

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ファビハルタカプセル200mg
[一 般 名] イブタコパン塩酸塩水和物
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 2 月 4 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が、IgA 腎症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 8 年 8 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ファビハルタカプセル 200 mg
[一 般 名] イプタコパン塩酸塩水和物
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 2 月 4 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にイプタコパン塩酸塩水和物 225.8 mg（イプタコパンとして 200 mg）を含有するカプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 736 号、令和 7 年 11 月 27 日付け薬生審査発 1127 第 1 号）
優先審査（令和 8 年 5 月 18 日付け薬生審査 0518 発第 5 号）
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

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

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

[効能又は効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

C3 腎症

IgA 腎症

（下線部追加）

[用法及び用量]

通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。

（変更なし）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が、IgA 腎症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 8 年 7 月 8 日

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

申請品目

- [販 売 名] ファビハルタカプセル 200 mg
[一 般 名] イブタコパン塩酸塩水和物
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 8 年 2 月 4 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にイブタコパン塩酸塩水和物 225.8 mg (イブタコパンとして 200 mg) を含有するカプセル剤

[申請時の効能・効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

C3 腎症

IgA 腎症

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはイブタコパンとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。

(変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

IgA 腎症は、糸球体での IgA 沈着を特徴とし、糸球体性血尿や蛋白尿等の検尿異常が持続的に認められる原発性糸球体腎炎である。IgA 腎症では、20%～40%の患者が診断後 10～20 年以内に末期腎不全 (ESKD) に至ると報告されている (Cleve Clin J Med 2023; 90: e5-8、IgA 腎症ガイドライン 2020)。

本邦における IgA 腎症の治療法としては、レニン-アンジオテンシン系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、抗血小板薬等が用いられているが、現時点で、IgA 腎症に係る効能・効果で承認されている薬剤は、抗血小板薬であるジラゼプ塩酸塩水和物 (腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少) のみである。しかし、抗血小板薬の長期投与による腎機能障害の進行抑制効果は明らかではないとされており、いまだ確立された治療法はない (IgA 腎症ガイドライン 2020)。

イプタコパン塩酸塩水和物 (本薬) は、Novartis 社により創製された補体 B 因子 (FB) の阻害作用を有する化合物であり、本邦において 2024 年 6 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」(PNH)、2025 年 5 月に「C3 腎症」の効能・効果で承認されている。本薬は FB の活性部位に結合し、C3 転換酵素の活性を阻害することにより補体第二経路 (AP) の活性化を阻害することから (「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉)、IgA 腎症において AP の活性化を介した炎症を抑制して治療効果を示すことが期待される。

申請者は、IgA 腎症患者を対象とした国際共同試験の成績等から、本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、IgA 腎症に係る効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、本薬は PNH に係る効能・効果で 2023 年 12 月に米国で初めて承認されて以降、2025 年 12 月末時点で、欧米を含む 50 以上の国又は地域で承認されている。IgA 腎症に係る効能・効果では、2026 年 6 月末現在、米国及び中国において、国際共同第 III 相試験 (A2301 試験) の中間解析結果に基づき迅速承認及び条件付き承認されており、A2301 試験の最終解析結果に基づいた承認申請については、米国等で審査中である。

なお、本薬は、「IgA 腎症」を予定される効能・効果として、令和 7 年 11 月 27 日付けで希少疾病用医薬品 (指定番号 (R7 薬) 第 736 号) に指定されている。

本品目は、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」(令和 6 年 1 月 12 日付け医薬品審査 0112 第 3 号) に基づき、機構の対面助言 (対面助言番号: P-) において小児開発計画を確認済みである。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから (「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉)、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから（「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、主な評価資料とされた国際共同第 III 相試験（A2301 試験）では、市販製剤とは■■■■の■のみが異なる製剤が使用された。

血漿中本薬濃度は LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は 1.0 ng/mL であった。血清中 AP 活性値は C5b-9 複合体を ELISA 法により測定することで評価された。血漿中 Bb 濃度の測定には ELISA 法が用いられた。なお、以降の本薬の投与量及び生体試料中濃度は、イプタコパンとしての量で示す。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-2: 試験番号 CLNP023X2203 <2018 年 2 月～2021 年 6 月>）

IgA 腎症患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照）。

用法・用量は、パート 1 ではプラセボ又は本薬 10、50 若しくは 200 mg を 90 日間 BID 反復経口投与することとされ、パート 2 ではプラセボ又は本薬 10、50、100 若しくは 200 mg を 90 又は 180 日間¹⁾ BID 反復経口投与することとされた。

本薬が投与された 112 例（プラセボ群 25 例、本薬 10 mg 群 20 例、本薬 50 mg 群 19 例、本薬 100 mg 群 22 例、本薬 200 mg 群 26 例）全例が薬力学解析対象集団とされ、プラセボ群を除く 87 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの投与開始 30 日目における本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量（ C_{max} 、 AUC_{tau} 及び C_{trough} ）は用量比を下回って増加した。

表 1 IgA 腎症患者に本薬を反復経口投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータ（投与開始 30 日目）

本薬 投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	AUC_{tau} (ng・h/mL)	C_{trough} (ng/mL)
10 mg	18	964±264	2.0 [0.25, 6.0]	8,010±2,550	515±232
50 mg	18	2,150±480	2.0 [1.0, 6.0]	17,700±4,250	1,130±348
100 mg	16	3,300±1,080	2.0 [0.50, 6.0]	24,700±8,030	1,510±567
200 mg	24	4,940±1,770	2.0 [0.50, 4.0]	37,100±13,500	2,200±964

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

¹⁾ 治験実施計画書改訂第 4 版（2019 年 5 月 9 日付け）以降に治験薬投与を開始した参加者 60 例は 180 日間、当該時点より前に治験薬投与を開始した参加者 6 例は 90 日間とされた。

薬力学について、本薬を反復経口投与したときの薬力学指標の推移（血清中 AP 活性値、血漿中 Bb 濃度）は表 2 のとおりであった。血清中 AP 活性値及び血漿中 Bb 濃度は、本薬投与後に低値を示す傾向が認められた。

表 2 IgA 腎症患者に本薬を反復経口投与したときの薬力学指標の推移 ^{a)}

薬力学指標	評価時点	プラセボ	10 mg	50 mg	100 mg	200 mg
血清中 AP 活性値 (%)	ベースライン	81.9±13.9 (24)	78.0±18.0 (18)	77.3±18.5 (17)	75.2±10.5 (18)	85.1±14.5 (26)
	8 日目	79.3±13.2 (20)	67.5±24.3 (14)	28.4±12.8 (16)	25.3±21.2 (13)	10.9±6.3 (24)
	15 日目	76.2±14.8 (22)	69.2±28.2 (13)	29.1±10.2 (14)	24.0±19.0 (16)	11.3±6.3 (20)
	30 日目	79.5±12.4 (24)	55.2±27.3 (17)	34.7±16.6 (17)	27.3±20.4 (17)	11.7±5.2 (24)
	60 日目	75.9±13.7 (21)	73.0±19.9 (14)	30.4±15.4 (15)	25.4±20.9 (17)	14.9±7.8 (24)
	90 日目	80.8±9.9 (21)	53.8±27.7 (17)	36.5±20.1 (16)	33.7±28.5 (17)	22.6±23.3 (25)
	135 日目 ^{b)}	69.2±23.6 (8)	58.7±14.3 (6)	22.2±10.9 (8)	19.3±20.1 (15)	10.7±6.4 (11)
	180 日目 ^{b)}	80.7±6.0 (8)	52.5±25.0 (6)	29.3±21.0 (6)	24.2±26.4 (15)	15.4±19.0 (9)
血漿中 Bb 濃度 (ng/mL)	ベースライン	1,867±532.7 (24)	1,894±574.5 (18)	1,745±458.7 (17)	2,197±682.7 (18)	2,147±932.9 (26)
	8 日目	1,942±539.5 (19)	1,462±446.9 (14)	1,218±290.2 (16)	1,515±229.6 (13)	1,368±370.0 (25)
	15 日目	2,045±508.8 (22)	1,727±746.3 (13)	1,331±197.3 (14)	1,578±261.5 (16)	1,575±484.6 (22)
	30 日目	1,848±538.6 (24)	1,426±407.7 (16)	1,308±259.0 (17)	1,679±561.1 (18)	1,450±443.3 (26)
	60 日目	1,910±534.3 (21)	1,604±484.1 (14)	1,324±372.3 (16)	1,757±1,082 (17)	1,538±394.9 (25)
	90 日目	1,918±511.9 (21)	1,760±643.7 (17)	1,355±271.2 (16)	1,714±686.0 (17)	1,537±453.6 (25)
	135 日目 ^{b)}	1,991±440.1 (8)	2,396±898.5 (6)	1,384±261.7 (8)	1,692±725.8 (15)	1,737±389.2 (11)
	180 日目 ^{b)}	1,966±461.7 (8)	2,162±975.5 (7)	1,675±547.7 (6)	2,043±1,477 (15)	2,262±1,431 (9)

平均値±標準偏差（例数）

a) 各日の治験薬投与直前の値、b) パート 2 のみ

6.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 CLNP023A2301<2021 年 1 月～2025 年 9 月>)

IgA 腎症患者を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学が検討された（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 200 mg を BID 反復経口投与することとされた。

無作為化された 478 例（プラセボ群 240 例、本薬群 238 例）のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 477 例（プラセボ群 239 例、本薬群 238 例）が薬力学解析対象集団とされ、このうち薬物動態データを 1 つ以上有する本薬群の 232 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を反復経口投与したときの本薬の C_{trough} は表 3 のとおりであった。日本人参加者における本薬の C_{trough} は、外国人参加者の本薬の C_{trough} の濃度範囲に含まれていたことから、申請者は、日本人参加者と外国人参加者で本薬の曝露量に明らかな差異は認められないと考える旨を説明している。

