	0 (0.0)	0	3 (3.4)	3	7 (8.0)	9
そう痒症	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	3 (3.4)	6
脱毛症	2 (2.3)	2	7 (7.9)	7	4 (4.5)	4
蝶形皮疹	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	3 (3.4)	4
発疹	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	4 (4.5)	4
男性型多毛症	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	3 (3.4)	3
紅斑	2 (2.3)	2	1 (1.1)	2	2 (2.3)	2
ざ瘡	1 (1.1)	1	2 (2.2)	2	1 (1.1)	2
皮膚線条	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
蕁麻疹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
全身性そう痒症	3 (3.4)	3	2 (2.2)	2	1 (1.1)	1
丘疹性皮疹	2 (2.3)	2	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
皮膚乾燥	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
皮膚変色	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
皮膚病変	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
接触性皮膚炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
紫斑	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
異汗性湿疹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
過角化	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
網状皮斑	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
爪ジストロフィー	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
皮膚炎	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
斑状出血	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
水疱	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
脂肪肥大症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
壊疽性膿皮症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
多汗症	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
皮膚嚢腫	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
アトピー性皮膚炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
嵌入爪	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
斑	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
色素沈着障害	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
全身性皮疹	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	21 (23.9)	34	25 (28.1)	45	28 (31.8)	51
低カリウム血症	9 (10.2)	12	12 (13.5)	18	12 (13.6)	16
脂質異常症	6 (6.8)	6	6 (6.7)	6	7 (8.0)	7
食欲減退	2 (2.3)	2	7 (7.9)	7	5 (5.7)	6
高血糖	3 (3.4)	5	2 (2.2)	3	3 (3.4)	4
脱水	1 (1.1)	1	2 (2.2)	2	2 (2.3)	3
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	2 (2.3)	3
高カリウム血症	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	2 (2.3)	2
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
低アルブミン血症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	2
高脂血症	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
低カルシウム血症	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
高尿酸血症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
ビタミンＢ１２欠乏	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
ビタミンD欠乏	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
糖尿病	0 (0.0)	0	1 (1.1)	2	0 (0.0)	0
ラクトース不耐性	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
高コレステロール血症	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
アシドーシス	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
高トリグリセリド血症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
２型糖尿病	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (19.3)	21	28 (31.5)	44	27 (30.7)	43
発熱	1 (1.1)	1	6 (6.7)	7	10 (11.4)	10
末梢性浮腫	8 (9.1)	9	9 (10.1)	12	7 (8.0)	8
浮腫	1 (1.1)	1	2 (2.2)	3	5 (5.7)	6
疼痛	3 (3.4)	3	3 (3.4)	3	3 (3.4)	5
疲労	0 (0.0)	0	4 (4.5)	4	3 (3.4)	3
胸痛	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	3 (3.4)	3
高熱	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	2
限局性浮腫	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	2
顔面浮腫	2 (2.3)	2	2 (2.2)	2	1 (1.1)	1

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
無力症	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	1 (1.1)	1
熱感	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
局所腫脹	0 (0.0)	0	2 (2.2)	3	0 (0.0)	0
全身性浮腫	2 (2.3)	2	1 (1.1)	2	0 (0.0)	0
小結節	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
悪寒	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
粘膜の炎症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
多臓器不全	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
粘膜潰瘍	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
神経系障害	17 (19.3)	23	27 (30.3)	39	25 (28.4)	43
頭痛	11 (12.5)	14	10 (11.2)	12	15 (17.0)	21
振戦	2 (2.3)	2	4 (4.5)	5	3 (3.4)	3
痙攣	0 (0.0)	0	3 (3.4)	3	2 (2.3)	3
浮動性めまい	1 (1.1)	1	5 (5.6)	5	2 (2.3)	2
錯感覚	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	2 (2.3)	2
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	2 (2.3)	2
ヘルペス後神経痛	1 (1.1)	1	3 (3.4)	3	1 (1.1)	1
感覚鈍麻	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	1 (1.1)	1
頭蓋内圧上昇	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
失神	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
傾眠	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
良性頭蓋内圧亢進	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
灼熱感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
頭部不快感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
片頭痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
脳出血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
味覚異常	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
ミオクローヌス	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
脳血管発作	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
失語症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
異常感覚	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (21.6)	39	28 (31.5)	51	24 (27.3)	38
関節痛	7 (8.0)	13	9 (10.1)	13	7 (8.0)	8
背部痛	3 (3.4)	4	8 (9.0)	9	5 (5.7)	5
全身性エリテマトーデス	2 (2.3)	2	3 (3.4)	3	4 (4.5)	5
筋痙縮	3 (3.4)	4	5 (5.6)	5	2 (2.3)	3
多発性関節炎	2 (2.3)	2	3 (3.4)	3	3 (3.4)	3
線維筋痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	3 (3.4)	3
筋肉痛	1 (1.1)	1	2 (2.2)	2	1 (1.1)	2
関節硬直	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
関節腫脹	0 (0.0)	0	3 (3.4)	3	1 (1.1)	1
頚部痛	3 (3.4)	4	2 (2.2)	2	1 (1.1)	1

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
滑膜炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
滑液包炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
肋軟骨炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
椎間板変性症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
関節リウマチ	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
関節炎	3 (3.4)	3	3 (3.4)	3	0 (0.0)	0
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0	2 (2.2)	3	0 (0.0)	0
四肢痛	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
筋骨格痛	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
筋炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
骨減少症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
筋拘縮	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
骨壊死	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
足底筋膜炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
ＳＬＥ関節炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
脊柱変形	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
血管障害	13 (14.8)	18	17 (19.1)	19	19 (21.6)	27
高血圧	8 (9.1)	11	15 (16.9)	17	16 (18.2)	20
血管炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	2
低血圧	3 (3.4)	3	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
潮紅	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
ほてり	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
悪性高血圧	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
蒼白	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
血液量減少性ショック	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
静脈炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
拡張期高血圧	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
高血圧クリーゼ	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
血液およびリンパ系障害	13 (14.8)	22	20 (22.5)	26	17 (19.3)	26
貧血	7 (8.0)	8	13 (14.6)	14	14 (15.9)	16
白血球減少症	6 (6.8)	6	1 (1.1)	1	3 (3.4)	4
単球増加症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	4
血小板減少症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
巨赤芽球性貧血	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0	5 (5.6)	5	0 (0.0)	0
白血球増加症	1 (1.1)	1	2 (2.2)	2	0 (0.0)	0
リンパ球減少症	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
慢性疾患の貧血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
二血球減少症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
赤血球増加症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
リンパ節症	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
低色素性貧血	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
小球性貧血	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
好中球増加症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
心臓障害	6 (6.8)	8	10 (11.2)	13	9 (10.2)	20
頻脈	1 (1.1)	1	2 (2.2)	2	5 (5.7)	6
心嚢液貯留	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	2 (2.3)	4
動悸	1 (1.1)	1	2 (2.2)	2	3 (3.4)	3
狭心症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	3
洞性頻脈	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	1 (1.1)	1
洞性徐脈	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
期外収縮	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
心膜炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
心不全	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	0 (0.0)	0
心タンポナーデ	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
心室無収縮	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
急性冠動脈症候群	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
第二度房室ブロック	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
心筋症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
うっ血性心筋症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (9.1)	8	28 (31.5)	44	11 (12.5)	19
咳嗽	3 (3.4)	3	16 (18.0)	16	5 (5.7)	7
呼吸困難	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	2 (2.3)	5
喘息	1 (1.1)	1	2 (2.2)	3	2 (2.3)	3
喀血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
肺塞栓症	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	1 (1.1)	1
鼻閉	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
鼻漏	0 (0.0)	0	4 (4.5)	4	0 (0.0)	0
湿性咳嗽	0 (0.0)	0	3 (3.4)	3	0 (0.0)	0
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	0 (0.0)	0
胸水	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	0 (0.0)	0
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	0 (0.0)	0
気管支反応性亢進	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
発声障害	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
鼻出血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
胸膜炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
肺胞出血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
肺高血圧症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
喘鳴	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
口腔咽頭痛	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
低酸素症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
胸膜痛	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	12 (13.6)	13	9 (10.1)	11	10 (11.4)	12
急性腎不全	0 (0.0)	0	5 (5.6)	6	8 (9.1)	9
ループス腎炎	3 (3.4)	3	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
ネフローゼ症候群	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
排尿困難	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
腎機能障害	2 (2.3)	2	2 (2.2)	2	0 (0.0)	0
頻尿	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
膿尿	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
乏尿	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
蛋白尿	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
細線維性糸球体腎炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
腎不全	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
有痛性排尿困難	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
精神障害	5 (5.7)	5	5 (5.6)	6	8 (9.1)	9
不眠症	4 (4.5)	4	4 (4.5)	4	5 (5.7)	5
不安	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
気分変化	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
うつ病	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
パニック発作	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.4)	3	4 (4.5)	4	6 (6.8)	7
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	2
裂傷	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
創傷	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
靭帯捻挫	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
肉離れ	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
処置による疼痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
処置による頭痛	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
手首関節骨折	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
節足動物咬傷	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
背部損傷	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
皮下血腫	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
内分泌障害	3 (3.4)	3	4 (4.5)	5	4 (4.5)	5
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	3
クッシング症候群	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
甲状腺腫	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
クッシング様症状	1 (1.1)	1	3 (3.4)	4	0 (0.0)	0
副腎機能不全	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
コントロール不良の糖尿病	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
眼障害	5 (5.7)	6	9 (10.1)	11	4 (4.5)	4
眼瞼浮腫	2 (2.3)	2	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
眼瞼障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
眼部不快感	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
霧視	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
白内障	0 (0.0)	0	1 (1.1)	2	0 (0.0)	0
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	0 (0.0)	0
嚢下白内障	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
結膜出血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
眼乾燥	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
視神経乳頭浮腫	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
強膜炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
視力障害	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
硝子体浮遊物	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
角膜炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
黄斑症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
眼充血	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
生殖系および乳房障害	6 (6.8)	8	2 (2.2)	3	4 (4.5)	4
月経過多	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	2 (2.3)	2
乳房腫瘤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
不規則月経	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
子宮頚部上皮異形成	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
子宮出血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
子宮脱	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
乳房痛	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
機能不全性子宮出血	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
子宮内膜症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
希発月経	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
陰茎痛	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
頻発月経	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
腟分泌物	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
免疫系障害	2 (2.3)	2	2 (2.2)	2	2 (2.3)	4
過敏症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	2 (2.3)	3
季節性アレルギー	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
薬物過敏症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
食物アレルギー	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
肝胆道系障害	1 (1.1)	1	2 (2.2)	2	3 (3.4)	3
薬物性肝障害	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
胆石症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
非アルコール性脂肪性肝炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
脂肪肝	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
慢性胆嚢炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
乳頭腫	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
脂肪腫	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
耳および迷路障害	1 (1.1)	1	3 (3.4)	3	0 (0.0)	0
耳鳴	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	0 (0.0)	0
回転性めまい	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0

MedDRA Version 17.0

Note: AE=Adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects with at least 1 occurrence of the event; E=number of events; SS=Safety set.

A Treatment Emergent AE (TEAE) is an AE that occurred or increased in severity after the first dose of study medication, up to 30 days after study completion/withdrawal.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.3.1.2＞

表 2.7.6.4.1-2　　治験薬との因果関係の判定別有害事象（SS）

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
Any TEAE			
NOT RELATED	60 (68.2)	37 (41.6)	30 (34.1)
RELATED	15 (17.0)	45 (50.6)	55 (62.5)
感染症および寄生虫症			
NOT RELATED	41 (46.6)	35 (39.3)	49 (55.7)
RELATED	6 (6.8)	17 (19.1)	9 (10.2)
上気道感染			
NOT RELATED	12 (13.6)	10 (11.2)	17 (19.3)
RELATED	2 (2.3)	2 (2.2)	1 (1.1)
肺炎			
NOT RELATED	2 (2.3)	6 (6.7)	7 (8.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
帯状疱疹			
NOT RELATED	4 (4.5)	2 (2.2)	5 (5.7)
RELATED	1 (1.1)	3 (3.4)	2 (2.3)
尿路感染			
NOT RELATED	5 (5.7)	5 (5.6)	5 (5.7)
RELATED	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)
気管支炎			
NOT RELATED	3 (3.4)	2 (2.2)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
口腔カンジダ症			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸炎			
NOT RELATED	2 (2.3)	5 (5.6)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
鼻咽頭炎			
NOT RELATED	3 (3.4)	5 (5.6)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎			
NOT RELATED	3 (3.4)	3 (3.4)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)
ウイルス感染			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.5)
RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
口腔ヘルペス			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (3.4)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
無症候性細菌尿			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
咽頭炎			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染			
NOT RELATED	2 (2.3)	3 (3.4)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
鼻炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
カンジダ感染			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
膀胱炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
敗血症			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
結膜炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性扁桃炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性結膜炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中咽頭カンジダ症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性中耳炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
インフルエンザ			
NOT RELATED	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
皮下組織膿瘍			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
下気道感染			
NOT RELATED	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体部白癬			
NOT RELATED	2 (2.3)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
急性中耳炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性下痢			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房膿瘍			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性尿路感染			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性消化管感染			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿瘍			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アメーバ症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回虫症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
細菌性腎盂腎炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
細菌性敗血症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
真菌感染			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿生殖器結核			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ウイルス性発疹			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ			
NOT RELATED	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
肺結核			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎			
NOT RELATED	3 (3.4)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎			
NOT RELATED	2 (2.3)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癰			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
単純ヘルペス			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
足部白癬			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
デング熱			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペスウイルス感染			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感染性胸水			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大葉性肺炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核性心膜炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
皮膚感染			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性上気道感染			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌尿			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細気管支炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部単純ヘルペス			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
水痘			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性咽頭炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害			
NOT RELATED	29 (33.0)	26 (29.2)	29 (33.0)
RELATED	4 (4.5)	12 (13.5)	17 (19.3)
下痢			
NOT RELATED	14 (15.9)	16 (18.0)	13 (14.8)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
悪心			
NOT RELATED	7 (8.0)	11 (12.4)	8 (9.1)
RELATED	0 (0.0)	5 (5.6)	3 (3.4)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
嘔吐			
NOT RELATED	7 (8.0)	10 (11.2)	9 (10.2)
RELATED	3 (3.4)	5 (5.6)	0 (0.0)
上腹部痛			
NOT RELATED	5 (5.7)	3 (3.4)	5 (5.7)
RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.3)
消化不良			
NOT RELATED	4 (4.5)	4 (4.5)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.3)
歯肉肥厚			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)
口腔内潰瘍形成			
NOT RELATED	1 (1.1)	4 (4.5)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎			
NOT RELATED	5 (5.7)	2 (2.2)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胃食道逆流性疾患			
NOT RELATED	2 (2.3)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)
胃障害			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
びらん性胃炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
歯肉出血			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉増殖			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
腹痛			
NOT RELATED	3 (3.4)	2 (2.2)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
腹部不快感			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
歯痛			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
便秘			
NOT RELATED	4 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食中毒			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉腫脹			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部圧痛			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
口内乾燥			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化性潰瘍			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
大腸炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
心窩部不快感			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃酸過多			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査			
NOT RELATED	17 (19.3)	14 (15.7)	11 (12.5)
RELATED	2 (2.3)	21 (23.6)	27 (30.7)
糸球体濾過率減少			
NOT RELATED	10 (11.4)	8 (9.0)	4 (4.5)
RELATED	2 (2.3)	19 (21.3)	23 (26.1)
血圧上昇			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
体重減少			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血中クレアチニン増加			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
拡張期血圧上昇			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
血中カリウム増加			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
腎クレアチニン・クリアランス減少			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
ヘモグロビン減少			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
平均赤血球容積増加			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗リン脂質抗体陽性			
NOT RELATED	2 (2.3)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球百分率数異常			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃内ｐＨ低下			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
国際標準比増加			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗体検査陽性			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常Ｔ波			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白／クレアチニン比増加			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害			
NOT RELATED	19 (21.6)	21 (23.6)	21 (23.9)
RELATED	2 (2.3)	3 (3.4)	8 (9.1)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
多毛症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.4)
脱毛症			
NOT RELATED	1 (1.1)	7 (7.9)	2 (2.3)
RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)
発疹			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
蝶形皮疹			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性型多毛症			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)
そう痒症			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
皮膚線条			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症			
NOT RELATED	3 (3.4)	2 (2.2)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡			
NOT RELATED	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹			
NOT RELATED	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
皮膚変色			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
接触性皮膚炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網状皮斑			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪ジストロフィー			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肥大症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
壊疽性膿皮症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アトピー性皮膚炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嵌入爪			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着障害			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性皮疹			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害			
NOT RELATED	21 (23.9)	22 (24.7)	27 (30.7)
RELATED	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)
低カリウム血症			
NOT RELATED	9 (10.2)	12 (13.5)	12 (13.6)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症			
NOT RELATED	6 (6.8)	6 (6.7)	7 (8.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退			
NOT RELATED	2 (2.3)	4 (4.5)	5 (5.7)
RELATED	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
高血糖			
NOT RELATED	3 (3.4)	2 (2.2)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水			
NOT RELATED	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
高脂血症			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミンＢ１２欠乏			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミンD欠乏			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラクトース不耐性			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
高コレステロール血症			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
２型糖尿病			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
NOT RELATED	17 (19.3)	24 (27.0)	26 (29.5)
RELATED	0 (0.0)	4 (4.5)	1 (1.1)
発熱			
NOT RELATED	1 (1.1)	5 (5.6)	10 (11.4)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
末梢性浮腫			
NOT RELATED	8 (9.1)	7 (7.9)	7 (8.0)
RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
浮腫			
NOT RELATED	1 (1.1)	2 (2.2)	5 (5.7)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労			
NOT RELATED	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
疼痛			
NOT RELATED	3 (3.4)	3 (3.4)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫			
NOT RELATED	2 (2.3)	2 (2.2)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高熱			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
熱感			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
限局性浮腫			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫			
NOT RELATED	2 (2.3)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小結節			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器不全			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜潰瘍			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害			
NOT RELATED	14 (15.9)	21 (23.6)	18 (20.5)
RELATED	3 (3.4)	6 (6.7)	7 (8.0)
頭痛			
NOT RELATED	11 (12.5)	8 (9.0)	12 (13.6)
RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	3 (3.4)
振戦			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	2 (2.3)	2 (2.2)	3 (3.4)
浮動性めまい			
NOT RELATED	1 (1.1)	5 (5.6)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
痙攣			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
錯感覚			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
可逆性後白質脳症症候群			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛			
NOT RELATED	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
頭蓋内圧上昇			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性頭蓋内圧亢進			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
灼熱感			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭部不快感			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
味覚異常			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ミオクローヌス			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失語症			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害			
NOT RELATED	19 (21.6)	27 (30.3)	23 (26.1)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
関節痛			
NOT RELATED	7 (8.0)	9 (10.1)	7 (8.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛			
NOT RELATED	3 (3.4)	7 (7.9)	5 (5.7)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
全身性エリテマトーデス			
NOT RELATED	2 (2.3)	3 (3.4)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発性関節炎			
NOT RELATED	2 (2.3)	3 (3.4)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線維筋痛			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮			
NOT RELATED	3 (3.4)	5 (5.6)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節硬直			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節腫脹			
NOT RELATED	0 (0.0)	3 (3.4)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
頚部痛			
NOT RELATED	3 (3.4)	2 (2.2)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛			
NOT RELATED	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
滑膜炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肋軟骨炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板変性症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節リウマチ			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎			
NOT RELATED	3 (3.4)	3 (3.4)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨減少症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋拘縮			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
骨壊死			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足底筋膜炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ＳＬＥ関節炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊柱変形			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害			
NOT RELATED	11 (12.5)	10 (11.2)	9 (10.2)
RELATED	2 (2.3)	7 (7.9)	10 (11.4)
高血圧			
NOT RELATED	7 (8.0)	8 (9.0)	8 (9.1)
RELATED	1 (1.1)	7 (7.9)	8 (9.1)
低血圧			
NOT RELATED	3 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
血管炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性高血圧			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
蒼白			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液量減少性ショック			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
拡張期高血圧			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧クリーゼ			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害			
NOT RELATED	13 (14.8)	18 (20.2)	15 (17.0)
RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.3)
貧血			
NOT RELATED	7 (8.0)	12 (13.5)	13 (14.8)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
白血球減少症			
NOT RELATED	6 (6.8)	1 (1.1)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
巨赤芽球性貧血			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球増加症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血			
NOT RELATED	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
白血球増加症			
NOT RELATED	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性疾患の貧血			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
二血球減少症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球増加症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
リンパ節症			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低色素性貧血			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小球性貧血			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球増加症			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
NOT RELATED	8 (9.1)	27 (30.3)	11 (12.5)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
咳嗽			
NOT RELATED	3 (3.4)	15 (16.9)	5 (5.7)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
喘息			
NOT RELATED	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻閉			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏			
NOT RELATED	0 (0.0)	4 (4.5)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽			
NOT RELATED	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸窮迫症候群			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
胸水			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支反応性亢進			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺胞出血			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺高血圧症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低酸素症			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜痛			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害			
NOT RELATED	11 (12.5)	8 (9.0)	7 (8.0)
RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)
急性腎不全			
NOT RELATED	0 (0.0)	4 (4.5)	5 (5.7)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (3.4)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
ループス腎炎			
NOT RELATED	3 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ネフローゼ症候群			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排尿困難			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害			
NOT RELATED	2 (2.3)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿尿			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
蛋白尿			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
細線維性糸球体腎炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有痛性排尿困難			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害			
NOT RELATED	4 (4.5)	8 (9.0)	8 (9.1)
RELATED	2 (2.3)	2 (2.2)	1 (1.1)
頻脈			
NOT RELATED	1 (1.1)	2 (2.2)	5 (5.7)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)
RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
心嚢液貯留			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心タンポナーデ			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室無収縮			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
急性冠動脈症候群			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第二度房室ブロック			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋症			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心筋症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
精神障害			
NOT RELATED	5 (5.7)	4 (4.5)	8 (9.1)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
不眠症			
NOT RELATED	4 (4.5)	3 (3.4)	5 (5.7)
RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
不安			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気分変化			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パニック発作			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症			
NOT RELATED	3 (3.4)	4 (4.5)	6 (6.8)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯捻挫			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による頭痛			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
手首関節骨折			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部損傷			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下血腫			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害			
NOT RELATED	5 (5.7)	9 (10.1)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫			
NOT RELATED	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼障害			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部不快感			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢下白内障			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
視神経乳頭浮腫			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強膜炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑症			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害			
NOT RELATED	3 (3.4)	4 (4.5)	4 (4.5)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クッシング症候群			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺腫			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クッシング様症状			
NOT RELATED	1 (1.1)	3 (3.4)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎機能不全			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コントロール不良の糖尿病			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
生殖系および乳房障害			
NOT RELATED	6 (6.8)	2 (2.2)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
月経過多			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫瘤			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
子宮頚部上皮異形成			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮出血			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮脱			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房痛			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機能不全性子宮出血			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮内膜症			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
希発月経			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰茎痛			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻発月経			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟分泌物			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
肝胆道系障害			
NOT RELATED	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (3.4)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆石症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非アルコール性脂肪性肝炎			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胆嚢炎			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害			
NOT RELATED	2 (2.3)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
過敏症			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
季節性アレルギー			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物アレルギー			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷アレルギー			
NOT RELATED	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭腫			
NOT RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Placebo (N=88) n (%)	Voclosporin 23.7mg (N=89) n (%)	Voclosporin 39.5mg (N=88) n (%)
脂肪腫			
NOT RELATED	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害			
NOT RELATED	1 (1.1)	3 (3.4)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴			
NOT RELATED	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい			
NOT RELATED	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)
RELATED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 17.0

Note: AE=Adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of subjects with at least 1 occurrence of the event; SS=Safety set.

A Treatment Emergent AE (TEAE) is an AE that occurred or increased in severity after the first dose of study medication, up to 30 days after study completion/withdrawal.

For each system organ class, preferred term, subjects are included only once at the strongest relationship to study drug, even if they experienced multiple adverse events within the given level of summarization.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.3.1.4＞

(2) 死亡に至った有害事象

表 2.7.6.4.1-3 治験期間中に死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧表

Subject No.	Age	Gender	Country	TEAE Preferred Term	Infection Y/N	Event Start (Study Day)	Death (Study Day)
Placebo							
[redacted]	3[redacted]	[redacted]	Russia	脳血管発作	N	6	6
Low-Dose Voclosporin (23.7 mg BID)							
[redacted]	3[redacted]	[redacted]	Sri Lanka	多臓器不全	Y[a]	43	43
[redacted]	1[redacted]	[redacted]	Sri Lanka	心タンポナーデ	N	237	237
[redacted]	5[redacted][b]	[redacted]	Russia	急性呼吸窮迫症候群	Y[a]	165	168
[redacted]	2[redacted]	[redacted]	Philippines	結核性心膜炎	Y	40	47
[redacted]	4[redacted]	[redacted]	Philippines	急性呼吸窮迫症候群	Y[a]	119	120
[redacted]	3[redacted]	[redacted]	Bangladesh	肺炎	Y	21[c]	41
[redacted]	2[redacted]	[redacted]	Bangladesh	肺塞栓症	N	28	29
[redacted]	3[redacted]	[redacted]	Bangladesh	肺炎	Y	57	59
[redacted]	2[redacted]	[redacted]	Bangladesh	肺胞出血	N	169	170
[redacted]	2[redacted][d]	[redacted]	Bangladesh	肺塞栓症	N	22	22
High-Dose Voclosporin (39.5 mg BID)							
[redacted]	2[redacted]	[redacted]	Bangladesh	敗血症	Y	16	32
[redacted]	1[redacted]	[redacted]	Bangladesh	肺塞栓症	N	26	26

MedDRA Version 17.0

Notes: BID=Twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=No; No.=Number; SAE=Serious adverse event; TEAE=Treatment-emergent adverse event; Y=Yes.

[a] Deaths with an infectious component.

[b] Subject [redacted] was 4[redacted] years at the time of consent and 5[redacted] years at the time of SAE onset.

[c] Subject [redacted]: Onset date for leading non-serious pneumonia started Day 21 with event deemed serious from Day 32.

[d] Subject [redacted] was 1[redacted] years at the time of consent and 2[redacted] years at the time of SAE onset.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 47＞

(3) 重篤な有害事象

表 2.7.6.4.1-4　　重篤な有害事象（SS）

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Serious Event	14 (15.9)	20	25 (28.1)	41	22 (25.0)	39
感染症および寄生虫症	7 (8.0)	8	11 (12.4)	15	12 (13.6)	19
肺炎	2 (2.3)	2	5 (5.6)	6	3 (3.4)	4
胃腸炎	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
敗血症	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
体部白癬	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	2
尿路感染	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	1 (1.1)	1
蜂巣炎	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
帯状疱疹	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
細菌性腎盂腎炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
細菌性敗血症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
気管支炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
泌尿生殖器結核	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
デング熱	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
結核性心膜炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
細菌性肺炎	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
皮膚感染	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
細気管支炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
大腸菌性尿路感染	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (1.1)	1	4 (4.5)	4	3 (3.4)	4
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	2 (2.3)	2
頭蓋内圧上昇	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
片頭痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
脳出血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
痙攣	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
脳血管発作	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.3)	2	1 (1.1)	1	2 (2.3)	3
全身性エリテマトーデス	2 (2.3)	2	1 (1.1)	1	2 (2.3)	2
肋軟骨炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
心臓障害	2 (2.3)	2	2 (2.2)	2	1 (1.1)	2
心嚢液貯留	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
心膜炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
心不全	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
心タンポナーデ	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
急性冠動脈症候群	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
うっ血性心筋症	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
胃腸障害	1 (1.1)	2	2 (2.2)	2	2 (2.3)	2
下痢	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1

	Placebo (N=88)		Voclosporin 23.7mg (N=89)		Voclosporin 39.5mg (N=88)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
びらん性胃炎	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
胃腸出血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
消化性潰瘍	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
胃炎	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
血管障害	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	2 (2.3)	2
高血圧	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	2 (2.3)	2
腎および尿路障害	1 (1.1)	1	5 (5.6)	6	1 (1.1)	1
急性腎不全	0 (0.0)	0	4 (4.5)	5	1 (1.1)	1
腎機能障害	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
有痛性排尿困難	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0	5 (5.6)	5	1 (1.1)	1
肺塞栓症	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	1 (1.1)	1
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	0	2 (2.2)	2	0 (0.0)	0
肺胞出血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1
発熱	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
多臓器不全	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
内分泌障害	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
コントロール不良の糖尿病	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
肝胆道系障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
薬物性肝障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
免疫系障害	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
過敏症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
処置による疼痛	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1
血液およびリンパ系障害	2 (2.3)	2	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
貧血	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
低色素性貧血	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.1)	1	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
子宮脱	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
機能不全性子宮出血	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0
糖尿病	0 (0.0)	0	1 (1.1)	1	0 (0.0)	0

MedDRA Version 17.0

Note: AE=Adverse event; SS=Safety set; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n= number of subjects with at least 1 occurrence of the event; E=number of events.

A Treatment Emergent AE (TEAE) is an AE that occurred or increased in severity after the first dose of study medication, up to 30 days after study completion/withdrawal.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 14.3.2.1＞

表 2.7.6.4.1-5　　重篤な有害事象の一覧表（ボクロスポリン群の被験者）

Treatment Group: Voclosporin 23.7mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	神経系障害 /失神 /SYNCOPE	[redacted]20[redacted](-3) /[redacted]20[redacted](-2)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /皮膚感染 /PUSTULOPAPULAR INFECTION	[redacted]20[redacted](117) /[redacted]20[redacted](131)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /肺炎 /BILATERAL PNEUMONIA	[redacted]20[redacted](29) /[redacted]20[redacted](43)	NONE /UNKNOWN	SEVERE /RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /敗血症 /SEVERE SEPSIS	[redacted]20[redacted](29) /[redacted]20[redacted](43)	NONE /UNKNOWN	SEVERE /RELATED /NO
	一般・全身障害および投与部位の状態 /多臓器不全 /MULTI ORGAN FAILURE	[redacted]20[redacted](43) /[redacted]20[redacted](43)	NONE /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES
[redacted]	感染症および寄生虫症 /肺炎 /PNEUMONIA	[redacted]20[redacted](55) /[redacted]20[redacted](100)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 23.7mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	血管障害 /高血圧 /UNCONROLLED BLOOD PRESSURE	[redacted]20[redacted](113) /[redacted]20[redacted](120)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /蜂巣炎 /RIGHT SIDED LOWER LIMB CELLULITIS	[redacted]20[redacted](145) /[redacted]20[redacted](188)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /肺炎 /BILETERAL PNEUMONIA	[redacted]20[redacted](145) /[redacted]20[redacted](188)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
	心臓障害 /心タンポナーデ /CARDIAC TAMPONADE	[redacted]20[redacted](237) /[redacted]20[redacted](237)	NONE /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /肺塞栓症 /PULMONAR THROMBOEMBOLISM	[redacted]20[redacted](-3) /[redacted]20[redacted](2)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
[redacted]	心臓障害 /心不全 /DECOMPENSATION OF HEART FAILURE	[redacted]20[redacted](143) /[redacted]20[redacted](168)	NONE /UNKNOWN	MODERATE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 23.7mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	感染症および寄生虫症 /細菌性肺炎 /ACUTE BACTERIAL PNEUMONIA	[redacted]20[redacted](159) /[redacted]20[redacted](168)	NONE /UNKNOWN	MODERATE /NOT RELATED /NO
	腎および尿路障害 /急性腎不全 /ACUTE KIDNEY INJURY	[redacted]20[redacted](160) /[redacted]20[redacted](168)	NONE /UNKNOWN	MODERATE /NOT RELATED /NO
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /急性呼吸窮迫症候群 /RESPIRATORY DISRTESS SYNDROME	[redacted]20[redacted](165) /[redacted]20[redacted](168)	NONE /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES
[redacted]	筋骨格系および結合組織障害 /全身性エリテマトーデス /EXACERBATION OF SLE	[redacted]20[redacted](15) /[redacted]20[redacted](32)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /肺炎 /PNEUMONIA	[redacted]20[redacted](38) /[redacted]20[redacted](67)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
[redacted]	腎および尿路障害 /急性腎不全 /ACUTE KIDNEY INJURY	[redacted]20[redacted](195) /[redacted]20[redacted](198)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 23.7mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	腎および尿路障害 /急性腎不全 /ACUTE KIDNEY INJURY	[redacted]20[redacted](221) /[redacted]20[redacted](224)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
[redacted]	代謝および栄養障害 /糖尿病 /NEW ONSET DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted](216) /[redacted]20[redacted](223)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	神経系障害 /可逆性後白質脳症症候群 /POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME	[redacted]20[redacted](2) /[redacted]20[redacted](12)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	腎および尿路障害 /腎機能障害 /DETERIORATION OF RENAL FUNCTION	[redacted]20[redacted](113) /[redacted]20[redacted](118)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /デング熱 /DENGUE HEMORRHAGIC FEVER	[redacted]20[redacted](196) /[redacted]20[redacted](205)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
[redacted]	生殖系および乳房障害 /子宮脱 /UTERINE PROLAPSE	[redacted]20[redacted](274) /[redacted]20[redacted](293)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 23.7mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	胃腸障害 /胃腸出血 /GI BLEEDING	[redacted]20[redacted](1) /[redacted]20[redacted](6)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /結核性心膜炎 /TB MYOPERICARDITIS	[redacted]20[redacted](40) /[redacted]20[redacted](47)	NONE /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES
[redacted]	感染症および寄生虫症 /尿路感染 /URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted](194) /[redacted]20[redacted](199)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /胃腸炎 /ACUTE GASTROENRITIS WITH MODERATE DEHYDRATION	[redacted]20[redacted](10) /[redacted]20[redacted](14)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MILD /NOT RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /尿路感染 /COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted](111) /[redacted]20[redacted](118)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /急性呼吸窮迫症候群 /ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	[redacted]20[redacted](119) /[redacted]20[redacted](120)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES

Treatment Group: Voclosporin 23.7mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	神経系障害 /脳出血 /INTRACEREBRAL HEMORRHAGE	[redacted]20[redacted](260) /[redacted]20[redacted](265)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITH SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
[redacted]	神経系障害 /痙攣 /SEIZURE	[redacted]20[redacted](5) /[redacted]20[redacted](12)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /RELATED /NO
[redacted]	血液およびリンパ系障害 /鉄欠乏性貧血 /IRON DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted](58) /[redacted]20[redacted](63)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
	胃腸障害 /消化性潰瘍 /PEPTIC ULCER DISEASE	[redacted]20[redacted](61) /[redacted]20[redacted](82)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
[redacted]	血管障害 /高血圧 /UNCONTROLLED HYPERTENSION	[redacted]20[redacted](47) /[redacted]20[redacted](48)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /RELATED /NO
[redacted]	神経系障害 /可逆性後白質脳症症候群 /PRES (POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYSNDROME)	[redacted]20[redacted](7) /[redacted]20[redacted](19)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 23.7mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	腎および尿路障害 /急性腎不全 /ACUTE KIDNEY INJURY	[redacted]20[redacted](30) /[redacted]20[redacted](41)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /UNKNOWN	SEVERE /NOT RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /肺炎 /SEVERE PNEUMONIA	[redacted]20[redacted](32) /[redacted]20[redacted](41)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /肺塞栓症 /PULMONARY EMBOLISM	[redacted]20[redacted](28) /[redacted]20[redacted](29)	NONE /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES
[redacted]	腎および尿路障害 /急性腎不全 /ACUTE KIDNEY INJURY	[redacted]20[redacted](18) /[redacted]20[redacted](29)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /肺炎 /PNEUMONIA (RIGHT SIDED CONSOLIDATION)	[redacted]20[redacted](57) /[redacted]20[redacted](59)	NONE /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /肺胞出血 /ALVEOLAR HAEMORRHAGE	[redacted]20[redacted](169) /[redacted]20[redacted](170)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES

Treatment Group: Voclosporin 23.7mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /肺塞栓症 /PULMONARY EMBOLISM	[redacted]20[redacted](22) /[redacted]20[redacted](22)	NONE /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES

Treatment Group: Voclosporin 39.5mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	血管障害 /高血圧 /WORSENING OF ARTERIAL HYPERTENSION	[redacted]20[redacted](134) /[redacted]20[redacted](176)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /RELATED /NO
[redacted]	免疫系障害 /過敏症 /POSSIBLE HYPERSENSITIVITY REACTION	[redacted]20[redacted](9) /[redacted]20[redacted](17)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /肺炎 /PNEUMONIA	[redacted]20[redacted](113) /[redacted]20[redacted](128)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MILD /NOT RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /肺炎 /PNEUMONIA	[redacted]20[redacted](158) /[redacted]20[redacted](183)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 39.5mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	感染症および寄生虫症 /尿路感染 /URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted](-1) /[redacted]20[redacted](9)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MILD /NOT RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /気管支炎 /BRONCHITIS	[redacted]20[redacted](23) /[redacted]20[redacted](53)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /体部白癬 /GENERALIZED TINEA CORPORIS (FUNGAL INFECTION)	[redacted]20[redacted](31) /[redacted]20[redacted](66)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /体部白癬 /GENERALISED TINEA CORPORIS	[redacted]20[redacted](91) /[redacted]20[redacted](171)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /皮下組織膿瘍 /ABSCESS OF RIGHT BUTTOCK	[redacted]20[redacted](151) /[redacted]20[redacted](165)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MILD /NOT RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /帯状疱疹 /HERPES ZOSTER	[redacted]20[redacted](148) /[redacted]20[redacted](164)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態 /発熱 /FEVER	[redacted]20[redacted](6) /[redacted]20[redacted](10)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 39.5mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	感染症および寄生虫症 /細菌性敗血症 /SALMONELLA SEPSIS	[redacted]20[redacted](19) /[redacted]20[redacted](25)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /RELATED /NO
[redacted]	神経系障害 /片頭痛 /SEVERE MIGRAINE HEADACHE	[redacted]20[redacted](44) /[redacted]20[redacted](46)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
	神経系障害 /頭蓋内圧上昇 /IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION	[redacted]20[redacted](69) /[redacted]20[redacted](70)	NONE /RECOVERED WITH SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
[redacted]	内分泌障害 /甲状腺機能低下症 /WORSENING HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted](20) /[redacted]20[redacted](22)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MILD /NOT RELATED /NO
	心臓障害 /心嚢液貯留 /PERICARDIAL EFFUSION	[redacted]20[redacted](48) /[redacted]20[redacted](51)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
	心臓障害 /心膜炎 /PERICARDITIS	[redacted]20[redacted](55) /[redacted]20[redacted](56)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MILD /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 39.5mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	感染症および寄生虫症 /尿路感染 /UTI	[redacted]20[redacted](78) /[redacted]20[redacted](82)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MILD /NOT RELATED /NO
	筋骨格系および結合組織障害 /全身性エリテマトーデス /SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS FLARE	[redacted]20[redacted](83) /[redacted]20[redacted](95)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
	筋骨格系および結合組織障害 /肋軟骨炎 /COSTOCHONDRITIS	[redacted]20[redacted](245) /[redacted]20[redacted](248)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症 /処置による疼痛 /PAIN SECONDARY TO TOOTH EXTRACTION	[redacted]20[redacted](23) /[redacted]20[redacted](29)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
	筋骨格系および結合組織障害 /全身性エリテマトーデス /SLE FLARE	[redacted]20[redacted](118) /[redacted]20[redacted](142)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /肺炎 /PNEUMONIA - LEFT UPPER LOBE	[redacted]20[redacted](170) /[redacted]20[redacted](175)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 39.5mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	感染症および寄生虫症 /敗血症 /SEPSIS	[redacted]20[redacted](331) /[redacted]20[redacted](341)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	腎および尿路障害 /ループス腎炎 /LUPUS NEPHRITIS FLARE	[redacted]20[redacted](-22) /[redacted]20[redacted](-18)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	血管障害 /高血圧 /EXACERBATION OF HYPERTENSION	[redacted]20[redacted](22) /[redacted]20[redacted](32)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MILD /RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /ウイルス性上気道感染 /ACUTE VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted](34) /[redacted]20[redacted](41)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /胃腸炎 /ACUTE GASTROENTERITIS	[redacted]20[redacted](146) /[redacted]20[redacted](151)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /腎周囲膿瘍 /PERINEPHRIC ABSCESS	[redacted]20[redacted](-37) /[redacted]20[redacted](-23)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 39.5mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	感染症および寄生虫症 /蜂巣炎 /CELLULITIS AT ABDOMINAL AREA	[redacted]20[redacted](30) /[redacted]20[redacted](45)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /胃腸炎 /ACUTE GASTROENTERITIS	[redacted]20[redacted](32) /[redacted]20[redacted](39)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /細菌性腎盂腎炎 /'ACUTE BACTERIAL PYELONEPHRITIS'	[redacted]20[redacted](132) /[redacted]20[redacted](139)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /RELATED /NO
	感染症および寄生虫症 /泌尿生殖器結核 /GENITOURINARY TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted](135) /[redacted]20[redacted](372)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /RELATED /NO
	肝胆道系障害 /薬物性肝障害 /HEPATOTOXICITY SECONDARY ANTI-TUBERCULOSIS MEDICATIONS	[redacted]20[redacted](142) /[redacted]20[redacted](166)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /肺炎 /PNEUMONIA	[redacted]20[redacted](238) /[redacted]20[redacted](263)	NONE /RECOVERED WITH SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
	腎および尿路障害 /急性腎不全 /ACUTE KIDNEY INJURY SECONDARY TO LUPUS NEPHRITIS	[redacted]20[redacted](249) /[redacted]20[redacted](261)	NONE /RECOVERED WITH SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 39.5mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	筋骨格系および結合組織障害 /全身性エリテマトーデス /EXACERBATION OF SLE	[redacted]20[redacted](-26) /[redacted]20[redacted](-3)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
	胃腸障害 /下痢 /DIARRHEA	[redacted]20[redacted](4) /[redacted]20[redacted](14)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MILD /NOT RELATED /NO
[redacted]	胃腸障害 /びらん性胃炎 /ACUTE GASTRIC EROSIONS	[redacted]20[redacted](142) /[redacted]20[redacted](159)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	MODERATE /NOT RELATED /NO
[redacted]	感染症および寄生虫症 /敗血症 /SEPSIS	[redacted]20[redacted](16) /[redacted]20[redacted](32)	DRUG PERMANENTLY DISCONTINUED /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES
[redacted]	神経系障害 /可逆性後白質脳症症候群 /PRES	[redacted]20[redacted](6) /[redacted]20[redacted](20)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
[redacted]	神経系障害 /可逆性後白質脳症症候群 /POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME	[redacted]20[redacted](2) /[redacted]20[redacted](11)	DRUG TEMPORARILY INTERRUPTED /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO

Treatment Group: Voclosporin 39.5mg BID

Subject ID	System Organ Class /Preferred Term /Verbatim Term	Onset Date /Resolution Date or Ongoing	Action Taken /Outcome	Severity /Related-Drug /Death
[redacted]	筋骨格系および結合組織障害 /全身性エリテマトーデス /LUPUS FLARE	[redacted]20[redacted](-28) /[redacted]20[redacted](-13)	NONE /RECOVERED WITHOUT SEQUELAE	SEVERE /NOT RELATED /NO
	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /肺塞栓症 /PULMONARY EMBOLISM	[redacted]20[redacted](26) /[redacted]20[redacted](26)	NONE /FATAL	SEVERE /NOT RELATED /YES

MedDRA Version 17.0

Notes: BID=Twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Listing 16.2.10.2＞

2.7.6.4.2　ループス腎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本を含む国際共同）（日本人及び外国人：AUR-VCS-2016-01 試験，AURORA 1，添付資料番号 5.3.5.1-02）【評価資料】

2.7.6.4.2.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- 活動性 LN 患者を対象に，ボクロスポリンの有効性を 52 週間投与後の腎奏効（renal response）の達成においてプラセボと比較評価する。

副次目的：

- 活動性 LN 患者を対象に，52 週間にわたるボクロスポリンの安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。

試験デザイン：

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，多施設，国際共同，2 群間比較試験

試験デザインを図 2.7.6.4.2-1 に示した。適格な被験者をボクロスポリン（23.7 mg BID）又はプラセボのいずれかの群に 1:1 の割合で無作為に割付け，Day 1 に投与を開始した。

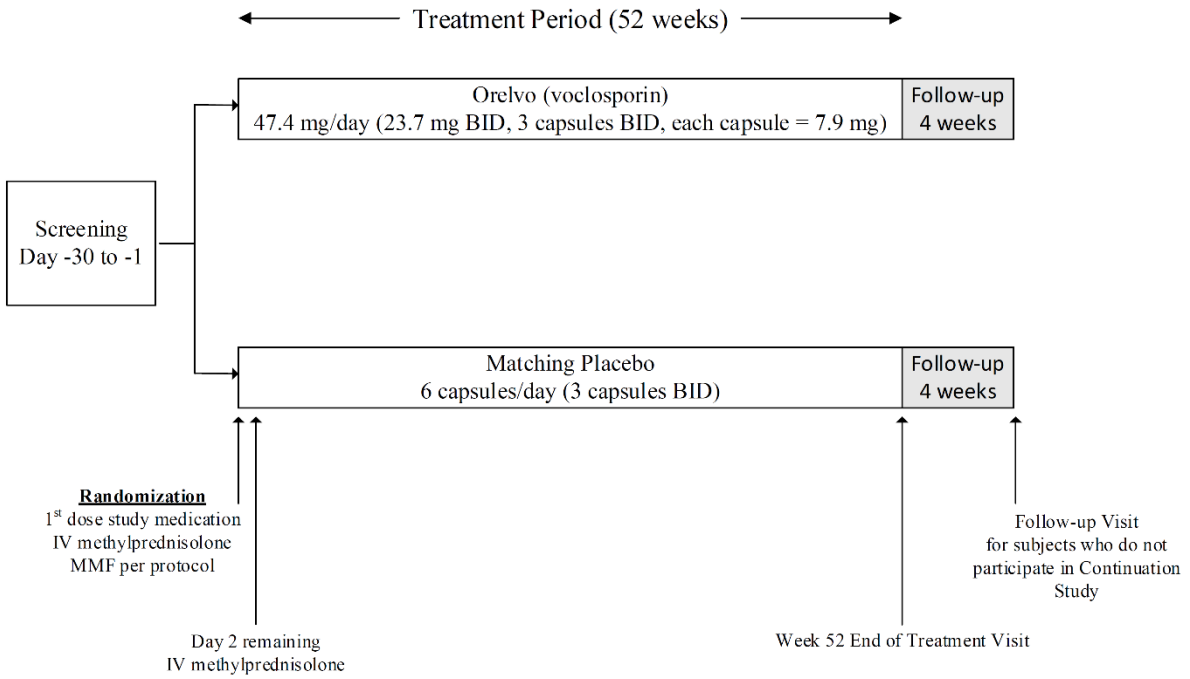


図 2.7.6.4.2-1　　試験デザイン

BID = Twice daily, IV = Intravenous, MMF = Mycophenolate mofetil.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 1＞

対象：

活動性 LN

主な選択基準：

18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性患者で，過去に SLE と診断され，腎生検及び UPCR に基づく活動性腎炎のエビデンスを有し，高用量コルチコステロイド及び免疫抑制療法を必要とする患者。治験期間中，経口 MMF の服用に同意する患者。

主な除外基準：

eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下の患者。腎移植歴を有する又は腎移植予定のある患者。腎透析を必要としている患者。

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 7.9 mg ソフトゲルカプセル

対照薬

対応するプラセボソフトゲルカプセル

用量及び投与方法：

被験薬：ボクロスポリン

- ボクロスポリン 23.7 mg（7.9 mg × 3 カプセル）を BID 経口投与

対照薬：プラセボ

- 対応するプラセボカプセル（3 カプセル）を BID 経口投与

無作為化前に処方された MMF がまだ投与されていない被験者については，MMF の投与を 1 週目は 0.5 g BID（1 日量：1 g/日）で開始し，2 週目以降（Day 8 から）は増量して 1 g BID（1 日量：2.0 g/日）とした。全被験者に IV メチルプレドニゾロン 1.0 g（体重が 45 kg 未満の被験者の場合は 0.5 g）による初期治療を Day 1～2 に行った。その後，Day 3 に被験者は経口のプレドニゾンを 25 mg/日（体重 45 kg 未満の被験者の場合は 20 mg/日）で投与開始した。Week 16 の終わりまでに 2.5 mg/日に達することを目標として，減量スケジュールに従って用量を 5 mg ずつ減量した。

投与期間：

52 週間

目標被験者数：

324 例

目標被験者数の設定根拠：

両側有意水準 0.05 の 2 群の連続性を補正したカイ二乗検定では，各投与群の被験者数が 162 例（合計で 324 例）であれば，プラセボ奏効率 20.0%とボクロスポリン奏効率 34.4%の間の差（OR = 2.1）を検出するための 80%の検出力が得られた。中止例が及ぼす影響は調査したが，何らかの理由で治験を中止した被験者は，主要解析では非奏効者として集計されたことから，中止例のための被験者数の調整は必要ではなかった。

評価項目：

有効性

主要評価項目：

以下のパラメータに基づき CEC により判定された Week 52 での腎奏効：

- UPCR が 0.5 mg/mg 以下，かつ
- eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上又はベースラインから 20%を超える eGFR の低下が確認されなかった，かつ
- LN のためのレスキュー治療を受けなかった，かつ
- 腎奏効評価前 Week 44～52 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 日間以上で 10 mg を超えなかった

Week 52 の評価前に本治験を中止した被験者は，非奏効者と定義した。

主な副次的評価項目：

- UPCR が 0.5 mg/mg 以下になるまでの時間
- Week 24 での腎奏効（主要評価項目の定義に基づく）
- Week 24 及び Week 52 での UPCR のベースラインからの 50%の低下と定義された腎部分奏効
- UPCR がベースラインから 50%低下するまでの時間

その他の副次的評価項目：

- UPCR が 0.5 mg/mg 以下である持続期間
- 各時点で eGFR のベースラインから 30%を超える低下が確認された被験者の割合
- 各時点の UPCR のベースラインからの変化量
- 尿タンパク，血清クレアチニン及び eGFR のベースラインからの変化量
- Week 24 及び Week 52 での免疫学的パラメータ（C3，C4 及び抗 dsDNA）のベースラインからの変化量
- 低用量ステロイド併用時の腎奏効（Week 16～24 及び Week 44～52 に 2.5 mg/日以下のコルチコステロイド存在下の腎奏効と定義した）
- Week 24 及び Week 52 での SELENA-SLEDAI スコアのベースラインからの変化量
- Week 12，Week 24 及び Week 52 での HRQoL のベースラインからの変化量
- Week 24 及び Week 52 での医療資源利用状況

<u>薬物動態</u>

PPK 解析のために，Week 24 及び Week 52 で採血した。詳細は，別途報告書に記す。

<u>安全性</u>

安全性評価には，有害事象，臨床検査パラメータ，バイタルサイン，12 誘導 ECG 及び身体所見が含まれた。

解析方法：

すべての統計解析は治験終了時に行われ，Week 24 及び Week 52 のすべての評価項目を含めた。

対象集団：

有効性解析は，すべての無作為化された被験者を対象として，ITT の原則に基づいて行われた。

PPS は，重大な治験実施計画書違反（盲検解除前に定義した）がない ITT 集団の被験者の部分集団から構成された。

SS は，治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者から構成された。

方法：

主要評価項目である Week 52 の腎奏効の解析は，投与群，ベースライン UPCR，生検クラス，ベースライン時の MMF 使用，地域を因子とし，腎奏効を反応変数としてロジスティック回帰モデルを用いて ITT 集団で実施した。結果は，プラセボと比較したボクロスポリンの OR 及び両側 95% CI として示した。主要評価項目に基づく感度及び補足分析も実施した。主要評価項目に及ぼす中止の影響は，tipping point analysis で検討した。

その他の 2 値評価項目は，主要評価項目と同様の方法で解析した。

イベント発生までの時間として測定された副次的評価項目は，Kaplan-Meier 法を用いて推定した。ボクロスポリンは，投与群及び適切なベースライン評価の項を含めた Cox 比例ハザードモデルを用いてプラセボと比較した。投与効果の推定値は，プラセボと比較したボクロスポリンの HR 及びその 95% CI として示した。

その他の副次的評価項目は，投与群別及び Visit 別に要約した。ベースライン値と Week 52 までの（Week 52 を含む）各 Week 時点における on-treatment 値との差及び投与群間の差は，MMRM を用いて解析した。MMRM モデルには投与群の項，Visit の項，投与群と Visit の交互作用の項及びベースラインの項を含めた。結果は，最小二乗平均値及びその 95% CI を示した。

安全性評価項目：

有害事象は，SOC 別及び PT 別に分類して要約表で示した。TEAE は，ボクロスポリン又はプラセボの初回投与時から最終投与後 30 日までに発現した既存の状態の悪化を含む有害事象として定義された（以下，有害事象）。

臨床検査値（中央検査機関から得られた結果に基づく），バイタルサイン及びその他の安全性パラメータは，測定値及びベースラインからの変化量として Visit 別に要約した。定義された基準範囲を越えた臨床検査値は，各 Visit 時点でのベースラインからのシフトテーブルで要約した。

治験依頼者：

Aurinia Pharmaceuticals Inc.