表 3 IgA 腎症患者に本薬を反復経口投与したときの本薬の C_{trough} (ng/mL)

評価時点	C_{trough} (ng/mL)	
	日本人集団	外国人集団
3 カ月	1,910±766 (16) [905, 3,140]	2,600±1,760 (198) [413, 11,300]
6 カ月	1,970±1,040 (10) [722, 3,830]	2,310±1,180 (162) [522, 7,180]
9 カ月	1,660±688 (10) [822, 2,400]	2,770±4,020 (156) [806, 41,600]
12 カ月	2,070 ^{a)} (1)	2,810±1,860 (29) [517, 8,480]

上段：平均値±標準偏差（例数）、下段：[最小値, 最大値]

a) 個別値

薬力学について、プラセボ又は本薬を反復経口投与したときの薬力学指標（血清中 AP 活性値及び血漿中 Bb 濃度）の推移は表 4 のとおりであった。本薬投与後の薬力学指標の推移は、全体集団と日本人集団で同様であった。

表 4 IgA 腎症患者に本薬を反復経口投与したときの薬力学指標の推移^{a)}

薬力学指標	評価時点	全体集団		日本人集団	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
血清中 AP 活性値 (%)	ベースライン	75.0±12.3 (93)	72.6±15.6 (93)	68.9±14.2 (6)	69.9±12.5 (10)
	9 カ月	73.0±13.6 (74)	14.6±17.8 (81)	72.2±12.1 (6)	9.9±5.1 (10)
	24 カ月	71.9±14.1 (69)	24.3±28.7 (64)	58.0±23.4 (6)	15.4±20.7 (10)
血漿中 Bb 濃度 (ng/mL)	ベースライン	1,964±626 (92)	2,058±669 (90)	1,945±419 (6)	2,128±637 (10)
	9 カ月	2,009±654 (72)	1,750±780 (78)	2,147±665 (6)	1,567±422 (10)
	24 カ月	2,015±569 (69)	1,966±754 (62)	2,040±696 (6)	1,610±335 (10)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 各日の治験薬投与直前の値

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

C3 腎症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (B12301 試験)²⁾ 及び IgA 腎症患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (A2301 試験) で得られた本薬の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析が実施された (計 564 例、3,670 測定時点)。PNH 患者で検討された母集団薬物動態モデル (「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書 (令和 6 年 5 月 20 日)) が開始モデルとして用いられ、IgA 腎症患者に適合するよう改良され、最終モデルとされた (使用ソフトウェア: Monolix Version 2023R1)。

本薬の薬物動態は、ラグタイムのある一次吸収及び一次消失過程を含む 1-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討の結果³⁾、共変量として、本薬の CL/F に対して体重、ベースラインの eGFR 及び疾患 (PNH、C3 腎症及び IgA 腎症) が、V/F に対して体重が選択された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び 6.R.1 の検討結果を踏まえると、本薬の薬物動態は適切に評価されていると考える。

6.R.1 重度の腎機能障害の影響について

申請者は、重度の腎機能障害が本薬の薬物動態や安全性に及ぼす影響について、以下のように説明した。

重度 (eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満) の腎機能障害を有する患者については、初回承認時に、情報が限られていることから、添付文書において「患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強されるおそれがある」ことを注意喚起している。A2301 試験では、重度の腎機能障害を有する患者における薬物動態及び安全性に関する情報を得るため、SRI 集団を設定し、eGFR が 20 mL/min/1.73m² 以上 30 mL/min/1.73m² 未満の重度の腎機能障害を有する患者も最大約 40 例 (プラセボ群 20 例、本薬群 20 例) 組み入れることとした。そこで、A2301 試験の SRI 集団を含む試験成績に基づいて、重度の腎機能障害を有する患者の薬物動態及び安全性について検討した。

母集団薬物動態解析 (6.2.3 参照) から推定された、本薬 200 mg BID を反復経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、いずれの薬物動態パラメータについても、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の患者と比較して、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者で高値となる傾向が認められた。

²⁾ 「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書 (令和 7 年 4 月 10 日) 参照。

³⁾ 体重、年齢、性、民族 (白人、中国人、日本人、他のアジア人及びそれ以外)、ベースラインの eGFR、疾患 (PNH、C3 腎症及び IgA 腎症) が共変量として検討された。

表 5 IgA 腎症患者に本薬 200 mg BID を反復経口投与したときの
腎機能障害の重症度別の本薬の血漿中薬物動態パラメータ (推定値)

腎機能障害 重症度	ベースラインの eGFR	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	C _{trough} (ng/mL)
正常	90 mL/min/1.73 m ² 以上	52	4,120±1,250	37,370±13,770	2,220±1,130
軽度	60 mL/min/1.73 m ² 以上 90 mL/min/1.73 m ² 未満	80	4,560±2,070	41,840±22,150	2,570±1,780
中等度	30 mL/min/1.73 m ² 以上 60 mL/min/1.73 m ² 未満	142	4,910±2,300	47,190±24,680	3,040±1,960
重度	30 mL/min/1.73 m ² 未満	27	5,200±1,670	49,890±17,780	3,200±1,430

平均値±標準偏差

安全性について、A2301 試験及び X2203 試験において本薬 200 mg BID を反復経口投与したときの腎機能障害の重症度別（ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満、又は 30 mL/min/1.73 m² 以上）の有害事象等の発現状況は表 6 のとおりであり、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者において有害事象等の発現割合が明らかに増加する傾向は認められなかった。

表 6 IgA 腎症患者に本薬を反復経口投与したときの腎機能障害の重症度別の有害事象等の発現状況
(A2301 試験及び X2203 試験、安全性解析対象集団)

投与群	プラセボ群		本薬群	
	ベースラインの eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 未満 (20 例)	ベースラインの eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上 (263 例)	ベースラインの eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 未満 (21 例)	ベースラインの eGFR 30 mL/min/1.73 m ² 以上 (264 例)
有害事象	90.0 (18)	87.8 (231)	85.7 (18)	83.7 (221)
副作用	10.0 (2)	20.5 (54)	14.3 (3)	18.9 (50)
重篤な有害事象	10.0 (2)	11.0 (29)	19.0 (4)	11.0 (29)
重篤な副作用	0	0.8 (2)	4.8 (1)	3.4 (9)
投与中止に至った有害事象	5.0 (1)	4.9 (13)	4.8 (1)	4.2 (11)

発現割合% (例数)

また、A2301 試験に組み入れられた 2 例では、ベースライン時の eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 未満（それぞれ 17.5 及び 17.8 mL/min/1.73 m²）であった。当該 2 例の①C_{max}、②AUC_{tau} 及び③C_{trough} は、それぞれ①9,000 及び 4,000 ng/mL、②206,000 及び 80,000 ng・h/mL、並びに③8,000 及び 3,000 ng/mL と推定され、30 mL/min/1.73 m² 以上の患者と比較して明確な差異はないと考えられた。安全性について、重度の有害事象が 1 件（血中クレアチニン増加）認められ副作用と判断されたが、いずれの患者でも重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、腎機能障害により本薬の曝露量が増加する傾向は認められるものの、安全性に関して、臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、重度の腎機能障害を有する患者について「患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意する」旨、及び「本剤の副作用が増強されるおそれがある」旨の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満の IgA 腎症患者では、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上の IgA 腎症患者と比較して、本薬の曝露量が増加する可能性が示されたものの、臨床試験における有害事象の発現状況には安全性上特段問題となる明らかな差異が生じるような傾向は認められていないことを踏まえると、eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 以上 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者に対する添付文書での安全性に係る注意喚起は不要との申請者の説明は妥当である。一方で、eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 未満の患者については、A2301 試験及び X2203 試験ではスクリーニング時点で eGFR が 20 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外され、本薬が投与された当該 eGFR の患者は限られているため、薬物動態及び安全性へ

の影響を十分に評価するための情報が不足していることから、当該 eGFR の患者に本薬を投与する場合は、引き続き患者の状態を慎重に観察するよう添付文書等で注意喚起することが適切である。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第 II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の成績が提出された（表 7）。

表 7 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

実施地域	相	試験名 (jRCT 番号等)	対象患者	試験デザイン	群、例数 (括弧内は日本人例数)	用法・用量、投与期間	主要評価項目
国際共同	II	X2203 試験 (NCT03373461)	IgA 腎症患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	<パート 1 : 46 例> 本薬 10 mg 群 : 9 例 本薬 50 mg 群 : 8 例 本薬 200 mg 群 : 15 例 プラセボ群 : 14 例 <パート 2 : 66 例 (5 例) > プラセボ群 : 11 例 (1 例) 本薬 10 mg 群 : 11 例 (1 例) 本薬 50 mg 群 : 11 例 本薬 100 mg 群 : 22 例 (1 例) 本薬 200 mg 群 : 11 例 (2 例)	<パート 1 (90 日間) > プラセボ又は本薬 10 mg、 50 mg 若しくは 200 mg を BID 経口投与 <パート 2 (180 日間 ^{a)}) > プラセボ又は本薬 10 mg、 50 mg、100mg 若しくは 200 mg を BID 経口投与	Day 90 の UPCR のベースライン に対する比
	III	A2301 試験 (jRCT2021200039)	IgA 腎症患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	<主要な試験対象集団 (Main 集団) > ^{b)} プラセボ群 : 239 例 (11 例) 本薬群 : 238 例 (17 例) <SRI 集団> ^{c)} プラセボ群 : 19 例 本薬投与 : 21 例 (1 例)	プラセボ又は本薬 200 mg を BID 経口投与 (24 カ月間)	24 カ月間で推定 した年換算 eGFR total slope

a) 治験実施計画書改訂第 4 版 (2019 年 5 月 9 日付け) 以降に治験薬投与を開始した参加者 60 例は 180 日間、当該時点より前に治験薬投与を開始した参加者 6 例は 90 日間とされた。

b) eGFR が 30 mL/min/1.73m² 以上の参加者

c) eGFR が 20 mL/min/1.73m² 以上 30 mL/min/1.73m² 未満の参加者

7.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 CLNP023X2203 <2018 年 2 月～2021 年 6 月 (中間解析①データカットオフ日 : 20 年 月 日、中間解析②データカットオフ日 : 2020 年 12 月 29 日) >)

IgA 腎症患者 (表 8) (目標参加者数 : 約 98 例 (パート 1 : 約 48 例⁴⁾、パート 2 : 約 50 例⁵⁾) を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、本邦を含む 25 の国と地域、57 施設で実施された。

⁴⁾ 主要評価項目である「Day 90 の UPCR のベースラインに対する比」について、本薬が UPCR を 50%低下し、自然対数スケールの標準偏差を 0.7 と仮定し、脱落率を最大 20%として、パート 1 の参加者数を 48 例とすると少なくとも 40 例がパート 1 を完了するとして、40 例 (本薬 10 mg 群及び本薬 50 mg 群にそれぞれ 8 例、本薬 200 mg 群に 12 例、プラセボ群に 12 例) のとき、有意水準片側 10%のもと MCP-Mod 法の検定を適用する場合に検出力が少なくとも 85%と算出された。

⁵⁾ 治験実施計画書初版 (20 年 月 日付け) では、パート 1 が完了した時点で実施する中間解析の結果に基づいて、パート 2 の目標参加者数を有意水準片側 5%のもとで設定すると計画された。治験実施計画書改訂第 4 版 (2019 年 5 月 9 日付け) で、パート 1 の中間解析において無益性でないと判定された場合にパート 2 の目標参加者数を算出するとして、パート 1 及びパート 2 の参加者を併合した集団に対して有意水準片側 5%のもとで MCP-Mod 法の検定を適用する場合に検出力を少なくとも 80%確保するために、パート 2 の目標参加者数を 48～100 例と変更された。その後、治験実施計画書改訂第 5 版 (2020 年 4 月 29 日付け) で、パート 1 の中間解析において無益性でないと判定された場合に、主要解析で十分な情報を確保するために必要な例数に基づいてパート 2 の目標参加者数を算出するとして、48～100 例とされた。DMC によるパート 1 の中間解析の結果に基づき、有意水準片側 10%のもとで MCP-Mod 法の検定を適用する場合に検出力を少なくとも 80%確保するために、パート 2 の目標参加者数は約 50 例と設定された。

表 8 主な選択基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 ・過去 3 年以内に実施した腎生検で IgA 腎症と確定診断されている ・体重 35 kg 以上かつ BMI 15～38 kg/m² ・治験薬の投与開始前に、支持療法として最大忍容用量の ACE 阻害剤又は ARB を含む降圧剤又は利尿剤を 90 日以上投与されている ・スクリーニング時の UPCR が 0.8 g/g 以上又は尿蛋白が 0.75 g/24hr 以上（治験実施計画書第 3 版〈2018 年 9 月 21 日付け〉改訂前までは、スクリーニング時の UPCR が 1 g/g 以上又は尿蛋白が 1 g/24hr 以上）、かつ導入期終了時に尿蛋白が 0.75 g/24hr 以上 ・実測 GFR 又は eGFR（CKD-EPI 式又は MDRD 式により算出）が 30 mL/min/1.73m² 以上 ・治験薬の初回投与 4 週間前までに髄膜炎菌 A、C、Y、W-135 ワクチンを接種しており、各国の規制により利用可能で許容される場合には、髄膜炎菌 B 型、肺炎球菌及びインフルエンザ菌ワクチンを接種している <主な除外基準> ・腎生検で糸球体の 50%以上に半月体形成が認められる ・治験薬の投与開始前 90 日以内に免疫抑制剤又は全身性副腎皮質ステロイドの投与歴を有する ・移植治療歴を有する ・HIV、HBV 又は HCV の感染を有する

本試験は、パート 1 及びパート 2 で構成された。2 回の中間解析が計画され、パート 1 において約 48 例が無作為化⁶⁾され、Day 90 まで治験薬投与を完了又は試験を中止した時点で DMC が中間解析①を実施し、無益性の評価、パート 2 で追加する用量の選択及びパート 2 の目標参加者数の設定を行う計画とされた。その後、パート 2 を開始し、パート 2 に登録された全参加者が無作為化され、Day 90 まで治験薬投与を完了又は試験を中止した時点で中間解析②を行い、中間解析②で実施する主要評価項目に対する解析を本試験の主要評価項目に対する最終解析とする計画とされた。他の最終解析は、パート 2 の最後の参加者が Day 180 を完了した時点で行う計画とされた。

用法・用量は、パート 1 は、プラセボ又は本薬 10 mg、50 mg 若しくは 200 mg を 90 日間 BID 経口投与、パート 2 は、プラセボ又は本薬 10 mg、50 mg、100mg⁷⁾ 若しくは 200 mg を 180 日間¹⁾ BID 経口投与することとされた。

無作為化された 112 例（パート 1：46 例〈プラセボ群：14 例、本薬 10 mg 群：9 例、本薬 50 mg 群：8 例、本薬 200 mg 群：15 例〉、パート 2：66 例〈プラセボ群：11 例〈日本人 1 例〉、本薬 10 mg 群：11 例〈日本人 1 例〉、本薬 50 mg 群：11 例、本薬 100 mg 群：22 例〈日本人 1 例〉、本薬 200 mg 群：11 例〈日本人 2 例〉〉）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。パート 1 における治験薬の投与中止例はなく、パート 2 における治験薬の投与中止例は、プラセボ群 2 例（有害事象：本態性血小板血症・真性多血症及び COVID-19 各 1 例）、本薬群 3 例（本薬 10 mg 群 1 例〈治験実施計画書からの逸脱：本薬投与下で生物学的製剤を投与〉、50 mg 群 1 例〈有害事象：COVID-19〉、100 mg 群 1 例〈治験担当医師の判断〉）であった。パート 2 の日本人参加者において、治験薬の投与中止例はなかった。

有効性について、中間解析②におけるパート 1 及びパート 2 の併合解析が主要解析とされ、主要評価項目である「Day 90 の UPCR のベースラインに対する比」は、表 9 のとおりであり、統計学的に有意な用量反応性が示された。なお、プラセボ群と比較した Day 90 の UPCR のベースラインからの減少率 [80%CI] は、本薬 200 mg 群が最も大きく、23 [8, 34] %と推定された。

⁶⁾ パート 1 では割付比 3：2：2：3（プラセボ群：本薬 10mg 群：本薬 50mg 群：本薬 200mg 群）、パート 2 では割付比 1：1：1：1：2（プラセボ群：本薬 10mg 群：本薬 50mg 群：本薬 200mg 群：本薬 100mg 群）とし、割付因子を民族（アジア人、アジア人以外）として無作為化された。

⁷⁾ 中間解析①の結果、DMC からの勧告によりパート 2 で新たに設定された。

表9 Day 90 の UPCR のベースラインに対する比 (中間解析②、パート1 及びパート2 併合、FAS)

		プラセボ群 (25 例)	本薬群			
			10 mg 群 (19 例 ^{a)})	50 mg 群 (19 例)	100 mg 群 (22 例)	200 mg 群 (26 例)
Day 90 の UPCR のベースラインに対する比 [80%CI] ^{b)}		0.88 [0.80, 1.00]	0.85 [0.77, 0.93]	0.80 [0.73, 0.87]	0.76 [0.70, 0.81]	0.69 [0.61, 0.77]
プラセボ群との比 [80%CI] ^{b)}		—	0.99 [0.86, 1.00]	0.94 [0.76, 0.98]	0.87 [0.72, 0.96]	0.77 [0.66, 0.92]
調整 p 値 ^{b)}	Sigmoid Emax (ED50 at 50 mg and h=3)	0.038				
	Emax (ED50 at 50 mg)	0.049				
	Linear	0.067				
	Sigmoid Emax (ED50 at 25 mg and h=3)	0.068				
	Emax (ED50 at 5 mg)	0.102				
	Exponential	0.176				

a) FAS のうち、ベースライン及びベースライン以降の少なくとも 1 時点のデータを有する参加者が解析対象とされ、1 例が解析対象から除外された。

b) 2 段階のアプローチを用いることとされ、1 段階目は、目的変数を自然対数変換した UPCR のベースラインからの変化量とし、説明変数を治療群、時点 (治験薬投与開始時から起算)、試験パート (パート1、パート2) 及び民族 (アジア人、アジア人以外)、ベースライン値の自然対数変換値、治療群と時点の交互作用、時点とベースライン値の自然対数変換値の交互作用項とし、共分散構造に無構造を仮定した MMRM が適用された。2 段階目は、1 段階目で適用した MMRM により推定された Day 90 の各群の効果の平均値及び共分散行列を用いて、MCP-Mod 法の枠組みで 6 つの用量反応モデルに対応した多重性を調整した対比検定が行われた。有意水準片側 10% で評価された。

パート1 及びパート2 の Day 1～90 における安全性について、有害事象は、プラセボ群 64.0% (16/25 例)、本薬 10 mg 群 70.0% (14/20 例)、本薬 50 mg 群 68.4% (13/19 例)、本薬 100 mg 群 63.6% (14/22 例)、本薬 200 mg 群 53.8% (14/26 例) に、副作用は、プラセボ群 20.0% (5/25 例)、本薬 10 mg 群 25.0% (5/20 例)、本薬 50 mg 群 21.1% (4/19 例)、本薬 100 mg 群 31.8% (7/22 例)、本薬 200 mg 群 7.7% (2/26 例) に認められた。日本人参加者 1 例 (本薬 10 mg 群) では、有害事象が 2 件認められ、いずれも副作用とは判断されなかった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 10 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、腹部不快感 (本薬 50 mg 群 : 2 例)、悪心 (プラセボ群 : 1 例、本薬 10 mg 群 : 3 例)、SARS-CoV-2 検査陰性 (本薬 10 mg 群 : 1 例、本薬 100 mg 群 : 2 例)、疲労 (プラセボ群 : 1 例、本薬 50 mg 群 : 2 例) であった。