治験実施医療機関：

27 ヵ国 142 施設

日本 10 施設，米国 29 施設，ロシア 14 施設，ウクライナ 6 施設，トルコ 6 施設，セルビア 4 施設，ポーランド 2 施設，オランダ 2 施設，ベラルーシ 2 施設，スペイン 2 施設，ブルガリア 1 施設，クロアチア 1 施設，メキシコ 10 施設，コロンビア 6 施設，ペルー5 施設，グアテマラ 4 施設，ドミニカ共和国 3 施設，ブラジル 2 施設，チリ 1 施設，アルゼンチン 1 施設，フィリピン 10 施設，ベトナム 5 施設，韓国 4 施設，タイ 4 施設，台湾 3 施設，マレーシア 2 施設，南アフリカ

3 施設

治験期間：

2017 年 5 月 17 日～2019 年 10 月 10 日

2.7.6.4.2.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

本試験では，357 例が無作為化され，ボクロスポリン群 179 例及びプラセボ群 178 例に割付けられた（ITT 集団）。これらのうち，309 例（86.6%）が本試験を完了し，Week 52 に達した被験者は，ボクロスポリン群［162 例（90.5%）］でプラセボ群［147 例（82.6%）］よりも多かった。最も多かった試験の中止理由は両群ともに同意の撤回であり，いずれの群でも，中止の半数程度を占めた（ボクロスポリン群 7/16 例及びプラセボ群 14/31 例）（資料番号 5.3.5.1-02，Table 8 参照）。

無作為化された 357 例のうち，ボクロスポリン群に割付けられた 1 例では治験薬を投与されず，SS から除外され，SS はボクロスポリン群 178 例及びプラセボ群 178 例であった。PPS は，全体で 317 例（88.8%）であり，ボクロスポリン群 161 例（89.9%）及びプラセボ群 156 例（87.6%）であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 11 参照）。

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性（ITT 集団）は，2 群間で同様であった。全体の平均年齢は 33.2 歳（範囲 18～72 歳）であった。LN 集団で予想されたように，被験者の 87.7%（313 例）が女性であり，そのうち 81.8%（256/313 例）は妊娠可能であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12 及び Table 14.1.3.1 参照）。

被験者の多くは，白人（36.1%）又はアジア人（30.5%）であった。平均体重は 66.5 kg（範囲 36～142 kg）であった。各投与群の約 6%の被験者の体重は 45 kg 未満であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12 参照）。

SLE の病歴及び併存疾患は，2 群間で同様であった。SLE 診断からの平均期間は 6.7 年（範囲 1 年未満～38 年）であり，被験者の大多数から粘膜皮膚，筋骨格及び血液学的関与が報告された（資料番号 5.3.5.1-02，Table 13 参照）。また，全被験者の約 10%が，本試験開始時に抗リン脂質抗体症候群であることが報告された。

高血圧及び高脂血症が最も多く認められた併存疾患であり，被験者のそれぞれ 69.5%及び 48.7%であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 14 参照）。これらは，診断された被験者のそれぞれ 83.1%及び 77.6%が SLE に関連していると考えられた。

LN の診断からの平均期間は，全体で 4.6 年（範囲 1 年未満～28 年）であり，有意なタンパク尿の最初の発現からの期間と同程度であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 15 参照）。診断からの期間の中央値は各投与群で 2.0 年であり，かなりの割合の被験者が比較的最近診断されたことを示した。各投与群の 3 例（1.7%）が過去に，透析を受けていた。

スクリーニングの 6 ヵ月以上前に 39 例（11%）が腎生検を受け，そのうち 12 例（3%）がスクリーニングの 12 ヵ月以上前に腎生検を受けていた。最も多い LN のクラスは Class IV［ボク

ロスポリン群 91 例（50.8%）及びプラセボ群 77 例（43.3%）］であり，次いで Class V［各投与群 25 例（14.0%）］であった。また，ベースラインの UPCR 及び eGFR の平均値は，2 群間で同様であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 16 参照）。

(3) 有効性

(a) 主要評価項目

主要評価項目及び主な副次的評価項目の要約を表 2.7.6.4.2-1 に示した。主要評価項目は達成され，ボクロスポリンによる治療は，プラセボと比較して，臨床的に意味があり，統計学的に有意に高い腎奏効率をもたらした（ボクロスポリン群 40.8%，プラセボ群 22.5%）。腎奏効のオッズは，プラセボ群よりもボクロスポリン群で 2.65 倍高く（OR 2.65；95% CI：1.64，4.27；$p < 0.001$），絶対リスクは 18.3%減少した（資料番号 5.3.5.1-02，Table 28 参照）。主要評価項目のすべての計画された感度分析及び補足分析で一貫した結果が認められた。ボクロスポリンの投与効果（ベネフィット）は，事前に指定したすべての部分集団（年齢，性別，人種，地域，腎生検クラス，以前の MMF 使用及び MMF の最大投与量）で認められた。

表 2.7.6.4.2-1　　主要評価項目及び主な副次的評価項目の要約（ITT 集団）

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

CI = Confidence interval, HR = Hazard ratio, ITT = Intent-To-Treat, OR = Odds ratio, UPCR = Urine protein creatinine ratio.
＜資料番号 5.3.5.1-02：2. Synopsis＞

(b) 主な副次的評価項目

事前に指定したすべての階層的な副次的評価項目は，ボクロスポリンを支持して統計学的な有意性を達成した。ボクロスポリンの投与効果（ベネフィット）は，UPCR への影響によりもたらされた。

- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達した被験者は，ボクロスポリン群（64.8%）の方がプラセボ群（43.8%）よりも多く，UPCR が 0.5 mg/mg 以下になるまでの時間の中央値は，ボクロスポリン群（169 日）の方がプラセボ群（372 日）よりも有意に短かった（HR 2.03；95% CI：1.52，2.71；$p < 0.001$）（資料番号 5.3.5.1-02，Table 31 参照）。タンパク尿の早

期改善が LN の肯定的な長期的転帰の強力な予測因子であることが示されていることを考慮すると，これらのデータは臨床的に重要である。

- 主要評価項目の結果と一致して，Week 24 に腎奏効を達成した被験者の割合は，ボクロスポリン群（32.4%）の方がプラセボ群（19.7%）よりも有意に高かった（OR 2.23；95% CI：1.34，3.72；p = 0.002）（資料番号 5.3.5.1-02，Table 32 参照）。
- 腎奏効の結果と一致して，Week 24 及び Week 52 で腎部分奏効（UPCR のベースラインからの 50%の低下として定義）を達成した被験者は，ボクロスポリン群の方がプラセボ群より多かった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 33 参照）。
- 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%低下した被験者の割合は，ボクロスポリン群の 96.6%に対して，プラセボ群では 75.8%であった。UPCR が 50%低下するまでの時間は，ボクロスポリン群の方がプラセボ群よりも有意に短かった（HR 2.06；95% CI：1.63，2.61，p < 0.001）（資料番号 5.3.5.1-02，Table 34 参照）。

(4) 安全性

有害事象の要約を表 2.7.6.4.2-2 に示した。本試験では，ボクロスポリンの忍容性は良好であり，新たな又は予期しない安全性のシグナルは認められなかった。

表 2.7.6.4.2-2　　有害事象の要約（SS）

	Placebo (N = 178)		Voclosporin (N = 178)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any AE	159 (89.3)	919	162 (91.0)	1171
Any TEAE	158 (88.8)	800	162 (91.0)	1023
Treatment-Related TEAE	45 (25.3)	83	80 (44.9)	171
Serious TEAE	38 (21.3)	57	37 (20.8)	62
Treatment-Related Serious TEAE	8 (4.5)	8	8 (4.5)	10
TEAE Leading to Voclosporin/Placebo Discontinuation	26 (14.6)	27	20 (11.2)	25
TEAE Leading to Death	3 (1.7)	4	0	-
Treatment-Related TEAE Leading to Death	0	-	0	-
Disease-Related TEAE	87 (48.9)	168	96 (53.9)	217

AE = Adverse event, N = number of patients, SS = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
＜資料番号 5.3.5.1-02：2. Synopsis＞

(a) 治験薬の曝露状況

全体的な曝露期間及び 1 日当たりの曝露量（mg）は，両群で類似しており，服薬遵守率の中央値はボクロスポリン群及びプラセボ群のいずれも約 99%であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 21 参照）。

(b)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.4.2-3 に示した。ボクロスポリン群及びプラセボ群の約 90%の被験者で 1 件以上の有害事象が発現した。免疫が低下した患者集団で予想されたように，最も有害事象の発現が多かった SOC は「感染症及び寄生虫症」であり，ボクロスポリン群及びプラセボ群のそれぞれ 64.6%及び 56.7%の被験者で報告された。ボクロスポリン群で最も多く認められた有害事象は，糸球体濾過率減少であった（ボクロスポリン群 24.2%及びプラセボ群 8.4%）。これは，治験実施計画書のガイダンスに従った用量変更により効果的に管理された。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（約 10%）であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 14.2.7 参照）。重篤な腎機能障害（腎機能障害及び急性腎障害）の発現割合は低かった（ボクロスポリン群 3.4%及びプラセボ群 1.7%）（表 2.7.6.4.2-6 参照）。プラセボ群で認められた低い奏効率と一致して，ループス腎炎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 0.0%）よりもプラセボ群（それぞれ 6.7%及び 4.5%）の被験者で多く認められた（表 2.7.6.4.2-3 参照）。

高血圧の発現割合は，ボクロスポリン群（20.2%）の方がプラセボ群（8.4%）よりも高かった。発現した高血圧の大部分は軽度又は中等度であり，血圧の平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2.7.6.4.2-3，資料番号 5.3.5.1-02，12.10.1，及び Table 14.3.2.2 参照）。ヘモグロビンの平均値は，ボクロスポリン群で約 0.5 g/dL 減少したが（資料番号 5.3.5.1-02，12.9.1 参照），これは，ボクロスポリン群での貧血の発現割合（ボクロスポリン群 11.8%及びプラセボ群 5.6%）が高かったことによると考えられる（表 2.7.6.4.2-3 参照）。

CNI 関連の有害事象である振戦，電解質平衡異常及び糖代謝異常の発現割合は低く，重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係の判定別有害事象を表 2.7.6.4.2-4 に示した。治験薬と関連ありと判定された有害事象の発現割合は，ボクロスポリン群で 44.9%，プラセボ群で 25.3%であった。最も多く認められた治験薬と関連ありと判定された有害事象は糸球体濾過率減少であった。

(c)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

治験薬の最終投与後 30 日までに発現し死亡に至った有害事象（TEAE）及び治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現し死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.4.2-5 に示した。治験薬の最終投与後 30 日までに発現した有害事象（TEAE）による死亡は，プラセボ群の 3 例で報告され，肺炎，肺炎及び敗血症性ショック，ループス腎炎が各 1 例であった。また，治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した有害事象により，ボクロスポリン群の 1 例及びプラセボ群の 2 例が死亡した。死亡に至った有害事象のいずれも治験責任医師等により治験薬との関連なしと判定された。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.2-6 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.4.2-7 に示した。また，日本人被験者で発現した重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.4.2.3(4)に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，ボクロスポリン群 20.8%（37/178 例）及びプラセボ群 21.3%（38/178 例）であり，各投与群で同程度であった。重篤な有害事象の発現が最も多かった SOC は，「感染症および寄生虫症」であり，ボクロスポリン群 10.1%（18/178 例）及びプラセボ群 11.2%（20/178 例）と同程度であった。最も多く認められた重篤な有害事象は，両投与群ともに肺炎であった。

(d) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現割合は，ボクロスポリン群 11.2%（20/178 例）及びプラセボ群 14.6%（26/178 例）であり，両群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 49 参照）。投与中止に至った有害事象の発現が最も多かった SOC は，「腎および尿路障害」で，ボクロスポリン群 4.5%（8/178 例）及びプラセボ群 8.4%（15/178 例）であった。投与中止に至ったループス腎炎及び蛋白尿の発現割合は，ボクロスポリン群［それぞれ 1.1%（2/178 例）及び 0.0%（0/178 例）］よりもプラセボ群［それぞれ 2.8%（5/178 例）及び 2.2%（4/178 例）］で高かった。投与中止に至った糸球体濾過率減少の発現割合は，ボクロスポリン群 1.7%（3/178 例）及びプラセボ群 2.2%（4/178 例）であったが，投与中止に至った腎機能障害の発現割合は，両群ともに 2.2%（4/178 例）であった。

(e) 臨床検査，バイタルサイン，心電図検査及びその他の検査

総コレステロール，LDL-C 及びトリグリセリドで，ベースラインから臨床的に意味のある減少が認められ，ボクロスポリン群では，プラセボ群と比較して改善がより大きかった。

(5) 結論

- MMF 及びステロイドと併用投与されたときに，ボクロスポリン群では，プラセボ群と比較して臨床的に意味があり，統計学的に有意に高い腎奏効率をもたらした。腎奏効を達成したオッズは，プラセボ群よりもボクロスポリン群で 2.65 倍高かった（OR 2.65；95% CI：1.64，4.27；$p < 0.001$）。ボクロスポリンの投与効果（ベネフィット）は，事前に指定したすべての部分集団で認められた。
- 事前に指定したすべての階層的な副次的評価項目は，UPCR が 0.5 mg/mg 以下になるまでの時間，腎部分奏効及び UPCR が 50%低下するまでの時間を含めて，ボクロスポリンを支持して統計学的な有意性を達成した。
- ボクロスポリンの忍容性は良好であり，新たな又は予期しない安全性のシグナルは認められなかった。糸球体濾過率減少（最も多く認められた有害事象）は，用量変更により効果的に管理された。
- ボクロスポリンは，MMF 及びステロイドと併用した際に，LN の被験者で 52 週間にわたって良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

2.7.6.4.2.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.4.2-3　　有害事象（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
Any TEAE	158 (88.8)	800	162 (91.0)	1023
感染症および寄生虫症	101 (56.7)	201	115 (64.6)	236
上気道感染	26 (14.6)	34	31 (17.4)	45
ウイルス性上気道感染	18 (10.1)	20	20 (11.2)	24
尿路感染	13 (7.3)	15	19 (10.7)	27
帯状疱疹	9 (5.1)	9	14 (7.9)	14
インフルエンザ	10 (5.6)	12	12 (6.7)	15
胃腸炎	10 (5.6)	10	9 (5.1)	12
肺炎	11 (6.2)	12	9 (5.1)	10
口腔カンジダ症	3 (1.7)	3	4 (2.2)	4
膀胱炎	1 (0.6)	1	3 (1.7)	4
気管支炎	10 (5.6)	10	3 (1.7)	3
咽頭炎	9 (5.1)	11	3 (1.7)	3
副鼻腔炎	5 (2.8)	5	3 (1.7)	3
口腔ヘルペス	2 (1.1)	3	3 (1.7)	3
鼻炎	2 (1.1)	2	3 (1.7)	3
急性副鼻腔炎	1 (0.6)	1	3 (1.7)	3
ウイルス性気道感染	1 (0.6)	1	3 (1.7)	3
無症候性細菌尿	0	0	3 (1.7)	3
歯肉炎	0	0	3 (1.7)	3
扁桃炎	0	0	3 (1.7)	3
ウイルス感染	3 (1.7)	3	2 (1.1)	2
細菌性下痢	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
爪真菌症	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
バルトリン腺炎	0	0	2 (1.1)	2
毛包炎	0	0	2 (1.1)	2
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (1.1)	2
ヘルペスウイルス感染	0	0	2 (1.1)	2
膿尿	0	0	2 (1.1)	2
ウイルス性鼻炎	0	0	1 (0.6)	2
結膜炎	3 (1.7)	3	1 (0.6)	1
鼻咽頭炎	1 (0.6)	2	1 (0.6)	1
細菌性膣症	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
細菌尿	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
蜂巣炎	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
麦粒腫	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
歯感染	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
細菌性眼瞼炎	0	0	1 (0.6)	1
細菌性気管支炎	0	0	1 (0.6)	1
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	0	1 (0.6)	1
皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.6)	1
丹毒	0	0	1 (0.6)	1
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.6)	1
ウイルス性胃炎	0	0	1 (0.6)	1
単純ヘルペス	0	0	1 (0.6)	1
皮膚播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.6)	1
肺膿瘍	0	0	1 (0.6)	1
外耳炎	0	0	1 (0.6)	1
急性中耳炎	0	0	1 (0.6)	1
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	1 (0.6)	1
爪囲炎	0	0	1 (0.6)	1
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.6)	1
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0	1 (0.6)	1
肺結核	0	0	1 (0.6)	1
皮膚カンジダ	0	0	1 (0.6)	1
皮膚感染	0	0	1 (0.6)	1
顔面白癬	0	0	1 (0.6)	1
足部白癬	0	0	1 (0.6)	1
真菌性舌感染	0	0	1 (0.6)	1
歯膿瘍	0	0	1 (0.6)	1
水痘	0	0	1 (0.6)	1
感染性下痢	2 (1.1)	2	0	0
細菌性リンパ節炎	2 (1.1)	2	0	0
アメーバ症	1 (0.6)	2	0	0
ダニ皮膚炎	1 (0.6)	1	0	0
乳房蜂巣炎	1 (0.6)	1	0	0
カンジダ感染	1 (0.6)	1	0	0
子宮頚管炎	1 (0.6)	1	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.6)	1	0	0
皮膚結核	1 (0.6)	1	0	0
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.6)	1	0	0
ウイルス性腸炎	1 (0.6)	1	0	0
大腸菌性敗血症	1 (0.6)	1	0	0
熱性感染症	1 (0.6)	1	0	0
消化管感染	1 (0.6)	1	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.6)	1	0	0
播種性帯状疱疹	1 (0.6)	1	0	0
椎間板炎	1 (0.6)	1	0	0
乳頭腫ウイルス感染	1 (0.6)	1	0	0
傍脊椎膿瘍	1 (0.6)	1	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
耳下腺炎	1 (0.6)	1	0	0
腎盂腎炎	1 (0.6)	1	0	0
膿皮症	1 (0.6)	1	0	0
気道感染	1 (0.6)	1	0	0
サルモネラ症	1 (0.6)	1	0	0
卵管炎	1 (0.6)	1	0	0
敗血症	1 (0.6)	1	0	0
敗血症性ショック	1 (0.6)	1	0	0
細菌性副鼻腔炎	1 (0.6)	1	0	0
白癬感染	1 (0.6)	1	0	0
手白癬	1 (0.6)	1	0	0
気管炎	1 (0.6)	1	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.6)	1	0	0
外陰部腟炎	1 (0.6)	1	0	0
胃腸障害	61 (34.3)	110	83 (46.6)	153
下痢	22 (12.4)	24	34 (19.1)	43
上腹部痛	1 (0.6)	2	13 (7.3)	13
腹痛	2 (1.1)	3	10 (5.6)	11
悪心	17 (9.6)	18	10 (5.6)	10
消化不良	3 (1.7)	3	10 (5.6)	10
口腔内潰瘍形成	2 (1.1)	2	7 (3.9)	9
腹部膨満	2 (1.1)	2	6 (3.4)	6
嘔吐	12 (6.7)	17	5 (2.8)	6
胃炎	6 (3.4)	6	5 (2.8)	5
胃食道逆流性疾患	5 (2.8)	5	4 (2.2)	4
歯痛	2 (1.1)	2	3 (1.7)	3
歯肉肥厚	0	0	2 (1.1)	4
血便排泄	1 (0.6)	1	2 (1.1)	3
アフタ性潰瘍	0	0	2 (1.1)	3
齲歯	2 (1.1)	2	2 (1.1)	2
腹部不快感	0	0	2 (1.1)	2
便秘	0	0	2 (1.1)	2
歯肉腫脹	0	0	2 (1.1)	2
酸消化性障害	0	0	1 (0.6)	2
びらん性胃炎	2 (1.1)	2	1 (0.6)	1
胃腸障害	2 (1.1)	2	1 (0.6)	1
痔核	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
歯嚢胞	0	0	1 (0.6)	1
口内乾燥	0	0	1 (0.6)	1
心窩部不快感	0	0	1 (0.6)	1
胃障害	0	0	1 (0.6)	1
胃腸音異常	0	0	1 (0.6)	1
歯肉出血	0	0	1 (0.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.6)	1
口唇腫脹	0	0	1 (0.6)	1
口腔障害	0	0	1 (0.6)	1
舌不快感	0	0	1 (0.6)	1
食中毒	2 (1.1)	2	0	0
腹水	1 (0.6)	1	0	0
慢性胃炎	1 (0.6)	1	0	0
血性下痢	1 (0.6)	1	0	0
十二指腸胃逆流	1 (0.6)	1	0	0
小腸炎	1 (0.6)	1	0	0
腸炎	1 (0.6)	1	0	0
歯肉腫	1 (0.6)	1	0	0
胃潰瘍	1 (0.6)	1	0	0
胃十二指腸炎	1 (0.6)	1	0	0
歯肉痛	1 (0.6)	1	0	0
舌炎	1 (0.6)	1	0	0
口唇潰瘍	1 (0.6)	1	0	0
食道粘膜紅斑	1 (0.6)	1	0	0
膵炎	1 (0.6)	1	0	0
唾液腺粘液嚢胞	1 (0.6)	1	0	0
上部消化管出血	1 (0.6)	1	0	0
臨床検査	31 (17.4)	42	60 (33.7)	96
糸球体濾過率減少	15 (8.4)	20	43 (24.2)	62
体重減少	0	0	5 (2.8)	5
好中球数減少	2 (1.1)	3	4 (2.2)	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1	4 (2.2)	4
血沈亢進	5 (2.8)	5	2 (1.1)	2
血圧上昇	2 (1.1)	3	2 (1.1)	2
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2 (1.1)	2
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (0.6)	2
血中クレアチニン増加	2 (1.1)	2	1 (0.6)	1
白血球数減少	2 (1.1)	2	1 (0.6)	1
血中コレステロール増加	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	1
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.6)	1
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (0.6)	1
眼底検査	0	0	1 (0.6)	1
胃内ｐＨ低下	0	0	1 (0.6)	1
リンパ球数減少	0	0	1 (0.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
核磁気共鳴画像	0	0	1 (0.6)	1
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.6)	1
尿中蛋白／クレアチニン比増加	0	0	1 (0.6)	1
血中免疫グロブリンＧ増加	1 (0.6)	1	0	0
血圧低下	1 (0.6)	1	0	0
二本鎖ＤＮＡ抗体陽性	1 (0.6)	1	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.6)	1	0	0
体重増加	1 (0.6)	1	0	0
神経系障害	27 (15.2)	39	47 (26.4)	75
頭痛	11 (6.2)	16	30 (16.9)	35
片頭痛	3 (1.7)	3	5 (2.8)	7
振戦	0	0	5 (2.8)	5
浮動性めまい	6 (3.4)	8	3 (1.7)	3
ヘルペス後神経痛	1 (0.6)	1	3 (1.7)	3
緊張性頭痛	2 (1.1)	2	2 (1.1)	3
錯感覚	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
注意力障害	0	0	2 (1.1)	2
感覚鈍麻	0	0	2 (1.1)	2
健忘	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
嗜眠	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
頚動脈硬化症	0	0	1 (0.6)	1
頚動脈狭窄	0	0	1 (0.6)	1
脳梗塞	0	0	1 (0.6)	1
ループス脳炎	0	0	1 (0.6)	1
記憶障害	0	0	1 (0.6)	1
精神的機能障害	0	0	1 (0.6)	1
神経精神ループス	0	0	1 (0.6)	1
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.6)	1
痙攣発作	0	0	1 (0.6)	1
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.6)	1
傾眠	0	0	1 (0.6)	1
出血性卒中	1 (0.6)	1	0	0
神経痛	1 (0.6)	1	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	1	0	0
坐骨神経痛	1 (0.6)	1	0	0
失神	1 (0.6)	1	0	0
三叉神経痛	1 (0.6)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	31 (17.4)	45	42 (23.6)	63
脱毛症	5 (2.8)	5	10 (5.6)	10
発疹	5 (2.8)	5	7 (3.9)	8
紅斑	0	0	4 (2.2)	5
ざ瘡	2 (1.1)	2	3 (1.7)	4
そう痒症	2 (1.1)	2	3 (1.7)	3

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
蕁麻疹	1 (0.6)	1	3 (1.7)	3
多毛症	0	0	3 (1.7)	3
皮膚エリテマトーデス	4 (2.2)	6	2 (1.1)	2
皮膚病変	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
男性型多毛症	0	0	2 (1.1)	2
光線過敏性反応	0	0	2 (1.1)	2
蝶形皮疹	6 (3.4)	6	1 (0.6)	1
皮膚嚢腫	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
丘疹	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
顔面腫脹	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
皮膚炎	0	0	1 (0.6)	1
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.6)	1
皮膚症	0	0	1 (0.6)	1
湿疹	0	0	1 (0.6)	1
毛髪成長異常	0	0	1 (0.6)	1
過敏性血管炎	0	0	1 (0.6)	1
網状皮斑	0	0	1 (0.6)	1
色素沈着障害	0	0	1 (0.6)	1
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.6)	1
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.6)	1
皮膚変色	0	0	1 (0.6)	1
皮膚剥脱	0	0	1 (0.6)	1
皮膚硬結	0	0	1 (0.6)	1
全身性エリテマトーデス皮疹	0	0	1 (0.6)	1
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.6)	1
後天性魚鱗癬	2 (1.1)	2	0	0
接触皮膚炎	1 (0.6)	2	0	0
多形日光疹	1 (0.6)	2	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	1	0	0
びまん性脱毛症	1 (0.6)	1	0	0
環状紅斑	1 (0.6)	1	0	0
爪ジストロフィー	1 (0.6)	1	0	0
痒疹	1 (0.6)	1	0	0
全身性皮疹	1 (0.6)	1	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.6)	1	0	0
尋常性白斑	1 (0.6)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	46 (25.8)	64	40 (22.5)	55
全身性エリテマトーデス	10 (5.6)	10	8 (4.5)	10
関節痛	17 (9.6)	20	8 (4.5)	9
筋痙縮	7 (3.9)	8	7 (3.9)	8
関節炎	2 (1.1)	2	5 (2.8)	5
背部痛	6 (3.4)	6	4 (2.2)	4
側腹部痛	1 (0.6)	1	4 (2.2)	4

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
筋骨格痛	3 (1.7)	3	3 (1.7)	3
筋肉痛	1 (0.6)	1	3 (1.7)	3
四肢痛	1 (0.6)	1	3 (1.7)	3
関節腫脹	0	0	2 (1.1)	2
筋拘縮	2 (1.1)	2	1 (0.6)	1
筋骨格不快感	0	0	1 (0.6)	1
変形性脊椎症	0	0	1 (0.6)	1
顎関節症候群	0	0	1 (0.6)	1
筋骨格系胸痛	2 (1.1)	2	0	0
痛風性関節炎	1 (0.6)	1	0	0
靭帯障害	1 (0.6)	1	0	0
四肢不快感	1 (0.6)	1	0	0
筋骨格硬直	1 (0.6)	1	0	0
頚部痛	1 (0.6)	1	0	0
変形性関節症	1 (0.6)	1	0	0
骨壊死	1 (0.6)	1	0	0
滑膜炎	1 (0.6)	1	0	0
血管障害	23 (12.9)	28	38 (21.3)	46
高血圧	15 (8.4)	16	36 (20.2)	41
低血圧	3 (1.7)	3	1 (0.6)	2
高血圧クリーゼ	2 (1.1)	3	1 (0.6)	1
本態性高血圧症	0	0	1 (0.6)	1
起立性低血圧	0	0	1 (0.6)	1
末梢静脈疾患	1 (0.6)	2	0	0
ほてり	1 (0.6)	1	0	0
レイノー現象	1 (0.6)	1	0	0
血栓症	1 (0.6)	1	0	0
静脈瘤	1 (0.6)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (18.0)	43	36 (20.2)	50
末梢性浮腫	11 (6.2)	11	11 (6.2)	11
疲労	3 (1.7)	3	6 (3.4)	8
発熱	6 (3.4)	6	4 (2.2)	5
倦怠感	2 (1.1)	2	4 (2.2)	4
無力症	1 (0.6)	1	4 (2.2)	4
末梢腫脹	2 (1.1)	2	3 (1.7)	3
浮腫	2 (1.1)	4	2 (1.1)	2
疼痛	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
非心臓性胸痛	3 (1.7)	3	1 (0.6)	1
全身性浮腫	2 (1.1)	2	1 (0.6)	1
胸部不快感	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
顔面浮腫	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
胸痛	0	0	1 (0.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
粘膜の炎症	0	0	1 (0.6)	1
ポリープ	0	0	1 (0.6)	1
漿膜炎	0	0	1 (0.6)	1
口渇	0	0	1 (0.6)	1
乾燥症	0	0	1 (0.6)	1
不快感	2 (1.1)	2	0	0
薬物不耐性	1 (0.6)	1	0	0
粘膜潰瘍	1 (0.6)	1	0	0
体温調節障害	1 (0.6)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	29 (16.3)	36	35 (19.7)	54
貧血	10 (5.6)	11	21 (11.8)	23
好中球減少症	6 (3.4)	6	8 (4.5)	15
白血球減少症	10 (5.6)	12	7 (3.9)	8
リンパ球減少症	0	0	3 (1.7)	4
好酸球増加症	0	0	1 (0.6)	1
汎血球減少症	0	0	1 (0.6)	1
特発性血腫	0	0	1 (0.6)	1
血小板増加症	0	0	1 (0.6)	1
凝血異常	1 (0.6)	1	0	0
欠乏性貧血	1 (0.6)	1	0	0
低色素性貧血	1 (0.6)	1	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	1	0	0
リンパ節炎	1 (0.6)	1	0	0
リンパ節症	1 (0.6)	1	0	0
縦隔リンパ節腫脹	1 (0.6)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (9.6)	26	26 (14.6)	44
咳嗽	3 (1.7)	3	13 (7.3)	13
口腔咽頭痛	3 (1.7)	3	4 (2.2)	4
呼吸困難	3 (1.7)	3	3 (1.7)	5
鼻閉	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
喘息	2 (1.1)	2	1 (0.6)	3
アレルギー性鼻炎	2 (1.1)	2	1 (0.6)	2
変色痰	0	0	1 (0.6)	2
胸水	3 (1.7)	3	1 (0.6)	1
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (0.6)	1
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	1 (0.6)	1
気管支障害	0	0	1 (0.6)	1
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.6)	1
肺気腫	0	0	1 (0.6)	1
鼻出血	0	0	1 (0.6)	1
血胸	0	0	1 (0.6)	1
鼻の炎症	0	0	1 (0.6)	1
起坐呼吸	0	0	1 (0.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
副鼻腔嚢胞	0	0	1 (0.6)	1
肺高血圧症	0	0	1 (0.6)	1
上気道咳症候群	0	0	1 (0.6)	1
胸膜痛	2 (1.1)	2	0	0
無気肺	1 (0.6)	1	0	0
ループス胸膜炎	1 (0.6)	1	0	0
ループス肺臓炎	1 (0.6)	1	0	0
胸膜肥厚	1 (0.6)	1	0	0
肺塞栓症	1 (0.6)	1	0	0
肺腫瘤	1 (0.6)	1	0	0
鼻漏	1 (0.6)	1	0	0
腎および尿路障害	37 (20.8)	43	26 (14.6)	34
腎機能障害	6 (3.4)	7	13 (7.3)	16
急性腎障害	2 (1.1)	2	4 (2.2)	5
排尿困難	5 (2.8)	5	4 (2.2)	4
ループス腎炎	12 (6.7)	12	2 (1.1)	2
高窒素血症	0	0	1 (0.6)	2
糸球体腎炎	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
腎不全	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
血尿	0	0	1 (0.6)	1
ネフローゼ症候群	0	0	1 (0.6)	1
夜間頻尿	0	0	1 (0.6)	1
蛋白尿	8 (4.5)	8	0	0
慢性腎臓病	1 (0.6)	1	0	0
白血球尿	1 (0.6)	1	0	0
腎炎症候群	1 (0.6)	1	0	0
腎結石症	1 (0.6)	1	0	0
頻尿	1 (0.6)	1	0	0
腎仙痛	1 (0.6)	1	0	0
腎嚢胞	1 (0.6)	1	0	0
代謝および栄養障害	37 (20.8)	44	25 (14.0)	28
高脂血症	5 (2.8)	5	6 (3.4)	6
低カリウム血症	10 (5.6)	10	3 (1.7)	3
脂質異常症	7 (3.9)	7	3 (1.7)	3
高カリウム血症	2 (1.1)	2	3 (1.7)	3
アシドーシス	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
食欲減退	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
高トリグリセリド血症	6 (3.4)	6	1 (0.6)	1
低マグネシウム血症	2 (1.1)	2	1 (0.6)	1
脱水	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.6)	1
高リン酸塩血症	0	0	1 (0.6)	1
食欲亢進	0	0	1 (0.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
栄養障害	0	0	1 (0.6)	1
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.6)	1
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.6)	1
低アルブミン血症	3 (1.7)	3	0	0
糖尿病	1 (0.6)	1	0	0
電解質失調	1 (0.6)	1	0	0
高血糖	1 (0.6)	1	0	0
低カルシウム血症	1 (0.6)	1	0	0
鉄欠乏	1 (0.6)	1	0	0
代謝性アシドーシス	1 (0.6)	1	0	0
眼障害	8 (4.5)	11	17 (9.6)	21
白内障	2 (1.1)	2	3 (1.7)	3
霧視	2 (1.1)	2	2 (1.1)	2
結膜出血	0	0	2 (1.1)	2
眼乾燥	0	0	2 (1.1)	2
眼瞼炎	0	0	1 (0.6)	1
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.6)	1
上強膜炎	0	0	1 (0.6)	1
眼痛	0	0	1 (0.6)	1
眼そう痒症	0	0	1 (0.6)	1
眼部腫脹	0	0	1 (0.6)	1
眼瞼嚢胞	0	0	1 (0.6)	1
眼の異物感	0	0	1 (0.6)	1
近視	0	0	1 (0.6)	1
視神経乳頭ドルーゼン	0	0	1 (0.6)	1
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (0.6)	1
網膜裂孔	0	0	1 (0.6)	1
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	1	0	0
緑内障	1 (0.6)	1	0	0
黄斑症	1 (0.6)	1	0	0
病的近視	1 (0.6)	1	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.6)	1	0	0
網膜剥離	1 (0.6)	1	0	0
高血圧性網膜症	1 (0.6)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14 (7.9)	15	13 (7.3)	14
挫傷	0	0	3 (1.7)	3
歯牙破折	0	0	2 (1.1)	2
偶発的過量投与	3 (1.7)	3	1 (0.6)	1
靱帯捻挫	2 (1.1)	2	1 (0.6)	1
肉離れ	2 (1.1)	2	1 (0.6)	1
足骨折	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
処置による疼痛	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
上顆炎	0	0	1 (0.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
企図的過量投与	0	0	1 (0.6)	1
裂傷	0	0	1 (0.6)	1
投薬過誤	0	0	1 (0.6)	1
顔面損傷	2 (1.1)	2	0	0
鎖骨骨折	1 (0.6)	1	0	0
眼外傷	1 (0.6)	1	0	0
術後発熱	1 (0.6)	1	0	0
交通事故	1 (0.6)	1	0	0
心臓障害	8 (4.5)	9	11 (6.2)	17
頻脈	1 (0.6)	1	3 (1.7)	3
徐脈	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
動悸	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
洞性頻脈	0	0	2 (1.1)	2
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.6)	1
第二度房室ブロック	0	0	1 (0.6)	1
右脚ブロック	0	0	1 (0.6)	1
心不全	0	0	1 (0.6)	1
急性心不全	0	0	1 (0.6)	1
うっ血性心不全	0	0	1 (0.6)	1
左房拡大	0	0	1 (0.6)	1
心室性期外収縮	0	0	1 (0.6)	1
急性心筋梗塞	1 (0.6)	1	0	0
心拡大	1 (0.6)	1	0	0
期外収縮	1 (0.6)	1	0	0
ループス心内膜炎	1 (0.6)	1	0	0
心膜線維症	1 (0.6)	1	0	0
胸膜心膜炎	1 (0.6)	1	0	0
精神障害	11 (6.2)	13	11 (6.2)	14
不眠症	6 (3.4)	6	4 (2.2)	4
不安	2 (1.1)	2	4 (2.2)	4
うつ病	5 (2.8)	5	2 (1.1)	2
激越	0	0	1 (0.6)	1
感情的苦悩	0	0	1 (0.6)	1
気分動揺	0	0	1 (0.6)	1
睡眠障害	0	0	1 (0.6)	1
生殖系および乳房障害	9 (5.1)	14	9 (5.1)	10
月経過多	1 (0.6)	1	3 (1.7)	3
腟出血	0	0	3 (1.7)	3
不正子宮出血	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
子宮内膜増殖症	0	0	1 (0.6)	1
不規則月経	0	0	1 (0.6)	1
腟分泌物	0	0	1 (0.6)	1
月経困難症	2 (1.1)	2	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
卵巣嚢胞	2 (1.1)	2	0	0
子宮出血	1 (0.6)	3	0	0
無月経	1 (0.6)	1	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (0.6)	1	0	0
子宮頚管ポリープ	1 (0.6)	1	0	0
子宮頚外反	1 (0.6)	1	0	0
月経障害	1 (0.6)	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.7)	3	3 (1.7)	4
子宮平滑筋腫	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
子宮頚部癌第０期	0	0	1 (0.6)	1
乳腺線維腺腫	0	0	1 (0.6)	1
皮膚の新生物	0	0	1 (0.6)	1
線維性組織球腫	1 (0.6)	1	0	0
シュワン細胞腫	1 (0.6)	1	0	0
外科および内科処置	2 (1.1)	2	3 (1.7)	3
股関節形成	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
人工流産	0	0	1 (0.6)	1
乳房腫瘍切除	0	0	1 (0.6)	1
眼内レンズ挿入	1 (0.6)	1	0	0
耳および迷路障害	1 (0.6)	1	3 (1.7)	3
耳鳴	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
耳痛	0	0	1 (0.6)	1
回転性めまい	0	0	1 (0.6)	1
肝胆道系障害	2 (1.1)	4	1 (0.6)	1
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.6)	1
慢性胆嚢炎	1 (0.6)	1	0	0
胆石症	1 (0.6)	1	0	0
脂肪肝	1 (0.6)	1	0	0
肝腫大	1 (0.6)	1	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
発育性股関節形成不全	0	0	1 (0.6)	1
先天性女性性器奇形	1 (0.6)	1	0	0
製品の問題	0	0	1 (0.6)	1
医療機器不具合	0	0	1 (0.6)	1
免疫系障害	3 (1.7)	3	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.6)	1	0	0
食物アレルギー	1 (0.6)	1	0	0
低γグロブリン血症	1 (0.6)	1	0	0
内分泌障害	1 (0.6)	1	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	1	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6)	1	0	0
自然流産	1 (0.6)	1	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
社会環境	1 (0.6)	1	0	0
閉経	1 (0.6)	1	0	0

MedDRA Version 20.0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects who received voclosporin or placebo during the treatment period, n = numbers of subjects who experienced AEs occurring on or after the first dose of voclosporin/placebo up to and including 30 days after the last dose of voclosporin/placebo, SOC = System organ class, SS = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event.

Subjects are counted once within a system organ class and once for each unique preferred term.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 14.3.2.1.1＞