表 10 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象
(Day 1～90、パート1 及びパート2 併合、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (25 例)	本薬群			
		10 mg 群 (20 例)	50 mg 群 (19 例)	100 mg 群 (22 例)	200 mg 群 (26 例)
全有害事象	64.0 (16)	70.0 (14)	68.4 (13)	63.6 (14)	53.8 (14)
頭痛	24.0 (6)	10.0 (2)	10.5 (2)	9.1 (2)	7.7 (2)
低血圧	0	15.0 (3)	0	0	7.7 (2)
背部痛	12.0 (3)	0	0	13.6 (3)	3.8 (1)
下痢	12.0 (3)	0	10.5 (2)	4.5 (1)	3.8 (1)
発熱	0	0	10.5 (2)	4.5 (1)	3.8 (1)
嘔吐	4.0 (1)	15.0 (3)	10.5 (2)	0	3.8 (1)
上咽頭炎	8.0 (2)	10.0 (2)	10.5 (2)	0	3.8 (1)
口腔咽頭痛	0	0	10.5 (2)	0	3.8 (1)
腹部不快感	0	0	10.5 (2)	9.1 (2)	0
SARS-CoV-2 検査陰性	0	5.0 (1)	0	9.1 (2)	0
筋痙攣	4.0 (1)	0	0	9.1 (2)	0
注意力障害	0	0	0	9.1 (2)	0
浮動性めまい	0	10.0 (2)	15.8 (3)	4.5 (1)	0
疲労	12.0 (3)	0	10.5 (2)	4.5 (1)	0
悪心	4.0 (1)	15.0 (3)	5.3 (1)	0	0
上腹部痛	0	10.0 (2)	0	0	0
疼痛	0	10.0 (2)	0	0	0

MedDRA/J ver.24.0 発現割合% (発現例数)

パート2のDay 1～180¹⁾における安全性について、有害事象は、プラセボ群 72.7% (8/11 例)、本薬 10 mg 群 66.7% (6/9 例)、本薬 50 mg 群 80.0% (8/10 例)、本薬 100 mg 群 68.4% (13/19 例)、本薬 200 mg 群 45.5% (5/11 例) に、副作用は、プラセボ群 18.2% (2/11 例)、本薬 10 mg 群 0% (0/9 例)、本薬 50 mg 群 30.0% (3/10 例)、本薬 100 mg 群 26.3% (5/19 例)、本薬 200 mg 群 0% (0/11 例) に認められた。日本人参加者 5 例 (プラセボ群 1 例、本薬 10 mg 群 1 例、本薬 100 mg 群 1 例、本薬 200 mg 群 2 例) では、有害事象が 2 例 (本薬 10 mg 群 1 例、本薬 100 mg 群 1 例) に認められ、いずれも副作用とは判断されなかった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 11 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、腹部不快感 (本薬 50 mg 群 : 2 例) であった。

表 11 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (Day 1～180、パート2、安全性解析対象集団 2^{a)})

	プラセボ群 (11 例)	本薬群			
		10 mg 群 (9 例)	50 mg 群 (10 例)	100 mg 群 (19 例)	200 mg 群 (11 例)
全有害事象	72.7 (8)	66.7 (6)	80.0 (8)	68.4 (13)	45.5 (5)
頭痛	9.1 (1)	11.1 (1)	10.0 (1)	10.5 (2)	18.2 (2)
関節痛	0	22.2 (2)	0	10.5 (2)	0
背部痛	9.1 (1)	11.1 (1)	0	10.5 (2)	0
鼻出血	9.1 (1)	0	0	10.5 (2)	0
筋痙攣	0	0	0	10.5 (2)	0
注意力障害	0	0	0	10.5 (2)	0
胃腸炎	0	0	0	10.5 (2)	0
腹部不快感	0	0	30.0 (3)	5.3 (1)	0
浮動性めまい	0	22.2 (2)	20.0 (2)	0	0
嘔吐	0	22.2 (2)	10.0 (1)	0	0
低血圧	0	33.3 (3)	0	0	0

MedDRA/J ver.24.0 発現割合 (%) (発現例数)

a) 治験実施計画書改訂第 4 版 (2019 年 5 月 9 日付け) 以降に治験薬投与を開始し、パート 2 で治験薬が投与された集団

パート 1 及びパート 2 において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 例 (誤嚥⁸⁾)、本薬 50 mg 群で 1 例 (COVID-19) に認められたものの、いずれも副作用とは判断されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 2 例 (本態性血小板血症・真性多血症及び COVID-19 各 1 例)、本薬 50 mg 群の 1 例 (COVID-19) に認められたものの、いずれも副作用とは判断されなかった。パート 2 の日本人集団において、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 CLNP023A2301 <2021 年 1 月～2025 年 9 月 (中間解析データカットオフ日 : 2023 年 8 月 15 日) >)

IgA 腎症患者 (表 12) (目標参加者数 : 470 例 (主要な試験対象集団 (Main 集団、eGFR 30 mL/min/1.73m² 以上) : 430 例⁹⁾、SRI 集団 (eGFR 20 mL/min/1.73m² 以上 30 mL/min/1.73m² 未満) : 40 例¹⁰⁾) を対象

⁸⁾ 医師報告用語 : 塩素ガスの吸入

⁹⁾ 最終解析における主要評価項目である「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」について、CKD 患者を対象とした 47 の無作為化比較試験のメタアナリシスの結果 (J Am Soc Nephrol 2019; 30: 1756-69) に基づき、群間差を 1.1、標準偏差を 3.5 と仮定し、参加者数を 430 例として線形混合効果モデルを適用する場合、グラフィカルアプローチによる有意水準片側 1.25%又は 2.5%のもとで検出力が 89%と治験実施計画書初版 (2020 年 8 月 25 日付け) で算出された。その後、中間解析のデータカットオフ日 (2023 年 8 月 15 日付け) 前の治験実施計画書改訂第 3 版 (2020 年 11 月 15 日付け) で規定したグラフィカルアプローチ (図 1 参照) による有意水準片側 2%又は 2.5%のもとで検出力 89～90%と算出された。

¹⁰⁾ 重度腎機能障害を有する患者の薬物動態及び安全性を検討するために 20 例を登録することとしていたものの、治験実施計画書改訂第 3 版 (2020 年 11 月 15 日付け) で、薬物動態の包括的な特性評価を可能とするため、最大 40 例に変更された。

に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、本邦を含む 35 の国と地域、179 施設で実施された。

表 12 主な選択基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 ・腎生検で IgA 腎症と確定診断されている ・各国の最大承認用量又は最大忍容用量の ACE 阻害剤又は ARB を含む支持療法を、治験薬の投与開始前に約 90 日間安定した用量で受けている ・スクリーニング時の UPCR が 1 g/g 以上、かつ導入期終了時にベースライン前の 14 日間以内の 2 回の UPCR の平均値が 1 g/g 以上である ・髄膜炎菌及び肺炎球菌感染症に対するワクチン接種を治験薬の投与開始前に受けている（過去に接種を行っていない場合又は追加接種を要する場合は、各国の規制で治療可能かつ許容されれば、治験薬の投与開始前少なくとも 2 週間前までにワクチンを接種することとされ、ワクチン接種後 2 週間以内に治験薬投与を開始する場合は抗生物質の予防投与を開始することとされた） ・過去にインフルエンザ菌感染症に対するワクチン接種を行っておらず、各国の規制で利用可能かつ許容される場合には、治験薬の投与開始前少なくとも 2 週間前までにワクチンを接種している <主な除外基準> ・二次性の IgA 腎症と治験担当医師により診断されている ・無作為化時に、坐位で測定した収縮期血圧が 140 mmHg 超又は拡張期血圧が 90 mmHg 超 ・以下の投与歴を有する ➢ 治験薬の初回投与前 90 日（リツキシマブでは 180 日）以内の、免疫抑制剤若しくは免疫調整剤又は全身性副腎皮質ステロイド（プレドニン/プレドニゾロン換算で 7.5 mg/日超）の投与歴 ➢ 経口ブデソニドの投与歴 ➢ 治験薬の初回投与前 90 日以内の、エンドセリン受容体拮抗剤の投与歴 ➢ 本薬の投与歴 ・髄膜炎菌、肺炎球菌等の莢膜形成細菌により繰り返される侵襲性感染症の既往歴を有する ・治験薬の初回投与前 14 日以内に活動性の全身性の細菌、ウイルス又は真菌による感染が認められた

用法・用量は、プラセボ又は本薬 200 mg を 24 カ月間¹¹⁾ BID 経口投与することとされた。

本試験全体で 518 例（Main 集団：478 例〈日本人 28 例〉、SRI 集団：40 例〈日本人 1 例〉）が無作為化された。

Main 集団について、無作為化¹²⁾された 478 例（プラセボ群：240 例〈日本人 11 例〉、本薬群：238 例〈日本人 17 例〉）のうち、プラセボ群の 1 例¹³⁾を除く 477 例（プラセボ群：239 例〈日本人 11 例〉、本薬群：238 例〈日本人 17 例〉）に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。Main 集団における治験薬の投与中止例の割合は 27.9%（133/477 例、プラセボ群 36.8%〈88/239 例〉及び本薬群 18.9%〈45/238 例〉）であり、中止理由は、「治験薬投与中止基準に該当」76 例（プラセボ群 52 例、本薬群 24 例）、「参加者の判断」22 例（プラセボ群 15 例、本薬群 7 例）、「有害事象」18 例（プラセボ群 8 例、本薬群 10 例）、「治験担当医師の判断」13 例（プラセボ群 10 例、本薬群 3 例）、「妊娠」3 例（プラセボ群 2 例、本薬群 1 例）、「追跡不能」1 例（プラセボ群）であった。Main 集団の日本人参加者における治験薬の投与中止例は、2 例（プラセボ群 1 例〈治験薬投与中止基準に該当〉、本薬群 1 例〈有害事象〉）であった。

SRI 集団について、無作為化¹⁴⁾された 40 例（プラセボ群：19 例、本薬群：21 例〈日本人 1 例〉）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。SRI 集団における治験薬の投与中止例の割合は、52.5%（21/40 例、プラセボ群 12 例及び本薬群 9 例）であり、中止理由は、「治験薬投与中止基準に該当」15 例（プラセボ群 8 例、本薬群 7 例）、「参加者

¹¹⁾ 24 カ月の試験終了時の Visit を含めた A2301 試験のすべての Visit を完了した参加者は、本薬のロールオーバー継続プログラムである非盲検非対照試験（A2002B 試験）に登録することが可能とされた。

¹²⁾ 割付因子を地域（アジア、アジア以外）、ベースラインの UPCR（2 g/g 未満、2 g/g 以上）、ベースラインの eGFR（30 mL/min/1.73m² 以上 45 mL/min/1.73m² 未満、45 mL/min/1.73m² 以上）とし、割付比 1：1（本薬群：プラセボ群）で無作為化された。

¹³⁾ 無作為化後、治験薬投与開始前に妊娠が判明したため、治験薬が投与されず試験中止となった。

¹⁴⁾ 割付因子を地域（アジア、アジア以外）とし、割付比 1：1（本薬群：プラセボ群）で無作為化された。

の判断」2 例（プラセボ群 1 例、本薬群 1 例）、「有害事象」2 例（プラセボ群 1 例、本薬群 1 例）、「治験担当医師の判断」2 例（プラセボ群 2 例）であった。SRI 集団の日本人参加者における治験薬の投与中止例は認められなかった。

本試験は、有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画された。中間解析は、Main 集団において 250 例¹⁵⁾の参加者が 9 カ月時点の Visit を完了又は試験中止のいずれかに該当した時点で「9 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比」の検証を目的に実施することとされ、最終解析は、Main 集団において全参加者が 24 カ月時点の Visit を完了又は試験中止のいずれかに該当した時点で「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」の検証を目的に実施することとされた¹⁶⁾。なお、中間解析と最終解析で複数の仮説検定を実施することに対して、グラフィカルアプローチにより、試験全体の第一種の過誤の確率が片側 2.5%に制御されるよう計画された（図 1）。

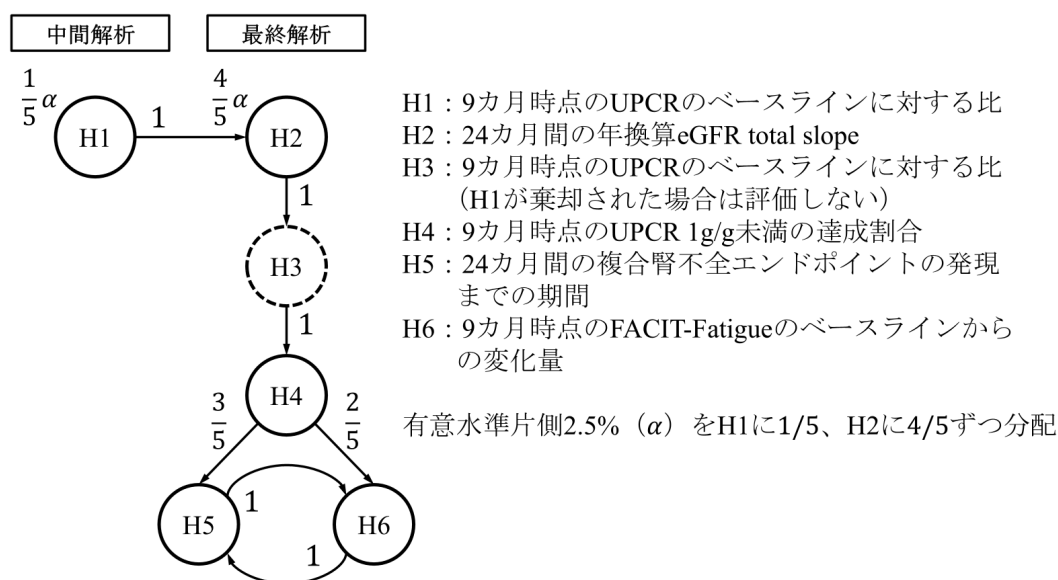


図1 グラフィカルアプローチによる第一種の過誤の確率の制御方法

有効性について、主要評価項目の1つである、中間解析における「9 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比」の調整幾何平均値 [95%CI] は本薬群で 0.562 [0.491, 0.642]、プラセボ群で 0.910 [0.792, 1.046]、プラセボ群に対する本薬群の減少率の点推定値 [95%CI] は 38.3 [26.0, 48.6] %であり、プラセボに対する本薬の優越性が検証された ($p < 0.0001$ 、有意水準片側 0.5%、MMRM¹⁷⁾)。また、もう1つの主要評価項目である、最終解析における「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」は、表 13 のとおりであり、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。

15) 中間解析における主要評価項目である「9 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比」について、IgA 腎症患者を対象とした国際共同第 IIb 相試験の結果 (Lancet 2017; 389: 2117-27) に基づき、プラセボ群に対して本薬群で 25%減少、対数変換した標準偏差を 0.7 と仮定し、参加者数を少なくとも 250 例として MMRM を適用する場合、有意水準片側 1.25%のもとで検出力が少なくとも 84%と治験実施計画書初版 (2020 年 8 月 25 日付け) で算出された。その後、中間解析のデータカットオフ日 (2023 年 8 月 15 日付け) 前の治験実施計画書改訂第 3 版 (2023 年 8 月 15 日付け) で、プラセボ群に対して本薬群で 25~30%減少と仮定し、グラフィカルアプローチ (図 1 参照) による有意水準片側 0.5%のもとで検出力 75~92%と算出された。

16) 中間解析以降の盲検性は治験参加者及び治験実施医療機関のスタッフには維持された。

17) 目的変数をベースラインに対する比の自然対数変換値とし、説明変数を治療群、時点、地域（アジア、アジア以外）、ベースラインのUPCR（2 g/g 未満、2 g/g 以上）、ベースラインのeGFR（30 mL/min/1.73m² 以上 45 mL/min/1.73m² 未満、45 mL/min/1.73m² 以上）、ベースライン値の自然対数変換値、治療群と時点の交互作用、時点とベースライン値の自然対数変換値の交互作用とし、相関構造に無構造を仮定したMMRMにより算出され、グラフィカルアプローチ（図1参照）により多重性を調整された。減少率は（1－プラセボ群に対する本薬群の最小二乗幾何平均値の比）×100により算出された。

表 13 24 カ月間の年換算 eGFR total slope (最終解析、Main 集団、FAS)

	プラセボ群 (239 例)	本薬群 (238 例)
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m ²) 平均値±標準偏差 (評価例数)	65.6±26.45 (239)	63.4±25.49 (238)
24 カ月間の年換算 eGFR total slope (mL/min/1.73m ² /年) 最小二乗平均値 [95%CI] ^{a)}	-6.117 [-6.825, -5.408]	-3.100 [-3.800, -2.400]
群間差 (本薬群-プラセボ群) 最小二乗平均値の差 [95%CI] ^{a)}	3.017 [2.021, 4.013]	
p 値 ^{a) b)}	< 0.0001	

a) 固定効果を治療群、時間 (連続変数)、地域 (アジア、アジア以外)、ベースラインの UPCR (2 g/g 未満、2 g/g 以上)、ベースラインの eGFR (30 mL/min/1.73m² 以上 45 mL/min/1.73m² 未満、45 mL/min/1.73m² 以上)、治療群と時点の交互作用とし、変量効果を参加者ごとの切片及び傾きとし、相関構造に無構造を仮定した線形混合効果モデルにより算出された。IgA 腎症治療のための新規承認薬の開始、並びに副腎皮質ステロイド及び免疫抑制薬の投与、腎代替療法の開始後のデータを欠測とみなし、当該欠測及び治験薬中止後の非管理的理由による欠測に対して、本薬群は Jump to reference 法、プラセボ群は Missing at random を仮定し、IgA 腎症治療のための新規背景治療開始後のデータを欠測とみなし、当該欠測に対して、両群で Missing at random を仮定した上で、多重代入法により欠測値が補完された。

b) グラフィカルアプローチ (図 1 参照) により多重性を調整し、有意水準片側 2.5% で評価された。

Main 集団における安全性について、有害事象はプラセボ群 89.1% (213/239 例)、本薬群 87.0% (207/238 例) に、副作用はプラセボ群 20.5% (49/239 例)、本薬群 20.2% (48/238 例) に認められた。Main 集団の日本人集団において、有害事象は、プラセボ群 90.9% (10/11 例)、本薬群 94.1% (16/17 例) に認められ、副作用はプラセボ群では認められず、本薬群 23.5% (4/17 例) に認められた。