表 2.7.6.4.2-4　　治験薬との因果関係の判定別有害事象（SS）

	Placebo (N = 178)		Voclosporin (N = 178)	
System Organ Class Preferred Term	Related n (%)	Not Related n (%)	Related n (%)	Not Related n (%)
Any TEAE	45 (25.3)	113 (63.5)	80 (44.9)	82 (46.1)
感染症および寄生虫症	24 (13.5)	77 (43.3)	23 (12.9)	92 (51.7)
上気道感染	5 (2.8)	21 (11.8)	5 (2.8)	26 (14.6)
ウイルス性上気道感染	4 (2.2)	14 (7.9)	3 (1.7)	17 (9.6)
尿路感染	2 (1.1)	11 (6.2)	4 (2.2)	15 (8.4)
帯状疱疹	3 (1.7)	6 (3.4)	7 (3.9)	7 (3.9)
インフルエンザ	2 (1.1)	8 (4.5)	0	12 (6.7)
肺炎	3 (1.7)	8 (4.5)	2 (1.1)	7 (3.9)
胃腸炎	1 (0.6)	9 (5.1)	2 (1.1)	7 (3.9)
口腔カンジダ症	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
気管支炎	3 (1.7)	7 (3.9)	0	3 (1.7)
咽頭炎	3 (1.7)	6 (3.4)	0	3 (1.7)
副鼻腔炎	0	5 (2.8)	0	3 (1.7)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
鼻炎	0	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)
急性副鼻腔炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.1)
膀胱炎	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)
無症候性細菌尿	0	0	0	3 (1.7)
歯肉炎	0	0	0	3 (1.7)
扁桃炎	0	0	0	3 (1.7)
ウイルス感染	0	3 (1.7)	0	2 (1.1)
細菌性下痢	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)
爪真菌症	1 (0.6)	0	0	2 (1.1)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
バルトリン腺炎	0	0	0	2 (1.1)
毛包炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	2 (1.1)
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	2 (1.1)
膿尿	0	0	0	2 (1.1)
結膜炎	0	3 (1.7)	0	1 (0.6)
細菌性膣症	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
細菌尿	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
蜂巣炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
麦粒腫	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
鼻咽頭炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
歯感染	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
細菌性眼瞼炎	0	0	0	1 (0.6)
細菌性気管支炎	0	0	0	1 (0.6)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	0	1 (0.6)	0
皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
丹毒	0	0	0	1 (0.6)
皮膚真菌感染	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性胃炎	0	0	0	1 (0.6)
単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.6)
皮膚播種性帯状疱疹	0	0	0	1 (0.6)
肺膿瘍	0	0	1 (0.6)	0
外耳炎	0	0	0	1 (0.6)
急性中耳炎	0	0	0	1 (0.6)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	1 (0.6)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.6)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (0.6)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0	0	1 (0.6)
肺結核	0	0	0	1 (0.6)
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (0.6)
皮膚感染	0	0	0	1 (0.6)
顔面白癬	0	0	0	1 (0.6)
足部白癬	0	0	0	1 (0.6)
真菌性舌感染	0	0	1 (0.6)	0
歯膿瘍	0	0	0	1 (0.6)
水痘	0	0	0	1 (0.6)
ウイルス性鼻炎	0	0	0	1 (0.6)
感染性下痢	0	2 (1.1)	0	0
細菌性リンパ節炎	0	2 (1.1)	0	0
ダニ皮膚炎	0	1 (0.6)	0	0
アメーバ症	0	1 (0.6)	0	0
乳房蜂巣炎	0	1 (0.6)	0	0
カンジダ感染	0	1 (0.6)	0	0
子宮頚管炎	0	1 (0.6)	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.6)	0	0	0
皮膚結核	1 (0.6)	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.6)	0	0
ウイルス性腸炎	0	1 (0.6)	0	0
大腸菌性敗血症	0	1 (0.6)	0	0
熱性感染症	0	1 (0.6)	0	0
消化管感染	0	1 (0.6)	0	0
陰部ヘルペス	0	1 (0.6)	0	0
播種性帯状疱疹	1 (0.6)	0	0	0
椎間板炎	0	1 (0.6)	0	0
乳頭腫ウイルス感染	0	1 (0.6)	0	0
傍脊椎膿瘍	0	1 (0.6)	0	0
耳下腺炎	0	1 (0.6)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.6)	0	0	0
膿皮症	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
気道感染	0	1 (0.6)	0	0
サルモネラ症	0	1 (0.6)	0	0
卵管炎	0	1 (0.6)	0	0
敗血症	0	1 (0.6)	0	0
敗血症性ショック	0	1 (0.6)	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.6)	0	0
白癬感染	0	1 (0.6)	0	0
手白癬	0	1 (0.6)	0	0
気管炎	0	1 (0.6)	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (0.6)	0	0
外陰部腟炎	0	1 (0.6)	0	0
胃腸障害	9 (5.1)	52 (29.2)	17 (9.6)	66 (37.1)
下痢	1 (0.6)	21 (11.8)	3 (1.7)	31 (17.4)
上腹部痛	1 (0.6)	0	0	13 (7.3)
悪心	2 (1.1)	15 (8.4)	4 (2.2)	6 (3.4)
消化不良	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	7 (3.9)
腹痛	0	2 (1.1)	0	10 (5.6)
口腔内潰瘍形成	0	2 (1.1)	0	7 (3.9)
腹部膨満	0	2 (1.1)	0	6 (3.4)
嘔吐	0	12 (6.7)	1 (0.6)	4 (2.2)
胃炎	1 (0.6)	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	4 (2.2)	1 (0.6)	3 (1.7)
歯痛	0	2 (1.1)	0	3 (1.7)
齲歯	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)
血便排泄	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)
腹部不快感	0	0	0	2 (1.1)
アフタ性潰瘍	0	0	0	2 (1.1)
便秘	0	0	0	2 (1.1)
歯肉肥厚	0	0	2 (1.1)	0
歯肉腫脹	0	0	2 (1.1)	0
びらん性胃炎	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)
胃腸障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
痔核	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
酸消化性障害	0	0	1 (0.6)	0
歯嚢胞	0	0	0	1 (0.6)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.6)
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.6)
胃障害	0	0	0	1 (0.6)
胃腸音異常	0	0	0	1 (0.6)
歯肉出血	0	0	1 (0.6)	0
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.6)
口唇腫脹	0	0	0	1 (0.6)
口腔障害	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
舌不快感	0	0	1 (0.6)	0
食中毒	0	2 (1.1)	0	0
腹水	0	1 (0.6)	0	0
慢性胃炎	0	1 (0.6)	0	0
血性下痢	0	1 (0.6)	0	0
十二指腸胃逆流	0	1 (0.6)	0	0
小腸炎	0	1 (0.6)	0	0
腸炎	0	1 (0.6)	0	0
歯肉腫	0	1 (0.6)	0	0
胃潰瘍	0	1 (0.6)	0	0
胃十二指腸炎	0	1 (0.6)	0	0
歯肉痛	0	1 (0.6)	0	0
舌炎	0	1 (0.6)	0	0
口唇潰瘍	0	1 (0.6)	0	0
食道粘膜紅斑	1 (0.6)	0	0	0
膵炎	0	1 (0.6)	0	0
唾液腺粘液嚢胞	0	1 (0.6)	0	0
上部消化管出血	0	1 (0.6)	0	0
臨床検査	8 (4.5)	23 (12.9)	37 (20.8)	23 (12.9)
糸球体濾過率減少	5 (2.8)	10 (5.6)	32 (18.0)	11 (6.2)
体重減少	0	0	1 (0.6)	4 (2.2)
好中球数減少	0	2 (1.1)	0	4 (2.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (1.7)
血沈亢進	0	5 (2.8)	0	2 (1.1)
血圧上昇	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
白血球数減少	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
血中コレステロール増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.6)
血中アルブミン減少	0	0	0	1 (0.6)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (0.6)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (0.6)	0
眼底検査	0	0	0	1 (0.6)
胃内ｐＨ低下	0	0	0	1 (0.6)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.6)	0
核磁気共鳴画像	0	0	0	1 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.6)
尿中蛋白／クレアチニン比増加	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
血中免疫グロブリンG増加	0	1 (0.6)	0	0
血圧低下	0	1 (0.6)	0	0
二本鎖ＤＮＡ抗体陽性	0	1 (0.6)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.6)	0	0
体重増加	0	1 (0.6)	0	0
神経系障害	4 (2.2)	23 (12.9)	10 (5.6)	37 (20.8)
頭痛	2 (1.1)	9 (5.1)	6 (3.4)	24 (13.5)
片頭痛	0	3 (1.7)	2 (1.1)	3 (1.7)
振戦	0	0	2 (1.1)	3 (1.7)
浮動性めまい	1 (0.6)	5 (2.8)	0	3 (1.7)
ヘルペス後神経痛	1 (0.6)	0	0	3 (1.7)
緊張性頭痛	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)
錯感覚	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
注意力障害	0	0	0	2 (1.1)
感覚鈍麻	0	0	0	2 (1.1)
健忘	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
嗜眠	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
頚動脈硬化症	0	0	0	1 (0.6)
頚動脈狭窄	0	0	0	1 (0.6)
脳梗塞	0	0	0	1 (0.6)
ループス脳炎	0	0	0	1 (0.6)
記憶障害	0	0	0	1 (0.6)
精神的機能障害	0	0	0	1 (0.6)
神経精神ループス	0	0	0	1 (0.6)
多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.6)
痙攣発作	0	0	0	1 (0.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (0.6)
傾眠	0	0	0	1 (0.6)
出血性卒中	0	1 (0.6)	0	0
神経痛	0	1 (0.6)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.6)	0	0
坐骨神経痛	0	1 (0.6)	0	0
失神	0	1 (0.6)	0	0
三叉神経痛	0	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.7)	28 (15.7)	8 (4.5)	34 (19.1)
脱毛症	0	5 (2.8)	0	10 (5.6)
発疹	0	5 (2.8)	1 (0.6)	6 (3.4)
紅斑	0	0	0	4 (2.2)
ざ瘡	0	2 (1.1)	0	3 (1.7)
そう痒症	0	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)
蕁麻疹	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)
多毛症	0	0	3 (1.7)	0
皮膚エリテマトーデス	0	4 (2.2)	0	2 (1.1)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
皮膚病変	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)
男性型多毛症	0	0	2 (1.1)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
蝶形皮疹	0	6 (3.4)	0	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
丘疹	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
顔面腫脹	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
皮膚炎	0	0	0	1 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.6)
皮膚症	0	0	0	1 (0.6)
湿疹	0	0	0	1 (0.6)
毛髪成長異常	0	0	1 (0.6)	0
過敏性血管炎	0	0	0	1 (0.6)
網状皮斑	0	0	0	1 (0.6)
色素沈着障害	0	0	0	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.6)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.6)
皮膚変色	0	0	0	1 (0.6)
皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.6)
皮膚硬結	0	0	0	1 (0.6)
全身性エリテマトーデス皮疹	0	0	0	1 (0.6)
毛細血管拡張症	0	0	0	1 (0.6)
後天性魚鱗癬	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.6)	0	0
接触皮膚炎	0	1 (0.6)	0	0
びまん性脱毛症	0	1 (0.6)	0	0
環状紅斑	0	1 (0.6)	0	0
爪ジストロフィー	1 (0.6)	0	0	0
多形日光疹	0	1 (0.6)	0	0
痒疹	1 (0.6)	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.6)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.6)	0	0
尋常性白斑	0	1 (0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	46 (25.8)	0	40 (22.5)
関節痛	0	17 (9.6)	0	8 (4.5)
全身性エリテマトーデス	0	10 (5.6)	0	8 (4.5)
筋痙縮	0	7 (3.9)	0	7 (3.9)
関節炎	0	2 (1.1)	0	5 (2.8)
背部痛	0	6 (3.4)	0	4 (2.2)
側腹部痛	0	1 (0.6)	0	4 (2.2)
筋骨格痛	0	3 (1.7)	0	3 (1.7)
筋肉痛	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)
四肢痛	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
関節腫脹	0	0	0	2 (1.1)
筋拘縮	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)
筋骨格不快感	0	0	0	1 (0.6)
変形性脊椎症	0	0	0	1 (0.6)
顎関節症候群	0	0	0	1 (0.6)
筋骨格系胸痛	0	2 (1.1)	0	0
痛風性関節炎	0	1 (0.6)	0	0
靭帯障害	0	1 (0.6)	0	0
四肢不快感	0	1 (0.6)	0	0
筋骨格硬直	0	1 (0.6)	0	0
頚部痛	0	1 (0.6)	0	0
変形性関節症	0	1 (0.6)	0	0
骨壊死	0	1 (0.6)	0	0
滑膜炎	0	1 (0.6)	0	0
血管障害	3 (1.7)	20 (11.2)	13 (7.3)	25 (14.0)
高血圧	3 (1.7)	12 (6.7)	13 (7.3)	23 (12.9)
低血圧	0	3 (1.7)	0	1 (0.6)
高血圧クリーゼ	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)
本態性高血圧症	0	0	0	1 (0.6)
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.6)
ほてり	0	1 (0.6)	0	0
末梢静脈疾患	0	1 (0.6)	0	0
レイノー現象	0	1 (0.6)	0	0
血栓症	0	1 (0.6)	0	0
静脈瘤	0	1 (0.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	32 (18.0)	1 (0.6)	35 (19.7)
末梢性浮腫	0	11 (6.2)	0	11 (6.2)
疲労	0	3 (1.7)	0	6 (3.4)
発熱	0	6 (3.4)	0	4 (2.2)
倦怠感	0	2 (1.1)	0	4 (2.2)
無力症	0	1 (0.6)	0	4 (2.2)
末梢腫脹	0	2 (1.1)	0	3 (1.7)
浮腫	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)
疼痛	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)
非心臓性胸痛	0	3 (1.7)	0	1 (0.6)
全身性浮腫	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)
胸部不快感	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
顔面浮腫	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
胸痛	0	0	0	1 (0.6)
粘膜の炎症	0	0	0	1 (0.6)
ポリープ	0	0	0	1 (0.6)
漿膜炎	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
口渇	0	0	0	1 (0.6)
乾燥症	0	0	0	1 (0.6)
不快感	0	2 (1.1)	0	0
薬物不耐性	0	1 (0.6)	0	0
粘膜潰瘍	0	1 (0.6)	0	0
体温調節障害	0	1 (0.6)	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.1)	27 (15.2)	6 (3.4)	29 (16.3)
貧血	1 (0.6)	9 (5.1)	3 (1.7)	18 (10.1)
好中球減少症	1 (0.6)	5 (2.8)	1 (0.6)	7 (3.9)
白血球減少症	1 (0.6)	9 (5.1)	3 (1.7)	4 (2.2)
リンパ球減少症	0	0	0	3 (1.7)
好酸球増加症	0	0	0	1 (0.6)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.6)
特発性血腫	0	0	0	1 (0.6)
血小板増加症	0	0	0	1 (0.6)
凝血異常	0	1 (0.6)	0	0
欠乏性貧血	0	1 (0.6)	0	0
低色素性貧血	0	1 (0.6)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.6)	0	0
リンパ節炎	0	1 (0.6)	0	0
リンパ節症	0	1 (0.6)	0	0
縦隔リンパ節腫脹	0	1 (0.6)	0	0
腎および尿路障害	3 (1.7)	34 (19.1)	8 (4.5)	18 (10.1)
腎機能障害	2 (1.1)	4 (2.2)	6 (3.4)	7 (3.9)
排尿困難	1 (0.6)	4 (2.2)	0	4 (2.2)
急性腎障害	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.7)
ループス腎炎	0	12 (6.7)	1 (0.6)	1 (0.6)
糸球体腎炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
腎不全	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
高窒素血症	0	0	0	1 (0.6)
血尿	0	0	0	1 (0.6)
ネフローゼ症候群	0	0	0	1 (0.6)
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.6)
蛋白尿	0	8 (4.5)	0	0
慢性腎臓病	0	1 (0.6)	0	0
白血球尿	0	1 (0.6)	0	0
腎炎症候群	0	1 (0.6)	0	0
腎結石症	0	1 (0.6)	0	0
頻尿	1 (0.6)	0	0	0
腎仙痛	0	1 (0.6)	0	0
腎嚢胞	0	1 (0.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	17 (9.6)	2 (1.1)	24 (13.5)
咳嗽	0	3 (1.7)	2 (1.1)	11 (6.2)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
口腔咽頭痛	0	3 (1.7)	0	4 (2.2)
呼吸困難	0	3 (1.7)	0	3 (1.7)
鼻閉	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)
胸水	0	3 (1.7)	0	1 (0.6)
喘息	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)
アレルギー性咳嗽	0	0	0	1 (0.6)
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.6)
気管支障害	0	0	0	1 (0.6)
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.6)
肺気腫	0	0	0	1 (0.6)
鼻出血	0	0	0	1 (0.6)
血胸	0	0	0	1 (0.6)
鼻の炎症	0	0	0	1 (0.6)
起坐呼吸	0	0	0	1 (0.6)
副鼻腔嚢胞	0	0	0	1 (0.6)
肺高血圧症	0	0	0	1 (0.6)
変色痰	0	0	0	1 (0.6)
上気道咳症候群	0	0	0	1 (0.6)
胸膜痛	0	2 (1.1)	0	0
無気肺	0	1 (0.6)	0	0
ループス胸膜炎	0	1 (0.6)	0	0
ループス肺臓炎	0	1 (0.6)	0	0
胸膜肥厚	0	1 (0.6)	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.6)	0	0
肺腫瘤	0	1 (0.6)	0	0
鼻漏	0	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	2 (1.1)	35 (19.7)	1 (0.6)	24 (13.5)
高脂血症	0	5 (2.8)	1 (0.6)	5 (2.8)
低カリウム血症	0	10 (5.6)	0	3 (1.7)
脂質異常症	0	7 (3.9)	0	3 (1.7)
高カリウム血症	0	2 (1.1)	0	3 (1.7)
アシドーシス	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)
食欲減退	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	5 (2.8)	0	1 (0.6)
低マグネシウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
脱水	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
高マグネシウム血症	0	0	0	1 (0.6)
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (0.6)
食欲亢進	0	0	0	1 (0.6)
栄養障害	0	0	0	1 (0.6)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (0.6)
ビタミンD欠乏	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
低アルブミン血症	0	3 (1.7)	0	0
糖尿病	0	1 (0.6)	0	0
電解質失調	0	1 (0.6)	0	0
高血糖	0	1 (0.6)	0	0
低カルシウム血症	0	1 (0.6)	0	0
鉄欠乏	0	1 (0.6)	0	0
代謝性アシドーシス	0	1 (0.6)	0	0
眼障害	0	8 (4.5)	1 (0.6)	16 (9.0)
白内障	0	2 (1.1)	0	3 (1.7)
霧視	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)
結膜出血	0	0	0	2 (1.1)
眼乾燥	0	0	0	2 (1.1)
眼瞼炎	0	0	0	1 (0.6)
眼瞼湿疹	0	0	0	1 (0.6)
上強膜炎	0	0	0	1 (0.6)
眼痛	0	0	0	1 (0.6)
眼そう痒症	0	0	0	1 (0.6)
眼部腫脹	0	0	0	1 (0.6)
眼瞼嚢胞	0	0	0	1 (0.6)
眼の異物感	0	0	0	1 (0.6)
近視	0	0	0	1 (0.6)
視神経乳頭ドルーゼン	0	0	0	1 (0.6)
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (0.6)	0
網膜裂孔	0	0	0	1 (0.6)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.6)	0	0
緑内障	0	1 (0.6)	0	0
黄斑症	0	1 (0.6)	0	0
病的近視	0	1 (0.6)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.6)	0	0
網膜剥離	0	1 (0.6)	0	0
高血圧性網膜症	0	1 (0.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.7)	11 (6.2)	1 (0.6)	12 (6.7)
挫傷	0	0	0	3 (1.7)
歯牙破折	0	0	0	2 (1.1)
偶発的過量投与	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0
靭帯捻挫	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)
肉離れ	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)
足骨折	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
処置による疼痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
上顆炎	0	0	0	1 (0.6)
企図的過量投与	0	0	0	1 (0.6)
裂傷	0	0	0	1 (0.6)
投薬過誤	0	0	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
顔面損傷	0	2 (1.1)	0	0
鎖骨骨折	0	1 (0.6)	0	0
眼外傷	0	1 (0.6)	0	0
術後発熱	0	1 (0.6)	0	0
交通事故	0	1 (0.6)	0	0
精神障害	0	11 (6.2)	1 (0.6)	10 (5.6)
不眠症	0	6 (3.4)	1 (0.6)	3 (1.7)
不安	0	2 (1.1)	0	4 (2.2)
うつ病	0	5 (2.8)	0	2 (1.1)
激越	0	0	0	1 (0.6)
感情的苦悩	0	0	0	1 (0.6)
気分動揺	0	0	0	1 (0.6)
睡眠障害	0	0	0	1 (0.6)
心臓障害	0	8 (4.5)	1 (0.6)	10 (5.6)
頻脈	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
徐脈	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)
動悸	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)
洞性頻脈	0	0	0	2 (1.1)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (0.6)
第二度房室ブロック	0	0	0	1 (0.6)
右脚ブロック	0	0	0	1 (0.6)
心不全	0	0	0	1 (0.6)
急性心不全	0	0	0	1 (0.6)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.6)
左房拡大	0	0	0	1 (0.6)
心室性期外収縮	0	0	1 (0.6)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.6)	0	0
心拡大	0	1 (0.6)	0	0
期外収縮	0	1 (0.6)	0	0
ループス心内膜炎	0	1 (0.6)	0	0
心膜線維症	0	1 (0.6)	0	0
胸膜心膜炎	0	1 (0.6)	0	0
生殖系および乳房障害	0	9 (5.1)	0	9 (5.1)
月経過多	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)
腟出血	0	0	0	3 (1.7)
不正子宮出血	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
子宮内膜増殖症	0	0	0	1 (0.6)
不規則月経	0	0	0	1 (0.6)
腟分泌物	0	0	0	1 (0.6)
月経困難症	0	2 (1.1)	0	0
卵巣嚢胞	0	2 (1.1)	0	0
無月経	0	1 (0.6)	0	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.6)	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)	Voclosporin (N = 178) Related n (%)	 Not Related n (%)
子宮頚管ポリープ	0	1 (0.6)	0	0
子宮頚外反	0	1 (0.6)	0	0
月経障害	0	1 (0.6)	0	0
子宮出血	0	1 (0.6)	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 (0.6)	2 (1.1)	0	3 (1.7)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
子宮頚部癌第０期	0	0	0	1 (0.6)
乳腺線維腺腫	0	0	0	1 (0.6)
皮膚の新生物	0	0	0	1 (0.6)
線維性組織球腫	0	1 (0.6)	0	0
シュワン細胞腫	1 (0.6)	0	0	0
外科および内科処置	0	2 (1.1)	0	3 (1.7)
股関節形成	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
人工流産	0	0	0	1 (0.6)
乳房腫瘍切除	0	0	0	1 (0.6)
眼内レンズ挿入	0	1 (0.6)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.6)	0	3 (1.7)
耳鳴	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
耳痛	0	0	0	1 (0.6)
回転性めまい	0	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	1 (0.6)
慢性胆嚢炎	0	1 (0.6)	0	0
胆石症	0	1 (0.6)	0	0
脂肪肝	0	1 (0.6)	0	0
肝腫大	0	1 (0.6)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
発育性股関節形成不全	0	0	0	1 (0.6)
先天性女性性器奇形	0	1 (0.6)	0	0
製品の問題	0	0	0	1 (0.6)
医療機器不具合	0	0	0	1 (0.6)
免疫系障害	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.6)	0	0
食物アレルギー	0	1 (0.6)	0	0
低γグロブリン血症	1 (0.6)	0	0	0
内分泌障害	0	1 (0.6)	0	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.6)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.6)	0	0
自然流産	0	1 (0.6)	0	0
社会環境	0	1 (0.6)	0	0
閉経	0	1 (0.6)	0	0

MedDRA Version 20.0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects who received voclosporin or placebo during the treatment period, SOC = System organ class, SS = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event. Subjects are counted once at their strongest relationship for each unique SOC or preferred term within treatment group.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 14.3.2.3＞

(2) 死亡に至った有害事象

表 2.7.6.4.2-5　治験薬の最終投与後 30 日までに発現し死亡に至った有害事象（TEAE）及び治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現し死亡に至った有害事象の一覧表（SS）

Treatment Subject no.	Adverse Event	Day of Onset	Time Since Last Dose	TEAE (Yes/No)	Related to Treatment	Related to LN
Placebo						
[redacted]	肺炎	Day 11	10 days	Yes	No	No
[redacted]	ループス腎炎	Day 240	21 days	Yes	No	Yes
[redacted]	肺塞栓症	Day 110	36 days	No	No	Yes
[redacted]	肺炎	Day 81	15 days	Yes	No	Yes
	敗血症性ショック	Day 81	15 days	Yes	No	Yes
[redacted]	急性呼吸不全	Day 274	54 days	No	No	Yes
Voclosporin						
[redacted]	肺炎	Day 350	79 days	No	No	Yes

MedDRA Version 20.0

LN = Lupus Nephritis, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SS = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 46＞

(3) 重篤な有害事象

表 2.7.6.4.2-6　　重篤な有害事象（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
Any Serious TEAE	38 (21.3)	57	37 (20.8)	62
感染症および寄生虫症	20 (11.2)	25	18 (10.1)	23
肺炎	8 (4.5)	9	7 (3.9)	8
胃腸炎	0	0	3 (1.7)	4
尿路感染	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
上気道感染	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.6)	1
細菌性下痢	0	0	1 (0.6)	1
膀胱炎	0	0	1 (0.6)	1
帯状疱疹	0	0	1 (0.6)	1
肺膿瘍	0	0	1 (0.6)	1
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0	1 (0.6)	1
肺結核	0	0	1 (0.6)	1
気管支炎	3 (1.7)	3	0	0
感染性下痢	1 (0.6)	1	0	0
大腸菌性敗血症	1 (0.6)	1	0	0
播種性帯状疱疹	1 (0.6)	1	0	0
椎間板炎	1 (0.6)	1	0	0
傍脊椎膿瘍	1 (0.6)	1	0	0
腎盂腎炎	1 (0.6)	1	0	0
サルモネラ症	1 (0.6)	1	0	0
卵管炎	1 (0.6)	1	0	0
敗血症	1 (0.6)	1	0	0
敗血症性ショック	1 (0.6)	1	0	0
腎および尿路障害	8 (4.5)	8	8 (4.5)	9
急性腎障害	2 (1.1)	2	4 (2.2)	5
腎機能障害	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
ループス腎炎	4 (2.2)	4	1 (0.6)	1
腎不全	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
神経系障害	1 (0.6)	1	5 (2.8)	5
脳梗塞	0	0	1 (0.6)	1
頭痛	0	0	1 (0.6)	1
ループス脳炎	0	0	1 (0.6)	1
片頭痛	0	0	1 (0.6)	1
神経精神ループス	0	0	1 (0.6)	1
出血性卒中	1 (0.6)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	4 (2.2)	5
貧血	0	0	3 (1.7)	4
好中球減少症	0	0	1 (0.6)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 178) Subjects n (%)	 Events n
血管障害	3 (1.7)	4	4 (2.2)	4
高血圧	1 (0.6)	1	3 (1.7)	3
高血圧クリーゼ	2 (1.1)	3	1 (0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.2)	4	3 (1.7)	3
全身性エリテマトーデス	3 (1.7)	3	3 (1.7)	3
筋骨格痛	1 (0.6)	1	0	0
心臓障害	1 (0.6)	1	2 (1.1)	4
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.6)	1
心不全	0	0	1 (0.6)	1
急性心不全	0	0	1 (0.6)	1
うっ血性心不全	0	0	1 (0.6)	1
急性心筋梗塞	1 (0.6)	1	0	0
臨床検査	1 (0.6)	1	2 (1.1)	2
糸球体濾過率減少	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.6)	1
胃腸障害	3 (1.7)	3	1 (0.6)	1
胃炎	0	0	1 (0.6)	1
下痢	1 (0.6)	1	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	1	0	0
上部消化管出血	1 (0.6)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	3	1 (0.6)	1
胸水	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
ループス胸膜炎	1 (0.6)	1	0	0
肺塞栓症	1 (0.6)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
全身性浮腫	1 (0.6)	1	1 (0.6)	1
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 (0.6)	1	1 (0.6)	1
子宮頚部癌第０期	0	0	1 (0.6)	1
シュワン細胞腫	1 (0.6)	1	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.6)	1
発育性股関節形成不全	0	0	1 (0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.6)	1
企図的過量投与	0	0	1 (0.6)	1
外科および内科処置	0	0	1 (0.6)	1
人工流産	0	0	1 (0.6)	1
代謝および栄養障害	2 (1.1)	2	0	0
低カリウム血症	1 (0.6)	1	0	0
代謝性アシドーシス	1 (0.6)	1	0	0
肝胆道系障害	1 (0.6)	1	0	0
慢性胆嚢炎	1 (0.6)	1	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.6)	1	0	0
自然流産	1 (0.6)	1	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 178)		Voclosporin (N = 178)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	1	0	0
子宮出血	1 (0.6)	1	0	0

MedDRA Version 20.0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects who received voclosporin or placebo during the treatment period, n = numbers of subjects who experienced AEs occurring on or after the first dose of voclosporin/placebo up to and including 30 days after the last dose of voclosporin/placebo, SOC = System organ class, SS = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event.

Subjects are counted once for each unique SOC or preferred term within treatment group.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 14.3.4.1.1＞

表 2.7.6.4.2-7　　重篤な有害事象の一覧表（ボクロスポリン群の被験者）（SS）

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	感染症および寄生虫症 /胃腸炎 /Gastroenteritis	[redacted]20[redacted] (Day 38) [redacted]20[redacted] (Day 42)	[redacted]20[redacted] (Day 40)	[redacted]20[redacted] (Day 42)	Moderate	Drug Interrupted	Temporary interruption due to patient not being able to keep down medications	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
	血管障害 /高血圧 /Hypertension	[redacted]20[redacted] (Day 253) [redacted]20[redacted] (Day 257)	[redacted]20[redacted] (Day 253)	[redacted]20[redacted] (Day 257)	Moderate	Drug Interrupted		Intermittent	Recovered /Resolved	Not Related /Related
[redacted]	先天性、家族性および遺伝性障害 /発育性股関節形成不全 /Worsening Acetabular Dysplasia	[redacted]20[redacted] (Day 171) [redacted]20[redacted] (Day 269)	[redacted]20[redacted] (Day 266)	[redacted]20[redacted] (Day 269)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /胃腸炎 /Acute gastroenteritis	[redacted]20[redacted] (Day 59) [redacted]20[redacted] (Day 68)	[redacted]20[redacted] (Day 61)	[redacted]20[redacted] (Day 68)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
	感染症および寄生虫症 /胃腸炎 /Acute gastroenteritis	[redacted]20[redacted] (Day 76) [redacted]20[redacted] (Day 87)	[redacted]20[redacted] (Day 76)	[redacted]20[redacted] (Day 87)	Severe	N/A		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	腎および尿路障害 /急性腎障害 /Acute kidney injury	[redacted]20[redacted] (Day 59) [redacted]20[redacted] (Day 68)	[redacted]20[redacted] (Day 61)	[redacted]20[redacted] (Day 68)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved With Sequelae	Related /Not Related
	腎および尿路障害 /急性腎障害 /Acute kidney injury	[redacted]20[redacted] (Day 76) [redacted]20[redacted] (Day 87)	[redacted]20[redacted] (Day 76)	[redacted]20[redacted] (Day 87)	Severe	N/A		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	神経系障害 /頭痛 /Headache	[redacted]20[redacted] (Day 58) [redacted]20[redacted] (Day 59)	[redacted]20[redacted] (Day 58)	[redacted]20[redacted] (Day 59)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	血液およびリンパ系障害 /貧血 /Symptomatic anemia	[redacted]20[redacted] (Day 182) [redacted]20[redacted] (Day 290)	[redacted]20[redacted] (Day 182)	[redacted]20[redacted] (Day 185)	Severe	N/A		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related
	感染症および寄生虫症 /膀胱炎 /Acute cystitis without hematuria	[redacted]20[redacted] (Day 70) [redacted]20[redacted] (Day 76)	[redacted]20[redacted] (Day 70)	[redacted]20[redacted] (Day 71)	Severe	Dose Not Changed	IV rocephin x 1; MMF dose reduction to 500mg bid for a week; d/c on cefdinir 300 MG BID x 5 days	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	筋骨格系および結合組織障害 /全身性エリテマトーデス /Exacerbation of systemic lupus	[redacted]20[redacted] (Day 153)	[redacted]20[redacted] (Day 162)	[redacted]20[redacted] (Day 170)	Severe	Dose Not Changed	MRA/MRI scans; Angiogram-cerebral	Single Occurrence	Not Recovered /Not Resolved	Not Related /Related
[redacted]	血液およびリンパ系障害 /好中球減少症 /Severe Neutropenia	[redacted]20[redacted] (Day 164) [redacted]20[redacted] (Day 166)	[redacted]20[redacted] (Day 164)	[redacted]20[redacted] (Day 166)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved With Sequelae	Not Related /Related
[redacted]	心臓障害 /急性冠動脈症候群 /Acute Coronary Syndrome	[redacted]20[redacted] (Day 146) [redacted]20[redacted] (Day 157)	[redacted]20[redacted] (Day 146)	[redacted]20[redacted] (Day 157)	Severe	N/A	atropine and dopamine and other meds given	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
	心臓障害 /うっ血性心不全 /congestive heart failure	[redacted]20[redacted] (Day 138) [redacted]20[redacted] (Day 141)	[redacted]20[redacted] (Day 138)	[redacted]20[redacted] (Day 141)	Moderate	Dose Not Changed	Hospitalized from 05 Oct 2018	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	胃腸障害 /胃炎 /gastritis	[redacted]20[redacted] (Day 244) [redacted]20[redacted] (Day 258)	[redacted]20[redacted] (Day 251)	[redacted]20[redacted] (Day 258)	Moderate	Drug Interrupted		Intermittent	Recovered /Resolved	Not Related /Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	筋骨格系および結合組織障害 /全身性エリテマトーデス /Lupus Flare	[redacted]20[redacted] (Day 252)	[redacted]20[redacted] (Day 282)	[redacted]20[redacted] (Day 289)	Moderate	Drug Withdrawn		Intermittent	Not Recovered /Not Resolved	Not Related /Related
	神経系障害 /ループス脳炎 /Lupus cerebritis	[redacted]20[redacted] (Day 293)	[redacted]20[redacted] (Day 293)	[redacted]20[redacted] (Day 311)	Severe	N/A		Intermittent	Recovering /Resolving	Not Related /Related
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態 /全身性浮腫 /Generalized edema	[redacted]20[redacted] (Day 37)	[redacted]20[redacted] (Day 37)	[redacted]20[redacted] (Day 41)	Moderate	N/A		Intermittent	Recovering /Resolving	Not Related /Related
[redacted]	血管障害 /高血圧クリーゼ /Hypertensive Crisis	[redacted]20[redacted] (Day 301) [redacted]20[redacted] (Day 301)	[redacted]20[redacted] (Day 301)	[redacted]20[redacted] (Day 301)	Moderate	Drug Interrupted		Intermittent	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	血管障害 /高血圧 /Hypertension	[redacted]20[redacted] (Day 16) [redacted]20[redacted] (Day 213)	[redacted]20[redacted] (Day 16)	[redacted]20[redacted] (Day 29)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Related /Not Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	腎および尿路障害 /腎機能障害 /Deteriorating Renal Function	[redacted]20[redacted] (Day 57)	[redacted]20[redacted] (Day 275)		Moderate	Drug Withdrawn	MMF interrupted/ Kidney Biopsy/ Renal Dialysis	Intermittent	Not Recovered /Not Resolved	Related /Not Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /細菌性下痢 /acute bacterial diarrhea	[redacted]20[redacted] (Day 46) [redacted]20[redacted] (Day 52)	[redacted]20[redacted] (Day 48)	[redacted]20[redacted] (Day 52)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /胃腸炎 /acute gastroenteritis	[redacted]20[redacted] (Day 248) [redacted]20[redacted] (Day 262)	[redacted]20[redacted] (Day 253)	[redacted]20[redacted] (Day 262)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
	感染症および寄生虫症 /肺炎 /community acquiered pneumonia	[redacted]20[redacted] (Day 254) [redacted]20[redacted] (Day 262)	[redacted]20[redacted] (Day 254)	[redacted]20[redacted] (Day 262)	Severe	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	腎および尿路障害 /急性腎障害 /Acute kidney injury	[redacted]20[redacted] (Day 252) [redacted]20[redacted] (Day 262)	[redacted]20[redacted] (Day 253)	[redacted]20[redacted] (Day 262)	Severe	Dose Not Changed	CM-008 (Losartan) was stopped on 21May2019 due to SAE Acute Kidney Injury while patient was hospitalized. It was started again on 30May2019 with the same dose (50mg daily PO).	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	臨床検査 /糸球体濾過率減少 /eGFR DECREASED	[redacted]20[redacted] (Day 169)	[redacted]20[redacted] (Day 335)	[redacted]20[redacted] (Day 344)	Severe	Drug Withdrawn	Hemodialysis	Single Occurrence	Not Recovered /Not Resolved	Not Related /Related
[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /胸水 /Complete right pleural effusion	[redacted]20[redacted] (Day 4) [redacted]20[redacted] (Day 8)	[redacted]20[redacted] (Day 4)	[redacted]20[redacted] (Day 8)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /尿路感染 /URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted] (Day 155)	[redacted]20[redacted] (Day 155)	[redacted]20[redacted] (Day 169)	Moderate	Dose Not Changed	METOCLOPRAMIDE, CEFTAZIDIME, HYDROXIDE OF BISMUTO	Intermittent	Not Recovered /Not Resolved	Not Related /Not Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	神経系障害 /片頭痛 /Migraine	[redacted]20[redacted] (Day 33) [redacted]20[redacted] (Day 36)	[redacted]20[redacted] (Day 33)	[redacted]20[redacted] (Day 36)	Severe	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	腎および尿路障害 /腎不全 /Worsening Of Renal Failure	[redacted]20[redacted] (Day 297) [redacted]20[redacted] (Day 351)	[redacted]20[redacted] (Day 336)	[redacted]20[redacted] (Day 351)	Moderate	Drug Withdrawn		Single Occurrence	Recovered /Resolved With Sequelae	Not Related /Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /肺炎 /Community Acquired Pneumonia	[redacted]20[redacted] (Day 12) [redacted]20[redacted] (Day 20)	[redacted]20[redacted] (Day 13)	[redacted]20[redacted] (Day 20)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Related /Not Related
	感染症および寄生虫症 /上気道感染 /upper respiratory tract infection	[redacted]20[redacted] (Day 144) [redacted]20[redacted] (Day 150)	[redacted]20[redacted] (Day 145)	[redacted]20[redacted] (Day 150)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Related /Not Related
	筋骨格系および結合組織障害 /全身性エリテマトーデス /systemic lupus erythematosus flare up	[redacted]20[redacted] (Day 336) [redacted]20[redacted] (Day 358)	[redacted]20[redacted] (Day 355)	[redacted]20[redacted] (Day 358)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	血管障害 /高血圧 /Worsening of hypertension	[redacted]20[redacted] (Day 145) [redacted]20[redacted] (Day 150)	[redacted]20[redacted] (Day 145)	[redacted]20[redacted] (Day 150)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Related /Not Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /肺炎 /Pneumonia	[redacted]20[redacted] (Day 203) [redacted]20[redacted] (Day 220)	[redacted]20[redacted] (Day 208)	[redacted]20[redacted] (Day 209)	Severe	Dose Not Changed	Lab tests (blood, sputum C+S, AFB, x-ray, ECG)	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /急性副鼻腔炎 /Acute Bilateral Maxillary Sinusitis	[redacted]20[redacted] (Day 218) [redacted]20[redacted] (Day 222)	[redacted]20[redacted] (Day 218)	[redacted]20[redacted] (Day 222)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Related /Not Related
[redacted]	心臓障害 /急性心不全 /acute decompensated heart failure	[redacted]20[redacted] (Day 31) [redacted]20[redacted] (Day 46)	[redacted]20[redacted] (Day 32)	[redacted]20[redacted] (Day 46)	Moderate	Drug Withdrawn		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related
	心臓障害 /心不全 /Heart failure with pre ejection fraction	[redacted]20[redacted] (Day 6)	[redacted]20[redacted] (Day 11)	[redacted]20[redacted] (Day 25)	Moderate	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovering /Resolving	Not Related /Not Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	感染症および寄生虫症 /肺炎 /Pneumonia	[redacted]20[redacted] (Day 31) [redacted]20[redacted] (Day 46)	[redacted]20[redacted] (Day 32)	[redacted]20[redacted] (Day 46)	Mild	Drug Withdrawn		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
	感染症および寄生虫症 /肺炎 /community-acquired pneumonia	[redacted]20[redacted] (Day 6) [redacted]20[redacted] (Day 25)	[redacted]20[redacted] (Day 11)	[redacted]20[redacted] (Day 25)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /急性腎盂腎炎 /Acute left-side purulent destructive pyelonephritis	[redacted]20[redacted] (Day 100) [redacted]20[redacted] (Day 120)	[redacted]20[redacted] (Day 105)	[redacted]20[redacted] (Day 120)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved With Sequelae	Related /Not Related
[redacted]	外科および内科処置 /人工流産 /Abortion indused,medical reason	[redacted]20[redacted] (Day 289) [redacted]20[redacted] (Day 289)	[redacted]20[redacted] (Day 289)	[redacted]20[redacted] (Day 289)	Severe	N/A	for termination of pregnancy	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	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） /子宮頚部癌第０期 /cervical carcinoma in situ	[redacted]20[redacted] (Day 323) [redacted]20[redacted] (Day 352)	[redacted]20[redacted] (Day 341)	[redacted]20[redacted] (Day 352)	Moderate	Drug Withdrawn	The patient was undergone the electrocauterization of cervix at the hospital.	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /肺炎 /Community-acquired pneumonia	[redacted]20[redacted] (Day 64) [redacted]20[redacted] (Day 89)	[redacted]20[redacted] (Day 65)	[redacted]20[redacted] (Day 74)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related
[redacted]	神経系障害 /神経精神ループス /Neuropsychiatric Lupus Erythematosus aggravated	[redacted]20[redacted] (Day 29)	[redacted]20[redacted] (Day 59)	[redacted]20[redacted] (Day 133)	Moderate	Drug Withdrawn		Single Occurrence	Recovering /Resolving	Not Related /Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /肺膿瘍 /Lung abscess	[redacted]20[redacted] (Day 47) [redacted]20[redacted] (Day 241)	[redacted]20[redacted] (Day 58)	[redacted]20[redacted] (Day 110)	Severe	Drug Withdrawn		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Related /Not Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	神経系障害 /脳梗塞 /Cerebral white matter multiple infarction	[redacted]20[redacted] (Day 64) [redacted]20[redacted] (Day 110)	[redacted]20[redacted] (Day 64)	[redacted]20[redacted] (Day 110)	Moderate	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related
[redacted]	血液およびリンパ系障害 /貧血 /anemia	[redacted]20[redacted] (Day 86) [redacted]20[redacted] (Day 105)	[redacted]20[redacted] (Day 97)	[redacted]20[redacted] (Day 105)	Severe	Drug Interrupted		Intermittent	Recovered /Resolved	Not Related /Related
	血液およびリンパ系障害 /貧血 /anemia	[redacted]20[redacted] (Day 139) [redacted]20[redacted] (Day 160)	[redacted]20[redacted] (Day 145)	[redacted]20[redacted] (Day 160)	Severe	Drug Withdrawn		Intermittent	Recovered /Resolved	Related /Not Related
	感染症および寄生虫症 /肺炎 /Pneumonia	[redacted]20[redacted] (Day 21) [redacted]20[redacted] (Day 30)	[redacted]20[redacted] (Day 24)	[redacted]20[redacted] (Day 30)	Severe	Drug Interrupted	hospitalization on 03 Mar 2018 to be treated.	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	腎および尿路障害 /腎機能障害 /Kidney function decrease	[redacted]20[redacted] (Day 261)	[redacted]20[redacted] (Day 292)	[redacted]20[redacted] (Day 294)	Moderate	Drug Withdrawn		Intermittent	Not Recovered /Not Resolved	Not Related /Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	感染症および寄生虫症 /サイトメガロウイルス性肺炎 /CMV pneumonia	[redacted]20[redacted] (Day 43) [redacted]20[redacted] (Day 64)	[redacted]20[redacted] (Day 45)	[redacted]20[redacted] (Day 64)	Severe	N/A		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related
	感染症および寄生虫症 /肺結核 /Pulmonary tuberculosis	[redacted]20[redacted] (Day 43) [redacted]20[redacted] (Day 335)	[redacted]20[redacted] (Day 45)	[redacted]20[redacted] (Day 81)	Severe	Drug Withdrawn		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related
[redacted]	腎および尿路障害 /急性腎障害 /Acute kidney injury	[redacted]20[redacted] (Day 7)	[redacted]20[redacted] (Day 232)	[redacted]20[redacted] (Day 234)	Moderate	Dose Not Changed	Unscheduled visit for eGFR on 24Apr2018; Unscheduled visit for eGFR on 19Jul2018	Single Occurrence	Recovering /Resolving	Not Related /Related
[redacted]	血液およびリンパ系障害 /貧血 /anemia	[redacted]20[redacted] (Day 125)	[redacted]20[redacted] (Day 125)	[redacted]20[redacted] (Day 161)	Moderate	N/A	Blood transfusion	Intermittent	Not Recovered /Not Resolved	Not Related /Related
	感染症および寄生虫症 /肺炎 /pneumonia	[redacted]20[redacted] (Day 136) [redacted]20[redacted] (Day 154)	[redacted]20[redacted] (Day 136)	[redacted]20[redacted] (Day 154)	Moderate	N/A		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	腎および尿路障害 /ループス腎炎 /Lupus renal flare	[redacted]20[redacted] (Day 113)	[redacted]20[redacted] (Day 114)	[redacted]20[redacted] (Day 161)	Severe	Drug Withdrawn		Single Occurrence	Not Recovered /Not Resolved	Not Related /Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /尿路感染 /Urinary tract infection	[redacted]20[redacted] (Day 49) [redacted]20[redacted] (Day 59)	[redacted]20[redacted] (Day 52)	[redacted]20[redacted] (Day 59)	Mild	Dose Not Changed	rehydratation and diuretic dose reduction	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
	腎および尿路障害 /急性腎障害 /Acute kidney injury	[redacted]20[redacted] (Day 52) [redacted]20[redacted] (Day 59)	[redacted]20[redacted] (Day 52)	[redacted]20[redacted] (Day 59)	Mild	Dose Not Changed	rehydration, diuretic dose reduction	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /帯状疱疹 /Herpes Zoster	[redacted]20[redacted] (Day 57) [redacted]20[redacted] (Day 70)	[redacted]20[redacted] (Day 59)	[redacted]20[redacted] (Day 65)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved With Sequelae	Not Related /Not Related

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症 /企図的過量投与 /Multiple drug overdose intentional	[redacted]20[redacted] (Day 183) [redacted]20[redacted] (Day 187)	[redacted]20[redacted] (Day 183)	[redacted]20[redacted] (Day 187)	Severe	Drug Interrupted	admitted to Emergency room on 15th of October, In the emergency room gastric lavage applied, and treated with activated charcoal, later at night admitted to ICU on 15th of October. Given medication du	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
	臨床検査 /血中乳酸脱水素酵素増加 /Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH)	[redacted]20[redacted] (Day 17) [redacted]20[redacted] (Day 193)	[redacted]20[redacted] (Day 36)	[redacted]20[redacted] (Day 193)	Moderate	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related

MedDRA Version 20.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：Listing 16.2.7.1.1＞

(4) 日本人被験者で発現した重篤な有害事象の叙述

日本人被験者で発現した重篤な有害事象（TEAE）の叙述を以下に示した。

被験者番号：[redacted]
SAE 番号：[redacted]
治験実施国：日本
人種：日本人　性別：男性　年齢（同意取得時）：5[redacted] 歳
投与群：ボクロスポリン

#	SAE Preferred Term	SAE Onset (Day)	Outcome	Relationship to Study Drug	Relationship to Disease Under Study	Reason for Narrative
1	Neuropsychiatric lupus 神経精神ループス	59	Improved at end of study	Unrelated	Related	SAE/ Hospitalization/ TEAE resulting in study drug discontinuation

被験者は 5[redacted] 歳の日本人男性で，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にスクリーニングを受け，無作為化後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）にボクロスポリン（治験薬）を盲検下で初回投与された。

20[redacted] 年に SLE 及び LN と診断された。SLE の診断以降に認められた所見は，筋骨格系症状，神経症状，皮膚粘膜症状，心肺症状及び血液症状であった。LN に対する治療歴は，MMF 1.5 g/日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から），プレドニゾロン 15 mg/日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から；のちに 20 mg/日に増量），CNI 及びヒドロキシクロロキンであった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に施行した腎生検の組織学的検査で，class IV-G（A）及び class V の腎炎と確認された。

主なベースライン特性は，平均 UPCR（スクリーニング時）2.624 mg/mg，eGFR 98 mL/min/1.73 m^2，アルブミン 35.0 g/L，白血球数 7.7 × 10^9/L であった。

ベースライン時（Day 1）の身長は 17[redacted].[redacted] cm，体重は 6[redacted].[redacted] kg，脈拍数は 105 拍/分，血圧は 124/91 mmHg であった。

その他関連する病歴（及び治療歴）は以下のとおりであった。

Medical History (Verbatim)	From Date	To Date /Ongoing	Treatment (Generic)
Dyslipidemia	Unknown	Ongoing	Rosuvastatin
Hypertension	Unknown	Ongoing	Candesartan, Furosemide
Hyperuricemia	Unknown	Ongoing	Febuxostat
Constipation	Unknown	Ongoing	Naldemedine
Liver disorder	Unknown	Ongoing	None reported

Medical History (Verbatim)	From Date	To Date /Ongoing	Treatment (Generic)
Complete right bundle branch block	[redacted]20[redacted]	Ongoing	None reported
Sinus tachycardia	20[redacted]	Ongoing	None reported
Kikuchi disease	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	None reported
SLE rash	20[redacted]	Ongoing	None reported
Neuropsychiatric lupus erythematosus (NPSLE)	[redacted]20[redacted]	Ongoing	None reported
SLE arthritis	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	None reported
Lupus pleurisy	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	None reported
Pericarditis lupus	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	None reported
Lymphopenia due to SLE	[redacted]02[redacted]	Ongoing	None reported
Achilles tendon rupture	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	None reported
Operation of right Achilles tendon rupture	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	None reported
Spinal column stenosis	[redacted]20[redacted]	Ongoing	None reported
Osteoarthritis of lumbar spine	[redacted]20[redacted]	Ongoing	Aldendronate, Risedronate

治験薬の投与量及び変更理由は以下のとおりであった。

Voclosporin	Start Day	Stop Day	Reason for Change
23.7 mg BID	1	29	Dose stopped due to eGFR
N/A	N/A	57	Permanently discontinued due to SAE (neuropsychiatric SLE aggravated)

重篤な有害事象発現時における非重篤な有害事象及び関連/継続中の治療は以下のとおりであった。

AE Preferred Term	AE Onset (Day)	Treatment at time of narrative event
Oedema peripheral 末梢性浮腫	10	N/A
Hypertension 高血圧	15	Amlodipine
Hypokalaemia 低カリウム血症	15	Potassium supply
Device failure 医療機器不具合	24	N/A
Renal impairment 腎機能障害	29	N/A

AE Preferred Term	AE Onset (Day)	Treatment at time of narrative event
Decreased appetite 食欲減退	30	Liquid for enteral nutrition, mixture of proteases
Malaise 倦怠感	30	N/A
C-reactive protein (CRP) increased CRP 増加	36	N/A
Weight decreased 体重減少	43	N/A
Polyp ポリープ	43	N/A
Abdominal distension 腹部膨満	43	Senna glycoside, Mosapride citrate, Magnesium oxide
BK virus infection BK ウイルス感染	60	N/A

事象 1：神経精神ループス

治験期間を通しての臨床検査値については下記の表を参照のこと。

20[redacted] 年 [redacted] 月，両下肢のしびれ感及び脱力のため歩行障害となった。MRI 検査で脳梗塞及び脊髄損傷は否定された。前医の神経科では，これらの症状の原因は明らかにならなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月，臨床経過と先に行った検査の結果から，治験分担医師によりこれらの症状は NPSLE であると判断された。

スクリーニング期間中に行った右下肢の MMT では屈曲が 4，伸展が 4 であった。

Day 15～29 に低カリウム血症が認められ，Day 15～36 に高血圧が認められた（いずれも重篤でない有害事象）。

Day 29 に右下肢に重篤でない筋力低下が認められ，MMT では右下肢屈曲が 3+，伸展が 5 であった。バイタルサインは，血圧 120/85 mmHg，脈拍数 115 拍/分，体温 36.0°C，クレアチニン 167 µmol/L，eGFR 35 mL/min/1.73 m^2 であった。同日，eGFR 低下のために治験薬投与が中止され，これが最終投与となった。

Day 30 に食欲減退及び倦怠感が認められた（いずれも重篤でない有害事象）。

Day 36 に CRP 増加（12.9 mg/L，スクリーニング時の 0.6 mg/L から増加；基準値：0～3），Day 43 に体重減少，ポリープ及び腹部膨満感が認められた（いずれも重篤でない有害事象）。

Day 57 に施行した右下肢の MMT では，屈曲が 3，伸展が 4 であった。筋力低下のため，自宅での日常生活が困難となった。同日，NPSLE 増悪のため，治験薬投与は完全に中止された。

Day 59，本事象は重篤となり，NPSLE 増悪で入院となった（SAE 番号：[redacted]）。退院時要約や臨床的特徴，症状及び評価（精神医学的評価など）に関する情報は報告されなかったか入手できなかった。本事象発現時の LN に対する基礎治療は MMF 2 g/日で，プレドニゾロンは 20 mg/日（Day 16～29）から 15 mg/日（Day 30～43），その後，10 mg/日（Day 44～）まで漸減された。同日，NPSLE 増悪のため MMF 投与は完全に中止された。

Day 60，BK ウイルス感染が発現した（重篤でない有害事象）。

Day 63，本人の同意撤回により治験を中止したため，継続試験の AURORA 2 には組入れられ

なかった。

Day 66，廃用症候群予防のためにリハビリテーションが開始された。Day 74，頭部・全脊椎造影 MRI 検査，神経伝導速度（NCV）検査及び髄液検査の結果は正常で，NPSLE と矛盾しないものであると考えられた。ステロイドパルス療法が開始された。

Day 99，改善しつつあった筋力低下が再び発現した。臨床経過及び所見から，ステロイド性ミオパチーと診断された。

Day 101，低γグロブリン血症に対してヴェノグロブリン投与が開始された（IgG 値は 4.97 g/L，基準範囲の記載なし）。

Day 115，感覚神経活動電位（SNAP）振幅及び複合筋活動電位（CMAP）振幅の増大が認められた。

本事象発現前後の主な治療は以下のとおりであった。

Treatment /Con Med	Indication	Dose, Frequency	Route	From Day	To Day /Ongoing
Prednisolone	NPSLE (SAE)	10 mg, QD	PO	60	73
		60 mg, QD	PO	77	91
		50 mg, QD	PO	92	104
		40 mg, QD	PO	105	111
		35 mg, QD	PO	112	118
		30 mg, QD	PO	119	126
		25 mg, QD	PO	127	Ongoing
Venoglobulin	NPSLE (SAE), hypogammaglobulinemia	25 g, QD	IV	63	63
		25 g, QD	IV	101	101
Methylprednisolone	NPSLE (SAE)	500 mg, QD	IV	74	76
Cyclophosphamide	NPSLE (SAE)	1 g, QD	IV	92	92
		1 g, QD	IV	120	120

Day 133，本事象は重篤でなくなったと判断され，被験者は退院したが，本事象は重篤でない有害事象として継続した。重篤でない NPSLE 増悪の最終的な転帰は，治験終了時に改善と判断された。

治験責任医師により，NPSLE 増悪は，ボクロスポリンの盲検下投与とは関連なし，本治験対象疾患と関連ありと判断された。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

本事象発現前及び発現中の関連する臨床検査値は以下のとおりであった。

Subject [redacted]	Day 1	Day 15	Day 29	Day 36	Day 43	Day 57	Day 59
UPCR (mg/mg; normal: <0.200)	2.624 (screening)	1.314	0.237	-	-	0.499	0.370
Creatinine (µmol/L; normal: 55-127)	76	72	167	118	83	93	88
eGFR (mL/min/1.73m^2; normal: >60)	98	100	39	60	92	80	86
C-reactive protein (mg/L; normal: 0 – 3)	0.6 (screening)	-	-	12.9	9.2	-	4.9
BUN (mmol/L; normal: 1.79 – 7.85)	6.78	7.50	7.50	6.78	5.36	4.64	5.71
Albumin (g/L; normal: 35 – 55)	35	34	41	41	44	39	41
Sodium (mmol/L; normal: 134 – 144)	135	142	138	135	137	138	141
Potassium (mmol/L; normal: 3.5 - 5.1)	3.7	3.2	4.6	3.7	3.8	3.7	3.4
Calcium (mmol/L; normal: 2.13 – 2.63)	2.15	2.08	2.2	2.18	2.25	2.35	2.15
Magnesium (mmol/L; normal: 0.74 - 0.99)	0.82	0.58	0.66	0.74	0.82	0.66	0.62
Hemoglobin (g/L; normal: 136 - 180)	117	108	140	-	-	119	115
Hematocrit (normal: 0.4 – 0.52)	0.36	0.33	0.44	-	-	0.39	0.36
C3 (g/L; normal: 0.9 – 1.8)	1.16 (screening)	-	-	-	-	-	1.36
C4 (g/L; normal: 0.1 – 0.4)	0.31 (screening)	-	-	-	-	-	0.39
Anti-dsDNA (IU/mL; normal: 0 – 9.9)	<1.6 – negative (screening)	-	-	-	-	-	<1.6 - negative

被験者番号：[redacted]
SAE 番号：[redacted]，[redacted]
治験実施国：日本
人種：日本人　性別：女性　年齢（同意取得時）：5[redacted]歳
投与群：ボクロスポリン

#	SAE Preferred Term	SAE Onset (Day)	Outcome	Relationship to Study Drug	Relationship to Disease Under Study	Reason for Narrative
1	Lung abscess 肺膿瘍	58	Recovered without sequelae	Related/ Related to immuno-suppression as a whole (Sponsor)	Unrelated	SAE/ Hospitalization/ TEAE resulting in study drug discontinuation
2	Cerebral infarction 脳梗塞	64	Recovered without sequelae	Unrelated	Related	SAE/Important medical event

被験者は 5[redacted] 歳の日本人女性で，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にスクリーニングを受け，無作為化後，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）にボクロスポリン（治験薬）を盲検下で初回投与された。

20[redacted] 年に SLE 及び LN と診断された。SLE の診断以降に認められた所見は，皮膚粘膜症状，血液症状，抗リン脂質抗体症候群及び蛋白漏出性胃腸症であった。SLE/LN に対する治療歴は，MMF 2 g/日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から），アミノ酸/電解質（BFLUILD）輸液，ハルトマン液「コバヤシ」及びプレドニゾロンであった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に施行した腎生検の組織学的検査で，class III（A/C）の腎炎と確認された。

主なベースライン特性は，平均 UPCR（スクリーニング時）1.514 mg/mg，eGFR 93 mL/min/1.73 m^2，アルブミン 23.0 g/L 及び白血球数 3.5 × 10^9/L であった。

ベースライン時（Day 1）の身長は 15[redacted].[redacted] cm，体重は 4[redacted].[redacted] kg，脈拍数は 95 拍/分，血圧は 126/88 mmHg であった。

その他関連する病歴（及び治療歴）は以下のとおりであった。

Medical History (Verbatim)	From Date	To Date /Ongoing	Treatment (Generic)
Hypertension	[redacted]20[redacted]	Ongoing	Amlodipine, Azilsartan, Nifedipine
Lumbar nerve root and disc disease	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	Loxoprofen
Spondylosis	[redacted]20[redacted]	Ongoing	Loxoprofen
Anti-phospholipid antibody syndrome	[redacted]20[redacted]	Ongoing	Clopidogrel
Butterfly erythema	[redacted]20[redacted]	Ongoing	None reported
Pancytopenia	[redacted]20[redacted]	Ongoing	None reported

Medical History (Verbatim)	From Date	To Date /Ongoing	Treatment (Generic)
Protein losing gastroenteropathy	[redacted]20[redacted]	Ongoing	None reported

治験薬の投与量及び変更理由は以下のとおりであった。

Voclosporin	Start Day	Stop Day	Reason for Change
23.7 mg BID	1	58	Permanently discontinued due to SAE (lung abscess)

重篤な有害事象発現時における非重篤な有害事象及び関連/継続中の治療は以下のとおりであった。

AE Preferred Term	AE Onset (Day)	Treatment at time of narrative event
Diarrhoea 下痢	1	N/A
Oedema peripheral 末梢性浮腫	15	Furosemide
Oral candidiasis 口腔カンジダ症	26	Amphotericin, Miconazole
Herpes zoster 帯状疱疹	53	Acetaminophen, famciclovir, gentamicin sulfate,
Serositis 漿膜炎	58	N/A
Pulmonary hypertension 肺高血圧症	65	Amlodipine
Cytomegalovirus chorioretinitis サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	68	Clostridium butyricum, Ganciclovir
Pneumonia 肺炎	72	Voriconazole
Conjunctival haemorrhage 結膜出血	84	N/A
Nausea 悪心	87	N/A
Oedema peripheral 末梢性浮腫	89	N/A
Musculoskeletal pain 筋骨格痛	94	Ketoprofen
Gastric polyps 胃ポリープ	96	N/A
Hiatus hernia 裂孔ヘルニア	96	N/A
Iron deficiency anaemia 鉄欠乏性貧血	102	Sodium ferrous citrate
Haemorrhage subcutaneous 皮下出血	105	N/A

事象 1 及び 2：肺膿瘍；脳梗塞

Day 47 に咳嗽及び左側胸痛の重篤でない症状が発現した。

Day 57 に咳嗽及び左側胸痛の増悪が認められた。臨床検査値は，白血球数 10.0×10^9/L，赤血

球数 2.86 × 10^{12}/L（基準値：3.90～5.40），ヘモグロビン 87 g/L，ヘマトクリット 26%（基準値：35～45），血小板数 263 × 10^{9}/L，好中球数（絶対数）9.1 × 10^{9}/L であった。バイタルサインは，血圧 128/85 mmHg，脈拍数 104 拍/分及び体温 37.1°C であった。

Day 58 に事象が重篤となり入院となった。漿膜炎（重篤でない有害事象）とも診断された。事象発現時の LN に対する基礎治療は，MMF 2 g/日及びプレドニゾロン 10 mg/日であった。

入院時，CRP は 12.50 mg/dL（基準値：0.1 未満），侵襲性真菌症診断のための β-D-グルカン測定値は 8.3 pg/mL（Day 29）から 17.5 pg/mL に上昇していた（基準値：11 pg/mL 未満）。喀痰培養では常在菌の増殖のみが認められ，病原菌の増殖は認められなかった。蛍光顕微鏡による喀痰塗抹検査は陰性であった。喀痰核酸増幅検査では，Mycobacterium tuberculosis（結核菌），Mycobacterium avium 及び Mycobacterium intracellulare 陰性であった。

胸部 X 線検査で，左下肺野に異常陰影が認められた。胸部 CT では，左肺舌区に腫瘍性病変，右肺上葉に結節性病変が認められた。左胸水，胸膜肥厚及び心嚢液貯留も認められた。左肺の腫瘍性病変内部に高吸収域は認められず（単純 CT で 20～30 HU），造影不良領域が認められた。隣接胸膜の肥厚が認められた。肺膿瘍（SAE 番号：[redacted]）と診断された。抗菌薬投与が開始された。肺膿瘍の外科的切除を考慮して，クロピドグレルの投与は中止された。治験薬投与は同日が最終となり，重篤な有害事象の肺膿瘍のため完全に中止された。