Main 集団のいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は表 14 のとおりであり、いずれかの群で 5% 以上に認められた副作用は、上気道感染 (プラセボ群 5.4% (13/239 例)、本薬群 3.4% (8/238 例)) であった。Main 集団の日本人集団において、2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 14 全体集団のいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象 (Main 集団、安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (239 例)	本薬群 (238 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (17 例)
全有害事象	89.1 (213)	87.0 (207)	90.9 (10)	94.1 (16)
COVID-19	19.7 (47)	21.0 (50)	54.5 (6)	47.1 (8)
上気道感染	15.9 (38)	16.0 (38)	0	0
上咽頭炎	12.1 (29)	10.1 (24)	27.3 (3)	23.5 (4)
頭痛	8.8 (21)	6.3 (15)	9.1 (1)	0
下痢	5.4 (13)	5.9 (14)	9.1 (1)	5.9 (1)
高脂血症	6.7 (16)	5.5 (13)	0	0
発熱	6.3 (15)	5.5 (13)	9.1 (1)	5.9 (1)
咳嗽	4.6 (11)	5.0 (12)	0	0
インフルエンザ	4.2 (10)	5.0 (12)	0	17.6 (3)
浮動性めまい	2.5 (6)	5.0 (12)	9.1 (1)	5.9 (1)
背部痛	5.4 (13)	4.6 (11)	9.1 (1)	11.8 (2)
高尿酸血症	5.4 (13)	4.6 (11)	0	0
高カリウム血症	7.5 (18)	4.2 (10)	0	0
胃腸炎	5.4 (13)	3.4 (8)	9.1 (1)	0
高血圧	10.0 (24)	2.5 (6)	0	0

MedDRA/J ver.28.0 発現割合% (発現例数)

Main 集団において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 11.7% (28/239 例)、本薬群 12.2% (29/238 例) に認められ、その内訳は表 15 のとおりであった。重篤な副作用は、プラセボ群 0.8% (2/239 例：細菌性肺炎及び自然流産各 1 例)、本薬群 3.8% (9/238 例：肺炎 3 例、急性腎障害、虫垂炎、細菌性腎盂腎炎、喉頭蓋炎、細菌性肺炎、敗血症及び蕁麻疹各 1 例〈重複あり〉) に認められ、転帰はいずれも回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4.6% (11/239 例)、本薬群 4.6% (11/238 例) に認められ、その内訳は表 15 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った副作用は、プラセボ群では認められず、本薬群 2.1% (5/238 例：腎機能障害、肺炎、敗血症、喉頭蓋炎、蕁麻疹及び急性腎障害各 1 例〈重複あり〉) に認められ、転帰は急性腎障害の 1 例を除いて回復であつ

た。日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬群 11.8% (2 例：細菌性肺炎、COVID-19、回転性めまい及び喉頭蓋炎各 1 例〈重複あり〉) に認められ、重篤な副作用は本薬群の 2 例 (細菌性肺炎及び喉頭蓋炎各 1 例) に認められたが、転帰はいずれも回復であった。日本人集団における治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 1 例 (喉頭蓋炎) に認められ、副作用と判断されたものの、転帰は回復であった。

表 15 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 (Main 集団、安全性解析対象集団)

	投与群	事象名
重篤な有害事象	プラセボ群 (239 例)	自然流産 3 例、急性腎障害 2 例、肺炎、胃腸炎、細菌性肺炎、乳房膿瘍、細菌性胃腸炎、扁桃炎、上気道感染、腎機能障害、慢性腎臓病、子宮内膜腺癌、甲状腺乳頭癌、子宮平滑筋腫、単径ヘルニア、大腸炎、消化不良、急性脾炎、鎖骨骨折、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、トロポニン増加、脊椎不安定、子宮頸管ポリープ、卵巣嚢胞、子宮ポリープ、心タンポナーデ、心臓弁膜疾患、心臓弁閉鎖不全、胸痛、血液量増加症、坐骨神経痛及び肺塞栓症各 1 例 (重複あり)
	本薬群 (238 例)	肺炎及び急性腎障害各 4 例、虫垂炎、異型肺炎、細菌性腎盂腎炎、気管支炎、COVID-19、憩室炎、喉頭蓋炎、熱性感染症、胃腸炎、インフルエンザ、下気道感染、毛巣病、細菌性肺炎、急性腎盂腎炎、敗血症、尿路感染、腎機能障害、肺の悪性新生物、悪性新生物、前立腺癌第 4 期、腎細胞癌、単径ヘルニア、嘔吐、回転性めまい、胆嚢破裂、頭蓋脳損傷、アミラーゼ増加、変形性脊椎症、前立腺炎及び蕁麻疹各 1 例 (重複あり)
治験薬の投与中止に至った有害事象	プラセボ群 (239 例)	IgA 腎症 3 例、急性腎障害及び糸球体濾過率減少各 2 例、血中クレアチニン増加、慢性腎臓病、肝酵素上昇、高血圧、ネフローゼ症候群及び蛋白尿各 1 例 (重複あり)
	本薬群 (238 例)	急性腎障害 2 例、喉頭蓋炎、脂肪肝、IgA 腎症、肺の悪性新生物、肺炎、腎細胞癌、腎機能障害、敗血症、変形性脊椎症及び蕁麻疹各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 28.0

SRI 集団における安全性について、有害事象はプラセボ群 89.5% (17/19 例)、本薬群 85.7% (18/21 例) に、副作用はプラセボ群 10.5% (2/19 例)、本薬群 14.3% (3/21 例) に認められた。日本人参加者 1 例 (本薬群) では、副作用として肺炎及び細菌性肺炎が認められた。

SRI 集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであり、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、認められなかった。

表 16 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (SRI 集団、安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (19 例)	本薬群 (21 例)
全有害事象	89.5 (17)	85.7 (18)
COVID-19	31.6 (6)	19.0 (4)
インフルエンザ	5.3 (1)	14.3 (3)
高脂血症	0	14.3 (3)
高カリウム血症	26.3 (5)	9.5 (2)
高血圧	15.8 (3)	9.5 (2)
下痢	5.3 (1)	9.5 (2)
腹部不快感	0	9.5 (2)
良性前立腺肥大症	0	9.5 (2)
感覚鈍麻	0	9.5 (2)
靱帯捻挫	0	9.5 (2)
細菌性上気道感染	0	9.5 (2)
慢性腎臓病	10.5 (2)	4.8 (1)
胸痛	10.5 (2)	0
咳嗽	10.5 (2)	0

MedDRA/J ver.28.0 発現割合% (発現例数)

SRI 集団において、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 10.5% (2/19 例：急性腎障害、基底細胞癌、慢性腎臓病及び国際標準比増加各 1 例〈重複あり〉)、本薬群 19.0% (4/21 例：大動脈炎、大脳静脈洞血栓症、肺炎、細菌性肺炎及び腎不全各 1 例〈重複あり〉) に認められ、本薬群の 1 例 (日本人参加者：肺炎及び細菌性肺炎) は副作用と判断されたが、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (糸球体濾過率減少)、本薬群 1 例 (大動脈炎) に認められ、いずれも副作用とは判断されなかった。日本人参加者 1 例 (本薬群) において、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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 IgA 腎症患者を対象とした国際共同試験への日本人患者の組入れについて

申請者は、国際共同第 II 相試験（X2203 試験）及び国際共同第 III 相試験（A2301 試験）に日本人の IgA 腎症患者を組み入れ、国際共同試験として実施したことについて、以下のように説明した。

外因性民族的要因について、国内外ともに、IgA 腎症の診断には腎生検が必須とされ、試験実施当時の治療体系としては、レニン-アンジオテンシン系阻害薬等による支持療法が推奨されていた（KDIGO ガイドライン、IgA 腎症ガイドライン 2020）。なお、本邦では、口蓋扁桃摘出術が単独又はステロイドパルスとの併用で行われることがあるものの、残存する粘膜関連リンパ組織由来の糖鎖異常 IgA の産生が考えられることを踏まえると、口蓋扁桃摘出術の有無にかかわらず本薬の有効性を評価することは可能であり、この違いが本薬の有効性評価に及ぼす影響は小さいと考える。内因性民族的要因について、日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（X1102 試験）と外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（X2101 試験）の結果に基づき、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められないと判断された（「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉）。また、安全性についても、X1102 試験と X2101 試験で明確な国内外差は認められなかった。これらの点を踏まえ、国内外で外因性及び内因性民族的要因が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいと考え、X2203 試験に日本人患者を組み入れた。さらに、X2203 試験の DMC による定期的な安全性評価において、日本人参加者を含め、本薬の安全性に新たな懸念は認められなかったことから、A2301 試験に日本人患者を組み入れた。

以上より、X2203 試験及び A2301 試験に日本人患者を組み入れたことは妥当であり、主に国際共同第 III 相試験である A2301 試験の結果に基づき、日本人患者を含む IgA 腎症患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは適切であると考え。

機構は、上記の申請者の説明は妥当であり、国際共同第 III 相試験として実施された A2301 試験の結果を中心に、日本人患者を含む IgA 腎症患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 の検討より、IgA 腎症患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した（以下、有効性については、A2301 試験の Main 集団の結果について記載する）。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

申請者は、国際共同第 III 相試験（A2301 試験）の主要評価項目（中間解析：9 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比、最終解析：24 カ月間の年換算 eGFR total slope）について、以下のように説明した。

主要評価項目の 1 つである、中間解析における「9 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比」は下記の理由等から設定した。

- IgA 腎症患者を対象としたメタアナリシスでは、尿蛋白減少（中央値：9 カ月時点）と腎エンドポイント（血清クレアチニン値の倍化、ESRD 又は死亡）の発現リスクの低下に相関が認められたこと（Am J Kidney Dis 2016; 68: 392-401、Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14: 469-81）

もう一つの主要評価項目である、最終解析における「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」は、下記の理由等から設定した。

- IgA 腎症を含む CKD 患者を対象とした 47 の無作為化試験及び約 6 万人の個別データの結果に基づくメタアナリシスでは、臨床エンドポイント（ESKD、eGFR 15 mL/min/1.73m² 未満又は血清クレアチニン値の倍増）に対する治療効果と eGFR total slope に対する治療効果との相関を評価した結果、2 年以上の評価で相関が認められ（2 年間の評価における R² 中央値 [95%CI] : 0.83 [0.48, 0.97]）（J Am Soc Nephrol 2019; 30: 1735-45）、さらに、66 の無作為化比較試験及び約 19 万人の個別データに基づくメタアナリシスにおいても、2 年以上の評価で相関が認められていること（2 年間の評価における R² 中央値 [95%CI] : 0.87 [0.64, 0.97]）（Nat Med 2023; 29: 1867-76）
- National Kidney Foundation、FDA 及び EMA の合同報告において、IgA 腎症を含む CKD の観察研究、無作為化比較試験のメタアナリシス及び試験デザインに関するシミュレーション解析の評価に基づき、eGFR slope が CKD の進行のサロゲートエンドポイントとして妥当とされた上で、eGFR total slope で治療効果を確度高く予測するためには 2 年以上の追跡期間が必要であるとされていること（Am J Kidney Dis 2020; 75: 84-104）

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえると、中間解析における主要評価項目として「9 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比」、最終解析における主要評価項目として「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」を設定したことは理解可能である。ただし、「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」が IgA 腎症を含む CKD 患者における検討において、臨床エンドポイントに対する治療効果との相関が認められていること（J Am Soc Nephrol 2019; 30: 1735-45、Nat Med 2023; 29: 1867-76 等）や、本邦における臨床評価ガイドライン（日腎会誌 2018; 60: 67-100、早期 CKD の治療薬開発における臨床評価ガイドライン、https://jsn.or.jp/academicinfo/report/surrogate-endpoint_guideline_20230222.pdf〈最終確認日：2026 年 7 月 8 日〉）における記載内容を踏まえると、本薬の有効性については、A2301 試験の最終解析における主要評価項目である「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」の結果を中心に評価し、UPCR の結果についても確認することとする。

7.R.2.2 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について

申請者は、国際共同第 III 相試験（A2301 試験）の Main 集団の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について、以下のように説明した。

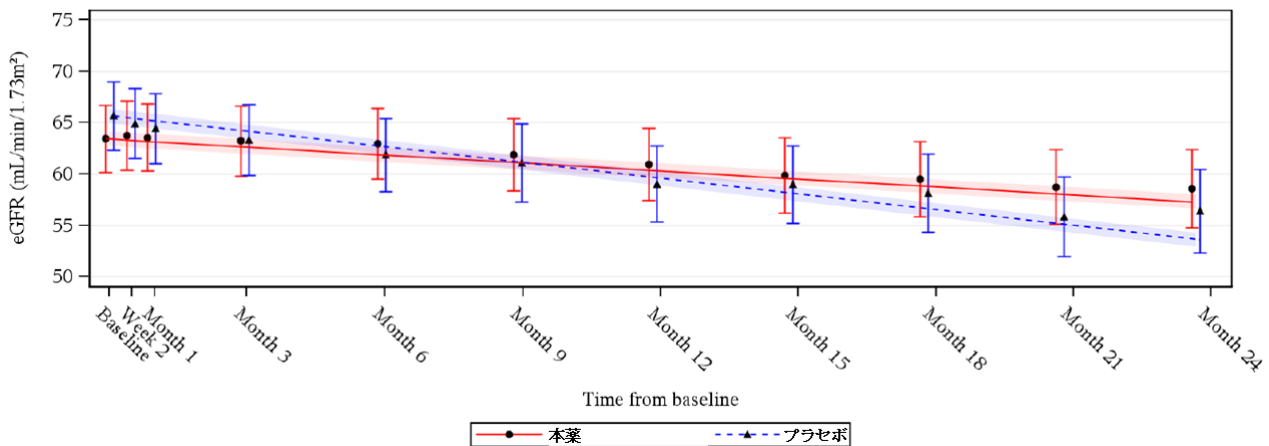
A2301 試験の最終解析における主要評価項目である「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」について、プラセボに対する本薬の優越性が検証された（7.2 参照）。また、A2301 試験の最終解析における全体集団及び日本人集団の主要評価項目の結果は表 17、eGFR の推移と total slope は図 2 及び図 3 のとおりであり、全体集団と日本人集団で同様の傾向が認められた。

表 17 A2301 試験における 24 カ月間の年換算 eGFR total slope (最終解析、Main 集団、FAS)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (239 例)	本薬群 (238 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (17 例)
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m ²) 平均値±標準偏差 (評価例数)	65.6±26.45 (239)	63.4±25.49 (238)	73.5±30.66 (11)	61.8±14.38 (17)
24 カ月間の年換算 eGFR total slope (mL/min/1.73m ² /年) 最小二乗平均値±標準誤差 ^{a)}	-6.117±0.361	-3.100±0.357	-5.156±1.436	0.322±1.162
群間差 (本薬群-プラセボ群) 最小二乗平均値の差 [95%CI] ^{a)}	3.017 [2.021, 4.013] ^{b)}		5.478 [1.681, 9.275]	

a) 固定効果を治療群、時間 (連続変数)、地域 (アジア、アジア以外)、ベースラインの UPCR (2 g/g 未満、2 g/g 以上)、ベースラインの eGFR (30 mL/min/1.73m² 以上 45 mL/min/1.73m² 未満、45 mL/min/1.73m² 以上)、治療群と時点の交互作用とし、変量効果を参加者ごとの切片及び傾きとし、相関構造に無構造を仮定した線形混合効果モデルにより算出された。日本人集団は固定効果から地域を除いたモデルにより算出された。

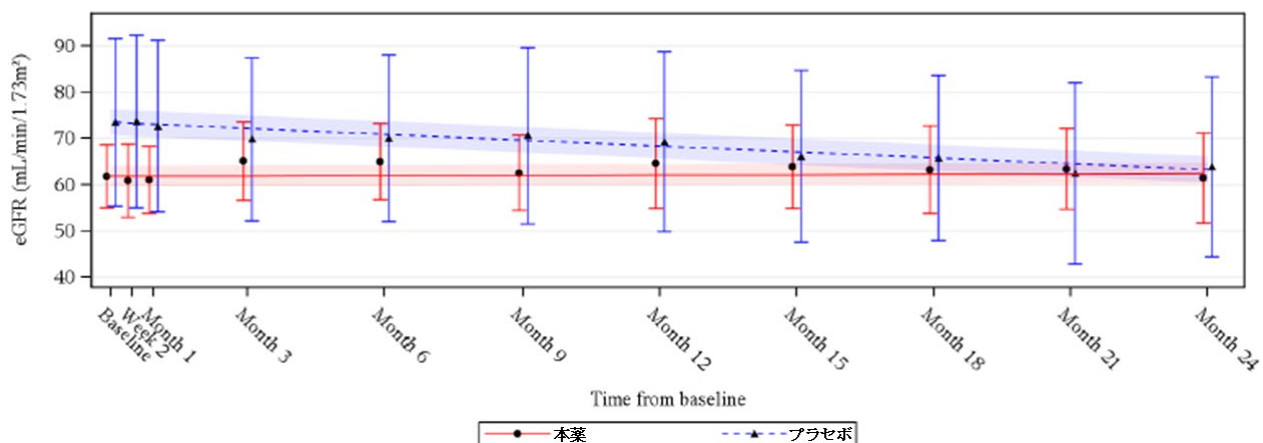
b) p<0.0001、グラフィカルアプローチ (図 1 参照) により多重性を調整し、有意水準片側 2.5% で評価された。



	ベース ライン	2 週	1 カ月	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	15 カ月	18 カ月	21 カ月	24 カ月
本薬群	238	235	233	232	227	229	228	229	225	225	221
プラセボ群	239	236	234	233	231	222	215	212	206	206	202

各時点の例数

図 2 A2301 試験の全体集団における eGFR の推移と total slope (最終解析、Main 集団、FAS)



	ベース ライン	2 週	1 カ月	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	15 カ月	18 カ月	21 カ月	24 カ月
本薬群	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
プラセボ群	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

各時点の例数

図 3 A2301 試験の日本人集団における eGFR の推移と total slope (最終解析、Main 集団、FAS)

また、A2301 試験のもう一つの主要評価項目（中間解析における主要評価項目）である「9 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比」について、プラセボに対する本薬の優越性が検証された（7.2 参照）。加えて、A2301 試験の最終解析における主な副次評価項目の結果は表 18 のとおりであり、いずれの評価項目においても、プラセボ群と比較して本薬群で良好な傾向が認められ、日本人集団においても全体集団と同様の傾向が認められた。

表 18 A2301 試験の最終解析における主な副次評価項目の結果（Main 集団、FAS）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (239 例)	本薬群 (238 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (17 例)
ベースラインの UPCR (24 時間蓄尿) (g/g) 平均値±標準偏差 (評価例数)	2.13±0.996 (239)	2.08±1.177 (238)	1.96±0.816 (11)	1.45±0.480 (17)
9 カ月時点の UPCR (24 時間蓄尿) の ベースラインに対する比 最小二乗幾何平均値 [95%CI] ^{a)}	0.918 [0.843, 0.999]	0.559 [0.514, 0.607]	0.937 [0.647, 1.358]	0.554 [0.414, 0.743]
プラセボ群に対する減少率 [95%CI] (%) ^{a) b)}	39.1 [31.5, 46.0]		40.9 [3.4, 63.8]	
9 カ月時点の UPCR (24 時間蓄尿) 1 g/g 未満を 達成した参加者の割合 [95%CI] (%) (該当例数)	17.5 [12.7, 22.4] (37)	43.9 [38.0, 49.8] (105)	27.9 [0.4, 55.5] (3)	57.2 [34.4, 80.0] (10)
プラセボ群に対するオッズ比 [95%CI] ^{c)}	4.445 [2.787, 7.092]		3.894 [0.595, 25.477]	
24 カ月間における複合腎不全エンドポイント ^{d)} の 発現割合 (%) (該当例数)	33.5 (80)	21.4 (51)	18.2 (2)	0.0 (0)
プラセボ群に対するハザード比 [95%CI] ^{e)}	0.57 [0.40, 0.81]		0.00 [0.00, —]	