Day 60，今回の免疫抑制療法開始時に T-スポット検査陰性であったことから，治験責任医師によって本事象は結核ではないと判断された。臨床検査値は，癌胎児性抗原が 2.5 ng/mL（基準値：0～5.0），サイトケラチン 19 フラグメントが 5.7 ng/mL（基準値：3.5 以下），ガストリン放出ペプチド前駆体が 80.1 pg/mL（基準値：80.0 以下），アスペルギルス抗原陰性，カンジダ抗原陽性，Cryptococcus neoformans 抗原陰性であった。

Day 64 に施行した胸部 CT の再検査で肺膿瘍，胸水及び心嚢液貯留の改善が認められた。

Day 64 に施行した脳 MRI 検査で，両側の大脳白質を中心に多発性の微小梗塞が認められ，肺膿瘍に関連する敗血症性塞栓性微小梗塞と考えられた（SAE 番号：[redacted]）。この大脳白質の梗塞は重要な医学的事象と判断された。拡散強調画像（DWI）では，両側の半卵円中心のほか，右前頭葉及び左小脳半球に小さな高信号域が認められ，そのうちいくつかは見かけの拡散係数から拡散低下を示した。磁気共鳴血管撮影で，主要分枝は維持されていた。フレアー画像では大脳白質に高信号域が認められた。T2 強調画像では，蝶形骨洞及び篩骨洞に高血圧性病変が認められた。

臨床検査値は，白血球数 3.4 × 10^{9}/L，赤血球数 2.70 × 10^{12}/L，ヘモグロビン 77 g/L，ヘマトクリット 24.5%，血小板数 180 × 10^{9}/L，好中球 89.0%及びリンパ球 3.0%であった。

Day 65 に肺高血圧症（重篤でない有害事象）が発現した（治験終了時には改善が報告された）。

Day 68，治験責任医師により，CRP 増加下の CT 所見は細菌性肺膿瘍を示唆するものと確認された。MRI 所見は，脳血管の敗血症性塞栓を示すものであった。メロペネム投与で症状が改善したため，細菌性敗血症性塞栓と診断された。サイトメガロウイルス性網膜炎（重篤でない有害事象）が発現した（治験終了時には改善が報告された）。

Day 69，培養（血液及び喀痰）検査の結果は陰性であった。複数の肺病変，脳の多発性小病変

及びβ-D-グルカン測定値の軽微な上昇から，ノカルジア症が鑑別診断の対象となった。

Day 72 に施行した胸部 CT において，肺膿瘍の自壊部分の再吸入に起因する肺炎（重篤でない有害事象）が認められた。

Day 74 に施行した心エコー図において心嚢液貯留の減少が認められた。Day 79，脳 MRI において，右前頭葉及び左小脳に新たな多発性微小梗塞が認められ，シロスタゾール及びワルファリンの投与が開始された。

Day 81，β-D-グルカン測定値が 181.8 pg/mL に上昇した。

Day 86，肺膿瘍のため治験薬投与は完全に中止された（最終投与日は Day 58）。Day 86（Visit 7）に施行した胸部 CT では，肺炎，肺膿瘍ともに改善が認められた。バイタルサインは，血圧 115/79 mmHg，脈拍数 100 拍/分，体温 36.7°C であった。

Day 92，β-D-グルカン測定値は 69.7 pg/mL に低下した。

Day 96 に施行した胸腹部 CT において，左肺舌区の肺膿瘍及び両側気管支肺炎の改善が認められた。心嚢液貯留はやや増加した。両肺に少量の胸水が認められた。

Day 99，β-D-グルカン測定値は 17.4 pg/mL に低下した。

Day 106，脳 MRI で新たな梗塞は認められなかった。胸部 X 線では，軽度の肺膿瘍及び陰影が認められたが，いずれもほぼ回復していた。

両事象発現前後の主な治療は以下のとおりであった。

Treatment /Con Med	Indication	Dose, Frequency	Route	From Day	To Day /Ongoing
Levofloxacin	Lung abscess (SAE)	500 mg, QD	PO	57	58
Eprazinone hydrochloride	Lung abscess (SAE)	20 mg, TID	PO	57	88
		20 mg, BID	PO	89	89
		20 mg, PRN	PO	90	102
Meropenem	Lung abscess (SAE)	1 g, QD	IV	58	58
		1 g, TID	IV	59	60
		1 g, BID	IV	92	92
Sulfamethoxazole/ trimethoprim	Lung abscess (SAE)	1 tablet, QD	PO	60	Ongoing
Heparin	Multiple infarction (SAE)	10000 U, QD	IV	65	66
		15000 U, QD	IV	67	67
		18000 U, QD	IV	68	68
		20000 U, QD	IV	69	69
		18000 U, QD	IV	70	81

Treatment /Con Med	Indication	Dose, Frequency	Route	From Day	To Day /Ongoing
Carbocisteine	Lung abscess (SAE)	500 mg, TID	PO	66	88
		500 mg, BID	PO	89	89
		500 mg, PRN	PO	90	102
Vancomycin	Lung abscess (SAE)	0.75 g, QD	IV	68	68
		0.75 g, BID	IV	69	69
		1 g, QD	IV	71	73
		0.75 g, QD	IV	74	77
Salbutamol	Lung abscess (SAE)	0.3 mL, BID	INH	69	69
		0.3 mL, TID	INH	70	76
Ambroxol	Lung abscess (SAE)	45 mg, QD	PO	76	81
Cilostazol	Multiple infarction (SAE)	200 mg, QD	PO	79	79
		100 mg, BID	PO	80	88
		100 mg, QD	PO	89	89
		100 mg, BID	PO	90	Ongoing
Warfarin	Multiple infarction (SAE)	3 mg, QD	PO	79	81
		2 mg, QD	PO	83	85
		0.5 mg, QD	PO	96	98
		1 mg, QD	PO	99	101
		1.5 mg, QD	PO	102	Ongoing
Voriconazole	Pneumonia (AE)	150 mg, BID	PO	83	83
		100 mg, BID	PO	84	88
		100 mg, QD	PO	89	89
		100 mg, BID	PO	90	94
		100 mg, QD	PO	95	95
		50 mg, BID	PO	100	Ongoing
Menatetrenone	Multiple infarction (SAE)	10 mg, QD	IV	86	86
		10 mg, QD	IV	89	89
Amoxicillin/ Clavulanic acid	Lung abscess (SAE)	375 mg, TID	PO	93	Ongoing

入院中に投与されたその他の薬剤は，生理食塩液，ブドウ糖液 5%及びエソメプラゾールであった。

Day 107，本人の同意撤回により AURORA 1 試験を完全に中止したため，継続試験の AURORA 2 には組入れられなかった。

Day 110，被験者は退院し，白質の多発性梗塞の転帰は合併症なしに回復と報告された。肺膿瘍は重篤でない有害事象として継続した。

Day 186，治験コーディネーターは退院時要約が入手できないことを確認した。

Day 241，肺膿瘍の転帰は合併症なしに回復と報告された。胸部 X 線検査で陰影はほぼ完全に消失していた。抗菌薬の投与は中止され，呼吸器内科への受診は終了した。

治験責任医師により，肺膿瘍はボクロスポリンの盲検下投与と関連あり，本治験対象疾患とは関連なしと判断された。MMF 及びプレドニゾロンがほかに考えられる原因又は交絡因子であるというのが治験責任医師の考えであった。CT 所見及び今回の免疫抑制療法開始時に T-スポット検査陰性であったことから，結核の可能性はないというのが治験責任医師の報告であった。入院中，β-D-グルカン検査が陽性であったこと，体側に腫瘤が認められたこと，多発性脳梗塞が認められたこと（脳膿瘍が疑われた）及び膿瘍の特徴から，ボクロスポリンの盲検下投与による免疫抑制に起因するノカルジア症が疑われた。

治験依頼者は，肺膿瘍は全般的な免疫抑制状態と関連し，本治験対象疾患とは関連なしと判断した。細菌感染は，ボクロスポリンをはじめとする免疫抑制に伴う事象として十分に説明される（予測できる事象）と判断した。細菌性肺膿瘍については，これまでに明確な報告がない（予測できない事象）。

治験責任医師により，大脳白質の多発性梗塞は，ボクロスポリンの盲検下投与とは関連なし，本治験対象疾患と関連ありと判断された。治験依頼者は治験責任医師の評価に同意した。

2.7.6.4.3　ループス腎炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検継続長期試験（日本を含む国際共同）（日本人及び外国人：AUR-VCS-2016-02 試験，AURORA 2，添付資料番号 5.3.5.1-03）【評価資料】

2.7.6.4.3.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- LN 患者を対象に，AURORA 1 試験（AUR-VCS-2016-01）での治験薬投与が完了した後，さらに 24 ヵ月間にわたる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評価する。

副次目的：

- LN 患者を対象に，AURORA 1 試験での治験薬投与が完了した後，さらに最長 24 ヵ月間にわたるボクロスポリンの長期有効性をプラセボと比較評価する。

試験デザイン：

AURORA 1 試験に続いて 24 ヵ月間投与を継続する，無作為化，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

試験デザインを図 2.7.6.4.3-1 に示した。AURORA 1 試験で 52 週間の治験薬投与を完了し，本治験の適格な被験者に対し，AURORA 1 試験の終了時と同じ用量でボクロスポリン又はプラセボの投与を開始し，最長 24 ヵ月間の投与を継続した。

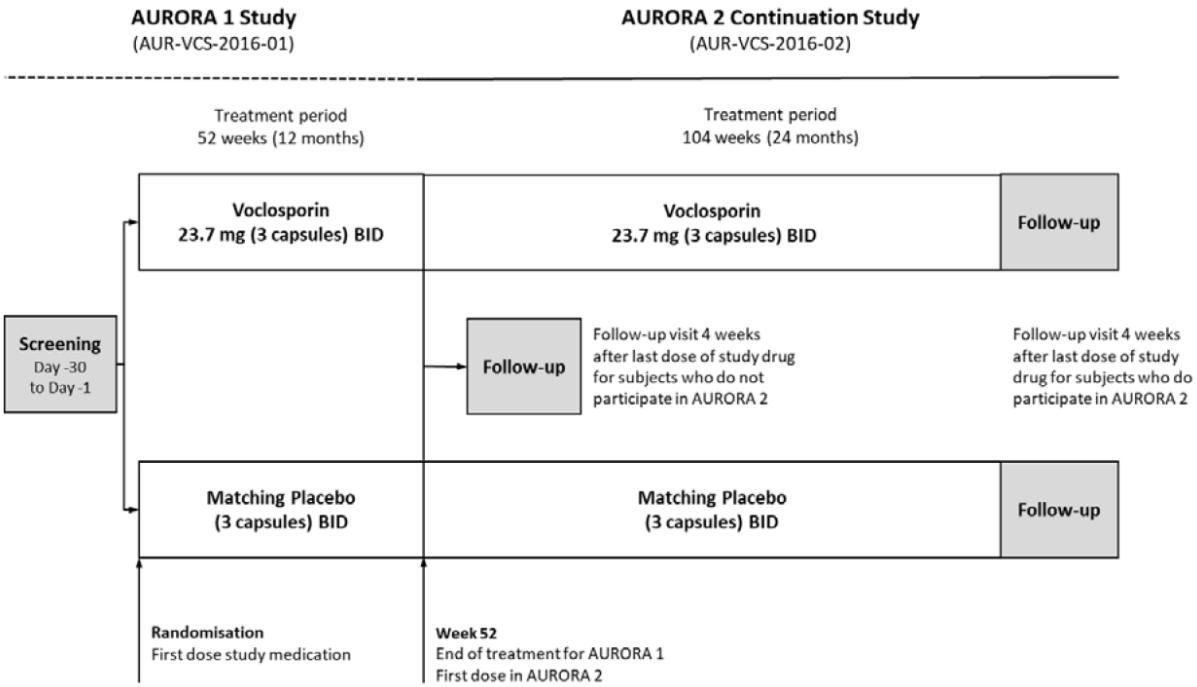


図 2.7.6.4.3-1　　試験デザイン

BID = twice daily
＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 1＞

対象：

LN

主な選択基準：

AURORA 1 試験で 52 週間の治験薬投与を完了した男性又は女性患者。治験薬の投与を一時中断した場合は，AURORA 1 試験中に投与を再開できた患者。免疫抑制療法の継続が必要と治験責任医師が判断した患者。治験期間中に経口 MMF の服用を継続する意思がある患者。

主な除外基準：

腎透析を必要としている又は治験期間中に透析が必要になると予測された患者。治験薬投与期間内に腎移植の予定がある患者。

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 7.9 mg ソフトゲルカプセル

対照薬

対応するプラセボソフトゲルカプセル

用量及び投与方法：

被験薬：ボクロスポリン

- ボクロスポリン 23.7 mg（7.9 mg × 3 カプセル）又は AURORA 1 試験終了時の用量の方が少ない場合は，AURORA 1 試験終了時と同じ用量を BID 経口投与

対照薬：プラセボ

- 対応するプラセボカプセル 23.7 mg（7.9 mg × 3 カプセル）又は AURORA 1 試験終了時の用量の方が少ない場合は，AURORA 1 試験終了時と同じ用量を BID 経口投与

被験者は，MMF 及び経口コルチコステロイドによる基礎治療を AURORA 1 試験終了時と同じ用量で継続した。臨床上必要な場合，経口コルチコステロイドは 0 mg まで完全に減量することが許容され，増量する場合はメディカルモニターに連絡することとした。MMF の用量変更又は一時中断は，安全性による理由が明確に記録されている場合に限り認められた。

投与期間：

24 ヵ月間

目標被験者数：

AURORA 1 試験からの継続のため設定なし

目標被験者数の設定根拠：

AURORA 1 試験に続いてさらに 24 ヵ月間の投与（合計 36 ヵ月間の投与）を受けるために被験者を本治験に組入れたため，被験者数を算出する必要はなかった。

評価項目：

有効性

主な副次的評価項目：

- 以下に定義する腎奏効を達成した被験者の割合：
  - UPCR が 0.5 mg/mg 以下，かつ
  - eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上又はベースラインからの 20%を超える eGFR の低下が

確認されなかった，かつ

- LN のためのレスキュー治療を受けなかった，かつ
- 腎奏効評価前 8 週間に投与されたプレドニゾン量が 3 日間以上連続又は合計 7 日間以上で 10 mg を超えなかった

奏効評価を受ける前に本治験を中止した被験者は，非奏効者と定義した。

- UPCR の AURORA 1 試験のベースラインから 50%の低下と定義される腎部分奏効を達成した被験者の割合
- 腎フレア（CEC の判定による）
- 腎外フレア（CEC の判定による）
- UPCR，尿タンパク，血清クレアチニン，及び eGFR の AURORA 1 試験のベースラインからの変化量
- SELENA-SLEDAI スコアの AURORA 1 試験のベースラインからの変化量

その他の副次的評価項目：

- 免疫学的パラメータ（C3，C4，及び抗 dsDNA）の AURORA 1 試験のベースラインからの変化量
- HRQoL（SF-36）の AURORA 1 試験のベースラインからの変化量
- HRU

安全性

主要評価項目：

- 有害事象，生化学及び血液学的評価

解析方法：

対象集団：

本治験では，2 つの解析対象集団が定義された。

ITT 集団は，ITT の原則に基づき AURORA 2 試験の治療に同意したすべての被験者から構成され，有効性の解析に用いた。

SS は，AURORA 2 試験で治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての無作為化された被験者から構成された。被験者は，実際に投与された治験薬に基づいて解析が行われた。AURORA 2 試験で 14 日を超えてボクロスポリンを投与された被験者は，AURORA 1 試験での割付けにかかわらずボクロスポリン群とし，安全性パラメータ解析の対象とした。

方法：

有害事象は SOC 及び PT 別に分類し，要約表として示した。TEAE は，ボクロスポリン又はプラセボの初回投与時から最終投与後 30 日までに発現した有害事象と定義された（以下，有害事象）。

臨床検査値（中央検査機関から得られた結果に基づく），バイタルサイン，及びその他の安全性パラメータを，実測値及びベースラインからの変化量として Visit 別に要約した。

副次評価項目は，投与群別及び Visit 別に要約した。ベースライン値と Visit ごとの on-treatment

値との差及び投与群間の差は，MMRM を用いて解析した。MMRM モデルには投与群の項，Visit の項，投与群と Visit の交互作用の項及びベースラインの項を含めた。結果は，最小二乗平均値及びその 95%信頼区間を示した。

治験依頼者：

Aurinia Pharmaceuticals Inc.

治験実施医療機関：

24 ヵ国 100 施設

日本 5 施設，米国 19 施設，ロシア 12 施設，ウクライナ 5 施設，トルコ 2 施設，セルビア 4 施設，オランダ 2 施設，ベラルーシ 2 施設，スペイン 2 施設，クロアチア 1 施設，メキシコ 3 施設，コロンビア 6 施設，ペルー4 施設，グアテマラ 4 施設，ドミニカ共和国 3 施設，ブラジル 1 施設，チリ 1 施設，アルゼンチン 1 施設，フィリピン 8 施設，ベトナム 4 施設，タイ 4 施設，台湾 2 施設，マレーシア 2 施設，南アフリカ 3 施設

治験期間：

2019 年 9 月 29 日～2021 年 10 月 7 日

2.7.6.4.3.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

AURORA 1 試験で割付けられた 357 例のうち，ボクロスポリン群 116/179 例（64.8%）及びプラセボ群 100/178 例（56.2%）の合計 216 例（60.5%）が AURORA 2 試験に組入れられ，治験薬の継続投与を受けた。全体で 186 例（86.1%）が試験を完了し，ボクロスポリン群［101/116 例（87.1%）］の方がプラセボ群［85/100 例（85.0%）］よりもわずかに多かった（資料番号 5.3.5.1-03，Figure 3 参照）。

治験期間中にボクロスポリン群の 1 例で盲検解除となり，理由はタンパク尿の悪化であった。

治験を中止した被験者は，ボクロスポリン群 15 例（12.9%）及びプラセボ群 15 例（15.0%）の 30 例（13.9%）であった。最も多かった中止理由は両群ともに同意の撤回であり，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。3 例が死亡，2 例が有害事象により中止し，いずれの被験者もプラセボ群であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 7 参照）。

組入れられた 216 例すべての被験者が治験薬を投与され，ITT 集団及び SS の対象とされた（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.1.1.1 参照）。

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

AURORA 2 試験に組入れられた被験者の人口統計学的特性は，2 群間で同様であり，AURORA 1 試験の全被験者集団と一致した。全体の平均年齢は 33.7 歳で，被験者の 89.4%が女性であった。被験者の多くは，白人（38.9%）又はアジア人（27.8%）で，黒人はボクロスポリン群（15.5%）の方がプラセボ群（7.0%）よりも多かった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 10 参照）。

SLE の病歴及び併存疾患は，2 群間で同様であった。SLE 診断からの平均期間は約 7 年（範

囲 1 年未満～38 年）であり，被験者の大多数から粘膜皮膚，筋骨格，及び血液学的関与が報告された［資料番号 5.3.5.1-03，Table 11（AURORA 1 試験の初回投与前に収集したデータ）参照］。

AURORA 2 試験のタンパク尿の最初の発現からの平均期間及び LN の診断からの平均期間（それぞれ 4.8 年及び 4.9 年）は，AURORA 1 試験の全被験者集団（それぞれ 4.7 年及び 4.6 年）よりもわずかに長かったが，ボクロスポリン群とプラセボ群間では同程度であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 13 参照）。各投与群の 1 例が AURORA 1 試験組入れ前に，透析を受けていた。

AURORA 1 試験開始時の UPCR 及び eGFR の平均値は，2 群間で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14 参照）。

AURORA 2 試験に組入れられた被験者の AURORA 1 試験終了時の腎奏効率は，ボクロスポリン群（52.6%）の方がプラセボ群（34.0%）よりも高かった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 15 参照）。両群とも被験者の大多数が，AURORA 1 試験終了時に腎部分奏効を達成していた（UPCR がベースラインから 50%低下）。AURORA 1 試験終了時の UPCR の平均値は，ボクロスポリン群（0.86 mg/mg）の方がプラセボ群（1.47 mg/mg）よりも低く，1 年以上の治療でボクロスポリン群の方がより尿タンパクを低下する効果があることを示した。

(3) 有効性

AURORA 2 試験開始時の腎奏効は，ボクロスポリン群（52.6%）の方がプラセボ群（34.0%）よりも高かった。各時点でボクロスポリン群の方がプラセボ群よりも明らかに高い腎奏効率が認められ，ボクロスポリンの継続投与（最長 3 年）はプラセボよりも臨床的に意義のある投与効果（ベネフィット）があると確認された。両群の差は，UPCR の 0.5 mg/mg 以下への低下によりもたらされた。UPCR が 0.5 mg/mg 以下の被験者の割合における 2 群間の明確な差は，3 ヵ月（AURORA 1 試験期間中）で確認され，その割合は増加し続け，投与開始約 18 ヵ月後には両群で安定した。

腎部分奏効率は，腎奏効と同様の傾向を示しており，3 年間の投与を通じてプラセボ群よりもボクロスポリン群の被験者に一貫して高い腎部分奏効率が認められた。

試験期間 3 年を通じて，CEC により適正な腎奏効（UPCR が 0.7 mg/mg 以下）と判定され，腎フレアを発症していない良好な腎転帰を達成した被験者は，プラセボ群 54.0%に対し，ボクロスポリン群 66.4%であった。腎フレアを起こした被験者数は少なく，投与群間において有意な差はなかった。腎外フレアについても両群で同程度であった。

その他の有効性パラメータの変化（改善）については，多くが治療 1 年目以内（AURORA 1 試験期間中）に認められ，AURORA 2 試験で投与を継続した場合でも安定した値を保った。

(4) 安全性

有害事象の要約を表 2.7.6.4.3-1 に示した。本治験では，最長 3 年間のボクロスポリン継続投与による安全性を評価した。本治験では，ボクロスポリンの忍容性は良好であり，新たな又は予期しない安全性のシグナルは認められなかった。

表 2.7.6.4.3-1　　有害事象の要約（SS）

	Placebo (N = 100)		Voclosporin (N = 116)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
Any TEAE	80 (80.0)	291	100 (86.2)	488
Treatment-Related TEAE	21 (21.0)	34	28 (24.1)	46
Serious TEAE	23 (23.0)	34	21 (18.1)	22
Treatment-Related Serious TEAE	2 (2.0)	2	1 (0.9)	1
TEAE Leading to Voclosporin/Placebo Discontinuation	17 (17.0)	18	11 (9.5)	11
TEAE Leading to Death	3 (3.0)	3	0	
Treatment-Related TEAE Leading to Death	0		0	
Disease-Related TEAE	34 (34.0)	69	50 (43.1)	93
Disease-Related Serious TEAE	11 (11.0)	14	7 (6.0)	7

AE = Adverse event, N = Number of subjects who received voclosporin or placebo during the treatment period, n = Number of subjects who experienced AEs occurring on or after the first dose of voclosporin/placebo up to and including 30 days after the last dose of voclosporin/placebo, SS = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
＜資料番号 5.3.5.1-03：2. Synopsis＞

(a)　治験薬の曝露状況

AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験の全体的な曝露期間（日）及び 1 日当たりの曝露量（mg）は，両群で類似しており，服薬遵守率の中央値はボクロスポリン群及びプラセボ群のいずれも約 99%であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 18 参照）。

ボクロスポリン群では，33 ヵ月以上治験薬を継続投与された被験者が 80%を超えたのに対し，プラセボ群では 75%であった。

(b)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.4.3-2 に示した。AURORA 2 試験で 1 件以上の有害事象を発現した被験者は，ボクロスポリン群 86.2%及びプラセボ群 80.0%であった。治療 2 年目及び 3 年目（AURORA 2 試験）で認められた全体の有害事象プロファイルは，治療 1 年目（AURORA 1 試験）と同様であったが，有害事象の発現割合は治療年ごとに減少した。

AURORA 1 試験同様，AURORA 2 試験の継続投与で最も有害事象の発現が多かった 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のそれぞれ 49.1%及び 43.0%の被験者で報告された。複数の免疫抑制療法を受けている被験者集団で予想されたように，さまざまな感染症が報告された（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.3 参照）。

糸球体濾過率減少（AURORA 1 試験で最もよく認められた有害事象）の発現は，治療 1 年目よりも治療 2 年目及び 3 年目の方が大幅に少なかった。治療を継続した AURORA 2 試験の被験者で，3 年にわたる観察期間中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 値の 30%以上の低下は確認されなかった。

AURORA 1 試験でも認められた胃腸障害の有害事象は，ボクロスポリン群（24.1%）の方が

プラセボ群（15.0%）よりも多く，下痢が最も多かった（ボクロスポリン群 8.6%，プラセボ群 5.0%）（表 2.7.6.4.3-2 参照）。

治験薬との因果関係ありと判定された有害事象を表 2.7.6.4.3-3 に示した。治験薬と関連ありと判定された有害事象を発現した被験者数は，ボクロスポリン群 28 例（24.1%，46 件）及びプラセボ群 21 例（21.0%，34 件）であった。最も多く発現した SOC は「感染症および寄生虫症」であり，ボクロスポリン群 8.6%及びプラセボ群 11.0%であった。AURORA 1 試験と同様に，最も多く発現した治験薬と関連ありと判定された有害事象は糸球体濾過率減少で，ボクロスポリン群 6.9%及びプラセボ群 3.0%であった。

(c) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

治験薬の最終投与後 30 日までに発現し死亡に至った有害事象（TEAE）及び治験薬の最終投与から 30 日を超えて経過後に発現し死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.6.4.3-4 に示した。治験薬の最終投与 30 日までに発現し死亡に至った有害事象（TEAE）は，プラセボ群で 3 例報告され，コロナウイルス感染 2 例及び肺塞栓症 1 例であった。また，治験薬の最終投与から 30 日を超えて経過後に発現し死亡に至った有害事象は，プラセボ群の 1 例で報告され，コロナウイルス感染であった。死亡に至った有害事象はいずれも治験責任医師等により治験薬と関連なしと判定され，肺塞栓症は LN と関連ありと判定された。

ii) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.3-5 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.4.3-6 に示した。なお，日本人被験者に発現した重篤な有害事象はなかった。AURORA 2 試験での重篤な有害事象の発現割合は，ボクロスポリン群 18.1%（21/116 例）及びプラセボ群 23.0%（23/100 例）であり，ボクロスポリン群の方がプラセボ群より低かった。最も多く報告された重篤な有害事象は感染症で，大部分はコロナウイルス感染であり，ボクロスポリン群 1.7%（2/116 例）及びプラセボ群 5.0%（5/100 例）であった。

(d) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現割合は，ボクロスポリン群 9.5%（11/116 例）及びプラセボ群 17.0%（17/100 例）であり，ボクロスポリン群の方がプラセボ群より低かった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 37 参照）。発現が多かった投与中止に至った有害事象は，ループス腎炎［ボクロスポリン群 4.3%（5/116 例），プラセボ群 3.0%（3/100 例），以降同順］，糸球体濾過率減少［0.9%（1/116 例），3.0%（3/100 例）］，全身性エリテマトーデス［0.9%（1/116 例），2.0%（2/100 例）］，及び腎機能障害［1.7%（2/116 例），1.0%（1/100 例）］であった。プラセボ群の 5 例及びボクロスポリン群の 1 例が感染症により治験薬を投与中止した。

投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は，ボクロスポリン群 1.7%（2/116 例），プラセボ群 8.0%（8/100 例）であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.9.3 参照）。

(e) 臨床検査，バイタルサイン，心電図検査及びその他の検査

ボクロスポリン群及びプラセボ群の両群において，血液学的パラメータに顕著な変化は確認されなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.1.1 参照）。

血清生化学パラメータについては，治療を継続した AURORA 2 試験において，補正 eGFR の最小二乗平均値は安定した状態を保った。治験薬投与終了時の補正 eGFR 値は，ボクロスポリン群でわずかに増加したが，プラセボ群では低下し，フォローアップ時には，両群で 4.8 mL/min/1.73 m^2 の差が生じた。全体的に，ボクロスポリンへ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（資料番号 5.3.5.1-03，Figure 11 及び Figure 12 参照）。

AURORA 1 試験から AURORA 2 試験にかけて，両群でわずかに平均血糖値が上昇したが，基準値範囲内であり，臨床的関連のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.2.1 参照）。

マグネシウム平均値の減少及びカリウム平均値の増加がプラセボ群よりもボクロスポリン群で認められたが，いずれもわずかな変動で基準値範囲内であり，臨床的関連のある変化ではなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.2.1 参照）。AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験の治療期間 3 年で，各投与群の 1 例に低マグネシウム血症及びボクロスポリン群の 2 例に高カリウム血症の有害事象が発現した（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.2 参照）。

すべての脂質パラメータの平均値は治療 1 年目で両群とも低下し，プラセボ群よりもボクロスポリン群の方が低下は大きかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.5.2.1 参照）。

治療 2 年目にプラセボ群の 2 例で心電図 QT 延長の有害事象が報告されたが（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.2 参照），いずれも軽度と判定された（資料番号 5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2.3 参照）。治療 18 ヵ月時にプラセボ群の 1 例で延長 QT 間隔により，ECG で臨床的に重要と考えられる異常が確認されたが，有害事象としては報告されず，その後正常となった。

(5) 結論

- MMF 及び低用量のコルチコステロイドへのボクロスポリン追加投与は，3 年にわたる観察期間で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，優れたリスク/ベネフィットプロファイルをもたらした。
- 有害事象は AURORA 1 試験と同様のパターンを示したが，有害事象の発現割合は治療年ごとに減少し，良好な忍容性が示された。他の CNI に伴う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よる腎毒性，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。
- UPCR 及び UPCR の 50%低下により判定された，本継続投与試験における有効性ベネフィットは，基礎標準治療を併用した場合，AURORA 1 試験でプラセボと比較したボクロスポリン 23.7 mg の BID 投与に治療効果があることを裏付けた。

2.7.6.4.3.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.4.3-2　　有害事象（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 116) Subjects n (%)	 Events n
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
気管支炎	4 (4.0)	4	5 (4.3)	5
歯肉炎	0	0	4 (3.4)	5
帯状疱疹	7 (7.0)	7	4 (3.4)	4
インフルエンザ	1 (1.0)	1	3 (2.6)	3
口腔ヘルペス	0	0	3 (2.6)	3
外陰腟真菌感染	0	0	2 (1.7)	3
副鼻腔炎	2 (2.0)	2	2 (1.7)	2
膀胱炎	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
咽頭炎	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
無症候性細菌尿	0	0	2 (1.7)	2
皮下組織膿瘍	0	0	2 (1.7)	2
陰部ヘルペス	1 (1.0)	1	1 (0.9)	2
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.9)	2
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.9)	2
細菌性腟症	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
肺炎	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
歯感染	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
膿疱性ざ瘡	0	0	1 (0.9)	1
虫垂炎	0	0	1 (0.9)	1
細菌尿	0	0	1 (0.9)	1
乳房膿瘍	0	0	1 (0.9)	1
結膜炎	0	0	1 (0.9)	1
耳感染	0	0	1 (0.9)	1
膿瘡	0	0	1 (0.9)	1
真菌感染	0	0	1 (0.9)	1
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.9)	1
消化管感染	0	0	1 (0.9)	1
麦粒腫	0	0	1 (0.9)	1
リンパ節結核	0	0	1 (0.9)	1
鼻咽頭炎	0	0	1 (0.9)	1
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.9)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 116) Subjects n (%)	 Events n
中耳炎	0	0	1 (0.9)	1
急性中耳炎	0	0	1 (0.9)	1
歯周炎	0	0	1 (0.9)	1
術後創感染	0	0	1 (0.9)	1
膿尿	0	0	1 (0.9)	1
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.9)	1
鼻炎	0	0	1 (0.9)	1
皮膚感染	0	0	1 (0.9)	1
軟部組織感染	0	0	1 (0.9)	1
全身性ウイルス感染	0	0	1 (0.9)	1
頭部白癬	0	0	1 (0.9)	1
足部白癬	0	0	1 (0.9)	1
癜風	0	0	1 (0.9)	1
ウイルス感染	0	0	1 (0.9)	1
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.9)	1
ウイルス性肺炎	2 (2.0)	2	0	0
ウイルス性咽頭炎	2 (2.0)	2	0	0
デング熱	1 (1.0)	1	0	0
播種性結核	1 (1.0)	1	0	0
ウイルス性腸炎	1 (1.0)	1	0	0
眼感染	1 (1.0)	1	0	0
せつ	1 (1.0)	1	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (1.0)	1	0	0
膿痂疹	1 (1.0)	1	0	0
伝染性単核症	1 (1.0)	1	0	0
迷路炎	1 (1.0)	1	0	0
外耳炎	1 (1.0)	1	0	0
乳頭腫ウイルス感染	1 (1.0)	1	0	0
細菌性咽頭炎	1 (1.0)	1	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.0)	1	0	0
咽頭扁桃炎	1 (1.0)	1	0	0
肺結核	1 (1.0)	1	0	0
気道感染	1 (1.0)	1	0	0
副鼻腔気管支炎	1 (1.0)	1	0	0
扁桃炎	1 (1.0)	1	0	0
気管炎	1 (1.0)	1	0	0
胃腸障害	15 (15.0)	25	28 (24.1)	50
下痢	5 (5.0)	5	10 (8.6)	15
鼓腸	0	0	3 (2.6)	4
悪心	5 (5.0)	6	3 (2.6)	3
嘔吐	2 (2.0)	3	2 (1.7)	2
上腹部痛	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
齲歯	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 116) Subjects n (%)	 Events n
胃炎	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
歯痛	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
アフタ性潰瘍	0	0	2 (1.7)	2
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (1.7)	2
口内炎	0	0	2 (1.7)	2
腹部膨満	0	0	1 (0.9)	2
腹痛	2 (2.0)	2	1 (0.9)	1
便秘	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
下腹部痛	0	0	1 (0.9)	1
酸消化性障害	0	0	1 (0.9)	1
消化不良	0	0	1 (0.9)	1
食中毒	0	0	1 (0.9)	1
胃障害	0	0	1 (0.9)	1
胃腸出血	0	0	1 (0.9)	1
唾液腺腫瘤	0	0	1 (0.9)	1
口内乾燥	1 (1.0)	1	0	0
嚥下障害	1 (1.0)	1	0	0
過敏性腸症候群	1 (1.0)	1	0	0
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
関節炎	2 (2.0)	2	4 (3.4)	5
背部痛	1 (1.0)	1	3 (2.6)	3
頚部痛	0	0	3 (2.6)	3
腱炎	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
腱鞘炎	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
骨壊死	3 (3.0)	3	1 (0.9)	1
腋窩腫瘤	0	0	1 (0.9)	1
軟骨炎	0	0	1 (0.9)	1
肋軟骨炎	0	0	1 (0.9)	1
線維筋痛	0	0	1 (0.9)	1
骨粗鬆症	0	0	1 (0.9)	1
顎痛	0	0	1 (0.9)	1
腱障害	0	0	1 (0.9)	1
弾発指	0	0	1 (0.9)	1
関節障害	1 (1.0)	1	0	0
外骨腫	1 (1.0)	1	0	0
側腹部痛	1 (1.0)	1	0	0
骨折痛	1 (1.0)	1	0	0
筋痙縮	1 (1.0)	1	0	0
筋骨格痛	1 (1.0)	1	0	0
変形性関節症	1 (1.0)	1	0	0

	Placebo (N = 100)		Voclosporin (N = 116)	
System Organ Class Preferred Term	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
多発性関節炎	1 (1.0)	1	0	0
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
好中球数減少	3 (3.0)	3	2 (1.7)	2
体重減少	0	0	2 (1.7)	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
血中トリグリセリド増加	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
白血球数減少	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.9)	1
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.9)	1
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.9)	1
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.9)	1
呼吸音異常	0	0	1 (0.9)	1
補体因子減少	0	0	1 (0.9)	1
眼底検査	0	0	1 (0.9)	1
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.9)	1
免疫抑制剤濃度増加	0	0	1 (0.9)	1
核磁気共鳴画像	0	0	1 (0.9)	1
核磁気共鳴画像異常	0	0	1 (0.9)	1
尿中シュウ酸塩	0	0	1 (0.9)	1
心電図ＱＴ延長	2 (2.0)	2	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1	0	0
血中重炭酸塩減少	1 (1.0)	1	0	0
二本鎖ＤＮＡ抗体陽性	1 (1.0)	1	0	0
甲状腺機能検査異常	1 (1.0)	1	0	0
尿中蛋白／クレアチニン比増加	1 (1.0)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (9.0)	10	21 (18.1)	34
脱毛症	2 (2.0)	2	5 (4.3)	5
皮膚炎	0	0	4 (3.4)	4
発疹	2 (2.0)	2	3 (2.6)	3
皮膚エリテマトーデス	0	0	2 (1.7)	3
接触皮膚炎	0	0	2 (1.7)	2
そう痒症	0	0	2 (1.7)	2
全身性エリテマトーデス皮疹	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
蝶形皮疹	0	0	1 (0.9)	1
肝斑	0	0	1 (0.9)	1
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.9)	1
湿疹	0	0	1 (0.9)	1
紅斑	0	0	1 (0.9)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 116) Subjects n (%)	 Events n
汗腺炎	0	0	1 (0.9)	1
嵌入爪	0	0	1 (0.9)	1
硬化性苔癬	0	0	1 (0.9)	1
丘疹	0	0	1 (0.9)	1
紅斑性皮疹	0	0	1 (0.9)	1
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.9)	1
皮膚障害	0	0	1 (0.9)	1
皮膚病変	0	0	1 (0.9)	1
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.9)	1
蕁麻疹	1 (1.0)	2	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1.0)	1	0	0
ポードレンジ	1 (1.0)	1	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	1	0	0
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
蛋白尿	1 (1.0)	2	4 (3.4)	6
腎機能障害	2 (2.0)	2	4 (3.4)	4
排尿困難	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
巣状分節性糸球体硬化症	0	0	1 (0.9)	1
腎症	0	0	1 (0.9)	1
腹圧性尿失禁	0	0	1 (0.9)	1
ネフローゼ症候群	2 (2.0)	3	0	0
腎結石症	1 (1.0)	1	0	0
中毒性ネフロパシー	1 (1.0)	1	0	0
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
白血球減少症	1 (1.0)	1	3 (2.6)	3
鉄欠乏性貧血	2 (2.0)	2	1 (0.9)	1
リンパ球減少症	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
好酸球増加症	0	0	1 (0.9)	1
リンパ節症	0	0	1 (0.9)	1
脾腫	0	0	1 (0.9)	1
溶血性貧血	1 (1.0)	1	0	0
出血性貧血	1 (1.0)	1	0	0
リンパ球増加症	1 (1.0)	1	0	0
正色素性正球性貧血	1 (1.0)	1	0	0
血小板減少症	1 (1.0)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (9.0)	11	15 (12.9)	21
靭帯捻挫	1 (1.0)	2	4 (3.4)	5
歯牙破折	0	0	4 (3.4)	4
偶発的過量投与	2 (2.0)	2	1 (0.9)	1
動物咬傷	2 (2.0)	2	1 (0.9)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 116) Subjects n (%)	 Events n
上顆炎	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
裂傷	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
転倒	0	0	1 (0.9)	1
腓骨骨折	0	0	1 (0.9)	1
誤用量投与	0	0	1 (0.9)	1
四肢損傷	0	0	1 (0.9)	1
処置後血腫	0	0	1 (0.9)	1
処置後出血	0	0	1 (0.9)	1
熱傷	0	0	1 (0.9)	1
歯牙損傷	0	0	1 (0.9)	1
口腔内損傷	1 (1.0)	1	0	0
処置による疼痛	1 (1.0)	1	0	0
橈骨骨折	1 (1.0)	1	0	0
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
発熱	1 (1.0)	1	3 (2.6)	4
インフルエンザ様疾患	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
倦怠感	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
胸痛	0	0	2 (1.7)	2
非心臓性胸痛	0	0	2 (1.7)	2
顔面痛	0	0	1 (0.9)	1
全身性浮腫	0	0	1 (0.9)	1
注入部位そう痒感	0	0	1 (0.9)	1
注射部位そう痒感	0	0	1 (0.9)	1
小結節	0	0	1 (0.9)	1
末梢腫脹	0	0	1 (0.9)	1
疲労	2 (2.0)	2	0	0
粘膜潰瘍	1 (1.0)	1	0	0
神経系障害	8 (8.0)	10	14 (12.1)	22
頭痛	5 (5.0)	6	8 (6.9)	12
感覚鈍麻	0	0	3 (2.6)	3
浮動性めまい	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
無嗅覚	0	0	1 (0.9)	1
特発性頭蓋内圧亢進症	0	0	1 (0.9)	1
記憶障害	0	0	1 (0.9)	1
錯感覚	0	0	1 (0.9)	1
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.9)	1
片頭痛	1 (1.0)	1	0	0
失神	1 (1.0)	1	0	0
緊張性頭痛	1 (1.0)	1	0	0
代謝および栄養障害	8 (8.0)	9	12 (10.3)	16
食欲減退	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
高トリグリセリド血症	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 116) Subjects n (%)	 Events n
高コレステロール血症	0	0	2 (1.7)	2
高脂血症	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
脂質異常症	0	0	1 (0.9)	1
高血糖	0	0	1 (0.9)	1
高カリウム血症	0	0	1 (0.9)	1
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.9)	1
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.9)	1
鉄欠乏	0	0	1 (0.9)	1
マグネシウム欠乏	0	0	1 (0.9)	1
２型糖尿病	0	0	1 (0.9)	1
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.9)	1
低カリウム血症	2 (2.0)	2	0	0
脱水	1 (1.0)	1	0	0
痛風	1 (1.0)	1	0	0
低アルブミン血症	1 (1.0)	1	0	0
血液量減少症	1 (1.0)	1	0	0
血管障害	13 (13.0)	13	10 (8.6)	11
高血圧	7 (7.0)	7	10 (8.6)	10
低血圧	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
血腫	1 (1.0)	1	0	0
静脈炎	1 (1.0)	1	0	0
レイノー現象	1 (1.0)	1	0	0
腎血管性高血圧	1 (1.0)	1	0	0
四肢静脈血栓症	1 (1.0)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6.0)	10	9 (7.8)	13
咳嗽	4 (4.0)	5	3 (2.6)	3
口腔咽頭痛	1 (1.0)	1	2 (1.7)	2
呼吸困難	0	0	2 (1.7)	2
胸水	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
肺塞栓症	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
気管支痙攣	0	0	1 (0.9)	1
鼻部不快感	0	0	1 (0.9)	1
胸膜痛	0	0	1 (0.9)	1
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.9)	1
喉頭浮腫	1 (1.0)	1	0	0
鼻甲介異常	1 (1.0)	1	0	0
眼障害	6 (6.0)	8	9 (7.8)	12
眼乾燥	1 (1.0)	1	4 (3.4)	4
霰粒腫	0	0	1 (0.9)	2
白内障	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
結膜出血	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
眼精疲労	0	0	1 (0.9)	1
眼瞼炎	0	0	1 (0.9)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 116) Subjects n (%)	 Events n
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.9)	1
瞼裂斑炎	0	0	1 (0.9)	1
結膜沈着物	1 (1.0)	1	0	0
眼の障害	1 (1.0)	1	0	0
眼の炎症	1 (1.0)	1	0	0
悪性緑内障	1 (1.0)	1	0	0
網膜剥離	1 (1.0)	1	0	0
精神障害	4 (4.0)	6	5 (4.3)	6
不眠症	2 (2.0)	2	2 (1.7)	2
うつ病	2 (2.0)	2	1 (0.9)	1
不安	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
リビドー減退	0	0	1 (0.9)	1
大うつ病	0	0	1 (0.9)	1
器質性脳症候群	1 (1.0)	1	0	0
生殖系および乳房障害	3 (3.0)	3	5 (4.3)	6
月経困難症	0	0	2 (1.7)	2
子宮内膜症	0	0	1 (0.9)	1
月経遅延	0	0	1 (0.9)	1
不規則月経	0	0	1 (0.9)	1
腟出血	0	0	1 (0.9)	1
機能不全性子宮出血	1 (1.0)	1	0	0
骨盤痛	1 (1.0)	1	0	0
多嚢胞性卵巣	1 (1.0)	1	0	0
心臓障害	3 (3.0)	3	4 (3.4)	7
右脚ブロック	0	0	1 (0.9)	1
うっ血性心不全	0	0	1 (0.9)	1
心拡大	0	0	1 (0.9)	1
左室肥大	0	0	1 (0.9)	1
ループス心膜炎	0	0	1 (0.9)	1
洞性頻脈	0	0	1 (0.9)	1
頻脈	0	0	1 (0.9)	1
徐脈	1 (1.0)	1	0	0
心不全	1 (1.0)	1	0	0
上室性期外収縮	1 (1.0)	1	0	0
肝胆道系障害	2 (2.0)	2	4 (3.4)	5
胆嚢炎	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
胆汁うっ滞	0	0	1 (0.9)	1
中毒性肝炎	0	0	1 (0.9)	1
肝脾腫大	0	0	1 (0.9)	1
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.9)	1
脂肪性肝炎	1 (1.0)	1	0	0
免疫系障害	0	0	2 (1.7)	4
季節性アレルギー	0	0	1 (0.9)	2

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100)		Voclosporin (N = 116)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
節足動物咬傷アレルギー	0	0	1 (0.9)	1
食物アレルギー	0	0	1 (0.9)	1
内分泌障害	0	0	2 (1.7)	2
クッシング症候群	0	0	1 (0.9)	1
甲状腺腫	0	0	1 (0.9)	1
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）	2 (2.0)	2	1 (0.9)	2
子宮平滑筋腫	2 (2.0)	2	1 (0.9)	1
乳腺線維腺腫	0	0	1 (0.9)	1
社会環境	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
閉経	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
耳および迷路障害	0	0	1 (0.9)	1
アレルギー性外耳炎	0	0	1 (0.9)	1
外科および内科処置	0	0	1 (0.9)	1
人工流産	0	0	1 (0.9)	1

MedDRA Version 20.0

TEAEs are events starting in AURORA 2 up to 30 days after study treatment end in AURORA 2.

Subjects are counted once within a system organ class and once for each unique preferred term.

AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = Number of subjects who received voclosporin or placebo during the treatment period, n = Number of subjects who experienced AEs occurring on or after the first dose of voclosporin/placebo up to and including 30 days after the last dose of voclosporin/placebo, SS = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.3.1.2.1＞

表 2.7.6.4.3-3　　治験薬との因果関係ありと判定された有害事象（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 116) Subjects n (%)	 Events n
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
上気道感染	0	0	2 (1.7)	3
帯状疱疹	3 (3.0)	3	2 (1.7)	2
尿路感染	3 (3.0)	4	1 (0.9)	3
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.9)	2
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.9)	2
気管支炎	2 (2.0)	2	1 (0.9)	1
ウイルス性上気道感染	1 (1.0)	2	1 (0.9)	1
細菌性腟症	0	0	1 (0.9)	1
細菌尿	0	0	1 (0.9)	1
結膜炎	0	0	1 (0.9)	1
耳感染	0	0	1 (0.9)	1
歯肉炎	0	0	1 (0.9)	1
リンパ節結核	0	0	1 (0.9)	1
癜風	0	0	1 (0.9)	1
播種性結核	1 (1.0)	1	0	0
陰部ヘルペス	1 (1.0)	1	0	0
副鼻腔気管支炎	1 (1.0)	1	0	0
ウイルス性咽頭炎	1 (1.0)	1	0	0
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
好中球数減少	0	0	1 (0.9)	1
尿中シュウ酸塩	0	0	1 (0.9)	1
体重減少	0	0	1 (0.9)	1
白血球数減少	0	0	1 (0.9)	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	1	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (1.0)	1	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (1.0)	1	0	0
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
ループス腎炎	0	0	1 (0.9)	1
腎症	0	0	1 (0.9)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.0)	2	2 (1.7)	2
偶発的過量投与	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
誤用量投与	0	0	1 (0.9)	1
上顎炎	1 (1.0)	1	0	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 116) Subjects n (%)	 Events n
胃腸障害	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
悪心	0	0	1 (0.9)	1
嚥下障害	1 (1.0)	1	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.9)	1
高トリグリセリド血症	1 (1.0)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.9)	1
好中球減少症	0	0	1 (0.9)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (0.9)	1
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.9)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.9)	1
関節炎	0	0	1 (0.9)	1
血管障害	3 (3.0)	3	0	0
高血圧	3 (3.0)	3	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.0)	2	0	0
咳嗽	1 (1.0)	1	0	0
口腔咽頭痛	1 (1.0)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	1	0	0
倦怠感	1 (1.0)	1	0	0

MedDRA Version 20.0

TEAEs are events starting in AURORA 2 up to 30 days after study treatment end in AURORA 2.

Subjects are counted once within a system organ class and once for each unique preferred term.

AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = Number of subjects who received voclosporin or placebo during the treatment period, n = Number of subjects who experienced AEs occurring on or after the first dose of voclosporin/placebo up to and including 30 days after the last dose of voclosporin/placebo, SS = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.3.1.3.1＞

(2) 死亡に至った有害事象

表 2.7.6.4.3-4　治験薬の最終投与後 30 日までに発現し死亡に至った有害事象（TEAE）及び治験薬の最終投与から 30 日を超えて経過後に発現し死亡に至った有害事象の一覧表

Treatment Subject no.	Adverse Event	Day of Onset	Time Since Last Dose	TEAE (Yes/No)	Related to Treatment	Related to LN
Placebo						
[redacted]	肺塞栓症	Day 570	23 days	Yes	No	Yes
[redacted]	コロナウイルス感染	Day 662	0 days	Yes	No	No
[redacted]	コロナウイルス感染	Day 766	1 day	Yes	No	No
[redacted]	コロナウイルス感染	Day 1148	57 days	No	No	No

MedDRA Version 20.0

LN = Lupus nephritis, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 35＞

(3) 重篤な有害事象

表 2.7.6.4.3-5　　重篤な有害事象（SS）

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100) Subjects n (%)	 Events n	Voclosporin (N = 116) Subjects n (%)	 Events n
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
胃腸炎	1 (1.0)	1	1 (0.9)	2
肺炎	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
虫垂炎	0	0	1 (0.9)	1
上気道感染	0	0	1 (0.9)	1
ウイルス性肺炎	2 (2.0)	2	0	0
播種性結核	1 (1.0)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	1	3 (2.6)	3
腓骨骨折	0	0	1 (0.9)	1
処置後血腫	0	0	1 (0.9)	1
処置後出血	0	0	1 (0.9)	1
橈骨骨折	1 (1.0)	1	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
中毒性ネフロパシー	1 (1.0)	1	0	0
ネフローゼ症候群	1 (1.0)	1	0	0
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
関節痛	1 (1.0)	1	0	0
側腹部痛	1 (1.0)	1	0	0
変形性関節症	1 (1.0)	1	0	0
眼障害	2 (2.0)	2	1 (0.9)	1
白内障	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
悪性緑内障	1 (1.0)	1	0	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	1	1 (0.9)	1
中毒性肝炎	0	0	1 (0.9)	1
胆嚢炎	1 (1.0)	1	0	0
心臓障害	0	0	1 (0.9)	1
ループス心膜炎	0	0	1 (0.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.9)	1
胸痛	0	0	1 (0.9)	1
臨床検査	0	0	1 (0.9)	1
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.9)	1
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.9)	1
子宮内膜症	0	0	1 (0.9)	1

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 100)		Voclosporin (N = 116)	
	Subjects n (%)	Events n	Subjects n (%)	Events n
外科および内科処置	0	0	1 (0.9)	1
人工流産	0	0	1 (0.9)	1
血管障害	2 (2.0)	2	0	0
高血圧	1 (1.0)	1	0	0
四肢静脈血栓症	1 (1.0)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	1	0	0
血小板減少症	1 (1.0)	1	0	0
胃腸障害	1 (1.0)	1	0	0
胃炎	1 (1.0)	1	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 (1.0)	1	0	0
子宮平滑筋腫	1 (1.0)	1	0	0
神経系障害	1 (1.0)	1	0	0
失神	1 (1.0)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1	0	0
肺塞栓症	1 (1.0)	1	0	0

MedDRA Version 20.0

TEAEs are events starting in AURORA 2 up to 30 days after study treatment end in AURORA 2.

Subjects are counted once within a system organ class and once for each unique preferred term.

AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = Number of subjects who received voclosporin or placebo during the treatment period, n = Number of subjects who experienced AEs occurring on or after the first dose of voclosporin/placebo up to and including 30 days after the last dose of voclosporin/placebo, SS = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.3.1.7.1＞

表 2.7.6.4.3-6　　重篤な有害事象の一覧表（ボクロスポリン群の被験者）（SS）

ボクロスポリン群

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	感染症および寄生虫症 /肺炎 /Right pneumonia	[redacted]20[redacted] (Day 699) [redacted]20[redacted] (Day 715)	[redacted]20[redacted] (Day 706)	[redacted]20[redacted] (Day 711)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /胃腸炎 /acute gastroenteritis	[redacted]20[redacted] (Day 472) [redacted]20[redacted] (Day 478)	[redacted]20[redacted] (Day 475)	[redacted]20[redacted] (Day 478)	Moderate	Dose Not Changed		Intermittent	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
	感染症および寄生虫症 /胃腸炎 /gastroenteritis	[redacted]20[redacted] (Day 591) [redacted]20[redacted] (Day 597)	[redacted]20[redacted] (Day 594)	[redacted]20[redacted] (Day 597)	Moderate	Dose Not Changed		Intermittent	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	心臓障害 /ループス心膜炎 /LUPUS PERICARDITIS	[redacted]20[redacted] (Day 425) [redacted]20[redacted] (Day 562)	[redacted]20[redacted] (Day 448)	[redacted]20[redacted] (Day 450)	Moderate	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	外科および内科処置 /人工流産 /Induced Abortion	[redacted]20[redacted] (Day 1088) [redacted]20[redacted] (Day 1088)	[redacted]20[redacted] (Day 1088)	[redacted]20[redacted] (Day 1088)	Mild	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症 /処置後出血 /bleeding afther kidney biopsy	[redacted]20[redacted] (Day 377) [redacted]20[redacted] (Day 379)	[redacted]20[redacted] (Day 378)	[redacted]20[redacted] (Day 379)	Severe	Dose Not Changed	urinary catheter rinsing protocol	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	腎および尿路障害 /ループス腎炎 /RELAPSE LUPUS NEPRHITIS	[redacted]20[redacted] (Day 617) [redacted]20[redacted] (Day 884)	[redacted]20[redacted] (Day 617)	[redacted]20[redacted] (Day 631)	Moderate	Drug Withdrawn		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /コロナウイルス感染 /COVID 19 infection	[redacted]20[redacted] (Day 1058) [redacted]20[redacted] (Day 1084)	[redacted]20[redacted] (Day 1069)	[redacted]20[redacted] (Day 1084)	Moderate	Drug Interrupted		Intermittent	Recovered /Resolved With Sequelae	Not Related /Not Related

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	感染症および寄生虫症 /尿路感染 /Lower urinary tract infection	[redacted]20[redacted] (Day 1095) [redacted]20[redacted] (Day 1102)	[redacted]20[redacted] (Day 1098)	[redacted]20[redacted] (Day 1102)	Moderate	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /虫垂炎 /Acute Appendicitis	[redacted]20[redacted] (Day 859) [redacted]20[redacted] (Day 864)	[redacted]20[redacted] (Day 859)	[redacted]20[redacted] (Day 864)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	一般・全身障害および投与部位の状態 /胸痛 /Thoracic pain	[redacted]20[redacted] (Day 624) [redacted]20[redacted] (Day 646)	[redacted]20[redacted] (Day 624)	[redacted]20[redacted] (Day 634)	Severe	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related
[redacted]	感染症および寄生虫症 /尿路感染 /Urinary tract infection	[redacted]20[redacted] (Day 619) [redacted]20[redacted] (Day 643)	[redacted]20[redacted] (Day 637)	[redacted]20[redacted] (Day 638)	Moderate	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症 /処置後血腫 /Post right kidney biopsy hematoma	[redacted]20[redacted] (Day 515) [redacted]20[redacted] (Day 522)	[redacted]20[redacted] (Day 519)	[redacted]20[redacted] (Day 522)	Moderate	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	眼障害 /白内障 /Senile Cataract at right eye	[redacted]20[redacted] (Day 736) [redacted]20[redacted] (Day 886)	[redacted]20[redacted] (Day 835)	[redacted]20[redacted] (Day 838)	Moderate	Dose Not Changed	Phacoemul-sification and intraocular lens implantation on 9 Jan 2020	Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	生殖系および乳房障害 /子宮内膜症 /Pelvic endometriosis	[redacted]20[redacted] (Day 395) [redacted]20[redacted] (Day 1067)	[redacted]20[redacted] (Day 805)	[redacted]20[redacted] (Day 810)	Mild	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	臨床検査 /糸球体濾過率減少 /eGFR decreased to 12 mL/min/ 1.73mÂ^2	[redacted]20[redacted] (Day 1003) [redacted]20[redacted] (Day 1026)	[redacted]20[redacted] (Day 1009)	[redacted]20[redacted] (Day 1026)	Severe	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Related

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	感染症および寄生虫症 /コロナウイルス感染 /Bilateral multifocal pneumonia (COVID-19) of moderate severity.	[redacted]20[redacted] (Day 696) [redacted]20[redacted] (Day 718)	[redacted]20[redacted] (Day 702)	[redacted]20[redacted] (Day 718)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	筋骨格系および結合組織障害 /全身性エリテマトーデス /Lupus flare	[redacted]20[redacted] (Day 692)	[redacted]20[redacted] (Day 692)	[redacted]20[redacted] (Day 739)	Severe	Drug Withdrawn		Single Occurrence	Recovering/ Resolving	Not Related /Related
[redacted]	肝胆道系障害 /中毒性肝炎 /toxic hepatitis	[redacted]20[redacted] (Day 942) [redacted]20[redacted] (Day 952)	[redacted]20[redacted] (Day 942)	[redacted]20[redacted] (Day 952)	Moderate	Dose Not Changed		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Not Related /Not Related
[redacted]	腎および尿路障害 /ループス腎炎 /Acute of lupus nephritis	[redacted]20[redacted] (Day 540)	[redacted]20[redacted] (Day 546)	[redacted]20[redacted] (Day 558)	Severe	Dose Not Changed		Single Occurrence	Not Recovered /Not Resolved	Not Related /Related

Subject Number	SOC /PT /Verbatim	AE Start Date (Study Day) AE End Date (Study Day)	Date Became Serious (Study Day)	Date Stopped being Serious (Study Day)	Severity	Action Taken	Other Action Taken	AE Frequency	Outcome	Relationship to Treatment /Relationship to LN
[redacted]	感染症および寄生虫症 /上気道感染 /Upper respiratory tract infection	[redacted]20[redacted] (Day 635) [redacted]20[redacted] (Day 644)	[redacted]20[redacted] (Day 637)	[redacted]20[redacted] (Day 637)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovered /Resolved	Related /Not Related
[redacted]	傷害、中毒および処置合併症 /腓骨骨折 /FRACTURE OF LEFT DISTAL FIBULAR SHAFT	[redacted]20[redacted] (Day 880)	[redacted]20[redacted] (Day 880)	[redacted]20[redacted] (Day 885)	Moderate	Drug Interrupted		Single Occurrence	Recovering/ Resolving	Not Related /Not Related

MedDRA Version 20.0

AE = Adverse event, LN = Lupus nephritis, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = Preferred term, SOC = System organ class, SS = Safety analysis set.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 14.3.2.1＞

2.7.6.4.4　ループス腎炎患者を対象とした探索的試験（AUR-VCS-2014-01 試験，AURION，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】

2.7.6.4.4.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- 活動性 LN 患者の標準治療と併用してボクロスポリン 23.7 mg を 24 週間及び 48 週間 BID 投与した被験者での臨床反応を予測するために Week 8 で測定されたバイオマーカーの能力を評価する。

副次目的：

- 活動性 LN 患者を対象に，48 週間にわたるボクロスポリン 23.7 mg BID 投与の有効性，安全性，及び忍容性を評価する。
- 活動性 LN の治療におけるボクロスポリンの薬理学を検討する。

試験デザイン：

標準治療と併用したボクロスポリンのプロスペクティブ，単群による探索的非盲検試験

対象：

活動性 LN

選択基準：

1) 治験固有の手順が実施される前に，（本人又は法的に容認される代諾者の）文書によるインフォームド・コンセントを得ることができた患者。
2) インフォームド・コンセントの時点で，18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性患者。
3) 米国リウマチ学会の診断基準（1997 年）により SLE と診断された患者。
4) スクリーニング（Visit 1）前 24 ヵ月以内の腎生検結果で，LN の組織学的診断（ISN/RPS 2003 classication of LN）による LN のクラスが，Class III，IV-S 又は IV-G の（A）又は（A/C），Class V 単独又は Class V と Class III 又は IV の複合の患者。
5) スクリーニング時点で，以下に定義した活動性腎炎の臨床的エビデンスを有する患者。

- Class III，IV-S 又は IV-G。
  24 時間蓄尿で評価したときの尿タンパク ≥1,000 mg/24 時間が確認され，又は FMV 検体で評価された UPCR ≥ 1.0 mg/mg で定義された患者。
- Class V 単独又は Class III，IV との複合。
  24 時間蓄尿で評価したときの尿タンパク ≥1,500 mg/24 時間が確認され，又は FMV 検体で評価された UPCR ≥ 1.5 mg/mg で定義された患者。

6) 高用量コルチコステロイド及び免疫抑制療法を必要としていると治験責任医師等が判断する患者。

除外基準：

1) 文書によるインフォームド・コンセントの提出及び/又は治験手順を遵守することができない患者又はその意思のない患者。

2) CKD-EPI 式で算出されたスクリーニング時（Visit 1）の eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 以下の患者。
3) 治験実施計画書で禁止薬に記載されている薬剤のいずれかを服用中であるか又は服用する必要性があることが判明した患者。
4) 現時点で腎透析（血液透析又は腹膜透析）を必要としている又は治験期間中に透析が必要となることが予測される患者。
5) 腎移植歴のある患者又は治験薬投与期間内に移植予定のある患者。
6) 長期間の免疫抑制療法（コルチコステロイドに加えて）を必要としないと治験責任医師等が判断する患者。
7) MMF，ミコフェノール酸，シクロスポリン，コルチコステロイド，又はこれらの製剤のいずれかの成分に対する過敏症又は投与禁忌を有する患者。
8) 以下の現病歴又は既往歴を有する患者。

- スクリーニング前 6 ヵ月以内の膵炎又は消化管出血。
- スクリーニング前 3 ヵ月以内の活動性の治癒していない消化性潰瘍。潰瘍が治癒し，患者が適切な治療を受けていた場合，患者は登録され得る。
- 先天性又は後天性免疫不全。
- 治験責任医師等の判断によるスクリーニング前 2 年以内の臨床的に重要な薬物又はアルコール乱用。
- スクリーニングの 5 年以内の悪性腫瘍。ただし，完全切除術によって治療された基底細胞癌及び扁平上皮癌は除く。子宮頸部上皮内腫瘍 1 に相当する子宮頸部異形成患者であるが，円錐切除術又はループ式電気外科切除術を既に受けており，再度のパパニコロウ検査結果が正常であった患者は許容する。
- リンパ増殖性疾患又は過去の全身リンパ節照射。
- スクリーニングの 3 ヵ月以内の重度のウイルス感染（サイトメガロウイルス，B 型肝炎ウイルス，及び C 型肝炎ウイルスなど）又は既知の HIV 感染（重度のウイルス感染とは，抗ウイルス療法を必要とする活動性疾患と定義する）。
- 活動性 TB 又はイソニアジドによる予防投与を受けていない場合は，TB の既往/陳旧性 TB の痕跡。

9) 以下の他の既知の臨床的に重要な活動性の内科的疾患を有する患者。

- うっ血性心不全，不整脈の既往又は先天性 QT 延長症候群を含む重度の心血管疾患。スクリーニング時点で，QRS 間隔は正常（110 msec 未満）であるが，QTcF が 480 msec を超える患者は除外する。
- スクリーニング時に肝機能障害（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，又はビリルビンが基準値上限の 2.5 倍を超える）を認め，登録前に確認されている。
- 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。
- 活動性 SLE と関連のない（治験責任医師等の判断に基づく），白血球数 < 2,500/mm^3，好

中球絶対数 < 1.3 × 10^3/μL，血小板減少症（血小板数 < 50,000/mm^3）を伴う骨髄不全。

- 活動性出血性疾患。
- 抗生物質の静脈内投与を必要とする感染症を現在発症している。

10) 何らかの重複する自己免疫疾患があり，その疾患又はその疾患の治療が治験の評価や結果に影響を及ぼす可能性があるもの（例えば，重大な肺高血圧症を伴う強皮症，追加的な免疫抑制が適応となる疾患）。重複する疾患があっても，その疾患又はその疾患の治療が治験の評価や結果に影響を及ぼすとは考えられないもの（シェーグレン症候群など）は除外しない。
11) スクリーニング前 6 ヵ月以内の他の重大な身体的/精神的疾患又は重大な外傷。
12) 治験責任医師等の判断で，患者にリスク増加をもたらす可能性がある又は治験の評価や結果に支障をきたす可能性があるその他の医学的状態。
13) 妊娠している患者，授乳中の患者又は妊娠可能である場合は，治験期間中又は治験薬の最終投与後 1 ヵ月間，適切な避妊法を使用しない患者。禁欲を選択しない場合には，2 つの信頼できる避妊法を同時に使用することが求められた。子宮摘出術を除き，不妊の病歴があったとしても，治験薬の投与開始前，治験薬の投与期間中，及び治験薬の投与中止後 1 ヵ月間は，効果的な避妊法を用いる必要がある。
14) スクリーニング（Visit 1）前 4 週間以内に他の臨床試験に参加していた及び/又はスクリーニング（Visit 1）前の 4 週間又はその薬剤の 5 半減期（いずれか長い方）以内に治験薬が投与された患者。

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 7.9 mg ソフトゲルカプセル

用量及び投与方法：

治験薬の用量及び用法は次のとおりであった。

- ボクロスポリン 23.7 mg（7.9 mg × 3 カプセル）を BID 投与

本試験は，単群の臨床試験であり，登録されたすべての被験者 10 例は，7.9 mg を含有するボクロスポリンソフトゲルカプセルを 3 カプセル，すなわち，23.7 mg を BID 投与された。すべての被験者は，初期治療としてメチルプレドニゾロンが静脈内投与され，続いて経口コルチコステロイドが漸減された。さらに，すべての被験者は基礎治療として MMF が投与された。

投与期間：

48 週間

目標被験者数：

10 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者 10 例が登録されると推定された。本試験は探索的臨床試験であり，サンプルサイズは主に実施可能性に基づいた。

評価項目：

有効性

主要評価項目：

主要評価項目は，以下の各バイオマーカー基準を達成した被験者数及び Week 24 又は Week 48 で完全寛解を達成した被験者数を評価した。

バイオマーカー：

- Week 8 時点の UPCR の 25%の減少
- Week 8 時点の C3 の正常化
- Week 8 時点の C4 の正常化
- Week 8 時点の抗 dsDNA の正常化

完全寛解：

- UPCR が 0.5 mg/mg 以下，かつ
- eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上である又は eGFR のベースラインからの 20%以上の減少が確認されない

副次的評価項目：

- Week 24 時点で完全寛解を達成した被験者数
- Week 48 時点で解析された完全寛解
- Week 8，24 及び 48 時点の UPCR のベースラインからの変化量
- 各測定時点の血清クレアチニン，尿タンパク，血清アルブミン，及び eGFR のベースラインからの変化量
- 各測定時点の免疫学的パラメータ（C3，C4 及び，抗 dsDNA）及びバイオマーカーのベースラインからの変化量

安全性

安全性評価項目：

- 生化学検査（肝機能検査を含む）及び血液学的検査
- 有害事象プロファイル並びに通常の生化学的及び血液学的安全性パラメータ
- 特定の時点でのバイタルサイン（安静時血圧，安静時心拍数，及び体温）及びベースラインからの変化量
- 標準 12 誘導 ECG のベースラインからの変化量
- 治験薬の投与中止
- 併用薬

解析方法：

サンプルサイズが小さいことを考慮すると，すべての解析は事実上，記述的であった。離散型の評価項目は，集計及び割合を用いて要約され，連続データは平均，SD，中央値，最小値，及び最大値を用いて要約された。主要評価項目の解析では，バイオマーカーデータは，正常化又は非正常化に二分され，各バイオマーカーの指定された基準（つまり，正常化又は減少）の達成/

非達成割合が計算された。割合の CI が計算されたが，このような区間は，わずか 10 例の被験者集団に基づいているため，非常に広いことが認識された。例えば，10 例に基づく 30%の割合の Clopper-Pearson 法で求めた 95% CI は（6.7%，65.2%）であった。

本試験での解析集団は以下のとおりであった。

- FAS：投与群に割付けられ，少なくとも治験薬が 1 回投与され，ベースライン後の評価が少なくとも 1 回あるすべての被験者
- SS：治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者

本試験では，TEAE を治験薬の初回投与後，治験の完了/中止後 14 日までに生じた又は重症度が増した有害事象と定義した（以下，有害事象）。

治験依頼者：

Aurinia Pharmaceuticals Inc.

治験実施医療機関：

マレーシア 2 施設

治験期間：

2015 年 6 月 1 日～2017 年 2 月 17 日

2.7.6.4.4.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

本試験では，スクリーニングされた 13 例のうち 10 例が登録され，治験薬が投与された。10 例のうち 3 例で治験薬の投与が中止された。治験薬の投与を中止した理由は以下のとおりであった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 8 及び Figure 1 参照）。

- 忍容できない有害事象（糸球体濾過率減少）
- 治験責任医師等の判断
- SLE の悪化

治験薬投与中止例 3 例のうち 1 例では治験責任医師等の判断により治験を中止（糸球体濾過率減少のため）し，合計 9 例（90.0%）が治験を完了した。

FAS 及び SS は，いずれも登録された被験者 10 例から構成され，解析から除外された被験者はいなかった。FAS 及び SS は同一であったため，安全性及び有効性解析ともに SS を用いた。

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者 10 例（100.0%）は，すべてアジア人女性であった。年齢の平均値（SD）は，28.7（5.14）歳であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 10 参照）。

被験者の LN の罹病期間の中央値は 5.5 年であった。主なベースライン値の中央値は，UPCR 1.33 mg/mg，補正 eGFR 90.00 mL/min/1.73 m^2，血清クレアチニン 48.00 µmol/L，尿タンパク 1.09 g/L，及び血清アルブミン 33.50 g/L であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 11 参照）。

(3) 有効性

(a) 主要評価項目

有効性主要評価項目の結果（SS）を以下に示す。

i) Week 8 時点での選択されたバイオマーカーの減少又は正常化

Week 8 時点で，10 例のうち，7 例（70.0%）は早期の UPCR のベースラインから 25%以上の減少を示し，4 例（40.0%）は早期の抗 dsDNA の正常化を示し，2 例（20.0%）はそれぞれ早期の C3 及び C4 の正常化を示した（資料番号 5.3.5.2-01，Table 15 参照）。

ii) Week 24 時点及び Week 48 時点での完全寛解を予測する選択されたバイオマーカーの能力

Week 8 時点での UPCR の 25%以上の減少は，Week 24 時点及び Week 48 時点での完全寛解を予測する際の感度がそれぞれ 71.4%及び 75.0%と高かったが，特異度は，それぞれ 33.3%及び 25.0%と低かった。

Week 8 時点での抗 dsDNA の正常化は，それぞれ Week 24 時点及び Week 48 時点で，57.1%及び 50.0%の感度を示し，100.0%及び 50.0%の特異度を示した。

Week 8 時点での C3 及び C4 の正常化はともに，それぞれ Week 24 時点及び Week 48 時点で 28.6%及び 25.0%の感度を示し，それぞれ 100.0%及び 75.0%の特異度を示した。

Week 24 時点での寛解を予測するバイオマーカーの能力は，Week 48 時点とほぼ同等であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 16 及び Table 17 参照）。

小規模な治験であるため限界はあるが，UPCR の早期減少及び C3 と C4 の早期の正常化の組合わせが臨床反応の予測に有用である可能性が示唆された。

UPCR の 25%以上の減少は，Week 24 時点及び Week 48 時点での完全寛解の予測に最も高い感度を示し，一方，Week 8 時点での高レベルの抗 dsDNA，C3，又は C4 は，非寛解のより強力な予測因子であった。

(b) 副次的評価項目

有効性の副次的評価項目の結果（SS）を以下に示す。

i) Week 24 及び Week 48 時点での完全寛解

Week 24 及び Week 48 時点で，それぞれ 7/10 例（70.0%）及び 4/8 例（50.0%）の被験者が完全寛解に達した（資料番号 5.3.5.2-01，Table 18 及び Table 19 参照）。

ii) 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改善は，全時点で認められた。UPCR のベースラインからの変化量の中央値は，Week 8 時点で−0.84 mg/mg，Week 24 時点で−0.89 mg/mg，及び Week 48 時点で−0.55 mg/mg であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 20 参照）。

iii) 血清クレアチニンのベースラインからの変化量

血清クレアチニンは，全時点でベースラインから増加した。血清クレアチニンのベースラインからの変化量の中央値は，Week 8 時点で 15.00 µmol/L，Week 24 時点で 12.50 µmol/L，及び Week 48 時点で 15.50 µmol/L であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 21 参照）。

iv) 尿タンパクのベースラインからの変化量

尿タンパクのベースラインからの改善は，全時点で認められた。尿タンパクのベースラインからの変化量の中央値は，Week 8 時点で−0.19 g/L，Week 24 時点で−0.41 g/L，及び Week 48 時点で−0.09 g/L であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 22 参照）。

v) 血清アルブミンのベースラインからの変化量

血清アルブミンのベースラインからの改善は，全時点で認められた。血清アルブミンのベースラインからの変化量の中央値は，Week 8 時点で 5.00 g/L，Week 24 時点で 7.00 g/L，及び Week 48 時点で 3.00 g/L であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 23 参照）。

vi) 補正 eGFR のベースラインからの変化量

ベースラインでの補正 eGFR の中央値は 90.00 mL/min/1.73 m^2 であり，試験期間中，安定していた（資料番号 5.3.5.2-01，Table 24 参照）。

vii) C3 のベースラインからの変化量

C3 のベースラインからの変化量の中央値は，Week 8 時点で 0.17 g/L，Week 24 時点で 0.06 g/L，及び Week 48 時点で 0.00 g/L であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 25 参照）。

viii) C4 のベースラインからの変化量

C4 のベースラインからの改善は，全時点で認められた。C4 のベースラインからの変化量の中央値は，Week 8 時点で 0.07 g/L，Week 24 時点で 0.06 g/L，及び Week 48 時点で 0.02 g/L であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 26 参照）。

ix) 抗 dsDNA のベースラインからの変化量

抗 dsDNA のベースラインからの改善は，全時点で認められた。抗 dsDNA のベースラインからの変化量の中央値は，Week 8 時点で−111 IU/mL，Week 24 時点で−52.7 IU/mL，及び Week 48 時点で−34.4 IU/mL であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 27 参照）。

(4) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

LN の被験者にボクロスポリンを投与して，新たな又は予期しない安全性のシグナルは認められなかった。ボクロスポリンの忍容性は 48 週間にわたり良好であった（資料番号 5.3.5.2-01，12.3.3 参照）。7 例（70.0%）の被験者が 48 週間の投与期間を完了した。これらのうち，4 例（40.0%）の被験者では，23.7 mg BID 未満への投与量の減少はなかった。1 例（10.0%）で

は，投与量を 23.7 mg BID 未満に減量したが，Week 48 前に治験実施計画書で規定された投与量に戻し，2 例（20.0%）では，Week 48 時点で減量投与されていた（資料番号 5.3.5.2-01，12.1 参照）。

(b) 有害事象

10 例（100.0%）全例で 107 件の有害事象が認められた（資料番号 5.3.5.2-01，Table 28 参照）。有害事象のほとんどは，重症度が軽度から中等度であり，軽度が 3 例（30.0%），中等度が 4 例（40.0%）であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 14.3.1.2 参照）。

最も有害事象の発現が多かった SOC は，「感染症および寄生虫症」（80.0%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（70.0%）及び「胃腸障害」（70.0%）であった。最も多く認められた PT 別の有害事象は，発熱及び上気道感染であり，それぞれ 5 例（50.0%）が報告された（表 2.7.6.4.4-1 参照）。

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象が 8 例（80.0%）で認められた。いずれも重症度は高度ではなく，軽度及び中等度が，それぞれ 4 例（40.0%）であった。最も多く認められた治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は，4 例（40.0%）で報告された糸球体濾過率減少（SOC「臨床検査」）であった（表 2.7.6.4.4-2 参照）。

(c) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

治験期間中に死亡例は認められなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.4-3 に，重篤な有害事象の一覧表を表 2.7.6.4.4-4 に示した。

3 例（30.0%）で合計 9 件の重篤な有害事象が報告され，いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係が関連なしと判定された。最も多く認められた重篤な有害事象は，SOC で「感染症および寄生虫症」であり，2 例（20.0%）の被験者で，急性扁桃炎が 1 例（10.0%），肺炎（2 件）が 1 例（10.0%）報告された。

(d) 投与中止に至った有害事象

1 例（10.0%）で，糸球体濾過率減少（SOC「臨床検査」）により，治験薬の投与が中止された。当該有害事象は，中等度であり，治験責任医師等により，非重篤，治験薬との因果関係が関連ありと判定された。さらに，1 例（10.0%）で，SLE の悪化（有害事象として記録されなかった）により治験薬の投与が中止された（資料番号 5.3.5.2-01，Table 8 及び Listing 16.2.9.1 参照）。

(e) その他の重要な有害事象

治験期間中に他の重要な有害事象は報告されず，また，妊娠も報告されなかった。

(f)　臨床検査，バイタルサイン，心電図検査及びその他の検査

臨床所見，臨床検査，及びその他の安全性所見で，ベースラインからいくつかの変化が認められたが，臨床的に重要な変化は認められなかった。

(5)　結論

- Week 8 時点で，早期の UPCR のベースラインからの 25%以上の減少が 7 例（70.0%）で認められ，抗 dsDNA の早期の正常化が 4 例（40.0%），C3，及び C4 の早期の正常化がそれぞれ 2 例（20.0%）で認められた。
- UPCR の早期減少及び C3 と C4 の早期正常化の組合わせが臨床反応の予測に有用である可能性が示唆された。これは，より大きな LN の被験者集団で，これらのバイオマーカーの予測能力のさらなる検討を支持している。
- MMF 及びコルチコステロイドと併用したボクロスポリン 23.7 mg BID の投与は，Week 24 時点で 7/10 例（70.0%）及び Week 48 時点で 4/8 例（50.0%）の完全寛解をもたらした。UPCR，抗 dsDNA，C3，C4，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が，安定した補正 eGFR とともに投与期間中に認められた。これらの所見は，MMF 及びコルチコステロイドと併用したボクロスポリンが活動性 LN の患者に有益であることを示唆している。
- LN 患者へのボクロスポリンの投与により，新たな又は予期しない安全性のシグナルは認められなかった。ボクロスポリンの忍容性は，48 週間にわたり良好であった。全体的な安全性プロファイルは，薬剤のクラス，患者集団，及び併用療法に対する予想と一致していた。本試験及び AURA-LV 試験（資料番号 5.3.5.1-01）の結果は，ボクロスポリン 23.7 mg BID 投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルが同様の第 III 相試験において当該用量の検討を選択することを支持している。

2.7.6.4.4.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.4.4-1　　有害事象（SS）

Body System Preferred Term	Voclosporin 23.7 mg BID (N = 10)	
	n (%)	E
Any AE	10 (100.0)	107
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	3
貧血	1 (10.0)	3
心臓障害	1 (10.0)	1
動悸	1 (10.0)	1
耳および迷路障害	1 (10.0)	2
耳漏	1 (10.0)	2
内分泌障害	1 (10.0)	1
クッシング様症状	1 (10.0)	1
眼障害	5 (50.0)	5
霰粒腫	1 (10.0)	1
結膜出血	1 (10.0)	1
眼瞼浮腫	1 (10.0)	1
霧視	2 (20.0)	2
胃腸障害	7 (70.0)	14
下痢	4 (40.0)	6
消化不良	2 (20.0)	2
歯肉出血	1 (10.0)	1
歯肉痛	1 (10.0)	1
歯肉腫脹	1 (10.0)	1
悪心	1 (10.0)	1
舌潰瘍	1 (10.0)	1
歯痛	1 (10.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (70.0)	19
胸痛	2 (20.0)	2
局所腫脹	2 (20.0)	2
浮腫	2 (20.0)	2
末梢性浮腫	1 (10.0)	2
発熱	5 (50.0)	11
感染症および寄生虫症	8 (80.0)	16
急性扁桃炎	1 (10.0)	1
帯状疱疹	1 (10.0)	1
鼻咽頭炎	2 (20.0)	2
肺炎	1 (10.0)	2
扁桃炎	1 (10.0)	1
上気道感染	5 (50.0)	7
尿路感染	1 (10.0)	1
ウイルス性咽頭炎	1 (10.0)	1

Body System Preferred Term	Voclosporin 23.7 mg BID (N = 10)	
	n (%)	E
臨床検査	4 (40.0)	5
呼吸音異常	1 (10.0)	1
糸球体濾過率減少	4 (40.0)	4
代謝および栄養障害	1 (10.0)	1
脱水	1 (10.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	5 (50.0)	7
関節痛	2 (20.0)	2
関節炎	1 (10.0)	1
背部痛	1 (10.0)	1
関節滲出液	1 (10.0)	1
骨壊死	1 (10.0)	1
全身性エリテマトーデス	1 (10.0)	1
神経系障害	4 (40.0)	7
灼熱感	1 (10.0)	1
浮動性めまい	2 (20.0)	3
頭痛	1 (10.0)	1
嗜眠	1 (10.0)	1
振戦	1 (10.0)	1
腎および尿路障害	1 (10.0)	1
急性腎不全	1 (10.0)	1
生殖系および乳房障害	1 (10.0)	1
不規則月経	1 (10.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (40.0)	8
咳嗽	3 (30.0)	5
胸水	1 (10.0)	2
鼻漏	1 (10.0)	1
皮膚および皮下組織障害	6 (60.0)	8
皮膚乾燥	1 (10.0)	2
湿疹	1 (10.0)	1
男性型多毛症	1 (10.0)	1
光線過敏性反応	1 (10.0)	1
斑状皮疹	1 (10.0)	1
丘疹性皮疹	1 (10.0)	1
顔面腫脹	1 (10.0)	1
血管障害	4 (40.0)	8
高血圧	4 (40.0)	8

MedDRA Version 17.0

n = number of subjects with at least 1 occurrence of the event and E = number of events

A Treatment Emergent AE (TEAE) is an AE that occurred or increased in severity after the first dose of study medication

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.3.1.1＞

表 2.7.6.4.4-2　　治験薬との因果関係ありと判定された有害事象（SS）

Body System Preferred Term	Voclosporin 23.7 mg BID (N = 10)	
	n (%)	E
Any treatment-related TEAE	8 (80.0)	19
内分泌障害	1 (10.0)	1
クッシング様症状	1 (10.0)	1
胃腸障害	2 (20.0)	3
歯肉出血	1 (10.0)	1
悪心	1 (10.0)	1
舌潰瘍	1 (10.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0)	2
末梢性浮腫	1 (10.0)	1
発熱	1 (10.0)	1
感染症および寄生虫症	2 (20.0)	2
上気道感染	2 (20.0)	2
臨床検査	4 (40.0)	4
糸球体濾過率減少	4 (40.0)	4
代謝および栄養障害	1 (10.0)	1
脱水	1 (10.0)	1
神経系障害	2 (20.0)	2
灼熱感	1 (10.0)	1
振戦	1 (10.0)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)	2
皮膚乾燥	1 (10.0)	1
男性型多毛症	1 (10.0)	1
血管障害	1 (10.0)	2
高血圧	1 (10.0)	2

MedDRA Version 17.0

n = number of subjects with at least 1 occurrence of the event and E = number of events

A Treatment Emergent AE (TEAE) is an AE that occurred or increased in severity after the first dose of study medication

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.3.1.3＞

(2) 重篤な有害事象

表 2.7.6.4.4-3　　重篤な有害事象（SS）

Body System Preferred Term	Voclosporin 23.7 mg BID (N = 10)	
	n (%)	E
Any serious TEAE	3 (30.0)	9
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	2
貧血	1 (10.0)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	1
発熱	1 (10.0)	1
感染症および寄生虫症	2 (20.0)	3
急性扁桃炎	1 (10.0)	1
肺炎	1 (10.0)	2
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	1
全身性エリテマトーデス	1 (10.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	2
胸水	1 (10.0)	2

MedDRA Version 17.0

n = number of subjects with at least 1 occurrence of the event and E = number of events

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 14.3.2＞

表 2.7.6.4.4-4　　重篤な有害事象の一覧表（すべての被験者）

ボクロスポリン 23.7 mg BID

Subject	P: Preferred term S: System Organ Class V: Verbatim	Start day, End day [Duration]	Ongoing	Severity	Serious	A: Action Taken O: Outcome R: Relatedness
[redacted]	P: 急性扁桃炎	273, 281 [9]	No	Severe	Yes	A: Medication
	S: 感染症および寄生虫症					O: Recovered without sequelae
	V: Acute SLE precipitated by an Acute Tonsilitis					R: Not related
	P: 全身性エリテマトーデス	284, 309 [26]	No	Severe	Yes	A: Voclosporin temporarily interrupted
	S: 筋骨格系および結合組織障害					O: Recovered without sequelae
	V: Relapses of SLE with MAHA and AKI (TTP Secondary to SLE)					R: Not related
[redacted]	P: 肺炎	209, 246 [38]	No	Moderate	Yes	A: Voclosporin temporarily interrupted
	S: 感染症および寄生虫症					O: Recovered without sequelae
	V: community acquired pneumonia					R: Not related
	P: 肺炎	252, 262 [11]	No	Moderate	Yes	A: MMF/oral corticosteroid dose change
	S: 感染症および寄生虫症					O: Recovered with sequelae
	V: Healthcare associated pneumonia					R: Not related
	P: 貧血	327, 329 [3]	No	Severe	Yes	A: Non-drug treatment
	S: 血液およびリンパ系障害					O: Recovered without sequelae
	V: Symptomatic Anaemia					R: Not related
	P: 胸水	332, 349 [18]	No	Severe	Yes	A: MMF/oral corticosteroid dose change
	S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害					O: Recovered without sequelae
	V: Bilateral pleural effusion secondary to relapse SAE					R: Not related
	P: 貧血	354, 365 [12]	No	Severe	Yes	A: Non-drug treatment
	S: 血液およびリンパ系障害					O: Recovered without sequelae
	V: Anaemia					R: Not related
	P: 胸水	410, 415 [6]	No	Mild	Yes	A: MMF/oral corticosteroid dose change
	S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害					O: Recovered without sequelae

ボクロスポリン 23.7 mg BID

Subject	P: Preferred term S: System Organ Class V: Verbatim	Start day, End day [Duration]	Ongoing	Severity	Serious	A: Action Taken O: Outcome R: Relatedness
[redacted]	V: Pleural effusion bilateral					R: Not related
[redacted]	P: 発熱	259, 278 [20]	No	Moderate	Yes	A: Medication
	S: 一般・全身障害および投与部位の状態					O: Recovered without sequelae
	V: Fever					R: Not related

MedDRA Version 17.0

Subject not treated (not included in Safety Population)

Start day refers to start of event not necessarily when event became serious

＜資料番号 5.3.5.2-01：Listing 16.2.9.2＞

2.7.6.4.5　尋常性乾癬患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：ISA04-03 試験，添付資料番号 5.3.5.4-01）【参考資料】

2.7.6.4.5.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- ボクロスポリン 3 用量のそれぞれの用量で投与 12 週間後に PASI-75 を達成した被験者の割合を求める。

副次目的：

- ボクロスポリンの安全性及び忍容性を検討する。
- 患者の部分集団での連続投与後のボクロスポリンの PK 及び PD を検討する。
- ボクロスポリンが患者の QOL に及ぼす影響を評価する。

試験デザイン：

安定した尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相，多施設共同，無作為化（1:1:1:1），二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験

対象：

尋常性乾癬患者

主な選択基準：

18～65 歳の男性又は女性患者（妊娠していない，授乳中ではない）で，スクリーニングの 6 ヵ月以上前に安定した（スクリーニング前の 4 週間で改善も悪化もしなかった）尋常性乾癬と診断され，スクリーニング時及び無作為化時に乾癬の BSA が 10%以上の患者。スクリーニング時及び無作為化時に PASI スコアが 10 以上であり，これらの時点で GFR が 60 mL/min を超え，スクリーニング時と無作為化時の間で GFR の変動が 30%未満の患者。

主な除外基準：

- 乾癬性紅皮症，滴状乾癬，又は膿疱性乾癬の患者
- 治験責任医師等により，乾癬の評価を妨げるほかの皮膚病疾患を有すると判断された患者
- スクリーニング時点で，悪性腫瘍を有していた患者，過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有していた患者，又は時期を問わずリンパ腫の既往を有していた患者。外科的に切除又は掻爬術及び電気凝固術により摘出された扁平上皮癌又は基底細胞癌の病歴を有していた患者は登録可とした。
- スクリーニング時点で，抗生物質又は抗真菌薬の静脈内投与を必要とする制御されていなかった細菌，ウイルス，又は真菌感染症の患者又はスクリーニング前の 60 日以内にこのような感染症を有していた患者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 10 mg ソフトゲルカプセル

対照薬

対応するプラセボソフトゼラチンカプセル

用量及び投与方法：

被験薬：ボクロスポリン

- ボクロスポリン 0.2 mg/kg，0.3 mg/kg，又は 0.4 mg/kg を BID 経口投与

対照薬：プラセボ

- プラセボ群に，対応するプラセボソフトゼラチンカプセルを 12 週間 BID 経口投与した後，残りの 12 週間はボクロスポリン 0.3 mg/kg を BID 経口投与

投与期間：

24 週間

目標被験者数：

480 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数の推定は，経口シクロスポリン 2.5 及び 5 mg/kg/day を投与した過去の臨床試験及び乾癬の第 II 相臨床試験（ISA01-02）からの臨床成績に基づいて，PASI-75 を達成した被験者の割合が，経口ボクロスポリン 0.2 mg/kg の BID 投与で 13%，プラセボで 1%と仮定して，行われた。保守的な Haybittle and Peto の α 消費関数のアプローチを用いて，全体的な α を 0.05 に維持しながら，管理された中間解析の α を 0.001，最終解析の α を 0.049 として事前に規定した。

評価項目：

有効性

主要評価項目：

- Week 12 で PASI-75 を達成した被験者の割合

副次的評価項目：

- ベースラインから投与終了までの SGA スコアの 2 ポイントの減少
- BSA-70 を達成した被験者の割合
- 標的病変部位の評価
- PASI-50 を達成した被験者の割合
- PASI-90 を達成した被験者の割合
- DLQI スコア
- PDI スコア

薬物動態

PK 解析のために，Week 4，Week 12，及び Week 24 で採血した。詳細は，報告書に示した。

薬力学

PD データには，CNi 及び PASI スコアが含まれた。詳細は，報告書に示した。

安全性

安全性評価には，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査），GFR，身体所見，バイタルサイン，及び 12 誘導 ECG が含まれた。

解析方法：

対象集団：

すべての無作為化された被験者集団には，治験薬の投与の有無にかかわらず，投与群に割付けられたすべての被験者が含まれた。

SS には，治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者が含まれた。

ITT 集団には，投与群に無作為に割付けられ，治験薬が少なくとも 1 回投与され，ベースライン及び少なくとも 1 つのベースライン後の有効性の測定値を有する被験者が含まれた。

PPS には，治験実施計画書から逸脱することなく本試験を完了した被験者が含まれた。

方法：

有効性：

連続データは，各投与群の平均値，SD，中央値，最小値，最大値，及び被験者数を要約した。カテゴリデータは，各投与群の被験者数及びその割合を要約した。すべてのデータは被験者ごとに一覧表に示した。

統計学的検定は両側で行い，投与群間の差については $\alpha \leq 0.05$（特に明記されていない限り）で，交互作用については≤ 0.10 で有意差ありとした。有効性データの中間解析では，$p \leq 0.001$ で有意差ありとした。

投与群の PASI-75 達成割合については，CMH 検定を用いて評価した。有効性データを評価するために，投与，プールした実施医療機関及び投与 - プールした実施医療機関との交互作用を因子とした一般線形モデルを使用した。プラセボに対する投与効果を評価するために Dunnett の調整 p 値を求めた。

安全性：

治験薬投与開始後に発現した有害事象を TEAE として定義した（以下，有害事象）。有害事象は，SOC 別及び PT 別に要約して示した。臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査）及びバイタルサイン（血圧，脈拍数，及び体温）を投与群ごとに Visit 別（エンドポイント時点も含めて）に要約した。また，数値データを投与群ごとにベースラインから各 Visit 及びエンドポイント時点での変化量として要約した。ECG パラメータのベースラインからの変化量を示した。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 32 施設

治験期間：

2004 年 11 月 16 日～2005 年 9 月 16 日

2.7.6.4.5.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

登録された 451 例全例が無作為割付けされ，治験薬が投与された。451 例のうち，107 例にボクロスポリン 0.2 mg/kg が，113 例にボクロスポリン 0.3 mg/kg が，116 例にボクロスポリン

0.4 mg/kg が，115 例にプラセボが BID 投与された（資料番号 5.3.5.4-01，Table 3 参照）。

ITT 集団は 445 例であり，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 105 例，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群 111 例，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 115 例，及びプラセボ群 114 例であった。PPS は 418 例であり，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 98 例，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群 106 例，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 109 例，及びプラセボ群 105 例であった。SS には，すべての無作為化された被験者集団 451 例が含まれた（資料番号 5.3.5.4-01，11.1 参照）。

すべての無作為化された被験者集団の平均年齢は 41.4 歳であった。被験者の 93.8%が白人であった。性別は男性が多かった（男性 302 例及び女性 149 例）。各投与群の女性の被験者数及びその割合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 44 例（41.1%），ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群 25 例（22.1%），ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 35 例（30.2%），及びプラセボ群 45 例（39.1%）であった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 5 参照）。性別以外は，光線療法又は全身性乾癬治療の治療歴を含む人口統計学的又は基準値特性のいずれについても，投与群間に臨床的又は統計学的に有意な差はなかった（資料番号 5.3.5.4-01，11.2 参照）。

(2) 有効性

- 主要評価項目の PASI-75 については，Week 8 及び Week 12 で，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群及びボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群は，統計学的に有意に高い達成割合（$p \leq 0.023$）をもたらした（ITT 集団，LOCF，及び Dunnett の多重比較検定）。Week 12 で，達成割合は，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群，及びプラセボ群で，それぞれ 25.2%（95% CI，17.1，33.3），43.5%（95% CI，34.4，52.5）及び 3.5%（95% CI，0.1，6.9）であった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 6 参照）。これらの結果は，observed data を用いた ITT 集団及び PPS で裏付けられた。CMH 検定の結果は，Week 12 で，ボクロスポリン投与と PASI-75 との有意な関連（$p < 0.001$）を示した。
- SGA-2 に関しては，Week 12 で，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群及びボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群は，統計学的に有意に高い達成割合（$p \leq 0.002$）をもたらした（ITT 集団，LOCF）（資料番号 5.3.5.4-01，Table 7 参照）。これらの結果は，observed data を用いた ITT 集団及び PPS でも確認された。CMH 検定の結果は，Week 12 で，ボクロスポリン投与と SGA-2 との有意な関連（$p < 0.001$）を示した。
- BSA-70，PASI-50 及び PASI-90，標的病変部位の評価（紅斑，プラーク上昇，鱗屑，そう痒，及び Global Improvement and Treatment subscales），及び DLQI を含むほかの多くの副次的評価項目は，Week 12 で，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群及びボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群で，統計学的に有意に高い達成割合を示した。PDI については，Week 12 で，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群はプラセボ群よりも統計学的に有意に高い達成割合を示した。これらの結果は，observed data を用いた ITT 集団及び PPS で概ね裏付けられた。
- Week 12 以降，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群及びボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群の被験者は，Week 24 まで有効性スコア（PASI-75，SGA-2，PASI-50，及び BSA-70）を維

持した。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群は Week 12 から 24 にわたって PASI-90 スコアも維持した。Week 12 以降，多くの DLQI，PDI，及び標的部位病変スコアは，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群及びボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群で維持された。

- ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID に変更されたプラセボ群の被験者は，Week 24 まで，有効性スコア（PASI-75，SGA-2，及び BSA-70）の統計学的に有意な改善が認められた。これらの結果は，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群とほぼ同様かそれ以上であった。

ITT 集団の解析に基づいて，本試験では，Week 12 で，プラセボと比較して，ボクロスポリンの 0.3 mg/kg BID 及び 0.4 mg/kg BID の投与は尋常性乾癬の治療に有効であり，この有効性は Week 24 まで維持されることを示した。

(3) 安全性

安全性が評価された 451 例のうち，75.8%の被験者が 24 週間の投与を完了した。平均投与期間は 150.7 日であり，すべての投与群で同様であった。

安定した尋常性乾癬患者を対象としたボクロスポリンの 0.2 mg/kg BID，0.3 mg/kg BID，及び 0.4 mg/kg BID の投与は安全であり，概ね忍容性は良好であった。安全性の結論は，以下の要約に基づいた。

- 被験者 451 例の 82%で 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。最も多く報告された有害事象は，頭痛，鼻咽頭炎，及び上気道感染であった。すべての投与群で，有害事象の多くは，本試験の最初の 12 週間に報告された。有害事象の約半数は，治験責任医師等により治験薬と関連ありと判定された（資料番号 5.3.5.4-01，12.2.3.1 参照）。
- 報告された有害事象の多くは，治験責任医師等により軽度（62.7%）又は中等度（33.0%）と判定された。有害事象の重症度には用量関係はないと考えられた。重症度ごとの有害事象の発現割合は，すべての投与群にわたり同様に分布していた。しかしながら，プラセボ群では，本試験の最初の 12 週間とその後 12 週間で，全般的に高度の有害事象の件数が多かった。全般的に，被験者の 6.7%が治験責任医師等により高度と判定された有害事象を有していた。これらの高度の有害事象の約半数は，治験責任医師等により治験薬と関連ありと判定された（資料番号 5.3.5.4-01，12.2.3.3 参照）。
- 有害事象のために被験者の 7.3%が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した被験者は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群及び 0.4 mg/kg BID 群でより多かった。中止の多くは，本試験の最初の 12 週間に発現した。治験薬の投与中止例の 8 例は糸球体濾過率減少によるものであった（ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群 1 例及びボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 7 例）（資料番号 5.3.5.4-01，12.3.1.3 参照）。
- 本試験中に死亡が 2 例報告された。ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群の 1 例で報告された偶発的死亡（all-terrain vehicle accident）は，治験薬と関連なしと判定され，プラセボ群の 1 例で報告された 12 週以降の胆管癌による死亡は，治験薬との関連はほとんどないと判定された（資料番号 5.3.5.4-01，12.3.1.1 参照）。

- 重篤な有害事象は，被験者の少数（2.4%）で認められた。重篤な有害事象の多くは，全般的にボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群又はプラセボ群で発現し，プラセボ群の重篤な有害事象の多くは試験の 12 週以降に発現した。重篤な有害事象は 4 件を除き，すべて治験薬と関連なしと判定された（資料番号 5.3.5.4-01，12.3.1.2 参照）。
- 臨床検査パラメータの解析に基づくと，全体的にベースラインからの平均変化量は小さく，基準範囲内にとどまり，臨床的に関連があるとは考えられなかった。臨床検査パラメータに関して基準範囲からのシフトは少なく，医学的に重要であると考えられるものはなかった（資料番号 5.3.5.4-01，12.4.2.1 及び 12.4.2.2 参照）。
- すべてのバイタルサインのパラメータについて，平均値は基準範囲内であり，4 つの投与群間で類似していた。医学的に重要であると考えられる ECG の異常所見はなかった（資料番号 5.3.5.4-01，12.5.1 及び 12.5.3 参照）。

まとめると，ボクロスポリンの 0.2 mg/kg BID，0.3 mg/kg BID，及び 0.4 mg/kg BID の用法用量による投与は，安定した尋常性乾癬の患者において安全であり，忍容性も概ね良好であったことを安全性データは示している。

(4) 結論

結論として，ボクロスポリンは，Week 12 まで投与された乾癬患者の症状，重症度，及び日常生活への影響を統計学的に有意に改善した。この改善は Week 24 まで維持された。ボクロスポリンの投与は，概ね安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.4.6　尋常性乾癬患者を対象としたプラセボ及びシクロスポリン対照二重盲検試験（外国人：ISA05-25 試験，添付資料番号 5.3.5.4-02）【参考資料】

2.7.6.4.6.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- Week 12 に，プラセボと比較して，SPGA スコアが「消失（= 0）」又は「ほぼ消失（= 1）」のスコアを達成した被験者の割合でボクロスポリンの優越性を示すこと。

副次目的：

- Week 12 に，シクロスポリンと比較して，SPGA スコアが「消失（= 0）」又は「ほぼ消失（= 1）」のスコアを達成した被験者の割合でボクロスポリンの非劣性を示すこと。
- Week 24 に，シクロスポリンと比較して，1.7 mmol/L 以上の空腹時トリグリセリドを発現した被験者の割合として定義された de novo 高トリグリセリド血症でボクロスポリンの優越性を示すこと。
- Week 24 に，シクロスポリンと比較して，収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の被験者の割合として定義された de novo 高血圧でボクロスポリンの優越性を示すこと。
- Week 24 に，シクロスポリンと比較して，血清クレアチニンの 30%以上の上昇が確認された被験者の割合として定義された腎機能でボクロスポリンの優越性を示すこと。
- Week 12 に，プラセボと比較して，PASI-75 を達成した被験者の割合でボクロスポリンの優越性を示すこと。
- ボクロスポリンの長期的な安全性，忍容性，及び有効性を検討すること。主な試験の目的と同じパラメータが用いられるが，投与群間の比較は，検証的仮説の説明ではなく，記述的になる。

試験デザイン：

尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相，無作為化，多施設共同，二重盲検，プラセボ及びシクロスポリンを対照としたボクロスポリンの臨床試験

被験者は，ボクロスポリン群，プラセボ群，又はシクロスポリン群に 3:1:1 に無作為に割付けられた。有効性及び安全性の評価項目は，それぞれ Week 12 及び Week 24 で評価され，付加的な安全性及び有効性評価を計 72 週間継続した。評価された主要な安全性パラメータは，血清クレアチニン，乾癬フレア，血圧，及び肝機能であった。

対象：

尋常性乾癬患者

主な選択基準：

- スクリーニング時に 18 歳以上の男性又は女性患者
- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に尋常性乾癬と診断された患者
- 安定した尋常性乾癬（スクリーニングの 4 週間前に乾癬が自然に改善又は悪化しなかっ

た）と診断された患者

- 少なくとも一つの全身性の治療に失敗した，又は他の全身性の治療が禁忌であった，又は忍容性が問題であった乾癬患者
- スクリーニング時及び無作為化前（Day 0）に，BSA が 10%以上及び SPGA スコアが 3 以上の尋常性乾癬患者

主な除外基準：

- 乾癬性紅皮症，滴状乾癬，又は膿疱性乾癬の患者
- 治験責任医師等により，乾癬の評価を妨げる他の皮膚疾患を有すると判断された患者
- スクリーニング時点で，悪性腫瘍を有した患者，過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有していた患者，又は時期を問わずリンパ腫の既往を有していた患者。外科的に切除又は掻爬術及び電気凝固術により摘出された扁平上皮癌又は基底細胞癌の病歴を有する患者は登録可とした。
- スクリーニング時点で，抗生物質又は抗真菌薬の静脈内投与を必要とする制御されていなかった細菌，ウイルス，又は真菌感染症の患者，又はスクリーニング前の 60 日以内にこのような感染症を有していた患者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 10 mg ソフトゲルカプセル

対照薬

シクロスポリン 25 mg ソフトゼラチンカプセル

プラセボソフトゼラチンカプセル

用量及び投与方法：

被験薬：ボクロスポリン

- ボクロスポリン 0.4 mg/kg を BID 経口投与

対照薬：シクロスポリン及びプラセボ

- シクロスポリン 1.5 mg/kg を BID 経口投与
- プラセボを BID 経口投与

投与期間：

ボクロスポリン：60 週間

シクロスポリン：60 週間

プラセボ：12 週間に続きボクロスポリン 48 週間

目標被験者数：

642 例

目標被験者数の設定根拠：

シクロスポリン 2.5 及び 5 mg/kg/日が経口投与された以前の臨床試験に基づき，目標とする被験者数を 642 例と推定した。

評価項目：

有効性

主要評価項目：

- Week 12 に，SPGA スコアが「消失（= 0）」又は「ほぼ消失（= 1）」のスコアを達成した被験者の割合（ボクロスポリンとプラセボの比較）

副次的評価項目：

- Week 12 に，SPGA スコアが「消失（= 0）」又は「ほぼ消失（= 1）」のスコアを達成した被験者の割合（ボクロスポリンとシクロスポリンの比較）
- Week 12 に，PASI-75 を達成した被験者の割合（ボクロスポリンとプラセボの比較）

付加的な評価項目：

- DLQI スコア
- PDI スコア（カナダ及びドイツのみ）
- EQ-5D
- BSA
- LS-PGA
- Health Resource Use

薬物動態

- ボクロスポリン濃度及び代謝物
- シクロスポリン濃度及び代謝物

薬力学

- CNi
- SPGA スコア

PK-PD の解析の結果は，CSR の付録にて報告された。

安全性

評価された主要な安全性変数は，ベースラインから 30%以上の血清クレアチニンの上昇，de novo 高トリグリセリド血症の発現，及び de novo 高血圧の発現であった。

加えて，有害事象（TEAE：治験薬投与開始後に発現した有害事象），併用薬，身体所見，バイタルサイン，ECG，eGFR，PT-INR，aPTT，空腹時の脂質プロファイル，及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査）が，ボクロスポリン長期投与時の安全性及び忍容性を検討するために評価された。

解析方法：

対象集団：

有効性の主要評価項目の解析は，ITT 集団で行われた。ITT 集団は，SS と同一であり，無作為化され，治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者として定義された。supportive analysis は，PPS で行われ，これには，治験実施計画書から重大な逸脱をしなかった ITT 集団の被験者のみが含まれた。

方法：

全体的な有意水準を 5%に制限するために，検証的な主要評価項目及び副次的評価項目の変数に事前に規定した検定手順が適用された。優越性の検定では，特定の Visit での投与群での達成割合についてプールされた実施医療機関により層別化された CMH general association 検定を用いて評価した。非劣性の検定では，割合の群間差に正確検定を用い，非劣性マージンは 10%とした。達成割合の差に対する正確な片側 97.5%信頼区間の下限が 10%を超えるとき（又は非劣性検定の同義となる非劣性検定の p 値が 5%未満の場合），帰無仮説は棄却することとした。

主要評価項目の変数

主要評価項目の仮説は，プラセボと比較して，Week 12 で SPGA スコアが「消失（= 0）」又は「ほぼ消失（= 1）」のスコアを達成した被験者の割合である主要評価項目の変数を用いてボクロスポリンの優越性を示すことであった。この検定の結果が 5%水準で統計学的に有意であった場合にのみ，次の副次的評価項目に順序付けられた仮説及び評価項目も同じ 5%水準で検定されることとした。有意でない結果が示された時点で，検定の手順は停止することした。そして，残りの変数/仮説は記述的に比較され，検証的な検定は適用されないこととした。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 15 施設，ポーランド 11 施設，及びドイツ 22 施設

治験期間：

2006 年 11 月 17 日～2008 年 12 月 23 日

2.7.6.4.6.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

治験薬が 1 回以上投与された 642 例が SS（ボクロスポリン群 385 例，プラセボ群 128 例，及びシクロスポリン群 129 例）に含まれ（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11-1 参照），安全性の解析は SS に基づき行われた。有効性解析は，ITT 集団に基づき行われ，ITT 集団は SS と同一であった。治験実施計画書からの重要な逸脱は 49 例（ボクロスポリン群 27 例，プラセボ群 9 例，及びシクロスポリン群 13 例）であり，PPS から除外された。主な除外理由は，服薬不遵守が 15 例及び不適切な用量管理が 9 例であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 10-4a 参照）。

被験者の 88.3%（ボクロスポリン群 90.1%，プラセボ群 82.0%，及びシクロスポリン群 89.1%）が Week 12 を完了した。Week 24 までに，被験者の 36.3%（ボクロスポリン群 36.6%，プラセボ群 37.5%，及びシクロスポリン群 34.1%）で試験が中止されたが，投与群間に有意な差はなかった（p = 0.983）（資料番号 5.3.5.4-02，Table 10-1 及び Table 10-2 参照）。

全般的に，試験中止の主な理由は，特にシクロスポリン群での患者評価による症状の悪化（ボクロスポリン群 9.9%，プラセボ群 8.6%，及びシクロスポリン群 16.4%），レスキュー治療薬の投与（ボクロスポリン群 8.9%，プラセボ群 10.3%，及びシクロスポリン群 8.2%），及び禁止薬の投与（ボクロスポリン群 11.0%，プラセボ群 6.9%，及びシクロスポリン群 13.1%）であった。試験中止の理由として確認された血清クレアチニンの上昇は，ボクロスポリン群 8.4%，

プラセボ群 3.4%，及びシクロスポリン群 9.8%と報告された（資料番号 5.3.5.4-02，Table 10-3 参照）。

ボクロスポリン群，プラセボ群，又はシクロスポリン群に割付けられた被験者の性別，年齢，及び乾癬の罹病期間に，有意な差はなかった（SS）。被験者の大多数は白人（616 例）であり，男性は女性の約 2 倍（男性 67.8%及び女性 32.2%）であったが，投与群間の性別分布に有意な差はなかった（p = 0.982）。平均年齢は 43.8 歳で，被験者の 93.9%は，以前に乾癬の局所療法を受けており，乾癬の罹病期間の平均値は 19.6 年であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11-1 参照）。

(2) 有効性

本試験における有効性評価の重要な評価項目は，SPGA のベースラインスコアが 3 以上から少なくとも 2 段階の低下を示す「消失（= 0）」又は「ほぼ消失（= 1）」の合計スコアとして定義された SPGA の臨床的に有意な改善及び PASI-75 であった。

主要評価項目であるプラセボ群に対するボクロスポリン群の優越性が，SPGA スコアが「消失（= 0）」又は「ほぼ消失（= 1）」を達成した被験者の割合で達成された（図 2.7.6.4.6-1 参照）。Week 12 で，ボクロスポリン群の 34.8%の被験者がプラセボ群の 6.3%と比較して，SPGA スコアが 0 又は 1 を達成した（p < 0.001：優越性の CMH 検定）（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11-3 参照）。

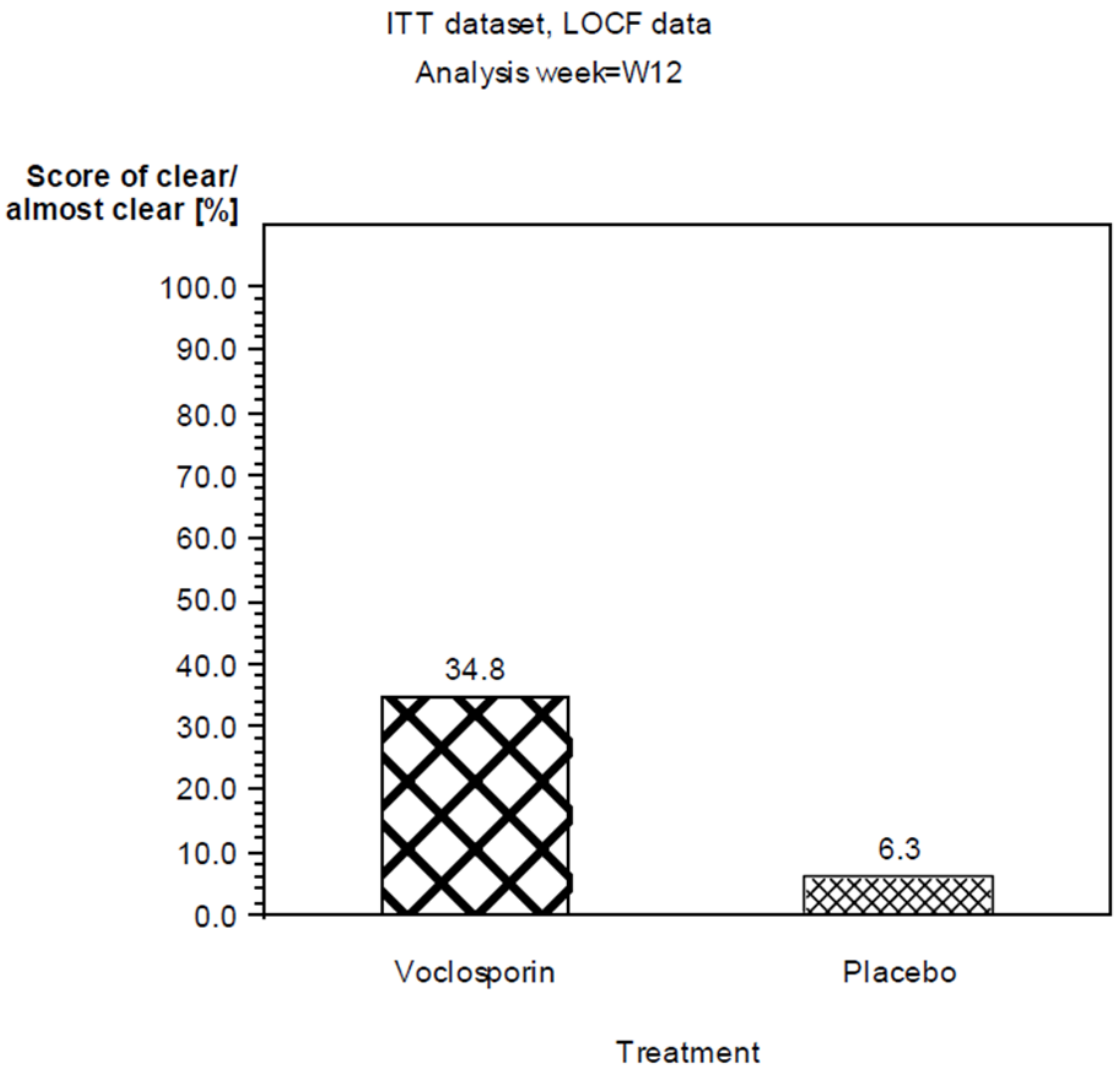


図 2.7.6.4.6-1　　SPGA スコア「消失（= 0）」又は「ほぼ消失（= 1）」を達成した被験者の割合

ITT = Intent-to-treat, LOCF = Last observation carried forward, W12 = Week 12.
＜資料番号 5.3.5.4-02：2 Synopsis＞

本試験では，ボクロスポリンがシクロスポリンに対して非劣性であるという副次的評価項目の仮説は証明されなかった。Week 12 で，ボクロスポリン群の 34.8%の被験者と比較して，シクロスポリン群の 51.9%の被験者が，SPGA スコアが 0 又は 1 を達成した（$p < 0.001$）。達成割合の差の 97.5%信頼区間の下限は，−27.0%であったため，事前に規定した非劣性マージンの−10%を超えた（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11-4 参照）。

事前に規定した検定手順が適用されたため，以下の残りの副次的評価項目の変数は記述的に比較され，検証的検定は行われなかった。

- Week 24 に，シクロスポリンと比較して，1.7 mmol/L 以上の空腹時トリグリセリドを発現した被験者の割合として定義された de novo 高トリグリセリド血症でボクロスポリンの優越性を示すこと。
- Week 24 に，シクロスポリンと比較して，収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧

が 90 mmHg 以上の被験者の割合として定義された de novo 高血圧でボクロスポリンの優越性を示すこと。

- Week 24 に，シクロスポリンと比較して，血清クレアチニンの 30%以上の上昇が確認された被験者の割合として定義された腎機能でボクロスポリンの優越性を示すこと。
- Week 12 に，プラセボと比較して，PASI-75 を達成した被験者の割合でボクロスポリンの優越性を示すこと。

PASI を用いた乾癬の評価の結果は，SPGA スコアとよく相関していた。概して，SPGA スコアの 0 又は 1 の達成よりも，PASI-75 を達成した被験者の割合の方がわずかに高かった。Week 12 での PASI-75 の達成割合は，ボクロスポリン群 42.9%，プラセボ群 7.0%，及びシクロスポリン群 65.1%であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11-13 参照）。

全般的に，有効性は Week 60 まで維持された。Week 60 に SPGA スコアの 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，ボクロスポリン群，プラセボ群，及びシクロスポリン群で，それぞれ 36.4%，32.8%，及び 53.5%であった。Week 60 での PASI-75 の達成割合は，ボクロスポリン群，プラセボ群，及びシクロスポリン群で，それぞれ 46.0%，37.5%，及び 65.9%であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11-11 及び Table 11-13 参照）。

LS-PGA，BSA，DLQI，及び PDI は，副次的評価項目として定義されなかった。これらの変数については，有効なデータのみが解析された。乾癬の重症度及び影響を受けた乾癬病変部位は，経時的に減少した。LS-PGA スコアの平均値（ITT 集団）は，ベースラインで，ボクロスポリン群，プラセボ群，及びシクロスポリン群で，それぞれ 7.0，6.9，及び 6.8 であり，Week 12 で，それぞれ 4.5，6.0，及び 4.7，Week 60 で，それぞれ 4.8，3.7，及び 3.2 と改善した（資料番号 5.3.5.4-02，Figure 11-7 参照）。BSA の平均値は，Week 0 から Week 12 に，ボクロスポリン群で 25.7%から 13.4%に減少し，プラセボ群で 24.2%から 22.3%に，シクロスポリン群で 24.8%から 8.9%に減少した。Week 60 で，BSA の平均値は，ボクロスポリン群，プラセボ群，及びシクロスポリン群で，それぞれ 7.8%，8.9%，及び 6.5%であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11-17 参照）。

予想したとおり，本試験での乾癬の重症度の改善は，DLQI 及び PDI で示されたように，患者の QOL の改善に直接反映した。

(3) 安全性

試験期間中，75.1%（482 例）の被験者で 1 件以上の TEAE が認められ，その内訳は，ボクロスポリン群 74.8%（288 例），プラセボ群 66.4%（85 例），及びシクロスポリン群 84.5%（109 例）であった。

治験薬と関連ありと判定された有害事象（すべての有害事象）の発現割合は，43.8%（281 例）であり，その内訳は，ボクロスポリン群 41.6%（160 例），プラセボ群 37.5%（48 例），及びシクロスポリン群 56.6%（73 例）であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 12-5 参照）。

投与期間の 60 週間で最も多かった治験薬と関連ありと判定された有害事象は，胃腸障害，高血圧，及び頭痛であった。高血圧は，ボクロスポリン群の 9.4%（36 例）及びシクロスポリン群の 14.7%（19 例）の被験者で報告された。頭痛は，ボクロスポリン群の 7.3%（28 例）及びシク

ロスポリン群の 12.4%（16 例）の被験者で報告された。錯感覚及び筋痙縮は，シクロスポリン群でより多く認められた。錯感覚は，ボクロスポリン群の 0.8%（3 例）及びシクロスポリン群の 7.0%（9 例）の被験者で報告された（$p < 0.001$）。筋痙縮は，ボクロスポリン群の 0.8%（3 例）及びシクロスポリン群の 3.1%（4 例）の被験者で報告された（$p = 0.049$）（資料番号 5.3.5.4-02，Table 12-6 参照）。

治験薬と関連ありと判定された錯感覚の多くは，最初の 12 週間にシクロポリン群で発現した［ボクロスポリン群 0.8%（3 例），プラセボ群 0.0%及びシクロスポリン群 6.2%（8 例）］（資料番号 5.3.5.4-02，Table 12-7 参照）。Week 12 より後に，治験薬と関連ありと判定された錯感覚がプラセボ群でボクロスポリンに変更された 1 例及びシクロスポリン群の 1 例で認められた。

治験薬と関連ありと判定された筋痙縮は，最初の 12 週間にボクロスポリン群の 3 例（0.8%）で発現し，シクロスポリン群の 4 例のうち 3 例（2.3%）で発現した。Week 12 より後に，プラセボ群の 1 例（0.8%）でボクロスポリンに変更した後に筋痙縮を発現し，シクロスポリン群の 1 例でも発現した（資料番号 5.3.5.4-02，12.2.1 参照）。

治験薬と関連ありと判定された下痢の発現割合は，ボクロスポリン群及びシクロスポリン群で，それぞれ 4.4%（17 例）及び 2.3%（3 例）であり，悪心の発現割合は，ボクロスポリン群及びシクロスポリン群で，それぞれ 3.4%（13 例）及び 6.2%（8 例）であった。プラセボ群では，下痢が 4.7%（6 例），悪心が 2.3%（3 例）の被験者で認められた（資料番号 5.3.5.4-02，Table 12-6 参照）。

治験薬と関連ありと判定された頭痛，下痢，及び悪心の多くは，最初の 12 週間に認められた。頭痛の発現割合は，ボクロスポリン群 6.2%（24 例）と比較して，シクロスポリン群 11.6%（15 例）で有意に高かった（$p = 0.045$）。プラセボ群では，頭痛が 6.3%（8 例）の被験者で認められた。下痢の発現割合は，シクロスポリン群 2.3%（3 例）と比較して，ボクロスポリン群 4.4%（17 例）と高かったが，悪心の発現割合は，ボクロスポリン群 2.9%（11 例）と比較して，シクロスポリン群 5.4%（7 例）と高かった。プラセボ群では，下痢及び悪心が被験者の 2.3%（3 例）で認められた（資料番号 5.3.5.4-02，Table 12-7 参照）。

重篤な有害事象は，試験期間中に被験者（SS）の 24 例で認められ，このうち 12 例で治験薬の投与が中止された。中止した 12 例のうち 5 例での重篤な有害事象が治験薬と関連ありと判定され，このうちプラセボ群（Week 12 より後にボクロスポリン投与）が 3 例（脳梗塞，小細胞肺癌，及び高血糖），シクロスポリン群が 2 例（薬物毒性及び不整脈）であった。（資料番号 5.3.5.4-02，Table 12-5，Table 12-8，Table 12-9，及び 12.3.3 参照）。

ボクロスポリン群で試験の中止に至った主な有害事象は，乾癬，下痢，及び高血圧であった（資料番号 5.3.5.4-02，12.3.3 参照）。

本試験で特に注目すべき安全性の変数は，腎毒性，de novo 高血圧，及び de novo 高トリグリセリド血症であった。

- 腎毒性（血清クレアチニンの 30%以上のベースラインからの上昇）
  血清クレアチニンの 30%以上の上昇は，Week 24 で，ボクロスポリン群の 6.2%（24 例）及びシクロスポリン群の 8.5%（11 例）で認められた。血清クレアチニンの 30%以上の上

昇の発現割合は，Week 12 で，ボクロスポリン群 3.1%（12 例），プラセボ群 0.0%，及びシクロスポリン群 3.9%（5 例），Week 60 で，ボクロスポリン群 8.1%（31 例），プラセボ群 6.3%（8 例），及びシクロスポリン群 11.6%（15 例）であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 12-20 参照）。

血清クレアチニンの上昇により，58 例で試験期間中に治験薬の投与量が減量され，その内訳は，ボクロスポリン群 35 例（9.1%），プラセボ群 7 例（5.5%），及びシクロスポリン群 16 例（12.4%）であった。血清クレアチニンの上昇により，ボクロスポリン群 16 例（8.4%），プラセボ群 2 例（3.4%），及びシクロスポリン群 6 例（9.8%）で試験が中止された（資料番号 5.3.5.4-02，12.3.4.3.4 参照）。

- de novo 高血圧（収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の被験者の割合）

  Week 12 に，ボクロスポリン群の 41.6%（134 例），プラセボ群の 25.2%（27 例），及びシクロスポリン群の 52.3%（58 例）で de novo 高血圧が認められた。Week 24 では，de novo 高血圧の発現割合は，シクロスポリン群 63.1%（70 例）と比較して，ボクロスポリン群 50.0%（161 例）で有意に低かった（$p = 0.024$，CMH 検定）。Week 24 までに，プラセボ群では 40.2%（43 例）の被験者が de novo 高血圧を発現した（資料番号 5.3.5.4-02，Table 12-14 参照）。

  有害事象として，高血圧が，ボクロスポリン群 11.7%（45 例），プラセボ群 10.2%（13 例），及びシクロスポリン群 15.5%（20 例）の被験者で報告され，治験薬と関連ありと判定された高血圧は，ボクロスポリン群 9.4%（36 例），プラセボ群 7.8%（10 例），及びシクロスポリン群 14.7%（19 例）の被験者で報告された。最初の 12 週間に，有害事象として報告され，治験薬と関連ありと判定された高血圧は，ボクロスポリン群 6.2%（24 例），プラセボ群 3.1%（4 例），及びシクロスポリン群 10.1%（13 例）の被験者で認められた（資料番号 5.3.5.4-02，12.3.4.1.3 参照）。最初の 12 週間以内に，ボクロスポリン群の 1 例は高血圧（有害事象）のために試験を中止し，Week 12 より後に，ボクロスポリン群及びプラセボ群の 7 例（ボクロスポリン群 3 例及びプラセボ群 4 例）は，高血圧又は高血圧の悪化のために試験を中止した。シクロスポリン群では，高血圧のために試験を中止した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 12-11 及び Table 12-12 参照）。

- de novo 高トリグリセリド血症（空腹時トリグリセリドが 1.7 mmol/L 以上）

  試験期間中，シクロスポリン群では，より高い割合で de novo 高トリグリセリド血症が発現し，Week 24 での発現割合は，シクロスポリン群 65.7%（67 例）に対してボクロスポリン群で 46.3%（152 例）であり，有意な差があった（$p < 0.001$）。Week 24 までのプラセボ群の de novo 高トリグリセリド血症の発現割合は，55.2%（53 例）であった。

  Week 12 で，de novo 高トリグリセリド血症の発現割合は，ボクロスポリン群，プラセボ群，及びシクロスポリン群で，それぞれ 37.0%（115 例），42.2%（38 例），及び 51.0%（51 例）であり，Week 60 で，それぞれ 49.1%（161 例），56.3%（54 例），及び 68.6%（70 例）であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 12-18 参照）。

試験期間中，臨床検査値又はバイタルサインの安全性に関して傾向は認められなかった。

(4) 結論

本試験（第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検）の主要目的は，6 ヵ月間以上安定した乾癬を有し，少なくとも一つの全身性の治療に失敗した患者を対象に，プラセボと比較したボクロスポリンの優越性を示すことであった。Week 12 に SPGA スコアが「消失（= 0）」又は「ほぼ消失（= 1）」に達した被験者の割合で，ボクロスポリンがプラセボに対して優越性を示すという主要評価項目の仮説は，プラセボ群 6.3%に対してボクロスポリン群 34.8%であることが証明され，主要評価項目を達成した。

ボクロスポリンがシクロスポリンに対して非劣性であるという副次的評価項目の仮説は立証できなかった。Week 12 に SPGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，ボクロスポリン群の 34.8%に対して，シクロスポリン群では 51.9%であった（$p < 0.001$）。事前に規定した検定手順が適用されたため，残りの副次的評価項目の変数は記述的に比較され，検証的検定は行われなかった。

さらにすべての有効性評価をボクロスポリンとシクロスポリンの間で比較したところ，各評価項目で類似した傾向が明らかとなった。ベースラインから PASI-75 を達成した被験者の割合は，ボクロスポリン群 42.9%及びシクロスポリン群 65.1%であった。

予想した通り，DLQI 及び PDI のスコアの改善で示されたように，乾癬の症状の改善は被験者の QOL の改善に反映した。

乾癬でのシクロスポリンの使用制限には，腎毒性，高脂血症，及び高血圧が含まれる。血清クレアチニンのベースラインから 30%以上の上昇により確認された腎毒性の発現割合は，シクロスポリン群よりもボクロスポリン群で低い傾向にあった（Week 24 でボクロスポリン群 6.2%及びシクロスポリン群 8.5%，Week 60 でボクロスポリン群 8.1%及びシクロスポリン群 11.6%）。Week 12 では，プラセボ群に腎毒性は認められなかったが，ボクロスポリン群（3.1%）及びシクロスポリン群（3.9%）は同様の傾向であった。

さらに，血清クレアチニン上昇のために，ボクロスポリン群の 8.4%及びシクロスポリン群の 9.8%の被験者で試験は中止された。

de novo 高トリグリセリド血症及び de novo 高血圧の発現割合はともに，シクロスポリン群よりもボクロスポリン群の方が低い傾向にあった（Week 24 での発現割合は，de novo 高トリグリセリド血症がボクロスポリン群 46.3%及びシクロスポリン群 65.7%，de novo 高血圧がボクロスポリン群 50.0%及びシクロスポリン群 63.1%）。Week 12 での de novo 高トリグリセリド血症の発現割合は，ボクロスポリン群 37.0%，プラセボ群 42.2%，及びシクロスポリン群 51.0%であり，de novo 高血圧の発現割合は，ボクロスポリン群 41.6%，プラセボ群 25.2%，及びシクロスポリン群 52.3%であった。

有害事象として報告された高血圧の発現割合は，ボクロスポリン群 6.2%及びシクロスポリン群 10.1%であった。錯感覚，筋痙縮，及び頭痛もシクロスポリン群でより多く発現した。

試験期間中，1 例でシクロスポリンが 4 ヵ月間投与された後に扁平上皮癌が報告され，また，喫煙歴がない 1 例でボクロスポリンが 6 週間投与された後に小細胞肺癌が報告された。

投与期間を延長して継続したのは 36.3%の被験者だけであった。これは，規制当局による延

長の承認が遅れたことが一因であり，また，Week 24 の完了前に 36.3%の被験者（ボクロスポリン群 36.6%，プラセボ群 37.5%，及びシクロスポリン群 34.1%）が，主に有効性の欠如，レスキュー治療薬の投与，及び禁止薬の投与により早期に試験を中止したためであった。全体で 27.4%の被験者が 60 週間にわたり評価された。

結論として，尋常性乾癬の治療において，ボクロスポリンはプラセボよりも有意に有効であったが，検討された用量ではシクロスポリンに対する非劣性を証明することができなかった。ボクロスポリンの安全性プロファイルは，60 週間にわたり de novo 高トリグリセリド血症及び de novo 高血圧に関して特に良好であった。

2.7.6.4.7　活動性非感染性ぶどう膜炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LX211-01 試験，添付資料番号 5.3.5.4-03）【参考資料】

2.7.6.4.7.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- 主要投与期間の主目的は，グレード化された VH のベースラインからの平均変化量により評価された有効性に関して，ボクロスポリンの 3 用量をプラセボ同時対照と比較し，さらにボクロスポリンの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- BCVA，黄斑厚，経口及び局所性コルチコステロイドの使用，黄斑部過蛍光及び漏出，前房炎症，及び QOL スケール（NEI VFQ-25，EQ-5D，EQ-VAS，及び SF-36）の変化量を評価する。
- 継続投与期間（24 週間）により，ボクロスポリンの長期投与時の安全性，忍容性，及び有効性の持続性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，プロスペクティブ，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，並行群間比較による第II/III相試験

スクリーニング後，被験者は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群，0.4 mg/kg BID 群，0.6 mg/kg BID 群，及びプラセボ群に 2:2:2:1 の比率で無作為に割付けられた。

対象：

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）

主な選択基準：

- 無作為化の 2 週間以上前に，少なくとも一方の眼でグレード 2 +以上の VH により示された制御されていないぶどう膜炎の患者。
- 現在，次のいずれかに合致したぶどう膜炎治療が行われている患者：
  - 無作為化前の 2 週間以上，プレドニゾン 10 mg/日（又は相当量）以上の用量による単独療法が行われていた患者。
  - 過去 8 ヵ月以内（ただし，無作為化の 2 週間以内を除く）に疾患を制御するためのコルチコステロイドを 2 回以上（硝子体内又は眼周囲に）注射された患者（全身性コルチコステロイド治療を受けていてもよい）。
  - 無作為化前の 2 週間以上，アザチオプリン，MMF，ミコフェノール酸，又はメトトレキサートによる単独治療が行われていた患者。
  - 無作為化前の 2 週間以上，プレドニゾンに加えて，シクロスポリン，タクロリムス，アザチオプリン，MMF，ミコフェノール酸，及びメトトレキサートの中から免疫調節剤 1 剤が投与されていた患者。
  - コルチコステロイド療法（全身性又は局所性）が医学的に不適当であった又はコルチ

コステロイド療法を拒否した患者。

- 治験責任医師等が免疫調節剤による治療を必要と判断した患者。
- 試験中に待機的眼科手術（白内障摘出など）の施行予定のない患者。
- 年齢は 13 歳（フランス，英国，及びドイツでは 18 歳）以上で，体重は 38 kg 以上 110 kg 以下であり，試験対象とした眼で 30 cm の距離で，最低でも，指を数えることができる患者。

主な除外基準：

- 感染性ぶどう膜炎の患者。
- 臨床的に中枢神経系又は眼部のリンパ腫が疑われた又は確認された患者。
- 一次診断が前部ぶどう膜炎の患者。
- 治療中の眼圧が 21 mmHg を超えることが示され，制御されていない緑内障の患者。
- 慢性低眼圧症（6 mmHg 未満）の患者。

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 10 mg カプセル

対照薬

プラセボ 10 mg カプセル

用量及び投与方法：

- ボクロスポリン 0.2 mg/kg，0.4 mg/kg，又は 0.6 mg/kg を BID 経口投与
- プラセボを BID 経口投与

投与期間：

主要投与期間が 24 週間，任意の継続投与期間が 24 週間

主要投与期間（24 週間）を完了した被験者は，任意で，割付けられた治験薬をさらに 24 週間継続投与した（継続投与期間）。

目標被験者数：

210 例

目標被験者数の設定根拠：

暫定的な被験者数は，プラセボ群とボクロスポリン群の間のグレード化された VH の真の平均の差 1 を検出するために 90%の検出力が得られることを意図して設定した（$\alpha = 0.05$，両側，多重比較のために補正）。SD を 1.25 と仮定すると被験者数の合計は 210 例であった。最終的な被験者数は，中間解析により決定することとした。しかしながら，DMC は被験者数再設定のための責務を有していたが，スケジュール及び配送問題により，被験者数を再設定するための中間解析を実施しないことを決定した。

評価項目：

有効性

主要評価項目（Co-primary）：

- 指定された試験対象の眼について，Week 16/EOT でのグレード化された VH のベースライ

ンからの変化量

- 指定された試験対象の眼について，Week 24/EOT でのグレード化された VH のベースラインからの変化量

主要投与期間における副次的評価項目：

- Week 24/EOT での BCVA のベースラインからの変化量
- Week 16/EOT 及び Week 24/EOT での OCT により評価された黄斑厚のベースラインからの変化量

主要投与期間における付加的な有効性変数：

- Week 4～Week 16 のコルチコステロイドの漸減
- ベースラインで経口コルチコステロイドが投与されていた被験者について，ベースラインからの経口コルチコステロイドの投与量の変化量
- ベースラインから Week 24/EOT までの局所性コルチコステロイドの投与量
- Week 16 及び Week 24 に FA により測定された黄斑浮腫及び漏出
- Week 16/EOT 及び Week 24/EOT に，NEI VFQ-25，EQ-5D，EQ-VAS，及び SF-36 を用いて評価された QOL
- レスキュー治療までの時間及び用いられたレスキュー治療
- Week 16 及び Week 24 でのグレード化された前房細胞のベースラインからの変化量

任意の継続投与期間における有効性変数：

- 指定された試験対象の眼について，Week 36 及び Week 48 でのグレード化された VH のベースラインからの変化量
- Week 36 及び Week 48 での BCVA のベースラインからの変化量
- Week 36 及び Week 48 での指定された試験対象の眼におけるグレード化された前房細胞のベースラインからの変化量

安全性

試験期間中，有害事象及び重篤な有害事象が評価された。その他の安全性パラメータには，BCVA，臨床検査，バイタルサイン，眼圧，及び水晶体混濁（白内障）の評価を含めた。

解析方法：

対象集団：

- SS は，無作為化され，無作為化後に治験薬が 1 回以上投与された被験者
- ITT 集団は，投与群に無作為に割付けられ，ベースライン後のデータが得られた被験者
- PPS からは，選択/除外基準に違反した被験者又は有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書から逸脱した被験者は除外された。

方法：

主要評価項目（Co-primary）は，ITT 集団における Week 16/EOT 及び Week 24/EOT でのグレード化された VH のベースラインからの平均変化量であった。投与群で有効であるとするためには，両時点ともに統計学的有意差（$p < 0.05$，両側）を必要とした。

二元配置 ANOVA は，投与及び地域（北米，欧州，及びインド）を組込んで固定効果として実施された。投与−地域の交互作用は α = 0.10 で検定し，有意でない場合に，交互作用項を含まない ANOVA モデルを用いて投与群間の比較を行った。

ボクロスポリンの各投与群とプラセボ群との対比較では，多重性が閉手順の使用をとおして全般的に α = 0.05 で維持された。最初に，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群がプラセボ群と α = 0.05（両側）で比較された。p 値が 0.05 より小さい場合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群がプラセボ群と α = 0.05（両側）で比較された。ボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群とプラセボ群を比較した p 値が報告されたが，多重性の調整は行わなかった。

治験依頼者：

Lux Biosciences Inc.

治験実施医療機関：

米国，ドイツ，英国，及びインドなど 43 施設

治験期間：

2007 年 2 月 15 日～2009 年 5 月 13 日

2.7.6.4.7.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

ボクロスポリン群又はプラセボ群のいずれかに合計 218 例の被験者が無作為化された。これらのうちの 1 例を除く，217 例に治験薬が投与され，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 64 例，0.4 mg/kg BID 群 64 例，0.6 mg/kg BID 群 61 例，及びプラセボ群 28 例であった（ITT 集団及び SS）。主要投与期間を 92 例（42.2%）が完了した。PPS は 193 例であった（資料番号 5.3.5.4-03，10.1.1，Table 10，及び Table 14 参照）。

任意の継続投与期間における被験者数は 56 例（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 19 例，0.4 mg/kg BID 群 15 例，0.6 mg/kg BID 群 15 例，及びプラセボ群 7 例）であった。これらのうち，32 例が継続投与期間を完了した（資料番号 5.3.5.4-03，Table 12 参照）。

(2)　有効性

主要投与期間における主要評価項目（Co-primary）

表 2.7.6.4.7-1 に示したように，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群は，Week 16 及び Week 24 で，プラセボ群に対して統計学的に有意な優越性（$p < 0.05$，両側）を示し，治験実施計画書で規定された有効性の主要評価項目の基準を満たした。ボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群も，両時点で統計学的に有意な優越性を達成したが，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群では，どちらの時点でもプラセボ群との有意な差はなかった。

表 2.7.6.4.7-1　　試験対象の眼についてグレード化された VH のベースラインからの変化量–LOCF によるデータ補完（主要投与期間：ITT 集団）

Time-point Parameter	Placebo (N=28)	Voclosporin 0.2 mg/kg (N=64)	Voclosporin 0.4 mg/kg (N=64)	Voclosporin 0.6 mg/kg (N=61)
Baseline				
LS Mean	2.1	2.1	2.2	2.1
SE	0.09	0.06	0.06	0.06
Change from Baseline at Week 16/End of Treatment				
LS mean	-0.5	-0.9	-1.2	-1.1
SE	0.20	0.13	0.13	0.13
LS Mean Difference to Placebo		-0.40	-0.62	-0.54
95% Confidence Interval		-0.86, 0.06	-1.08, -0.16	-1.00, -0.07
p-value[a]		0.090	0.008	0.023
Change from Baseline at Week 24/End of Treatment				
LS mean	-0.6	-0.8	-1.1	-1.1
SE	0.20	0.13	0.13	0.14
LS Mean Difference to Placebo		-0.27	-0.52	-0.51
95% Confidence Interval		-0.73, 0.20	-0.99, -0.06	-0.97, -0.04
p-value[a]		0.256	0.027	0.034

LS Mean = Least Square Mean, SE = Standard error.

[a]: p-value from pairwise comparisons between each of the Voclosporin groups and the placebo group

＜資料番号 5.3.5.4-03：2. Synopsis＞

主要投与期間における副次的評価項目（BCVA 及び黄斑厚）

プラセボ群と比較して，BCVA 及び黄斑厚では，ボクロスポリンのいずれの投与群でも統計学的に有意な変化は認められなかった。しかしながら，対象集団の部分集団［網膜肥厚の 250 µm 以下から 250 µm 超への増加（悪化）と網膜肥厚が 250 µm 超から 250 µm 以下への減少（改善）］で，明らかな傾向が認められたことから，ボクロスポリン投与のベネフィットが示唆された（資料番号 5.3.5.4-03，Table 28，Table 30，及び Table 31 参照）。

主要投与期間における付加的な有効性変数

Week 16/EOT 及び Week 24/EOT に，ボクロスポリンの各投与群とプラセボ群の間で，QOL の評価（NEI VFQ-25，EQ-5D，EQ-VAS，及び SF-36）のいずれでも統計学的に有意な差を認めず，黄斑漏出では統計学的に有意な減少も増加も認めなかった（資料番号 5.3.5.4-03，11.4.3.4 及び 11.4.3.3 参照）。

任意の継続投与期間における有効性変数

24 週間の継続投与期間で，すべてのボクロスポリン群及びプラセボ群は，Week 36 及び Week 48 で，グレード化された VH スコアのベースラインからの減少を認めた。Week 36 及び Week 48 で，ボクロスポリン群及びプラセボ群のほとんどで，グレード化された前房細胞のベースラ

インからの減少を認めた。Week 36 及び Week 48 で，BCVA は，すべてのボクロスポリン群及びプラセボ群で改善し，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群及び 0.6 mg/kg BID 群では，Week 48 で顕著な改善を認めた（資料番号 5.3.5.4-03，Table 53，Table 54，及び Table 55 参照）。

(3) 安全性

有害事象の発現割合は，ボクロスポリン群では 79.7%～85.2%の範囲であり，プラセボ群では 75.0%であった。有害事象のほとんどの重症度は，軽度又は中等度であった。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，「眼障害」であり，その発現割合は 37.7%～57.1%の範囲であった。多くの眼障害が，ボクロスポリン群よりもプラセボ群で高い割合で認められた（資料番号 5.3.5.4-03，Table 57，Table 58，及び Table 14.3.1.2 参照）。

最もよく認められた眼以外の有害事象（ボクロスポリン群のいずれかの群で発現割合が 5%以上で，その割合がプラセボ群よりも高い）は，糸球体濾過率減少，下痢，頭痛，鼻咽頭炎，発熱，疲労，及び高血圧であった。糸球体濾過率減少，頭痛，及び疲労は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン 0.6 mg/kg 群でより多く認められた（資料番号 5.3.5.4-03，Table 59 参照）。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 及びボクロスポリン 0.6 mg/kg BID では，腎機能低下を示す腎機能パラメータの変化の発現割合の増加が認められた（資料番号 5.3.5.4-03，Table 111 及び 12.2.5.3 参照）。ボクロスポリン 0.2 mg/kg 及び 0.4 mg/kg の用量は，眼の炎症治療のために全身性の免疫抑制を必要とする患者での使用に適切であると考えられる安全性プロファイルを有していた。ボクロスポリン 0.6 mg/kg の用量は，腎機能低下の発現割合が高いことと関連しており，この患者集団での使用を適切であるとするには問題がある可能性がある（資料番号 5.3.5.4-03，12.3 参照）。

高血圧の発現割合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンのすべての投与群でより高かった。無作為化されたときに高血圧と診断されていない又は既往歴のない被験者で新たに生じた高血圧の発現割合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンのすべての投与群でより高く，ボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群で最も高かった（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 24.1%，0.4 mg/kg BID 群 26.2%，0.6 mg/kg BID 群 29.7%，及びプラセボ群 5.0%）。高血圧は，多くの被験者で，投与して最初の 2 ヵ月以内に発現した（資料番号 5.3.5.4-03，Table 71 参照）。

被験者の 34%（74 例）がベースライン時に血圧が制御されない状態で本試験に参加した。この部分集団で高血圧が悪化した割合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 69.0%，0.4 mg/kg BID 群 68.4%，0.6 mg/kg BID 群 77.8%，及びプラセボ群 50.0%であった。高血圧の悪化の多くは，ボクロスポリン曝露の 2 ヵ月以内に発現し，少数が 4 ヵ月以降に認められ，6 ヵ月より後には認められなかった。治験薬は 2 例で投与中止された。このように，高血圧が多く認められたが，ほとんどの被験者で試験は続けられた。高血圧が消失した割合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 70.0%，0.4 mg/kg BID 群 69.2%，0.6 mg/kg BID 群 85.7%，及びプラセボ群 50.0%であった（資料番号 5.3.5.4-03，Table 73，12.1.4.2.2，及び 13 参照）。

腎機能パラメータの評価から，ボクロスポリンの腎機能に対する用量依存的な影響が明らかになった。治験実施計画書での腎臓イベントの定義は，MDRD 式を用いた eGFR のベースラインからの 30%以上の減少（連続する 2 時点）とした。腎臓イベントの発現割合は，プラセボ群

とボクロスポリンの低用量群の間で類似し（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 6.3%及びプラセボ群 7.1%），ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 9.4%でより高く，0.6 mg/kg BID 群 23.0%で最も高く，用量依存的な増加を示唆した（資料番号 5.3.5.4-03，Table 63 参照）。ベースライン後にクレアチニンが 50%以上増加した被験者の多くは，インドの被験者であった。インドでは，腎機能を監視するために MDRD 式による eGFR を用いることには保守的であり，血清クレアチニンのわずかな変化の影響を過大評価する傾向があり，それは腎機能低下に対する注意喚起としてより高い割合で現れている。特に，ベースライン後のクレアチニンの増加が 50%以上であった 35 例のうち 29 例がインド，4 例が北米，2 例がヨーロッパの被験者であった（資料番号 5.3.5.4-03，Table 68 及び 12.1.4.1.1 参照）。重要なことに，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群，0.4 mg/kg BID 群，0.6 mg/kg BID 群，及びプラセボ群のすべての被験者は，治験薬投与中止後に回復した（資料番号 5.3.5.4-03，12.1.4.1.6 参照）。

糸球体濾過率減少及び高血圧のほとんどは，治験薬との関連性ありと判定された。本試験でよく認められた有害事象の多くは，CNI に典型的なものであった。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群については，次のよく知られているクラス関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群よりも高くなかった：高血糖，高脂血症，頭痛，振戦，下痢，悪心，及び鼻咽頭炎（資料番号 5.3.5.4-03，12.3 及び 13 参照）。

重篤な有害事象は，11 例の被験者で合計 23 件発現した。重篤な有害事象の発現割合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 3.1%，0.4 mg/kg BID 群 7.8%，0.6 mg/kg BID 群 4.9%，及びプラセボ群 3.6%であった。ほとんどの重篤な有害事象（16/23 件）は，治験薬との関連性ありと判定され，重篤な有害事象が発現した 11 例のうち 7 例では，重篤な有害事象のために試験が中止された。本試験では，死亡例は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-03，Table 57，12.1.3.1.1，12.1.3.1.2，及び Listing 14.3.2.2 参照）。

(4) 結論

ボクロスポリン 0.4 mg/kg は，本試験の主要評価項目（Co-primary，Week 16/EOT 及び Week 24/EOT での VH のベースラインからの変化量）に関して有効性を示した。ボクロスポリン 0.2 mg/kg は治療量以下であり，一方，ボクロスポリン 0.6 mg/kg は 0.4 mg/kg と有効性は同程度であったが，実質的に有害事象の負担が大きかった。

本試験の結果に基づくと，検討された投与量のうち，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID が最良のリスク・ベネフィットプロファイルを有すると考えられた。

2.7.6.4.8　沈静期非感染性ぶどう膜炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LX211-02 試験，添付資料番号 5.3.5.4-04）【参考資料】

2.7.6.4.8.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- 主要投与期間の主目的は，26 週間の投与期間中の炎症性増悪の発現割合に関して，ボクロスポリンの 3 用量をプラセボ同時対照と比較し，さらにボクロスポリンの安全性及び忍容性を評価する。炎症性増悪の定義を以下に示した：
  - VH のベースラインからの 2 グレード以上の増加
  - AC 細胞のベースラインからの 2 グレード以上の増加
  - 視力のベースラインからの 0.3 log MAR 以上の減少

副次目的：

- 経口及び局所性コルチコステロイドの使用量，BCVA，及び QOL スケール（NEI VFQ-25，EQ-5D，EQ-VAS，及び SF-36）の変化量を評価する。
- 継続投与期間（24 週間）の目的は，ボクロスポリンの長期投与時の安全性，忍容性，及び有効性の持続を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，並行群間比較による第Ⅱ/Ⅲ相試験

スクリーニング後，被験者は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群，0.4 mg/kg BID 群，0.6 mg/kg BID 群，及びプラセボ群に 2:2:2:1 の比率で実施医療機関ごとに無作為に割付けられた。

対象：

臨床的に安定し，免疫抑制療法及びコルチコステロイド療法の中断中及び漸減中の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）

主な選択基準：

被験者は沈静期非感染性ぶどう膜炎（中間部，前部・中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎）の一次診断がなされていた。

- 登録前の 3 ヵ月以上，ぶどう膜炎を有し，眼内炎症性疾患を制御する期間中，治療を有した患者
- 登録時に下記の治療が 1 つ以上最低限行われた患者
  - 全身性プレドニゾン平均 10 mg/日以上又はその相当量
  - 過去 8 ヵ月以内（ただし，無作為化の 6 週間以内を除く）に，炎症性疾患を制御するために眼周囲又は硝子体内にコルチコステロイドを 2 回以上投与
  - 以下の免疫抑制薬を 1 剤以上投与，ただし，2 剤以下
    - シクロスポリン
    - タクロリムス

- アザチオプリン
- MMF
- ミコフェノール酸
- メトトレキサート

注：患者が前部炎症の制御のために局所コルチコステロイドによる治療も行われていた場合，本試験の登録から除外されなかった。

- 登録時の治療により，両眼が臨床的に沈静化していると考えられたぶどう膜炎の患者。臨床的沈静化とは，登録時に処方されたぶどう膜炎の治療薬が，登録前の 6 週間，増量もなく追加もなく，眼内炎症の悪化の症状も徴候もなかった状態である。
- 最も悪い方の眼の BCVA が 20/400 以上（ETDRS，log MAR < 1.34）の患者
- 治験責任医師等が免疫調節剤による治療を必要と判断した患者
- 試験期間中に待機的眼科手術（白内障摘出など）の予定のなかった患者
- 年齢は 13 歳（フランス，英国，及びドイツでは 18 歳）以上で，体重は 38 kg 以上 110 kg 以下であり，試験対象とした眼で 30 cm の距離で，最低限，指を数えることができた患者

主な除外基準：

- 感染性ぶどう膜炎の患者
- 臨床的に中枢神経系又は眼部のリンパ腫が疑われた又は確認された患者
- 一次診断が前部ぶどう膜炎の患者
- 活動性で制御されていない非感染性ぶどう膜炎の診断がされた患者
- 治療中の眼圧が 21 mmHg を超えることが示され，制御されていなかった緑内障の患者
- 慢性低眼圧症（6 mmHg 未満）の患者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 10 mg カプセル

対照薬

プラセボカプセル

用量及び投与方法：

- ボクロスポリン 0.2 mg/kg，0.4 mg/kg，又は 0.6 mg/kg を BID 経口投与
- プラセボを BID 経口投与

投与期間：

主要投与期間が 26 週間，任意に延長した継続投与期間が 24 週間

主要投与期間（26 週間）を完了した被験者は，任意で，割付けられた治験薬をさらに 24 週間継続投与した（継続投与期間）。被験者の投与期間は，最大 50 週間であった。

目標被験者数：

約 220 例

目標被験者数の設定根拠：

暫定的な被験者数は，プラセボ群とボクロスポリン群での炎症再発の発現割合の差を検出するために 90%の検出力が得られるように選択した（α = 0.05，両側検定，Hochberg-Bonferroni 補正による多重比較）。プラセボ群の真の再発の発現割合が 60%，ボクロスポリン群の再発の相対リスクを 1/3 と仮定すると，約 220 例の被験者が必要であった。最終的な被験者数は，中間解析により決定することとしていたが，DMC は，被験者数再設定のための責務を有していたもののスケジュール及び配送問題により，被験者数を再設定するための中間解析を実施しないことを決定した。

評価項目：

有効性

主要評価項目：

以下の変数の 1 つ以上で，いずれかの眼で臨床的に重要な悪化と定義された炎症性増悪を発現した被験者の割合：

- VH：ベースラインからの 2 グレード以上の増加
- AC 細胞：ベースラインからの 2 グレード以上の増加
- 視力：BCVA のベースラインからの+0.3 log MAR 以上の変化

主要投与期間における副次的評価項目：

- ベースラインで経口コルチコステロイドが投与された被験者における Week 26/EOT での経口コルチコステロイドの使用量のベースラインからの変化量
- Week 26/レスキュー時点での BCVA のベースラインからの変化量

主要投与期間における付加的な有効性変数：

- Week 18/EOT 及び Week 26/EOT に，NEI VFQ-25，EQ-5D，EQ-VAS，及び SF-36 を用いて評価された QOL

任意に延長した継続投与期間における有効性変数：

- Week 38 及び Week 50 に炎症性増悪を発現した被験者の割合
- Week 38 及び Week 50 での BCVA のベースラインからの変化量

安全性

試験期間中，治験薬投与開始後に発現した有害事象及び重篤な有害事象が評価された。その他の安全性パラメータには，BCVA，臨床検査，バイタルサイン，眼圧及び水晶体混濁（白内障）の評価を含めた。

解析方法：

解析集団：

- SS は，無作為化され，無作為化後に治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団
- ITT 集団は，投与群に割付けられ，ベースライン後のデータが得られた被験者の集団
- PPS は，選択基準に違反した/除外基準に抵触した被験者又は有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書から逸脱した被験者を除外した集団
- 全投与集団は，継続投与期間に治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団

方法：

主要評価項目は，無作為化後の 26 週間にいずれかの眼で生じた炎症性増悪であった。

地域（北米，ヨーロッパ，及びインド）で層別した CMH 検定を用いた。ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群及び 0.4 mg/kg BID 群のそれぞれとプラセボ群との対比較は，全般的に $\alpha = 0.05$ を維持するために閉手順を用いて行われた。Mantel-Haenszel OR（ボクロスポリン：プラセボ）及び OR の 95%信頼区間を示した。地域間の結果の均質性について，Breslow-Day 検定を行い，$\alpha = 0.10$ で有意であれば，地域の影響を検討することとした。

また，Kaplan-Meier 解析が行われ，試験の評価項目に到達する前に試験を中止した被験者は，試験中止時に打ち切られた。

治験依頼者：

Lux Biosciences Inc.

治験実施医療機関：

北米，ヨーロッパ，及びインドなど 46 施設

治験期間：

2007 年 5 月 2 日～2009 年 5 月 18 日

2.7.6.4.8.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

ボクロスポリン群又はプラセボ群のいずれかに合計 232 例の被験者が無作為化された。これらのうち，治験薬は，2 例には投与されず，230 例に投与され，SS は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 68 例，0.4 mg/kg BID 群 66 例，0.6 mg/kg BID 群 65 例，及びプラセボ群 31 例であった。ITT 集団は，無作為化された 232 例（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 69 例，0.4 mg/kg BID 群 66 例，0.6 mg/kg BID 群 66 例，及びプラセボ群 31 例）の被験者から構成された。PPS は，194 例（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 59 例，0.4 mg/kg BID 群 51 例，0.6 mg/kg BID 群 56 例，及びプラセボ群 28 例）であった（資料番号 5.3.5.4-04，Table 10 及び Table 14 参照）。

無作為化された 232 例のうち 108 例（46.6%）が主要投与期間を完了し，124 例が主要投与期間を早期に中止した（資料番号 5.3.5.4-04，10.1.1 参照）。

継続投与期間に任意に参加した被験者は 69 例（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 21 例，0.4 mg/kg BID 群 21 例，0.6 mg/kg BID 群 17 例，及びプラセボ群 10 例）であった。これらのうち，38 例（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 15 例，0.4 mg/kg BID 群 14 例，0.6 mg/kg BID 群 8 例，及びプラセボ群 1 例）が継続投与期間を完了した（資料番号 5.3.5.4-04，Table 12 参照）。

(2)　有効性

主要評価項目－炎症性増悪

表 2.7.6.4.8-1 に示したように，4 つの投与群のそれぞれ約 50%の被験者で，26 週間の主要投与期間中に炎症性増悪及び/又は早期中止が報告され，この点ではボクロスポリンの 3 群はプラセボ群と有意な差はなかった。

炎症性増悪とは関係のない理由（すなわち，有害事象，連続した 2 時点での eGFR のベースラインからの 30%の減少，及びその他の理由）による試験中止の割合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群で 16%，0.4 mg/kg BID 群で 27%，0.6 mg/kg BID 群で 33%，及びプラセボ群で 13%であった（p = 0.006，Cochran-Armitage の傾向検定）。これらの予想外に高い割合は，インドでの腎機能障害の報告に関する問題もあり，この解析で得られた推定値の解釈可能性に影響を及ぼしたことは明らかである。

表 2.7.6.4.8-2 に示したように，炎症性増悪と判定された事象のみを考慮した場合，CMH 解析の結果，プラセボ群に対する OR はボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群で 0.96，0.4 mg/kg BID 群で 0.39 であり，後者は 1 より有意に低かった（p = 0.047）。SAP では，プラセボ群に対するボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群との推論的比較は規定されていないが，p 値 0.03 は相対リスクの推定値 0.35 と関連していた。

SAP で規定された Kaplan-Meier 解析は，炎症性増悪とは無関係な有害事象により，被験者が投与量に関連して試験を中止した可能性に対処した。評価項目を認める前に中止した又は追跡不能となった被験者からのデータは，その時点で打ち切られた。この解析は，投与群間のリスク時間の違いを調整した炎症性増悪の発現割合の推定値を提供するため，概念的に適切である。したがって，治験依頼者は，Kaplan-Meier 法が本試験で認められた炎症性増悪の発現割合の推定に最も適切であると考えている。

表 2.7.6.4.8-3 に示したように，26 週間以内に炎症性増悪の再発を認めた被験者の割合の Kaplan-Meier の推定値は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群で 0.40，0.4 mg/kg BID 群で 0.22，0.6 mg/kg BID 群で 0.24 及びプラセボ群で 0.44 であった。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群の炎症性増悪の発現割合はプラセボ群より 50%低く，統計学的に有意な差であった（p < 0.05）。

SAP では，ボクロスポリン群とプラセボ群の対比較に log rank 検定を用いることが規定されていた。増悪の発現割合の標準誤差の推定には Greenwood の公式が用いられ，点推定値の対比較には近似正規検定も実施された。両方の方法で非常に類似した p 値が得られ，その結果を表 2.7.6.4.8-3 に示した。

表 2.7.6.4.8-1　　炎症性増悪又は早期中止が報告された被験者の割合の解析（主要投与期間：ITT 集団）

	Placebo (N=31)	Voclosporin 0.2 mg/kg (N=69)	Voclosporin 0.4 mg/kg (N=66)	Voclosporin 0.6 mg/kg (N=66)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Experiencing an Inflammatory Exacerbation or Early Discontinuation	16 (51.6%)	37 (53.6%)	31 (47.0%)	34 (51.5%)
CMH Statistics:				
Odds Ratio[a]		1.084	0.830	0.996
95% Confidence Interval		0.464, 2.532	0.353, 1.951	0.424, 2.340
p-value for Breslow-Day	0.6643			
p-value vs. Placebo[b]		0.853	0.671	0.993
Nature of first event[b]				
≥2 Grade Increase in Vitreous Haze	1 (3.2%)	4 (5.8%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)
≥2 Grade Increase in Anterior Chamber Cells	6 (19.4%)	10 (14.5%)	6 (9.1%)	5 (7.6%)
≥0.3 Increase in logMAR	2 (6.5%)	9 (13.0%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)
Investigator Initiated Rescue Treatment[c]	5 (16.1%)	8 (11.6%)	5 (7.6%)	6 (9.1%)
Discontinuation: Confirmed 30% Decrease in eGFR	0	2 (2.9%)	3 (4.5%)	4 (6.1%)
Discontinuation due to Adverse Event	2 (6.5%)	5 (7.2%)	9 (13.6%)	13 (19.7%)
Discontinuation due to Other Reason	2 (6.5%)	4 (5.8%)	6 (9.1%)	5 (7.6%)

CMH = Cochran Mantel Haenszel, eGRF = Estimated glomerular filtration rate, logMAR = logarithmic minimum angle of resolution.

[a] The odds ratio is Voclosporin:Placebo i.e. odds ratio values < 1 indicate that Voclosporin is superior to Placebo

[b] Subjects may be counted in more than one exacerbation criterion category

[c] Subject did not meet rescue criteria, but investigator initiated rescue medication

Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group.

＜資料番号 5.3.5.4-04：2. Synopsis＞

表 2.7.6.4.8-2　　炎症性増悪が報告された被験者の割合の解析（主要投与期間：ITT 集団）

	Placebo (N=31)	Voclosporin 0.2 mg/kg (N=69)	Voclosporin 0.4 mg/kg (N=66)	Voclosporin 0.6 mg/kg (N=66)
Subjects Experiencing an Inflammatory Exacerbation	12 (38.7%)	26 (37.7%)	13 (19.7%)	12 (18.2%)
CMH Statistics:				
Odds Ratio[a]		0.957	0.388	0.352
95% Confidence Interval		0.401, 2.288	0.151, 0.998	0.135, 0.915
p-value for Breslow-Day	0.167			
p-value vs. Placebo		0.922	0.047	0.030

CMH = Cochran Mantel Haenszel.

[a] The odds ratio is Voclosporin:Placebo i.e. odds ratio values < 1 indicate that Voclosporin is superior to Placebo

Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group.

＜資料番号 5.3.5.4-04：2. Synopsis＞

表 2.7.6.4.8-3　　6 ヵ月間のぶどう膜炎悪化の発現割合の Kaplan-Meier 推定（主要投与期間：ITT 集団）

	Placebo (N=31)	Voclosporin 0.2 mg/kg (N=69)	Voclosporin 0.4 mg/kg (N=66)	Voclosporin 0.6 mg/kg (N=66)
Exacerbation Rate	0.44	0.40	0.22	0.24
Standard Error[a]	0.10	0.06	0.06	0.06
p-value[b] vs. placebo	–	0.735	0.044	0.078

[a] Greenwood formula

[b] Normal approximation

Note: the corresponding p-values for the Log Rank test are 0.973, 0.045 and 0.050 respectively

＜資料番号 5.3.5.4-04：2. Synopsis＞

主要投与期間における副次的評価項目（経口コルチコステロイドの使用量及び BCVA）

副次評価項目である経口コルチコステロイドの使用量及び BCVA については，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンのいずれの投与群でも統計学的に有意な変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-04，11.4.2 参照）。

主要投与期間における付加的な有効性変数

QOL の評価（NEI VFQ-25，EQ-VAS，及び SF-36）のいずれにおいても，統計学的に有意な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-04，11.4.3 参照）。

任意に延長した継続投与期間の有効性変数

主要投与期間の炎症性増悪の発現割合の推定に用いた Kaplan-Meier 法は，主要投与期間及び延長した継続投与期間のデータセットに適用した。その結果，プラセボ群と比較して，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群では炎症性増悪の発現割合が約 50%減少し，ボクロスポリンの投与効果は 50 週間持続したことが示唆された（資料番号 5.3.5.4-04，Table 42 及び Figure 3 参照）。BCVA は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群及び 0.4 mg/kg BID 群で，ベースラインと比較して，Week 38 及び Week 50 で改善した（資料番号 5.3.5.4-04，Table 43 参照）。

(3)　安全性

有害事象の発現割合は，ボクロスポリン群で 84.6%～92.6%の範囲であり，プラセボ群で 87.1%であった。ほとんどの有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった。発現割合が最も高かった有害事象の SOC は，「眼障害」であった。しかしながら，プラセボ群での発現割合がボクロスポリン群と同等かそれ以上であったため，治験薬よりも疾患に関連している可能性が高かった。「眼障害」の SOC の発現割合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 47.1%，0.4 mg/kg BID 群 42.4%，0.6 mg/kg BID 群 40.0%，及びプラセボ群 51.6%であった（資料番号 5.3.5.4-04，Table 46 参照）。眼圧，白内障の形成/進行，及び視力の定量的評価も，有害な薬物作用を示唆するものではなかった（資料番号 5.3.5.4-04，12.1.4.4 参照）。

最もよく認められた眼以外の有害事象（ボクロスポリン群のいずれかの群で発現割合が 5%以上で，その割合がプラセボ群よりも高い）は，糸球体濾過率減少，下痢，悪心，頭痛，鼻咽頭炎，発熱，疲労，高血圧などであった（資料番号 5.3.5.4-04，Table 47 参照）。よく知られた CNI クラス関連の有害事象である高血糖，悪心，発熱，及び上気道感染は，ボクロスポリン

0.4 mg/kg BID 群ではプラセボ群よりも発現割合は高くなかった（資料番号 5.3.5.4-04，12.1.4.5 参照）。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群及び 0.6 mg/kg BID 群では，腎機能低下を示す腎機能パラメータの変化の発現割合の増加が認められた（資料番号 5.3.5.4-04，Table 51 参照）。ボクロスポリン 0.2 mg/kg 及び 0.4 mg/kg の用量は，眼の炎症治療のために全身性の免疫抑制を必要とする患者での使用に適切であると考えられる安全性プロファイルを有する。ボクロスポリン 0.6 mg/kg の用量では，腎機能低下の発現割合が高く，この集団での使用を適切とするには問題のある可能性がある。

高血圧の発現割合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンのすべての投与群で高かった。無作為化時に高血圧の所見のない又は高血圧の既往歴のない被験者で新たに生じた高血圧の発現割合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンのすべての投与群で高かった（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 21.6%，0.4 mg/kg BID 群 28.6%，0.6 mg/kg BID 群 26.2%，及びプラセボ群 5.0%）。新たに生じた高血圧は，多くの被験者で，投与を開始して最初の 2 ヵ月以内に発現した（資料番号 5.3.5.4-04，Table 59 参照）。注目すべきことに，被験者の 33.9%（78 例）がベースライン時に血圧が制御されない状態で本試験に参加した。この部分集団で高血圧が悪化した割合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 75.0%，0.4 mg/kg BID 群 81.8%，0.6 mg/kg BID 群 65.0%，及びプラセボ群 50.0%であった。高血圧の悪化の多くは，ボクロスポリン曝露の 2 ヵ月以内に発現し，少数が 4 ヵ月以降に認められ，6 ヵ月より後には認められなかった。高血圧が悪化した 1 例で治験薬の投与が中止された。このように，高血圧が多く認められたが，多くの被験者で試験は続けられた（資料番号 5.3.5.4-04，Table 61 参照）。

腎機能パラメータの評価は，ボクロスポリンの用量依存的な影響を明らかにした。治験実施計画書での腎臓イベントの定義は，MDRD 式を用いた eGFR のベースラインからの 30%以上の減少（連続する 2 時点）とした。インドで，腎機能をモニターするために MDRD 式による eGFR を用いることは保守的であり，血清クレアチニンのわずかな変化の影響を過大評価する傾向があり，それは腎機能低下に対する注意喚起としてより高い割合で現れている。腎臓イベントの発現割合は，プラセボ群及びボクロスポリンの低用量群の間で類似し（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 2.9%及びプラセボ群 3.2%），ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群でより高く（7.6%），0.6 mg/kg BID 群で最も高く（12.3%），用量依存的な増加を示唆した（資料番号 5.3.5.4-04，Table 51 参照）。ベースライン後にクレアチニンが 50%以上増加した被験者の多くは，インドの被験者であった。特に，ベースライン後にクレアチニンが 50%以上増加した 35 例のうち 30 例がインド，2 例が北米，3 例がヨーロッパの被験者であった（資料番号 5.3.5.4-04，Table 56 参照）。ベースライン後にクレアチニンが 50%以上増加したインドの被験者 30 例のうち 12 例は，ベースライン時のクレアチニンが 0.7 mg/dL 未満であった。重要なことに，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群，0.4 mg/kg BID 群，及びプラセボ群のすべての被験者は回復し，ボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群の 1 例は回復しなかった（資料番号 5.3.5.4-04，Table 51 参照）。

糸球体濾過率減少及び高血圧の多くは，治験薬と関連ありと判定された（資料番号 5.3.5.4-04，12.1.2.2 及び 12.1.2.3 参照）。本試験でよく認められた有害事象の多くは，CNI に典型的なものであった。

重篤な有害事象は，16 例の被験者で合計 22 件発現した。重篤な有害事象の発現割合は，ボ

クロスポリン群で 3.0%～10.3%及びプラセボ群 3.2%であった。本試験では，死亡例は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-04，Table 45 参照）。

(4) 結論

Kaplan-Meier 法により，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群は，Week 26 で評価項目を達成し（プラセボに対する p 値は 0.044），炎症性増悪が再発した割合は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群でプラセボ群より 50%低かった。

これらの結果及び検討された用量を考慮すると，ボクロスポリン 0.4 mg/kg の 1 日 2 回投与は，最良のリスク・ベネフィットプロファイルを有すると考えられた。ボクロスポリン 0.2 mg/kg は治療量以下であり，一方，ボクロスポリン 0.6 mg/kg は 0.4 mg/kg と有効性は同程度であったが，実質的に有害事象の負担が大きかった。

2.7.6.4.9　活動性非感染性ぶどう膜炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LX211-03 試験，添付資料番号 5.3.5.4-05）【参考資料】

2.7.6.4.9.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- 主要投与期間の主目的は，グレード化された AC 細胞のベースラインからの平均変化量により評価された有効性に関して，ボクロスポリンの 3 用量をプラセボ同時対照と比較し，さらにボクロスポリンの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- BCVA，黄斑厚，経口及び局所性コルチコステロイドの使用，グレード化された AC 炎症，グレード化された VH，及び QOL スケール（NEI VFQ-25，EQ-5D，EQ-VAS，及び SF-36）の変化量を評価する。
- 継続投与期間（24 週間）の目的は，ボクロスポリンの長期投与時の安全性，忍容性，及び有効性の持続を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，プロスペクティブ，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，並行群間比較による第 II/III 相試験

スクリーニング後，被験者は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群，0.4 mg/kg BID 群，0.6 mg/kg BID 群，及びプラセボ群に 2:2:2:1 の比率で実施医療機関ごとに無作為に割付けられた。

対象：

活動性非感染性ぶどう膜炎患者（前部，前部・中間部，又は汎ぶどう膜炎）

主な選択基準：

被験者は，活動性非感染性ぶどう膜炎（前部，前部・中間部，又は汎ぶどう膜炎）の一次診断がなされていた。主な選択基準は以下のとおりであった。

- 無作為化の 2 週間以上前に，少なくとも一方の眼で AC 細胞がグレード 2+以上と診断され制御されていないぶどう膜炎の患者
- 次のいずれかに合致したぶどう膜炎治療が現在行われていた患者：
  - 無作為化の前 2 週間以上，プレドニゾン 10 mg/日以上（又は相当量）の用量による単独療法が行われていた患者
  - 過去 8 ヵ月以内（ただし，無作為化前 2 週間以内を除く）に疾患を制御するためにコルチコステロイドを 2 回以上（硝子体内又は眼周囲に）注射された患者（全身性コルチコステロイド治療を受けていてもよい）
  - 無作為化の 2 週間以上前に，アザチオプリン，MMF，ミコフェノール酸，又はメトトレキサートによる単独治療が行われていた患者
  - 無作為化の 2 週間以上前に，プレドニゾンに加えて，シクロスポリン，タクロリム

ス，アザチオプリン，MMF，ミコフェノール酸，メトトレキサートの中から免疫調節剤 1 剤が投与されていた患者

- コルチコステロイド療法（全身性又は局所性）が医学的に不適当であった又はコルチコステロイド療法を拒否した患者

- 治験責任医師等が免疫調節剤による治療を必要と判断した患者
- 試験期間中に待機的眼科手術（白内障摘出など）の予定のなかった患者
- 年齢は 13 歳（フランス，英国，及びドイツでは 18 歳）以上で，体重は 38 kg 以上 110 kg 以下であり，試験対象とした眼で 30 cm の距離で，最低限，指を数えることができた患者

主な除外基準：

- 感染性ぶどう膜炎の患者
- 臨床的に中枢神経系又は眼部のリンパ腫が疑われた又は確認された患者
- 治療中の眼圧が 21 mmHg を超えることが示され，制御されていなかった緑内障の患者
- 慢性低眼圧症（眼圧が 6 mmHg 未満）の患者
- 埋込み型コルチコステロイド溶出装置（例：Retisert™，Posurdex®，Medidur™，I-vation™ TA 硝子体内埋込み装置）を使用していた患者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 10 mg カプセル

対照薬

プラセボカプセル

用量及び投与方法：

- ボクロスポリン 0.2 mg/kg，0.4 mg/kg，又は 0.6 mg/kg を BID 経口投与
- プラセボを BID 経口投与

投与期間：

主要投与期間が 24 週間，任意に延長した継続投与期間が 24 週間

主要投与期間（24 週間）を完了した被験者は，任意で，割付けられた治験薬をさらに 24 週間継続投与した（継続投与期間）。被験者の投与期間は，最大 48 週間であった。

目標被験者数：

100 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数は，プラセボ群とボクロスポリン群の間のグレード化された AC 細胞の真の平均の差 1 を検出するために 90%の検出力が得られるように選択した（$\alpha = 0.05$，両側，多重比較のために補正）。SD を 0.75 と仮定すると被験者数の合計は 100 例であった。

評価項目：

有効性

主要評価項目（Co-primary）：

- 指定された試験対象の眼について，Week 16/レスキュー時でのグレード化された AC 細胞のベースラインからの変化量
- 指定された試験対象の眼について，Week 24/レスキュー時でのグレード化された AC 細胞のベースラインからの変化量

主要投与期間における副次的評価項目：

- Week 24/レスキュー時での BCVA のベースラインからの変化量
- Week 16/レスキュー時及び Week 24/レスキュー時での OCT により評価された黄斑厚のベースラインからの変化量

主要投与期間における付加的な有効性変数：

- Week 4～Week 16 のコルチコステロイドの漸減
- ベースラインで経口コルチコステロイドが投与されていた被験者について，ベースラインからの経口コルチコステロイドの投与量の変化量
- ベースラインから Week 24/EOT までの局所性コルチコステロイドの投与量
- Week 16/EOT 及び Week 24/EOT に，NEI VFQ-25，EQ-5D，EQ-VAS，及び SF-36 を用いて評価された QOL
- レスキュー治療までの時間及び用いられたレスキュー治療
- Week 16 及び Week 24 でのグレード化された AC 炎症及び VH スコアのベースラインからの変化量

任意に延長した継続投与期間における有効性変数：

- 指定された試験対象の眼について，Week 36 及び Week 48 でのグレード化された AC 細胞のベースラインからの変化量
- Week 36 及び Week 48 での BCVA のベースラインからの変化量

安全性

試験期間中，治験薬投与開始後に発現した有害事象及び重篤な有害事象が評価された。その他の安全性パラメータには，BCVA，臨床検査，バイタルサイン，眼圧，及び水晶体混濁（白内障）の評価を含めた。

解析方法：

対象集団：

- SS は，無作為化され，無作為化後に治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者の集団
- ITT 集団は，投与群に無作為に割付けられ，治験薬が投与された被験者の集団
- PPS は，選択基準に違反した/除外基準に抵触した被験者又は有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱した被験者を除外した集団
- 全投与集団は，継続投与期間に治験薬が投与された被験者の集団

方法：

主要評価項目（Co-primary）は，ITT 集団における Week 16/レスキュー時及び Week 24/レスキュー時でのベースラインからの平均変化量であった。投与群が有効であるとするためには，両時点ともに統計学的有意差（$p < 0.05$，両側）を必要とした。

二元配置 ANOVA は，投与及び地域（北米，ヨーロッパ，及びインド）を組込んで固定効果として実施された。投与−地域の交互作用は $\alpha = 0.10$ で検定し，有意でない場合に，交互作用項を含まない ANOVA モデルを用いて投与群間の比較を行った。

ボクロスポリンの各投与群とプラセボ群との対比較では，多重性については，閉手順を用いることにより試験全体で $\alpha = 0.05$ を維持した。最初に，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群とプラセボ群を $\alpha = 0.05$（両側）で比較した。その結果，p 値が 0.05 より小さかった場合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群とプラセボ群を $\alpha = 0.05$（両側）で比較した。ボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群とプラセボ群を比較した p 値については，多重性の調整は行わなかった。

治験依頼者：

Lux Biosciences Inc.

治験実施医療機関：

北米，ヨーロッパ，及びインドなど 30 施設

治験期間：

2007 年 3 月 22 日～2009 年 5 月 12 日

2.7.6.4.9.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

ボクロスポリン群又はプラセボ群のいずれかに 108 例の被験者が無作為化され，全例に治験薬が投与された。ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 35 例，0.4 mg/kg BID 群 29 例，0.6 mg/kg BID 群 30 例，及びプラセボ群 14 例であった（ITT 集団及び SS）。主要投与期間を 41 例（38.0%）が完了した。PPS は 98 例であった（資料番号 5.3.5.4-05，Table 10 及び Table 14 参照）。

任意の継続投与期間における被験者数は 24 例（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 7 例，0.4 mg/kg BID 群 7 例，0.6 mg/kg BID 群 2 例，及びプラセボ群 8 例）であった。これらのうち，13 例が継続投与期間を完了した（資料番号 5.3.5.4-05，Table 12 参照）。

(2)　有効性

主要評価項目（Co-primary）

表 2.7.6.4.9-1 に示したように，ボクロスポリンのすべての群で，グレード化された AC 細胞は良好に減少したが，Week 16 又は Week 24 で，ボクロスポリン群のいずれもプラセボ群に対して統計学的に有意な優越性を示さなかった。

表 2.7.6.4.9-2 に示したように，ベースラインでの経口コルチコステロイド使用の有無が，被験者の治療反応に重要な影響を及ぼしたと考えられる。ベースラインで経口コルチコステロイドを使用しなかった被験者では，Week 16 及び Week 24 での主要評価項目（AC 細胞のベースラ

インからの変化量）について，プラセボ群でほとんど変化がなく，ボクロスポリン群でプラセボ群に比べ顕著に改善した。一方，ベースラインで経口コルチコステロイドを使用した被験者では，すべての投与群でベースラインからの顕著な改善が認められた。

表 2.7.6.4.9-1　試験対象の眼についてグレード化された AC 細胞のベースラインからの変化量–LOCF によるデータ補完（主要投与期間：ITT 集団）

Time-point Parameter	Placebo (N=14)	Voclosporin 0.2 mg/kg (N=35)	Voclosporin 0.4 mg/kg (N=29)	Voclosporin 0.6 mg/kg (N=30)
Baseline				
LS mean	2.1	2.1	2.2	2.2
Standard Error (SE)	0.16	0.10	0.11	0.11
Change from Baseline at Week 16/time of rescue				
LS mean	-1.0	-1.2	-1.2	-0.7
SE	0.32	0.20	0.23	0.22
LS mean Difference to Placebo		-0.19	-0.20	0.31
95% Confidence Interval		-0.94, 0.57	-0.98, 0.59	-0.47, 1.09
p-value[a]		0.627	0.619	0.430
Change from Baseline at Week 24/time of rescue				
LS mean	-1.0	-1.1	-1.1	-0.6
SE	0.32	0.20	0.23	0.22
LS mean Difference to Placebo		-0.11	-0.09	0.34
95% Confidence Interval		-0.86, 0.65	-0.87, 0.69	-0.43, 1.12
p-value[a]		0.779	0.821	0.383

LS mean = Least square mean

[a] p-value from pairwise comparisons between each of the Voclosporin groups and the placebo group.

＜資料番号 5.3.5.4-05：2. Synopsis＞

表 2.7.6.4.9-2　ベースラインでの経口コルチコステロイド使用の有無による部分集団における Weeks 16 及び Week 24 でグレード化された AC 細胞のベースラインからの変化量

Time Point	Placebo (N=14)	Voclosporin 0.2 mg/kg (N=35)	Voclosporin 0.4 mg/kg (N=29)	Voclosporin 0.6 mg/kg (N=30)
Oral corticosteroids not used at baseline	n=7	n=19	n=12	n=12
Week 16	-0.1	-0.8	-1.2	-0.6
p-value vs. placebo		0.197	0.070	0.406
Week 24	-0.1	-0.7	-1.3	-0.4
p-value vs. placebo		0.318	0.053	0.689
Oral corticosteroids used at baseline	n=7	n=16	n=17	n=18
Week 16	-1.9	-1.6	-1.2	-0.7
p-value vs. placebo		0.607	0.194	0.030
Week 24	-1.8	-1.5	-0.9	-0.8
p-value vs. placebo		0.609	0.071	0.048

LOCF Imputation - Protocol-specified analysis (1-way ANOVA)
＜資料番号 5.3.5.4-05：2. Synopsis＞

主要投与期間における副次的評価項目（BCVA 及び黄斑厚）

副次的評価項目である BCVA 及び黄斑厚については，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンのいずれの投与群でも統計学的に有意な変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-05，11.4.2 参照）。

主要投与期間における付加的な有効性変数

QOL の評価（NEI VFQ-25，EQ-VAS，及び SF-36）のいずれでも統計学的に有意な差を認められなかった。AC 炎症の変化については，Week 16 及び Week 24 で，プラセボ群はボクロスポリン群に比べベースラインからの減少が大きかった。VH の変化については，ボクロスポリン群ではすべての時点（Week 2～Week 24）で一貫した減少が認められた。しかしながら，ボクロスポリン群の VH の減少は，どの時点でも，プラセボ群の減少を上回らなかった（資料番号 5.3.5.4-05，11.4.2.5，11.4.2.6，及び 11.4.2.7 参照）。

任意に延長した継続投与期間における有効性変数

延長した 24 週間の継続投与期間で，すべてのボクロスポリン群及びプラセボ群では，Week 36（範囲：−2.00～−1.75）及び Week 48（範囲：−2.08～−1.50）で，グレード化された AC 細胞のベースラインからの減少を認めた（資料番号 5.3.5.4-05，Table 39 参照）。BCVA については，Week 48 で，すべてのボクロスポリン群及びプラセボ群で視力の増加が認められ，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群で最も顕著であった（+8.7 文字）（資料番号 5.3.5.4-05，Table 40 参照）。

(3)　安全性

有害事象の発現割合は，ボクロスポリン群で 75.9%～80.0%の範囲であり，プラセボ群で 78.6%であった。ほとんどの有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，「眼障害」であった。しかしながら，プラセボ群の発現割合は，ボ

クロスポリンと同等かそれ以上であったことから，治験薬よりも疾患との関連性が高いと考えられた。この SOC の発現割合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群，0.4 mg/kg BID 群，及び 0.6 mg/kg BID 群で，それぞれ 45.7%，31.0%，及び 30.0%であり，プラセボ群で 42.9%であった。眼圧，白内障の形成/進展，及び視力の定量的評価も有害な薬物作用を示唆するものではなかった（資料番号 5.3.5.4-05，Table 42，Table 43，及び 12.1.4.4 参照）。

最もよく認められた眼以外の有害事象（ボクロスポリン群のいずれかの群での発現割合が 5%以上で，その割合がプラセボ群よりも高い）は，糸球体濾過率減少，高血圧，頭痛，発熱，下痢，悪心，上腹部痛，嘔吐，末梢性浮腫，鼻咽頭炎，関節痛などであった。糸球体濾過率減少及び高血圧の発現割合は，ボクロスポリンの投与量が増えるにつれて増加する傾向があった。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群及び 0.6 mg/kg BID 群では，腎機能低下を示す腎機能パラメータの変化の発現割合の増加が認められた（資料番号 5.3.5.4-05，Table 44 及び 12.1.4.1.2 参照）。ボクロスポリン 0.2 mg/kg 及び 0.4 mg/kg の用量は，眼の炎症治療のために全身性の免疫抑制剤を必要とする患者での使用に適切であると考えられる安全性プロファイルを有する。ボクロスポリン 0.6 mg/kg の用量では，腎機能低下の発現割合が高く，この集団での使用を適切とするには問題のある可能性がある。

高血圧の発現割合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンのすべての投与群で高かった。無作為化時に高血圧の所見のない又は高血圧の既往歴のない被験者で新たに生じた高血圧の発現割合は，プラセボ群と比較して，ボクロスポリンのすべての投与群でより高く，ボクロスポリン 0.6 mg/kg BID 群で最も高かった（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 14.3%，0.4 mg/kg BID 群 10.0%，0.6 mg/kg BID 群 17.6%，及びプラセボ群 0.0%）。新たに生じた高血圧は，多くの被験者で，投与を開始して最初の 2 ヵ月以内に発現した（資料番号 5.3.5.4-05，Table 55 参照）。注目すべきは，被験者の 35.2%（38 例）がベースライン時に血圧が制御されない状態で本試験に参加した。この部分集団で高血圧が悪化した割合は，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 76.9%，0.4 mg/kg BID 群 71.4%，0.6 mg/kg BID 群 90.9%，及びプラセボ群 42.9%であった。高血圧の悪化の多くは，ボクロスポリン曝露の 2 ヵ月以内に発現し，4 ヵ月以降に 1 例認められ，6 ヵ月より後には認められなかった。このように，高血圧が多く認められたが，多くの被験者で試験は続けられた（資料番号 5.3.5.4-05，Table 57 参照）。

腎機能パラメータの評価は，ボクロスポリンの腎機能に対する用量依存的な影響を明らかにした。治験実施計画書での腎臓イベントの定義は，MDRD 式を用いた eGFR のベースラインからの 30%以上の減少（連続する 2 時点）とした。腎臓イベントの発現割合は，プラセボ群とボクロスポリンの低用量群の間で類似し（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 2.9%及びプラセボ群 0.0%），ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群でより高く（6.9%），0.6 mg/kg BID 群で最も高く（23.3%），用量依存的な増加を示唆した（資料番号 5.3.5.4-05，Table 48 参照）。ベースライン後にクレアチニンが 50%以上増加した被験者の多くは，インドの被験者であった。インドで，腎機能をモニターするために MDRD 式による eGFR を用いることは保守的で，血清クレアチニンのわずかな変化の影響を過大評価する傾向があり，それは腎機能低下に対する注意喚起としてより高い割合で現れている。特に，ベースライン後にクレアチニンが 50%以上増加した 14 例のうち 12 例がインド，2 例が北米であり，ヨーロッパは 0 例であった。ベースライン後にクレ

アチニンが 50%以上増加したインドの 12 例のうち 5 例は，ベースライン時のクレアチニンが 0.7 mg/dL 未満であった（資料番号 5.3.5.4-05，Table 52 参照）。重要なことに，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群，0.4 mg/kg BID 群，0.6 mg/kg BID 群，及びプラセボ群のすべての被験者は，回復した（資料番号 5.3.5.4-05，Table 48 参照）。

糸球体濾過率減少及び高血圧の多くは，治験薬との関連性ありと判定された。本試験でよく認められた有害事象の多くは，CNI に典型的なものであった（資料番号 5.3.5.4-05，12.1.2.2 参照）。しかしながら，他の CNI では，悪心，嘔吐，下痢，歯肉増殖，男性型多毛症，疲労，感染，脂質上昇，血糖値上昇，及び肝機能検査値上昇で用量依存的な影響が報告されているのに対して，発熱（ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群及び 0.6 mg/kg BID 群）及び頭痛（ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群及び 0.6 mg/kg BID 群）を除き，ボクロスポリンでのこれらの有害事象の発現割合は低く，プラセボ群とボクロスポリン群で同様であった（資料番号 5.3.5.4-05，12.1.4.5 参照）。

主要投与期間で，重篤な有害事象は，4 例の被験者で 7 件発現した（ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 2 例及び 0.6 mg/kg BID 群 2 例）。本試験では，死亡例は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-05，Table 42 参照）。

(4) 結論

本試験は，主要評価項目（Co-primary，Week 16/レスキュー時及び Week 24/レスキュー時でのグレード化された AC 細胞のベースラインからの平均変化量）を達成しなかった。プラセボを含むすべての投与群は，プラセボ群とボクロスポリン群との区別なく良好な反応を示した。達成しなかった原因は，試験デザインと検出力，強固なプラセボ反応，及びデザインに関連した投与群間の明らかな不均衡によると考えられた。特に，プラセボ群では，試験前の罹病期間，無作為化前の経口コルチコステロイドの投与量，及び無作為化前の他の免疫抑制療法の投与量に基づいて，疾患の程度がより低いことが注目に値した。

ボクロスポリン 0.2 mg/kg 及び 0.4 mg/kg は，眼の炎症治療のために全身性の免疫抑制剤を必要とする患者での使用に適切であると考えられる安全性プロファイルを有している。

2.7.6.4.10　活動性非感染性ぶどう膜炎患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LX211-11 試験，添付資料番号 5.3.5.4-06）【参考資料】

2.7.6.4.10.1 試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- 眼の中間部及び/又は後部の活動性非感染性ぶどう膜炎患者を対象として，ボクロスポリンの安全性及び有効性を評価する。

副次目的：

- PPK 解析のためにボクロスポリンの血中濃度データを得る。これらのデータは，健康な被験者を対象としたボクロスポリンの第 I 相試験及び尋常性乾癬患者を対象とした第 II/III 相試験のデータと合わせて，ボクロスポリンへの曝露に及ぼす人口統計学的特性の影響を評価するために，また，有効性及び有害事象に関連する曝露の役割を評価するために用いる予定であった。本試験では，有効性の結果が否定的であったため，これらの解析は実施されなかった。なお，被験者のボクロスポリン濃度は本試験の治験総括報告書の付録として添付された。

試験デザイン：

多施設共同，プロスペクティブ，二重盲検，プラセボ対照，無作為化，並行群間比較による第III相試験

スクリーニング後，被験者は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群及びプラセボ群に 1:1 の比率で実施医療機関ごとに無作為に割付けられた。

対象：

活動性非感染性ぶどう膜炎（眼の中間部，前部・中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎を含む）患者

主な選択基準：

少なくとも一方の眼に活動性非感染性ぶどう膜炎（中間部及び/又は後部を含む）を有する患者

- ベースライン時に，グレード 2+以上の VH を有していた患者
- 治験責任医師等が全身性の免疫抑制療法を必要と判断した患者

主な除外基準：

- 試験対象の眼の前部のみに限定されたぶどう膜炎の患者
- 結核，サイトメガロウイルス，ライム病，トキソプラズマ症，ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型，ホイップル病，ヘルペス帯状疱疹ウイルス，及び単純ヘルペスウイルスによる感染性ぶどう膜炎などを含むがこれらに限定されない，いずれかの眼で感染性ぶどう膜炎が確認された又は疑いのある患者，又はその他の眼のヘルペス感染症の既往のある患者，フックス虹彩異色性虹彩毛様体炎の患者
- いずれかの眼に眼トキソプラズマ症の瘢痕を有していた患者又は活動性感染の疑いを有していた患者

- いずれかの眼に活動性感染症（例えば，細菌性，ウイルス性，寄生虫性，又は真菌性）を有していた患者
- いずれかの眼に蛇行性脈絡膜症を有していた患者

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 10 mg カプセル

対照薬

プラセボカプセル

用量及び投与方法：

- ボクロスポリン 0.4 mg/kg を BID 経口投与
- プラセボを BID 経口投与

投与期間：

24 週間

目標被験者数：

180 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群とプラセボ群との間のグレード化された VH における真の平均の差 0.6（$\alpha = 0.05$，両側）を検出するための検出力を 95%として選択された。以前に，同様のデザインで実施された臨床試験（LX211-01）の結果に基づいて，SD を $\sigma = 1.0$ と仮定した。有効性の主要評価項目の評価には約 150 例が必要であった。また，安全性データに関して，Week 24 で十分な被験者数を得るために，最大 180 例を登録することを可とした。

評価項目：

有効性

主要評価項目：

試験対象の眼について，Week 12 又は治療失敗時（いずれか早い時点）での VH スコアのベースラインからの変化量の平均値

副次的評価項目：

推論的考察順に，治療失敗又は治療に対する不十分な反応までの時間，Week 12 と Week 24 又は投与終了時（いずれか早い時点）との間でのコルチコステロイドの 1 日平均投与量，及び Week 24 又は投与終了時での視覚機能質問票の複合スコアのベースラインからの変化量

安全性

有害事象，臨床検査，眼の安全性（BCVA，OCT，眼科検査，生体顕微鏡検査，眼圧），バイタルサイン，ECG 間隔，心拍数，身体所見

解析方法：

対象集団：

- SS は，無作為化され，無作為化後に治験薬が 1 回以上投与された被験者。無作為化スケジュールで決定されたが，誤った治験薬が投与された被験者は実際に投与された治験薬に基づく群で解析されることとした。

- ITT 集団は，すべての無作為化された被験者。被験者は，実際に投与された治験薬にかかわらず，無作為に割付けられた投与群で解析された。
- PPS からは，選択基準に違反した/除外基準に抵触した又は有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書から逸脱した被験者は除外された。

方法：

主要評価項目は，ベースラインでのグレード化された VH の変数及びぶどう膜炎の解剖学的位置の変数を組み込んで固定効果として ANOVA により解析した。主要な有効性変数の追加解析には，投与を単独の固定効果とした層別化されていない ANOVA，施設別の解析を組み込んだ ANOVA，PPS 解析及び Van Elteren 検定を用いたノンパラメトリック解析を含めた。

有効性の副次的評価項目については，閉手順の使用をとおして第一種の過誤の割合をコントロールした。

安全性パラメータは，記述統計量を用いて解析した。特定の主要なパラメータについては，投与群間の差に関して両側 95%CI を示した。

治験依頼者：

Lux Biosciences Inc.

治験実施医療機関：

北米，ヨーロッパ，及び南米 50 施設

治験期間：

2011 年 2 月 15 日～2012 年 11 月 29 日

2.7.6.4.10.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群又はプラセボ群のいずれかに 155 例の被験者が 1：1 で無作為化割付けした。すべての被験者に，治験薬が 1 回以上投与された。ITT 集団及び SS は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 79 例及びプラセボ群 76 例であった。PPS は 143 例（ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 73 例及びプラセボ群 70 例）であった。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 61 例及びプラセボ群 66 例が本試験を完了した（資料番号 5.3.5.4-06，Table 24 及び Table 28 参照）。

(2) 有効性

本試験では，有効性の主要評価項目を達成しなかった。試験対象としたベースラインでの眼のグレード化された VH（ベースラインでのグレード化された VH 及び解剖学的位置で調整された）の最小二乗平均は，両群で差がなかった（2.22 - 2.23）（資料番号 5.3.5.4-06，Table 38 参照）。

Visit 4（Week 12）又は治療失敗時（いずれか早い時点）で，VH スコアの平均値の減少は，プラセボ群の 1.53 に対して，ボクロスポリン群では 1.46 であり，この差は統計学的に有意ではなかった［三元配置 ANOVA（投与，ベースラインでのグレード化された VH，及び解剖学的位置）：p = 0.6443］。

また，本試験の副次的評価項目も達成されなかった。大きなプラセボ反応が観察された。運用上又は試験の実施に関連する要因は，結果に影響を与えなかった。

(3) 安全性

両群で，眼障害以外の有害事象が多く認められ，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群で 56 例（70.9%），プラセボ群で 45 例（59.2%）が報告された。眼障害以外の重篤な有害事象は 7 例で報告され，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 3 例（3.8%）及びプラセボ群 4 例（5.3%）であった。プラセボ群の 1 例が試験中止後に転移性悪性新生物のために死亡し，治験責任医師等により治験薬との関連性なしと判定された。ほとんどの有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現割合は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 7.6%及びプラセボ群 9.2%であった。有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群［6 例（7.6%）］の方がプラセボ群［3 例（3.9%）］よりも多かった（資料番号 5.3.5.4-06，Table 45 及び 12.2.1 参照）。

眼障害の有害事象は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 49 例（62.0%）及びプラセボ群 48 例（63.2%）の被験者で報告され，同程度であった。眼障害の重篤な有害事象は，プラセボ群で 2 例（2.6%）報告された。眼障害の有害事象による死亡は報告されなかった。ほとんどの眼障害の有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった。高度の眼障害の有害事象の発現割合は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 5.1%及びプラセボ群 7.9%であった。眼障害の有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 1 例（1.3%）及びプラセボ群 2 例（2.6%）であった（資料番号 5.3.5.4-06，Table 45 及び 12.2.1 参照）。

重篤な感染症 1 例（プラセボ群：大葉性肺炎）及び悪性腫瘍 2 例（ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群：慢性骨髄性白血病及びプラセボ群：悪性新生物）が報告された。治験責任医師等により，すべて治験薬との関連性なしと判定された。日和見感染症は報告されなかった（資料番号 5.3.5.4-06，12.2.2 及び 12.2.5 参照）。

ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 6 例及びプラセボ群 5 例の計 11 例では，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件以上発現した。このうち，3 例が眼障害の有害事象のために治験薬の投与を中止し，その内訳はボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 1 例（1.3%）及びプラセボ群 2 例（2.6%）であった。いずれも試験対象の眼で発現し，治験責任医師等により治験薬との関連性はなしと判定された（資料番号 5.3.5.4-06，Table 14.3.2.27，Table 14.3.2.11，及び 12.2.5 参照）。

血清クレアチニンのベースラインから 30%以上の増加（治験実施計画書に示した腎機能低下の定義を満たした）は，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群の 7 例（8.9%）で確認された（プラセボ群では認められなかった）。腎機能の低下は早期に認められた（投与開始後，平均 1.9 ヵ月）。すべての被験者は回復した（資料番号 5.3.5.4-06，Table 61 参照）。

血清クレアチニンの増加が確認された 7 例では，いずれも発現時に高血圧の治療が行われていた。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬と利尿薬が併用されたボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群の被験者では，血清クレアチニン増加の有害事象の発現割合が高いことが認められた［71.4%（5/7 例）］。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群の 3 例では，利尿薬を併用せずにアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が投与され，血清クレアチニンの増加が認められなかった（資料番号

5.3.5.4-06，12.5.4 参照）。

試験期間中に，ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 9 例（11.7%）及びプラセボ群 18 例（23.7%）で，試験対象とした眼で 15 文字以上の損失が確認された（資料番号 5.3.5.4-06，Table 67 参照）。また，試験対象とした眼で，眼圧の平均最大上昇値及び平均最大下降値について両群間で臨床的に重要な差異は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-06，Table 69 参照）。

血圧上昇が 10 例（ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 9 例及びプラセボ群 1 例）の被験者で報告された。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群では，血圧上昇の発現までの期間は 2.9 ± 1.36 ヵ月（平均値 ± SD）であり，1 例を除くすべての被験者の血圧上昇の発現までの期間は 4 ヵ月以下であった。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群の 1 例を除くすべての被験者で，血圧上昇がコントロールされたことが確認され，これが示されなかった被験者は追跡不能であった（資料番号 5.3.5.4-06，Table 73 参照）。被験者の 1 例では，治験薬投与を継続し，降圧薬を投与することなく，血圧上昇をコントロールすることができた。

降圧薬の用量変更又は降圧薬開始後に血圧上昇のコントロールが達成されたボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 7 例では，血圧上昇のコントロールが 1.3 ± 0.70 ヵ月（平均値 ± SD）で達成された。7 例中 6 例が治療開始後 2 ヵ月以内にコントロールを達成した（資料番号 5.3.5.4-06，Table 73 参照）。

血圧上昇の治療アルゴリズムには，降圧療法の開始（又は既存の降圧療法の変更），治験薬の減量，そして，どちらも成功しなかった場合には，治験薬の投与中止が含まれた。1 例の被験者（ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群）では，血清クレアチニン増加及び血圧上昇による有害事象のために，治験薬の投与量が減量され，その後，治験薬の投与が中止された。血圧が上昇し，降圧薬が投与されたボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 7 例のうち 4 例（57.1%）では，治験薬投与中に血圧がコントロールされ，他の 3 例では，ボクロスポリンの投与中止後に血圧がコントロールされた（資料番号 5.3.5.4-06，Table 74 参照）。

ECG 間隔に関して，臨床的に重要な投与群間の差は認められなかった。ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群の QTcF 延長の最大値は，13.3 ± 8.34 msec（平均値 ± SD）であり，投与群間の差は 0.2 msec（95%CI：−4.1，4.5）であった（資料番号 5.3.5.4-06，Table 75 参照）。

(4) 結論

本試験では，有効性の主要評価項目及び副次的評価項目は達成されなかった。

ベースライン時の安全性パラメータに関しては，両群で均衡が取れていた。

ボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群で報告された主な有害事象は，血清クレアチニン増加及び血圧上昇であった。

2.7.6.4.11　新規腎移植患者を対象としたタクロリムス対照非盲検試験（外国人：ISA05-01 試験，添付資料番号 5.3.5.4-07）【参考資料】

本試験では，6 ヵ月時点，12 ヵ月時点，及び 1 年を超える長期継続投与の結果をそれぞれ示した CSR が作成された。安全性の参考資料として本試験を申請パッケージに含めたこと，長期継続投与は治験依頼者により早期に中止されたことから，本項は 12 ヵ月時点の結果を示した「12 Month Clinical Study Report」をもとに記載した。

2.7.6.4.11.1 試験方法の概略

試験の目的：

6 ヵ月間の ISA05-01（PROMISE）試験を延長した目的は，6 ヵ月を超える試験継続に同意した被験者を対象として，追加の有効性及び安全性（BPAR 及び腎機能）情報を得ることであった。

主目的：

- ISA05-01 試験（第 IIb 相用量検討試験）の主目的は，新規腎移植患者を対象として 6 ヵ月時点での BPAR における非劣性を示すことであった（少なくとも 1 つの投与群）。この目的は，ボクロスポリンのすべての 3 用量群で達成され，結果は ISA05-01 試験の 6 ヵ月時点の CSR に記載した。
- 継続試験の目的には，以下の評価を含めた。
  - BPAR の評価
  - 12 ヵ月時点でのイオタラム酸 GFR による腎機能の評価
  - ボクロスポリンと CNI 又はタクロリムスと CNI の PK-PD の関係の評価
  - 12 ヵ月時点での被験者の生存の評価
  - 12 ヵ月時点でのグラフト生着の評価
  - 12 ヵ月時点での高血圧，高脂血症，又は高血糖の被験者の割合の評価
  - 腎生検で確認された慢性拒絶反応，グラフト機能損失，死亡，又は追跡不能により構成される複合エンドポイントの評価
  - BPAR，グラフト機能損失，死亡，又は追跡不能により構成される複合エンドポイントの評価
  - BPAR，グラフト機能損失，又は死亡により構成される複合エンドポイントの評価
  - ボクロスポリンの安全性の確立

試験デザイン：

ISA05-01 試験は，抗 IL-2 受容体抗体，タクロリムス，MMF，及びステロイドによる免疫抑制剤の導入を予定していた新規腎移植患者を対象とした第 IIb 相，多施設共同，非盲検，濃度群間比較試験であった。

ISA05-01 試験は，治験薬投与 6 ヵ月間被験者を追跡するよう設計され（既報），その後，さらに 6 ヵ月間，合計 12 ヵ月間被験者を追跡するよう延長された（本報告書）。ボクロスポリン投与中の被験者が 12 ヵ月を超えても投与を継続できるよう追加の延長が含まれた（本報告書では

対象外）。被験者は無作為化前の 14 日以内にスクリーニングされ，無作為化は移植後に行われた。被験者は，各医療機関で 1:1:1:1 の比率で，ボクロスポリンの 3 つの開始用量 0.4 mg/kg（低用量），0.6 mg/kg（中用量），0.8 mg/kg（高用量），又はタクロリムスが BID 投与されるように無作為に割付けられた。腎機能が十分に確立された時点で，治験薬は移植後 24 時間以内に投与することとした。

対象：

新規腎移植患者

主な選択基準：

本試験の集団は，ISA05-01 試験で 6 ヵ月の投与期間を完了し，さらに 6 ヵ月間投与が継続されることに同意した被験者で構成された。ISA05-01 試験の最初の対象集団は，新規腎移植の被験者であり，スクリーニング時の年齢は 18～65 歳で，献腎移植又は生体腎移植を受けた。適格性のスクリーニングには，病歴，身体所見，ウイルス学的検査，臨床検査による安全性試験，12 誘導 ECG，バイタルサイン，体重，及び身長が含まれた。

主な除外基準：

- ヒト白血球抗原同型の生体関連移植を受けた。
- 寒冷虚血時間 ＞24 時間であった。
- パネル反応性抗体のピーク ＞30%であった。
- 60 歳を超えた死体ドナーから又は心停止後ドナーから臓器提供を受けた。
- ヒト免疫不全ウイルス，B 型肝炎ウイルス，又は C 型肝炎ウイルスが陽性の死体ドナーから臓器提供を受けた。
- 複数のグラフト移植を受けた（例：腎臓及び膵臓）。

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 1 mg，5 mg，10 mg ソフトゲルカプセル

対照薬

タクロリムス 0.5 mg，1 mg，5 mg カプセル

用量及び投与方法：

- 開始用量としてボクロスポリン 0.4 mg/kg，0.6 mg/kg，又は 0.8 mg/kg を BID 経口投与した。本試験では血中濃度が管理されており，その後の投与量は，トラフ濃度レベルに基づいて決定した（表 2.7.6.4.11-1）。

表 2.7.6.4.11-1　　ボクロスポリンの維持用量（トラフ値）

Month	VCS Low Dose Trough Level (ng/mL)	VCS Mid Dose Trough Level (ng/mL)	VCS High Dose Trough Level (ng/mL)
0-3	20-30	35-50	60-85
>3-6	11-20	21-30	31-40
>6-12	11-20	11-20	21-30

＜資料番号 5.3.5.4-07：4.0 Synopsis＞

- 開始用量としてタクロリムスの標準用量である 0.05 mg/kg を BID 経口投与した。その後の投与量は，トラフ濃度レベルに基づいて決定した（表 2.7.6.4.11-2）。

表 2.7.6.4.11-2　　タクロリムスの維持用量（トラフ値）

Month	TAC Standard Dose Trough Level (ng/mL)
0-3	7-20
>3-6	5-15
>6-12	5-15

＜資料番号 5.3.5.4-07：4.0 Synopsis＞

投与期間：

12 ヵ月間

目標被験者数：

約 332 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数の算出は，有効性の主要評価項目である移植後 6 ヵ月時点での BPAR の発現率をタクロリムスと比較したボクロスポリンの非劣性に基づいた。被験者数は，第一種の過誤の確率を $\alpha = 0.05$（片側）及び検出力を 0.75 として決定した。移植後 6 ヵ月時点での BPAR の発現率を各投与群で 0.20 とし，許容できる臨床的な最大の差を表すものとして，非劣性マージンは 0.15 が選択された。その結果得られた割合の差及び片側 95% CI が 0.15 より完全に左側にある場合，ボクロスポリンはタクロリムスより悪くないという結論になる。これらの仮定に基づき，この第 IIb 相用量検討試験の被験者数は，各投与群とも 76 例，合計 304 例と決定された。試験期間中の脱落率を 10%と仮定し，約 332 例を比例配分して無作為化することとした。

低用量の経口ボクロスポリンにより 6 ヵ月時点で BPAR の発現率が 20%を超えないという仮定で，被験者数の推定は，臨床情報，免疫抑制に関する過去の試験，及び第 II 相の腎移植試験に基づいて行われた。

評価項目：

<u>有効性</u>

有効性評価項目には，被験者の生存及びグラフトの生着率；及び移植後 12 ヵ月時点での BPAR，グラフト機能損失，死亡，及び追跡不能により構成される複合エンドポイントが含まれ

た。

安全性

安全性は，有害事象，重篤な有害事象，日和見感染，悪性腫瘍の発現割合，バイタルサイン，臨床検査値，身体所見，及び ECG 所見から評価された。移植後の Day 1 は，腎機能の初期測定値として使用し，GFR（Nankivell，MDRD，及びイオタラム酸）の変化量を用い，Cockcroft-Gault で計算された CrCL 及び SCr は，Visit ごとに評価された。CrCL 及び尿タンパクは，3，6，9，12 ヵ月の時点で 24 時間尿を用いて測定された。また，糖尿病の新たな発現，高脂血症，及び高血圧の評価も行われた。

PK 及び PD

PK/PD 試験に参加した被験者については，ベースラインのカルシニューリン活性を評価するために，治験薬投与前に採血された。その後，PK 及び PD 評価のために，Day 5，Day 28，3 ヵ月，6 ヵ月，及び 12 ヵ月の時点で採血された。血液サンプルは，ボクロスポリン（未変化体及び代謝物）の濃度又はタクロリムスの濃度，MMF，カルシニューリン活性，及び IMPDH 阻害について分析された。

OGTT 試験に参加した被験者については，空腹時血液を採取し，その後，75 g のブドウ糖を経口投与し，2 時間後に採血した。これらの検査は，6 ヵ月，12 ヵ月，又は早期中止時に実施した。

解析方法：

対象集団

本試験では，ITT 集団，PPS，及び適切なトラフ解析集団の 3 つの解析集団が定義された。

ITT 集団は，無作為化されたすべての被験者と定義された。PPS は，ITT 集団のうち，治験実施計画書の手順から重大な逸脱なしに本試験を完了した被験者の部分集団とした（資料番号 5.3.5.4-07，9.7.1.3 参照）。適切なトラフ解析集団は，ITT 集団のうち，治験薬のトラフ値が試験で定義された範囲内にある被験者の部分集団とした。

方法：

本試験は 4 つの投与群で構成されており，3 つの主要な比較は，3 つのボクロスポリン群（低用量群，中用量群，及び高用量群）それぞれとタクロリムス群との比較である。

被験者データの一覧表が作成され，投与，実施医療機関，被験者，及び Visit ごとに分類された。PPS のすべての被験者が一覧表で特定された。連続データについては記述統計量が示され，欠測数，平均値，SD，中央値，最小値，及び最大値が含まれた。カテゴリーデータは，頻度及び割合で要約した。

有効性：

有効性解析は，PPS 及び ITT 集団を用いて，移植後最初の 12 ヵ月の追跡データに対して行われた。PPS を用いて行われた解析が主要な解析であった。有効性解析には，最初の BPAR 発現までの期間；拒絶反応の重症度；グラフトの生着及び被験者の生存；腎生検で確認された慢性拒絶反応，グラフト機能損失，死亡，又は追跡不能により構成される複合エンドポイントを有した被験者の割合；及び移植後 12 ヵ月時点での BPAR，グラフト機能損失，死亡及び追跡不能により構成される複合エンドポイントを有した被験者の割合；及び，BPAR，グラフト機能損失，又は

死亡により構成される複合エンドポイントを有した被験者の割合が含まれた。

安全性：

安全性解析は，移植後 12 ヵ月の ITT 集団及び適切なトラフ解析集団を用いて行われた。安全性解析では，各投与群の 12 ヵ月データを用いて，ボクロスポリンの各用量群とタクロリムス群との差の推定値を算出した。これらの推定された差は，プールされた各実施医療機関の層の被験者数に基づき重み付けをして，プールされた各実施医療機関の層にわたって組合わせた。安全性解析には，イオタラム酸による GFR，Nankivell 式と MDRD 式により算出された GFR，及び Cockcroft-Gault 式により算出された CrCL を含めた。反復測定 ANOVA は，Day 1 の腎機能を共変量とした ANCOVA と同様に，経時的に投与群間差を評価するために実施された。CrCL と尿タンパクを要約し，投与及びプールされた実施医療機関を因子とする二元配置の ANOVA を実施し，投与群間の差を評価した。CMH 一般関連検定を用いて，新たに発現した/悪化した高血圧，高脂血症，及び高血糖を評価した。安全性は，ITT 集団でのすべての有害事象及び重篤な有害事象の発現割合で評価した。臨床検査値及びそのベースラインからの平均変化量は，記述統計量を用いて，Visit ごと，投与群ごとに要約した。投与及びプールされた実施医療機関を因子とする二元配置 ANOVA を実施し，投与群間の差を評価した。また，ベースライン値を制御して，投与，プールされた実施医療機関，及びベースライン値を共変量として，ANCOVA を実施し投与群間の差を評価した。バイタルサイン及びその平均変化量も同様の方法で解析した。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

米国及びカナダの 40 施設

治験期間：

2006 年 1 月 5 日～2008 年 6 月 27 日

2.7.6.4.11.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

本試験では，約 332 例の被験者が登録され無作為化される予定であったが，実際には 334 例が無作為化された。ISA05-01 試験の最初の 6 ヵ月間の投与を完了した 274 例の被験者が，さらに 6 ヵ月間の投与を継続することに同意した。

ITT 集団は，無作為化された 334 例（ボクロスポリンの低用量群 84 例，中用量群 77 例，高用量群 87 例，及びタクロリムス群 86 例）であった（表 2.7.6.4.11-3）。PPS は，合計 101 例の被験者が除外され，233 例（ボクロスポリンの低用量群 52 例，中用量群 51 例，高用量群 53 例，及びタクロリムス群 77 例）であった。適切なトラフ解析集団は，不適切なトラフ値の被験者を ITT 集団から除く 243 例（ボクロスポリンの低用量群 54 例，中用量群 51 例，高用量群 55 例，及びタクロリムス群 83 例）であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 11 参照）。

無作為に割付けられた治験薬で試験を完了した被験者数は，タクロリムス群（79 例）と比較して，ボクロスポリンの 3 用量群［低用量群 59 例（$p < 0.0001$），中用量群 57 例（$p = 0.002$），及び高用量群 64 例（$p = 0.002$），以下同順］で統計学的に有意に少なかった。

試験を完了できなかった主な理由は，ボクロスポリン群では，治験責任医師等からの中止要請（20.2%，19.5%，及び 13.8%）であった。タクロリムス群では，死亡，被験者の同意撤回，及びその他が試験を完了できなかった主な理由（各 2.3%）であった。12 ヵ月の追跡調査を完了した被験者の割合は，ボクロスポリン群の低用量群 76.2%（p = 0.004），中用量群 83.1%（p = 0.05），及び高用量群 79.3%（p = 0.018）で，タクロリムス群（91.9%）に比べ有意に低かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 8 参照）。

表 2.7.6.4.11-3　　症例数

Number of Patients	Treatment A VCS Low Dose	Treatment B VCS Mid Dose	Treatment C VCS High Dose	Treatment D TAC Std. Dose
Randomized	84	77	87	86
Completed, n (%)	59 (70.2%)	57 (74.0%)[a]	64 (73.6%)	79 (91.9%)
Withdrawn (0-6)	22	12	17	5
Withdrawn (6-12)	3	8	6	2

[a] Due to incomplete CRF data one patient was erroneously listed as completed in Listing 1 and Table 8. The correct number of completed patients for this treatment group was 56.

＜資料番号 5.3.5.4-07：4.0 Synopsis＞

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の大多数は白人の男性であった。年齢の中央値は，すべての投与群で 46.00～50.00 歳であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 12 参照）。末期腎不全の主な原因は，ボクロスポリン群では高血圧症であり，タクロリムス群では糸球体腎炎であった。ついで，全投与群で，糖尿病及び多発性嚢胞腎が多かった。移植前に透析を必要とした被験者のうち，腎臓移植前の透析期間の中央値は 19～23 ヵ月であった。全般的に，人口統計学的特性に投与群間の統計学的な有意差は認められなかった。

(3)　有効性

移植後 12 ヵ月時点での新規腎移植患者における BPAR の発現率：

- ITT 解析で，移植後 12 ヵ月時点での中央病理診断による BPAR の発現率は，ボクロスポリンの低用量群，中用量群，高用量群，及びタクロリムス群で，それぞれ 13.10%，16.88%，5.75%，及び 5.81%であった。また，PP 解析でも同様の結果が得られた（それぞれ 15.38%，17.65%，7.55%，及び 5.19%）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 32 及び Table 33 参照）。
- 投与群のうち，ITT 解析及び PP 解析のいずれでも，ボクロスポリン中用量群で BPAR の発現率が最も高かった。ITT 集団では，ボクロスポリン高用量群で 12 ヵ月時点での BPAR 発現率が最も低かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 32 及び Table 33 参照）。
- ITT 解析では，ボクロスポリンの低用量群及び高用量群で，片側 95% CI の上限は 15%未満であり，これらのボクロスポリン群は，タクロリムス群に対して 12 ヵ月時点で非劣性であることが認められた（資料番号 5.3.5.4-07，Table 32 参照）。

- BPAR の各医療機関の病理診断を用いたとき，ITT 解析で，移植後 12 ヵ月時点での BPAR の発現率は，タクロリムス群（9.3%）と比較して，ボクロスポリン低用量群（35.7%，$p < 0.0001$）及びボクロスポリン中用量群（28.6%，$p = 0.001$）で統計学的に有意に高かった。非盲検下での各医療機関の病理診断による BPAR の発現率は，盲検下での中央病理診断による BPAR の発現率よりも，すべての投与群で高かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 35 参照）。
- 移植後 12 ヵ月時点で，急性拒絶反応が生じなかった割合にボクロスポリン中用量群（81.3%）とタクロリムス群（94.0%）との間で統計学的に有意な差（$p = 0.0278$）が ITT 解析で認められた。同様に，PP 解析でも，ボクロスポリン中用量群（80.7%）とタクロリムス群（94.7%）との間で統計学的に有意な差（$p = 0.0247$）が認められた。12 ヵ月時点で，その他には，急性拒絶反応が生じなかった割合で，統計学的に有意な差を認めなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 39 及び Table 43 参照）。

最初の BPAR 発現までの時間：

- Cox 回帰分析により，初回の急性拒絶反応の HR を求めたところ，タクロリムス群と比較して，ボクロスポリン低用量群で有意な差（HR 3.365，$p = 0.0321$）が認められた（ITT 解析）。タクロリムス群と比較して，ボクロスポリンの中用量群又は高用量群では，差は認められず，PP 解析でも差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 40 及び Table 44 参照）。

BPAR の重症度：

- ITT 及び PP 解析のいずれでも，中央病理診断による BPAR の重症度の分布より，急性拒絶反応の重症度は，ボクロスポリン中用量群ではタクロリムス群よりも有意に低いことが示された（資料番号 5.3.5.4-07，Table 45 及び Table 46 参照）。
- ITT 及び PP 解析のいずれでも，各医療機関の病理診断による BPAR の重症度の分布は，ボクロスポリンの低用量群及び中用量群ではタクロリムス群とは有意に異なっていた。BPAR の大部分は，タクロリムス群で Banff Grade II であったのに対して，ボクロスポリンの 3 用量群では Banff Grade I であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 45 及び Table 46 参照）。

急性拒絶反応の治療：

- 急性拒絶反応の治療について，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で比較した。コルチコステロイド及び抗体医薬の使用率は，ボクロスポリン低用量群ではタクロリムス群と有意に異なっていた。この差異は，タクロリムス群に比べ，ボクロスポリン低用量群で拒絶反応の発現率が高く，コルチコステロイド及び抗体医薬の使用率が高かった可能性が考えられる。PP 解析では，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 47 及び Table 48 参照）。

12 ヵ月時点でのグラフト生着：

- グラフトが 4 つ機能損失し，3 つは死亡によるものであった。ITT 及び PP 解析のいずれ

でも，ボクロスポリン高用量群及びタクロリムス群で，それぞれ 2 つのグラフトが機能損失した（資料番号 5.3.5.4-07，Table 49 及び Table 52 参照）。

- ITT 及び PP 解析のいずれでも，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で，グラフト機能損失率に統計学的に有意な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 49 及び Table 52 参照）。
- ITT 解析で，移植後 12 ヵ月時点でのグラフト生着率は，各投与群で良好であった（97.21%～100%）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 50 及び Figure 5 参照）。

12 ヵ月時点での被験者の生存：

- ITT 及び PP 解析のいずれでも，移植後 12 ヵ月時点での被験者の生存率は，各投与群で良好であり，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間に統計学的に有意な差はなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 55 及び Table 59 参照）。
- 死亡は 3 例であった。死亡例のうち，タクロリムス群の 2 例（腎静脈血栓症及び心停止）は，治験薬との関連性はないと判定され，ボクロスポリン高用量群の 1 例（尿路性敗血症）は治験薬との関連性は possibly related と考えられた（資料番号 5.3.5.4-07，Table 56 参照）。

腎生検で確認された慢性拒絶反応，グラフト機能損失，死亡，又は追跡不能により構成される複合エンドポイント：

- ITT 解析では，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群のそれぞれの間で，この複合エンドポイントの無発現率に統計学的に有意な差はなかった。PP 解析では，この複合エンドポイントの発現率が，タクロリムス群（5.2%）よりもボクロスポリン高用量群（17.0%）で有意に高かった（p = 0.036）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 62 及び Table 63 参照）。

BPAR，グラフト機能損失，死亡，又は追跡不能により構成される複合エンドポイント：

- 非盲検化下での各医療機関での病理検査の結果，移植後 12 ヵ月時点で，この複合エンドポイントの無発現率は，タクロリムス群（88.2%）と比較して，ボクロスポリンの低用量群（60.87%，p = 0.0002）及び中用量群（69.15%，p = 0.0102）のいずれでも ITT 解析で統計学的に有意に低かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 64 及び Figure 9 参照）。PP 解析でも同様の結果であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 68 及び Figure 10 参照）。
- 移植後 12 ヵ月時点で，ITT 解析のアフリカンアメリカンの被験者集団におけるこの複合エンドポイントの無発現率は，タクロリムス群（100%）と比較して，ボクロスポリンの低用量群（56.25%，p = 0.0262）及び中用量群（50.00%，p = 0.0158）ともに，統計学的に有意に低かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 67 参照）。これらの結果を解釈する際には，本試験に登録されたアフリカンアメリカンの被験者数が少なかったことを考慮する必要がある。

(4) 安全性

イオタラム酸 GFR による腎機能：

- ITT 解析で，移植後 12 ヵ月時点でのイオタラム酸 GFR（平均値）は，ボクロスポリンの低用量群（58.38 mL/min）及び中用量群（54.81 mL/min）とタクロリムス群（61.63 mL/min）との間で統計学的に有意な差を認めなかった。ボクロスポリン高用量群（52.88 mL/min）では，タクロリムス群（61.63 mL/min）に比べ有意に低かった（p = 0.01）。適切なトラフ値解析でも，ITT 解析と同様であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 73 及び Table 74 参照）。
- 移植後 12 ヵ月時点で，生体腎移植被験者では，イオタラム酸 GFR（平均値）は，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で統計学的に有意な差を認めなかった（ITT 解析）。ITT 解析で，献腎移植被験者では，イオタラム酸 GFR（平均値）は，タクロリムス群（74.24 mL/min）に比べ，ボクロスポリンの中用量群（51.40 mL/min，p = 0.039）及び高用量群（49.64 mL/min，p = 0.021）で有意に低かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 77 参照）。

Nankivell GFR による腎機能：

- ITT 解析では，全投与群で，GFR の中央値は Day 1 で 32.50～36.00 mL/min であったが，その後は増加して 63.00～75.00 mL/min で推移した（資料番号 5.3.5.4-07，Table 79 参照）。
- 12 ヵ月時点で，ボクロスポリンの各投与群とタクロリムス群の間に統計学的に有意な差を認めなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 79 参照）。
- 適切なトラフ解析では，12 ヵ月時点の平均 GFR は，ボクロスポリンの低用量群（72.80 mL/min）及び中用量群（70.80 mL/min）であり，それぞれタクロリムス群（73.29 mL/min）と同程度の腎機能を有した。ボクロスポリン高用量群（68.67 mL/min）では，タクロリムス群（73.29 mL/min）と比較して，統計学的に有意に低かった（p = 0.029）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 81 参照）。
- 12 ヵ月時点で，ボクロスポリンの中用量群及び高用量群の生体腎移植被験者の GFR（平均値）は，タクロリムス群と同程度であった。ボクロスポリン低用量群（66.64 mL/min）では，タクロリムス群（73.06 mL/min）に比べ，統計学的に有意に低かった（p = 0.006）。献腎移植被験者では差はみられなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 83 参照）。
- ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で，Day 1 から各 Visit までの GFR の変化量に有意な差は認められなかった（ITT 解析及び PP 解析）。PP 解析では，ベースラインから 12 ヵ月時点までの Nankivell GFR の変化量（平均）は，タクロリムス群（35.30 mL/min）に比べ，ボクロスポリン低用量群（40.63 mL/min）では大きかった（有意な差ではなかった）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 85 及び Table 86 参照）。

Cockcroft-Gault CrCL による腎機能：

- 12 ヵ月時点で，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。ITT 解析の全投与群で，Day 1 の CrCL（中央値）は 27.39～33.49 mL/min で，12 ヵ月時点で 71.72～77.79 mL/min まで増加した。この結果は，適切なトラフ解析でも同様であり，12 ヵ月時点の CrCL（中央値）は 72.55～79.96 mL/min であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 96 及び Table 98 参照）。
- 適切なトラフ解析及び ITT 解析のいずれでも，12 ヵ月時点で，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で，CrCL のベースラインからの変化量に差は認められなかった。CrCL の変化量の中央値は，ボクロスポリンの低用量群，中用量群，高用量群，及びタクロリムス群で，それぞれ 44.83，47.36，40.04，及び 44.22 mL/min であった（ITT 解析）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 102 及び Table 103 参照）。
- ITT 解析では，生体腎移植被験者において，ボクロスポリン高用量群（36.20 mL/min）では，タクロリムス群（40.69 mL/min）に比べて，ベースラインの平均腎機能が統計学的に有意に低かった（p = 0.026）。Day 1 の CrCL（中央値）は，31.70～41.45 mL/min で，その後は増加して 63.60～82.86 mL/min で推移した。12 ヵ月時点で，CrCL の中央値は，ボクロスポリンの中用量群，高用量群，及びタクロリムス群で，それぞれ 80.90，72.06，及び 77.01 mL/min であり，ボクロスポリンの中用量群，高用量群，及びタクロリムス群では，同程度の腎機能であった。12 ヵ月時点で，CrCL の中央値は，タクロリムス群に比べ，ボクロスポリン低用量群で有意に低かった（平均値：ボクロスポリン低用量群 70.30 mL/min，タクロリムス群 82.08 mL/min；p = 0.021）。適切なトラフ解析では，12 ヵ月時点で，CrCL の結果に統計学的に有意な差を認めなかった。献腎移植被験者では，12 ヵ月時点で差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 100 及び Table 101 参照）。

SCr による腎機能評価：

- ITT 解析でのすべての投与群の SCr の中央値は，Day 1 で 292.00～354.00 µmol/L であった。12 ヵ月時点で，SCr の中央値は，ボクロスポリンの低用量群，中用量群，高用量群，及びタクロリムス群で，それぞれ 124.00，124.00，124.00，及び 115.00 µmol/L であった。12 ヵ月時点の平均 SCr については，ボクロスポリン高用量群（128.45 µmol/L）が，タクロリムス群（118.14 µmol/L）と比較して有意に高かった（p = 0.011）。適切なトラフ解析でも，12 ヵ月時点で，タクロリムス群（118.31 µmol/L）に比べ，ボクロスポリン高用量群（127.49 µmol/L）は有意に高い平均 SCr を示した（p = 0.015）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 87 及び Table 89 参照）。
- 12 ヵ月時点で，生体腎移植被験者では，すべての投与群で腎機能は良好であり，SCr の中央値は，ボクロスポリンの低用量群，中用量群，高用量群，及びタクロリムス群で，それぞれ 124.00，124.00，124.00，115.00 µmol/L であった（ITT 解析）。12 ヵ月時点の SCr の平均値については，タクロリムス群（118.74 µmol/L）に比べて，ボクロスポリンの低用量群（131.27 µmol/L，p = 0.016）及び高用量群（131.21 µmol/L，p = 0.005）で有意に

高かった。献腎移植被験者では，差はなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 91 参照）。

- ITT 解析では，ボクロスポリン低用量群とタクロリムス群との間で，ベースラインから各 Visit の SCr の変化量に臨床的に重要な差が認められた（12 ヵ月時点の SCr の平均減少量：254.46 µmol/L vs. 202.61 µmol/L）。これらの結果は，統計学的に有意な差ではなかった。適切なトラフ解析では，2，6，9，及び 12 ヵ月時点で，ボクロスポリン低用量群では，タクロリムス群と比較して SCr が有意に改善された（12 ヵ月時点での SCr の平均減少量：258.73 µmol/L vs. 200.96 µmol/L，p = 0.018）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 93 及び Table 94 参照）。

24 時間尿：

- 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点で，すべての CrCL の測定値は，すべての投与群で同程度であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 95 参照）。
- 3 ヵ月，6 ヵ月，及び 12 ヵ月時点の 24 時間尿の定量した尿タンパクについて，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で差はなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 95 参照）。

MDRD GFR による腎機能：

- ITT 解析の 12 ヵ月時点の GFR（平均値）について，ボクロスポリン高用量群（54.83 mL/min）がタクロリムス群（60.91 mL/min）に比べ有意に低かった（p = 0.004）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 104 参照）。
- 生体腎移植被験者では，12 ヵ月時点の GFR（平均値）について，ボクロスポリン高用量群（53.60 mL/min）がタクロリムス群（59.80 mL/min）に比べ有意に低かった（p = 0.019）（ITT 解析）。献腎移植被験者では，12 ヵ月時点で，統計学的な有意差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 108 参照）。
- ITT 解析では，ベースラインから 12 ヵ月時点の GFR の変化量（平均値）は，ボクロスポリンの 3 用量群及びタクロリムス群で同程度であった（ボクロスポリンの低用量群，中用量群，高用量群，及びタクロリムス群で，それぞれ 37.28，36.20，33.10，及び 37.28 mL/min）。適切なトラフ解析でも同程度であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 110 及び Table 111 参照）。

NODM：

- 被験者は，Day 15 以降に 2003 年の ADA 基準を満たした場合，NODM に分類された（資料番号 5.3.5.4-07，12.1.3 参照）。
- 12 ヵ月時点での NODM の発現割合は，タクロリムス群（16.4%）に比べ，ボクロスポリン低用量群（3.2%）及び中用量群（5.7%）で統計学的に有意ではなかったが低かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 112 参照）。
- 治験薬最終投与後 15 日目の追跡調査で，NODM の発現割合は，タクロリムス群（16.4%）に比べて，ボクロスポリンの低用量群（4.8%）及び中用量群（5.7%）では統計学的に有意ではなかったが低かった。ボクロスポリン高用量群（21.0%）とタクロリムス

群（16.4%）の間でも差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 112 参照）。

- Day 14 以降のすべての Visit 時に，治験責任医師等が確認した NODM の発現割合は，ボクロスポリンの低用量群及び中用量群に比べ，タクロリムス群で高かったが，この差は統計学的に有意ではなかった。2，3，6，及び 9 ヵ月時点での NODM の発現割合は，タクロリムス群に比べ，ボクロスポリン高用量群で高かったが，その差は統計学的に有意ではなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 113 参照）。
- 30 日以上連続して高血糖治療が行われた被験者の割合（%）は，統計学的に有意な差ではないものの，タクロリムス群（11.9%）の方が，ボクロスポリンの低用量群（4.8%），中用量群（7.5%），及び高用量群（11.3%）より高かった。移植後 30 日目以降に高血糖の治療を開始した場合にも同様の傾向が観察され，タクロリムス群（4.5%）では，ボクロスポリンの低用量群（0.0%）及び中用量群（3.8%）に比べ，治療された被験者が多かった。しかし，30 日目以降に治療を開始した被験者の割合は，ボクロスポリン高用量群（4.8%）が最も高かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 114 参照）。
- ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群との間に統計学的な差は認められず，また，移植後 30 日以内に高血糖の治療が行われた被験者数（%）について一貫した傾向は観察されなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 115 参照）。
- 12 ヵ月時点で，インスリンが投与された被験者数にすべての投与群で差はなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 116 参照）。
- 経口糖尿病薬が投与された被験者は，すべての投与群で非常に少なかった（各投与群とも 6～12 ヵ月時点では 10%未満）。4 ヵ月及び 5 ヵ月時点では，ボクロスポリン低用量群とタクロリムス群の間で被験者数に有意な差があった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 117 参照）。
- 12 ヵ月時点で，ボクロスポリン高用量群（59.22%）では，タクロリムス群（42.29%）に比べ，糖尿病治療薬が投与されなかった被験者の割合が有意に高かった（$p = 0.0381$）。糖尿病治療がされた被験者の割合が相対的に高いのは，移植後数日間の予防的なインスリン投与の結果である可能性があり，これが，解析の早い段階で多くの被験者を失敗に導いたと考えられる（資料番号 5.3.5.4-07，Table 118 参照）。
- 糖尿病の治療期間について，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で統計学的に有意な差は認められなかったが，タクロリムス群（60.58 日）の平均日数は，ボクロスポリンの低用量群（28.83 日），中用量群（40.04 日），及び高用量群（59.42 日）より長かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 119 参照）。
- ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群との間で使用した抗糖尿病薬の数に統計学的な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 120 参照）。

高脂血症：

- 12 ヵ月時点で，総コレステロール値，トリグリセリド値，HDL 値，又は LDL 値の上昇による高脂血症の発現割合に，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 5.3.5.4-07，Table 121 参照）。

- 有害事象として高脂血症の治療がなされた被験者の割合は，タクロリムス群（15.1%）と比較して，ボクロスポリンの低用量群（13.1%）及び高用量群（13.8%）で同程度であった。ボクロスポリン中用量群（28.6%）では，タクロリムス群と比較して統計学的に有意に高かった（p = 0.013）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 122 参照）。
- 移植後 12 ヵ月以内の高脂血症薬による治療については，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 123 参照）。

高血圧：

- 12 ヵ月時点で，タクロリムス群（20.0%）に比べて，ボクロスポリンの低用量群（35.5%，p = 0.026）及び中用量群（35.6%，p = 0.028）では，収縮期血圧の上昇を認めた被験者が有意に多かった。タクロリムス群と比較して，ボクロスポリンのいずれの群でも拡張期血圧が上昇した被験者数に差はみられなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 124 参照）。
- 12 ヵ月時点の収縮期血圧（平均値）は，タクロリムス群（127.63 mmHg）と比較して，ボクロスポリンの低用量群（136.05 mmHg，p = 0.002），中用量群（135.58 mmHg，p = 0.011），及び高用量群（132.89 mmHg，p = 0.019）で統計学的に有意に高かった。その絶対差は 5～8 mmHg の範囲であったが，用量依存性は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，12.2.2 及び Table 157 参照）。
- 移植後 12 ヵ月以内に有害事象として高血圧が治療された割合に，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で統計学的に有意な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 126 参照）。
- 高血圧に対する治療は，ボクロスポリンの低用量群，中用量群，高用量群，及びタクロリムス群で，それぞれ 96.4%，97.4%，95.4%，及び 97.7%が降圧剤を投与されており，すべての投与群で同様であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 125 参照）。

悪性腫瘍：

- 移植後 12 ヵ月までに悪性腫瘍が発現した被験者数について，ITT 集団で試験全体にわたり有意な差を認めなかった。12 ヵ月時点での悪性腫瘍の発現割合は，タクロリムス群で最も高く，ボクロスポリンの低用量群，中用量群，高用量群，及びタクロリムス群で，それぞれ 1.2%，1.3%，2.3%，及び 3.5%であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 135 参照）。

非重篤な日和見感染症：

- 非重篤な日和見感染症の発現割合は，ボクロスポリンの低用量群，中用量群，高用量群，及びタクロリムス群で，それぞれ 23.8%，27.3%，34.5%，及び 23.3%であった。非重篤な日和見感染症の多くの重症度は，軽度から中等度であった。非重篤な日和見感染症の種類に投与群間で差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 127 参照）。
- 非重篤な日和見感染症を発現した被験者の約半数で，治験薬との関連性は unrelated と判定され，probably related と判定された非重篤な日和見感染症は，ボクロスポリンの中用量

群，高用量群，及びタクロリムス群で，それぞれ 1.3%，2.3%，及び 1.2%のみであった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 128 参照）。

- 被験者 1 例あたりの非重篤な日和見感染症の発現回数に，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で有意な差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 130 参照）。

重篤な日和見感染症：

- 重篤な日和見感染症では，発現割合は，タクロリムス群（8.1%）が最も低く，ボクロスポリン高用量群（12.6%）が最も高かった（統計学的に有意ではない）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 136 参照）。
- 感染症の重症度には投与群間で明らかな差はなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 136 参照）。
- 治験薬との関連性が probably related と判定された感染症はなかった。possibly related と判定された感染症の発現割合が最も高かったのは，ボクロスポリン高用量群の 6.9%であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 137 参照）。治験薬と related と判定された重篤な日和見感染症の重症度に投与群間で明らかな差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 138 参照）。
- 被験者 1 例あたりの感染症の発現回数に，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間で有意な差は認められなかった。被験者 1 例あたりの感染症の平均発現回数は 0.15 未満であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 139 参照）。

臨床検査値：

- ヘモグロビン値及びヘマトクリット値：12 ヵ月時点で，ヘモグロビン値（平均値）は，タクロリムス群（136.01 g/L）と比較して，ボクロスポリンの中用量群（129.45 g/L，$p = 0.007$）及び高用量群（127.13 g/L，$p = 0.002$）で統計学的に有意に低かった。12 ヵ月時点で，ヘマトクリット値（平均値）は，タクロリムス群（40.79%）と比較して，ボクロスポリンの中用量群（38.68%，$p = 0.006$）及び高用量群（38.02%，$p = 0.001$）で統計学的に有意に低かった。12 ヵ月時点で，赤血球数（平均値）は，タクロリムス群（4.62×10^{12} L）に比べ，ボクロスポリンの中用量群（4.42×10^{12} /L，$p = 0.017$）及び高用量群（4.28×10^{12} /L，$p = 0.002$）で統計学的に有意に少なかった。これらの所見の臨床的意義は明らかではなく，今後の試験でこの所見に注意を払う必要がある（資料番号 5.3.5.4-07，Table 145 参照）。
- マグネシウム：ボクロスポリンの 3 用量群に比べ，タクロリムス群では，5 ヵ月時点を除く 4 ヵ月目から 12 ヵ月目までのすべての Visit でマグネシウム値が統計学的に有意に低かった（資料番号 5.3.5.4-07，12.4.2.1.2 及び Table 146 参照）。低マグネシウム血症は，タクロリムスの使用に伴う既知の有害事象である。
- **CPK：**CPK は，既報のとおり，6 ヵ月時点で，タクロリムス群と比較して，すべてのボクロスポリン群で統計学的に有意に高値であった。12 ヵ月時点で，ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群の間に統計学的に有意な差はなかった（資料番号 5.3.5.4-07，

12.4.2.1.2 及び Table 146 参照）。この早期の所見の臨床的意義は明らかではなく，今後の試験でこの所見に注意を払う必要がある。

- ビリルビン：タクロリムス群に比べ，ボクロスポリン群では，早期の時点（3 ヵ月目まで）で，総ビリルビンの平均値の意味のある増加が示されたが，その後の変化には差はなかった。これらの所見の臨床的意義は明らかではなく，今後の試験でこの早期所見に注意を払う必要がある（資料番号 5.3.5.4-07，12.4.2.2.2 及び Table 152 参照）。

有害事象：

- 本被験者集団では複数の有害事象が発現することが予想され，本試験で観察された有害事象の数，種類，及び重症度は，予想と一致していた。本試験の有害事象を検討した結果，安全性に関する明確な懸念は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，12.2.4.1 参照）。
- 本試験に無作為に割付けられた 334 例の被験者で，合計 5779 件の有害事象が報告された。タクロリムス群で最も多く報告され（1592 件），次いでボクロスポリンの高用量群（1543 件），低用量群（1352 件），及び中用量群（1292 件）であった（資料番号 5.3.5.4-07，12.2.4.1 参照）。
- 被験者 1 例あたりの有害事象の平均件数は，16.13～18.63 件であった。ボクロスポリン低用量群（16.13 件）では，タクロリムス群（18.63 件）に比べ，被験者 1 例あたりの有害事象の件数が有意に少なかった（p = 0.032）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 134 参照）。中等度の有害事象は，60.9%～69.0%の被験者で発現した。高度の有害事象は，11.7%～23.0%の被験者のみで発現した（資料番号 5.3.5.4-07，Table 131 参照）。
- SOC 別の有害事象の発現割合では，胃腸障害（83.3%～89.5%）が最も多く，代謝および栄養障害（77.4%～91.9%），一般・全身障害および投与部位の状態（68.6%～77.9%）及び傷害、中毒および処置合併症（66.3%～70.1%）であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 131 参照）。
- 全投与群で，治験薬との関連性が，possibly related と報告されたのは被験者の 36.8%～52.4%と最も多く，次いで被験者の 22.6%～29.1%で unrelated と報告された。probably related と報告されたのは被験者の 19.0%～26.7%のみであった。少数の被験者（5.8%～11.5%）で，remote と報告された（資料番号 5.3.5.4-07，Table 132 参照）。
- 治験薬との関連性が related と判定された有害事象の総件数は，5779 件中 1554 件（26.9%）であった。被験者で発現した治験薬との関連性が related と判定された有害事象の多くは中等度で，37.9%～45.2%，次いで軽度が 23.3%～32.5%であり，高度は，被験者の 2.6%～8.3%のみで認められた（資料番号 5.3.5.4-07，Table 133 参照）。

重篤な有害事象：

- 重篤な有害事象の総件数は，ボクロスポリンの低用量群（51 件），中用量群（68 件），及びタクロリムス群（62 件）で同程度であった。ボクロスポリン高用量群（79 件）では，タクロリムス群（62 件）に比べ件数がやや多かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 140 参照）。

- 被験者 1 例あたりの重篤な有害事象の平均件数は 0.61～0.91 件であった。ボクロスポリン高用量群では 0.91 件と最も多かったが，ボクロスポリンの各用量群とタクロリムス群との間に有意差は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 143 参照）。
- 免疫系障害，感染症および寄生虫症，臨床検査，及び腎および尿路障害の 4 つの SOC では，重篤な有害事象の発現割合が最も高かった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 140 参照）。
- 重篤な有害事象の発現例数は各投与群で同程度であり，最も高い重症度は中等度又は高度と報告された（資料番号 5.3.5.4-07，Table 140 参照）。
- unrelated が最も多く報告された重篤な有害事象の発現割合は，ボクロスポリン中用量群及びタクロリムス群であった（それぞれ 23.4%及び 23.3%）（資料番号 5.3.5.4-07，Table 141 参照）。
- ボクロスポリン又はタクロリムスに関連ありと判定された重篤な有害事象の総件数は，全投与群で同程度であった（ボクロスポリンの低用量群，中用量群，高用量群，及びタクロリムス群でそれぞれ 36，33，42，及び 23 件）。probably related と判定された重篤な有害事象は，2.3%～7.1%の被験者のみで報告された。ボクロスポリン低用量群で，最も多く報告された治験薬との関連性は，possibly related が最も多く 26.2%，次いで probably related が 7.1%であった（資料番号 5.3.5.4-07，Table 141 及び Table 142 参照）。
- 全般的に，ボクロスポリンと関連ありの重篤な有害事象で発現割合が最も高かった重症度は中等度で，ボクロスポリンの低用量群，中用量群，及び高用量群で，それぞれ 19.0%，14.3%，及び 13.8%であった。しかしながら，タクロリムス群では，タクロリムスと関連ありの重篤な有害事象の発現割合が最も高かった重症度は高度であり，被験者の 10.5%で認められた（資料番号 5.3.5.4-07，Table 142 参照）。
- ボクロスポリンと関連ありと治験責任医師等が判定した重篤な有害事象は，本被験者集団で認められる併存疾患の範囲に収まるものであった（資料番号 5.3.5.4-07，12.6.2 参照）。

(5) 結論

本試験の主目的は，新規腎移植被験者を対象として，6 ヵ月時点で，腎生検で確認された BPAR における非劣性を示すことであった（少なくとも 1 つの投与群で）。この目的は，ボクロスポリンの 3 用量群すべてで達成された。ITT 解析及び PP 解析のいずれでも，中央病理診断による BPAR の発現率は，ボクロスポリン中用量群で最も高かった。ITT 集団では，12 ヵ月時点で，ボクロスポリン高用量群で最も低かった。

移植後 12 ヵ月時点でも，ボクロスポリンの低用量群及び高用量群は，タクロリムスに対して非劣性を維持していた。ボクロスポリン高用量群は，12 ヵ月時点での BPAR の発現率が最も低く，ボクロスポリン投与群全体の拒絶反応の大部分は Banff Grade I であった。ボクロスポリンの各用量群とタクロリムス群との間でグラフト機能損失の発現率に有意な差は認められなかった。全般的に，非盲検下での各医療機関の病理診断による BPAR の発現率は，すべての投与群で，盲検下での中央病理診断による BPAR の発現率より高かった。BPAR の診断に各医療機関

の病理診断を用いたときは，タクロリムス群と比較して，BPAR の発現率はボクロスポリンの低用量群及び中用量群では有意に高かった。この各医療機関での病理診断と中央病理診断の差異は，本試験の結果を解釈するうえで重要である。なぜなら，急性拒絶反応の治療は，通常（本試験でも）各医療機関での病理診断（現実世界での経験）に基づいて行われるからであり，観察された差異は，今後の第 III 相試験以降でボクロスポリンの投与量を決定する際に考慮されるべきである。

タクロリムスに対するボクロスポリンの安全性プロファイルは，腎機能，NODM，高血圧，高脂血症，重篤な有害事象，有害事象，及び臨床検査値を含む複数の評価項目で評価された。全般的に，これらの評価に基づき，タクロリムスと比較して，本被験者集団でのボクロスポリンの投与に関して特別な安全性の懸念は認められなかった。

- 腎機能：腎機能の様々な評価項目（イオタラム酸 GFR，Nankivell GFR，MDRD GFR，Cockcroft-Gault GFR，SCr，24 時間尿）に基づき，ボクロスポリンの 2 用量群（低用量及び中用量）とタクロリムス群の間で，移植後 12 ヵ月間の総合的な腎機能に臨床的に重要な差は認められなかった。具体的には，Nankivell GFR 及び Cockcroft-Gault CrCL を用いた解析では，ボクロスポリンの 3 用量群はすべてタクロリムス群と比較して腎機能が同じであった。ボクロスポリン高用量群では，12 ヵ月目の解析で，腎機能が劣ることがあった。
- NODM：NODM の発現割合で，有望な結果が示された。高血糖，NODM，及び既存の糖尿病の悪化は，すべて，タクロリムス及びシクロスポリン（より程度は低い）の既知の併存疾患である。タクロリムスと比較して，NODM の発現割合が低いと本試験で示されたボクロスポリンのベネフィットは，有望な臨床的知見であり，今後の試験でさらに検討されるべきである。
- 高血圧：12 ヵ月時点で，収縮期血圧は，タクロリムス群に比べ，ボクロスポリンの 3 用量群で統計学的に有意に高かった。その絶対差は 5〜8 mmHg であったが，用量依存性は認められなかった。ボクロスポリンの 3 用量群とタクロリムス群との間で，有害事象として高血圧が治療された割合に統計学的な有意差は認められなかった。
- 高脂血症：12 ヵ月時点で，総コレステロール値，トリグリセリド値，HDL 値，又は LDL 値のいずれかが高い高脂血症の発現割合に，投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

要約すると，延長したこの 12 ヵ月間の第 IIb 相用量検討試験は，タクロリムスと比較して，新規腎移植における急性拒絶反応の予防でボクロスポリンの 3 用量/濃度の有効性及び安全性を示した。本試験で得られたデータは，腎移植の第 III 相試験でボクロスポリンの適切な用量/濃度を決定するための基礎を提供することになると考えられる。

2.7.6.4.12　尋常性乾癬患者を対象とした継続長期試験（外国人：ISA05-02 試験，添付資料番号 5.3.5.4-08）【参考資料】

2.7.6.4.12.1 試験方法の概略

試験の目的：

主目的：

- ボクロスポリンの長期安全性及び忍容性を検討する。

副次目的：

- PASI-75 を達成した及び/又は維持した被験者の割合を求める。
- SGA スコアが 2 ポイントの減少を達成した及び/又は維持した被験者の割合を求める。
- ボクロスポリンの QOL に及ぼす影響を検討する。

試験デザイン：

ISA04-03 試験（資料番号 5.3.5.4-01）からの尋常性乾癬患者を対象とした非盲検法による継続長期試験

対象：

尋常性乾癬患者

主な選択基準：

- ISA04-03 試験を完了した 18～66 歳の男性及び女性患者（妊娠していない又は授乳中ではない）。
- Visit 1 の 6 ヵ月以上前に尋常性乾癬と診断され，安定した患者で，GFR が 60 mL/min を超え，その変動が 30%未満の患者。

主な除外基準：

- 全身性紅皮症，滴状乾癬，又は膿疱性乾癬の患者。
- 治験責任医師等の裁量で，乾癬の評価を妨げる他の皮膚病の患者。
- 試験の登録時点で，悪性腫瘍を有していた患者，過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有していた患者，又はいかなる時点でもリンパ腫の既往を有していた患者。外科的に切除又は切除掻爬術及び電気凝固術により摘出された扁平上皮癌又は基底細胞癌の病歴を有していた患者は登録可とした。
- 試験への登録時点で，抗生物質又は抗真菌薬の静脈内投与を必要とする制御されていない細菌，ウイルス，又は真菌感染症の患者。

使用薬剤：

被験薬

ボクロスポリン 10 mg ソフトゲルカプセル

用量及び投与方法：

- ボクロスポリン 0.3 mg/kg を BID 経口投与

投与期間：

36 週間

目標被験者数：

405 例

目標被験者数の設定根拠：

目標被験者数の推定は，ISA04-03 試験に登録された被験者数に基づいた。本試験には，正式な仮説検定はなく，また，本試験は，本来，探索的であったため，p 値は慎重に解釈された。

評価項目：

有効性

有効性評価項目は，疾患の重症度評価に用いられた次の質問票の 1 つから得られ，又は求められた：PASI，SGA，BSA，DLQI，及び PDI。

安全性

安全性評価項目には，有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査），GFR，身体所見，バイタルサイン，ECG 所見，及びトラフ時の全血中ボクロスポリン濃度が含まれた。

解析方法：

対象集団

SS には，治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者が含まれた。ITT 集団には，治験薬が少なくとも 1 回投与され，1 つのベースライン及び少なくとも 1 つのベースライン後の有効性の測定値が得られた被験者が含まれた。PPS には，治験実施計画書からの逸脱又は免除なしに本試験を完了した被験者が含まれた。

方法

継続試験である本試験中に，すべての被験者にボクロスポリンの同一用量（0.3 mg/kg）が BID 投与されたが，ISA04-03 試験での投与群に従って，被験者データはリスト化され，要約され，解析された。連続データは，ISA04-03 試験の投与群別に平均値，平均値の SD，中央値，最小値，最大値，及び被験者数を要約した。カテゴリデータは，ISA04-03 試験の投与群別に被験者数及びその割合を要約した。すべてのデータは被験者ごとに一覧表にした。

統計学的学検定は両側で行い，（特に明記されていない限り）群間差については $\alpha \leq 0.05$ とし，交互作用については $\alpha \leq 0.10$ 以下で有意差ありとした。

投与群の成功割合の比較には，CMH 検定を用いた。有効性データについては，投与，プールした実施医療機関，及び投与 - プールした実施医療機関との交互作用を因子とした一般線形モデルを用いて評価した。PDI の場合，投与群については，因子として投与，プールした実施医療機関，及び投与 - プールした実施医療機関との交互作用並びに共変量として各 Visit での対応するベースライン値を用いて二元配置 ANCOVA を適用して評価した。

治験依頼者：

Isotechnika Pharma Inc.

治験実施医療機関：

カナダ 30 施設

治験期間：

2005 年 5 月 18 日～2006 年 7 月 25 日

2.7.6.4.12.2 試験結果

(1) 被験者の内訳

本試験には，309 例の被験者が登録され，安全性（SS）は 296 例で解析され，有効性は 296 例（ITT 集団）で解析された。PPS は 290 例であった。本試験の完了例は 178 例（57.6%）であり，131 例（42.4%）が完了前に本試験を中止した。試験中止の理由は，その他（23.6%），有害事象（7.8%），追跡不能（3.9%），及び臨床検査の異常（3.6%）であった（資料番号 5.3.5.4-08，Table 3 参照）。

(2) 有効性

本継続長期試験の ITT 集団には，ISA04-03 試験でのプラセボ/0.3 mg/kg 群（投与開始 12 週まではプラセボを投与し，その後はボクロスポリン 0.3 mg/kg を BID 投与した）84 例，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群 69 例，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 群 77 例，及びボクロスポリン 0.4 mg/kg BID 群 66 例の被験者が含まれた（資料番号 5.3.5.4-08，12.1 参照）。

- 36 週間の投与期間にわたり，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 投与による PASI-75 の達成率は，約 31%であり，PASI-50 及び PASI-90 の達成率は約 66%及び約 13.5%であった。ベースラインは ISA04-03 試験のベースライン（Visit 2）とした（資料番号 5.3.5.4-08，Table 14 及び 12.4.1.2.2 参照）。
- 36 週間の投与期間にわたり，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID 投与により，SGA スコアがベースラインから 2 ポイント減少した被験者の割合は，約 29%であった（資料番号 5.3.5.4-08，Table 15 参照）。
- Week 1，12，24 及び 36 で，被験者全体での PASI-75 の達成率は，それぞれ 35.1%，33.3%，31.1%，及び 26.3%であった。同一時点で，PASI-90 の達成率は，それぞれ 15.5%，14.4%，14.1%，及び 9.9%であり，SGA スコアがベースラインから 2 ポイント減少した被験者の割合は，それぞれ 38.6%，29.6%，27.7%，及び 20.4%であった（資料番号 5.3.5.4-08，Table 14，Table 15，及び 12.4.1.2.2 参照）。
- BSA-70 の達成率は，36 週間の投与期間にわたり一定であり，約 41%であった（資料番号 5.3.5.4-08，12.4.1.2.2 参照）。
- 36 週間の投与期間をとおして認められた DLQI 及び PDI スコアは，ISA04-03 試験で認められたスコアと一貫性があり，良好な QOL の反応が ISA04-03 試験のすべての投与群の多くの被験者で報告された（資料番号 5.3.5.4-08，12.4.1.2.2 参照）。
- 36 週間の投与期間後の投与中止は，評価されたすべての有効性パラメータの効果の低下をもたらした（資料番号 5.3.5.4-08，12.4.1 参照）。
- Visit 1 では，有効性評価項目の多くについて，ISA04-03 試験での投与群間で統計学的に有意な差が認められた。ISA04-03 試験での投与群が異なるため，血中濃度が異なり，ベースラインでの反応率が異なる被験者が本継続長期試験に登録された。ボクロスポリンのトラフ時の血中濃度は，投与に対する反応性と相関していると考えられ，ISA04-03 試験での 0.2 mg/kg BID 群では，Visit 1 にトラフ時の血中濃度が低く，この Visit でのより

低い反応率と相関していた。

- Visit 1 の後，PASI-50，PASI-75，及び PASI-90 の達成率及び SGA が 2 ポイントの減少を示した被験者の割合は，ISA04-03 試験の投与群にかかわらず，すべての被験者でほぼ同様であった。

(3) 安全性

ISA04-03 試験でプラセボ/ボクロスポリン 0.3 mg/kg，ボクロスポリン 0.2，0.3，及び 0.4 mg/kg が 12～24 週間 BID 投与された 296 例に，本継続長期試験で，さらにボクロスポリン 0.3 mg/kg が 36 週間 BID 投与され，その後 12 週間追跡された。本継続長期試験の平均投与期間は 199.5 日間（28.5 週間）であり，ISA04-03 試験でのすべての投与群で同様であった（資料番号 5.3.5.4-08，Table 4 参照）。この平均投与期間は，ISA04-03 試験中にプラセボ/ボクロスポリン 0.3 mg/kg が BID 投与された被験者では 40.5 週間，ボクロスポリン 0.2 mg/kg，0.3 mg/kg，又は 0.4 mg/kg が BID 投与された被験者では 52.5 週間に相当する（資料番号 5.3.5.4-08，11.6 参照）。

- 本継続長期試験で，1 件以上の有害事象が被験者の 69.6%（206/296 例）で認められた（資料番号 5.3.5.4-08，Table 5 参照）。ISA04-03 試験での有害事象の発現割合は約 80%であり，本継続長期試験での発現割合は ISA04-03 試験よりも低かった。有害事象の発現割合は，ISA04-03 試験の投与群間で，概ね偏りがなかった。
- 本継続長期試験で最も多く報告された有害事象は，高血圧及び鼻咽頭炎であり，両有害事象の発現割合は，Day 1 から最終投与までの間で 10.5%（31 例）であった。ほとんどの場合，高血圧は軽度であり，高度の発現はなかった。ISA04-03 試験では，高血圧はプラセボ/0.3 mg/kg BID 群で 10 例（11.9%），ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群で 5 例（7.2%），0.3 mg/kg BID 群で 11 例（14.3%），及び 0.4 mg/kg BID 群で 5 例（7.6%）報告された。高血圧は，被験者の多くで治療により消失し，6 例の被験者のみが高血圧のために試験を中止した（資料番号 5.3.5.4-08，Table 6 及び Table 10 参照）。
- 有害事象の多くは，軽度（58.3%）又は中等度（34.9%）であり，ISA04-03 試験の投与群間で概ね偏りがなかった（資料番号 5.3.5.4-08，Table 8 参照）。
- Day 1 から投与終了後 12 週間の追跡調査までに，被験者の 10.8%が有害事象のために本継続長期試験を中止した。これは，ISA04-03 試験を中止した被験者の割合である 7.3%に匹敵した。本継続長期試験で有害事象による中止が最も多かったのは，ISA04-03 試験のプラセボ/0.3 mg/kg BID 群であった。中止に至った治験薬との関連性ありと判定された有害事象のうち最も多く発現したものは，高血圧，糸球体濾過率減少，及び腎機能障害であった（資料番号 5.3.5.4-08，11.3.1.3 及び Table 10 参照）。
- 本継続長期試験中に死亡例は認めなかった。Day 1 から投与終了後 12 週間の追跡調査までに，重篤な有害事象が 11/296 例（3.7%）で認められ，その内訳は，ISA04-03 試験のプラセボ/0.3 mg/kg BID 群で 3 例，ボクロスポリン 0.2 mg/kg BID 群で 2 例，0.3 mg/kg BID 群で 1 例，及び 0.4 mg/kg BID 群で 5 例であった。重篤な有害事象の多くの重症度は高度であった。伝染性単核症及び下腹部痛のみが治験薬との関連性ありと判定された（資料

番号 5.3.5.4-08，11.3.3 及び Table 11 参照）。

- 血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査のベースラインから各時点までの変化量は小さく，正常範囲内であり，臨床的に重要であるとは考えられなかった。また，試験期間中の正常範囲からの変化は少なく，臨床的に重要であるとは考えられなかった（資料番号 5.3.5.4-08，11.4.2.2 参照）。
- 試験期間中のバイタルサインの平均値は正常範囲内であり，ISA04-03 試験の投与群と同様であった（資料番号 5.3.5.4-08，11.5.1 参照）。
- 臨床的に重要であると考えられる ECG 所見の異常は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-08，11.5.3 参照）。

(4) 結論

投与開始用量（ボクロスポリン 0.2，0.3，又は 0.4 mg/kg BID）にかかわらず，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID の 60 週間までの長期投与は，概ね安全であり，忍容性も良好であった。投与期間 36 週間の有効性の結果は，ISA04-03 試験の結果を確かなものとし，ボクロスポリン 0.3 mg/kg BID による長期投与が安定した尋常性乾癬患者の治療に有効であることを示した。