—：推定不能

- a) 目的変数をベースラインに対する比の自然対数変換値とし、説明変数を治療群、時点、地域（アジア、アジア以外）、ベースラインの UPCR（2 g/g 未満、2 g/g 以上）、ベースラインの eGFR（30 mL/min/1.73m² 以上 45 mL/min/1.73m² 未満、45 mL/min/1.73m² 以上）、ベースライン値の自然対数変換値、治療群と時点の交互作用、時点とベースライン値の自然対数変換値の交互作用とし、相関構造に無構造を仮定した MMRM により算出された。日本人集団は説明変数から地域を除いたモデルにより算出された。
- b) (1－プラセボ群に対する本薬群の最小二乗幾何平均値の比) ×100
- c) 説明変数を治療群、地域（アジア、アジア以外）、ベースラインの UPCR（2 g/g 未満、2 g/g 以上）、ベースラインの eGFR（30 mL/min/1.73m² 以上 45 mL/min/1.73m² 未満、45 mL/min/1.73m² 以上）、ベースライン値の自然対数変換値としたロジスティック回帰モデルにより算出された。日本人集団は説明変数から地域を除いたモデルにより算出された。
- d) 「eGFR がベースラインから 30%以上持続的（4 週間以上）に低下」、「eGFR が持続的（4 週間以上）に 15 mL/min/1.73m² 未満」、「維持透析（4 週間以上）」、「腎移植」又は「腎不全による死亡」と定義された。
- e) 固定効果を治療群とし、層別因子を地域（アジア、アジア以外）とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出された。日本人集団は層別因子から地域を除いたモデルにより算出された。

以上より、A2301 試験における「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」について本薬の有効性は検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められた。また、9 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比をはじめとする最終解析における主な副次評価項目の結果についても「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」の結果を支持する結果であり、日本人集団においても全体集団と同様の傾向が認められたことから、日本人患者を含め、IgA 腎症患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.2.3 患者背景別の有効性について

申請者は、A2301 試験における主な患者背景別等の有効性について、以下のように説明した。

A2301 試験における主な患者背景別の「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」は表 19 のとおりであり、特定の集団において明らかに有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 19 A2301 試験における主な患者背景別の 24 カ月間の年換算 eGFR total slope (最終解析、Main 集団、FAS)

		プラセボ群 (239 例)	本薬群 (238 例)	群間差 (本薬群－プラセボ群) (最小二乗平均値 [95%CI])
全体		-6.117±0.361 (239)	-3.100±0.357 (238)	3.017 [2.021, 4.013]
年齢	45 歳未満	-5.870±0.467 (163)	-3.176±0.463 (163)	2.694 [1.406, 3.983]
	45 歳以上	-6.646±0.537 (76)	-2.937±0.527 (75)	3.709 [2.234, 5.184]
性	男性	-6.691±0.525 (121)	-3.798±0.493 (134)	2.893 [1.482, 4.304]
	女性	-5.529±0.485 (118)	-2.198±0.510 (104)	3.331 [1.951, 4.712]
ベースラインの UPCR (g/g)	2 未満	-4.989±0.414 (140)	-1.501±0.405 (142)	3.488 [2.353, 4.623]
	2 以上	-7.711±0.593 (99)	-5.456±0.595 (96)	2.255 [0.607, 3.903]
ベースラインの UPCR (g/g)	1.5 未満	-4.249±0.570 (71)	-1.041±0.471 (100)	3.208 [1.757, 4.658]
	1.5 以上	-6.906±0.438 (168)	-4.584±0.477 (138)	2.322 [1.051, 3.592]
ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m ²)	30 以上 45 未満	-6.157±0.603 (65)	-3.784±0.592 (64)	2.373 [0.716, 4.029]
	45 以上	-6.101±0.442 (174)	-2.846±0.438 (174)	3.255 [2.035, 4.474]
ベースラインの 血尿の有無	あり	-6.152±0.425 (178)	-3.057±0.418 (178)	3.095 [1.928, 4.263]
	なし	-6.109±0.731 (56)	-3.557±0.758 (52)	2.553 [0.486, 4.619]
ベースラインの SGLT2 阻害剤使用の有無	あり	-5.444±0.818 (41)	-1.477±0.731 (51)	3.967 [1.816, 6.117]
	なし	-6.256±0.400 (198)	-3.543±0.406 (187)	2.714 [1.596, 3.831]
口蓋扁桃摘出術による 治療歴の有無	あり	-3.806±0.902 (9)	-0.863±1.014 (6)	2.943 [0.281, 5.605]
	なし	-6.206±0.372 (230)	-3.157±0.366 (232)	3.049 [2.027, 4.071]

各群の推定値は最小二乗平均値±標準誤差 (例数)

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 を踏まえ、本薬の有効性について以下のように考える。

IgA 腎症患者に対する本薬の有効性について、下記の理由から、IgA 腎症患者に対する本薬の有効性は示され、日本人の IgA 腎症患者においても本薬の有効性は期待できる。

- 「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」を主要評価項目の 1 つとした A2301 試験において、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- A2301 試験のもう 1 つの主要評価項目である「9 カ月時点の UPCR のベースラインに対する比」について、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、最終解析における主な副次評価項目の結果においても、最終解析及び中間解析の主要評価項目の結果を支持する結果が得られたこと。
- A2301 試験における日本人の参加者数は限られており、本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果について、主要評価項目及び主な副次評価項目ともに全体集団の結果と同様の傾向が認められたこと。
- 参加者数が限られる集団はあったものの、患者背景の違いによらず、プラセボ群と比較して本薬群で eGFR 低下が抑制される傾向が認められていることから、検討したいずれの患者背景についても、本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いこと。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された資料及び 7.R.3.1～7.R.3.4 の検討の結果、本薬の安全性プロファイルについて、提出された臨床試験及び製造販売後の安全性情報では、既承認効能・効果と比較して新たな懸念は認められていないと考える。ただし、既承認効能・効果と同様に、本薬の使用時には、莢膜形成細菌である髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌の感染に注意することから、ワクチン接種等の適切な対策を行う必要があると考える。日本人集団については、参加者数が限られており、結果の解釈に限界があるものの、日本人特有の安全性上の懸念は認められていないと判断する。

以上より、機構は、本薬は、IgA 腎症の診断、治療に精通し、本薬のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関により、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌感染症の診断、治療に精通した医師とも連携して使用されるのであれば、本薬の安全性は管理可能であり、得られる有効性を考慮すれば、臨床的に許容可能と考える。

7.R.3.1 プラセボと比較した本薬の安全性について

申請者は、プラセボと比較した本薬の安全性について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験（A2301 試験）の Main 集団における有害事象の発現状況の概要は表 20 のとおりであり、有害事象及び副作用の発現割合に本薬群とプラセボ群で臨床上問題となるような違いは認められなかった。重篤な副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、プラセボ群と比較して本薬群でやや高かったものの、本薬群で認められた重篤な副作用（肺炎 3 例、急性腎障害、虫垂炎、細菌性腎盂腎炎、喉頭蓋炎、細菌性肺炎、敗血症及び蕁麻疹各 1 例〈重複あり〉）のうち、急性腎障害の 1 例¹⁸⁾の他は既知のリスク（感染症又は過敏症）であり、転帰はいずれも回復であった。また、日本人集団において、全体集団と比較して臨床的に問題となる傾向は認められなかった。以上より、本薬の安全性について臨床的に問題となる傾向は認められていないと考える。

表 20 A2301 試験における有害事象の発現状況の概要（Main 集団、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (239 例)	本薬群 (238 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (17 例)
全有害事象	89.1 (213)	87.0 (207)	90.9 (10)	94.1 (16)
全副作用	20.5 (49)	20.2 (48)	0	23.5 (4)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	11.7 (28)	12.2 (29)	0	11.8 (2)
重篤な副作用	0.8 (2)	3.8 (9)	0	11.8 (2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.6 (11)	4.6 (11)	0	5.9 (1)
治験薬の投与中止に至った副作用	0	2.1 (5)	0	5.9 (1)

発現割合%（例数）

機構は、以下のように考える。

A2301 試験の Main 集団において、有害事象及び副作用の発現割合に本薬群とプラセボ群で臨床上問題となるような違いは認められず、重篤な副作用等も含め、既承認の効能・効果における安全性プロファイルと異なる傾向は認められなかった。日本人集団については、参加者数が限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、全体集団と比較して日本人集団で有害事象の発現状況に異なる傾向は認められなかった。以上より、IgA 腎症の診断、治療に精通し、本薬のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関により、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌感染症の診断、治療に精通した医師とも連携して使用されるのであれば、本薬の安全性は管理可能である。

7.R.3.2 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

本薬の長期投与時の安全性については、国際共同第 III 相試験（A2301 試験）の Main 集団のプラセボ群及び本薬群、並びに国際共同第 II 相試験（X2203 試験）のプラセボ群及び本薬 200 mg 群の参加者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された参加者を併合した集団（比較対照併合 SAF：プラセボ群 264 例、本薬群 264 例）を解析対象として検討した。比較対照併合 SAF における時期別の有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、本薬の投与期間の長期化に伴い単位期間あたりの有害事象の発現割合が増

¹⁸⁾ 29 歳、外国人女性。Day 630 に腎機能障害を発現し、Day 659 に急性腎障害のため入院。入院の数日前から発熱、嘔吐及び臍部痛、倦怠感、体重減少があり、臨床検査の結果、急性腎障害と診断。腎前性の原因が疑われ、輸液目的で入院となった。Day 657 に腎機能障害を理由に治験薬投与は中止され、Day 662 に急性腎障害は回復、Day 711 に腎機能障害も回復した。急性腎障害と治験薬との因果関係について、治験担当医師は、治験薬との関連を疑った一方、治験依頼者は、原疾患である IgA 腎症や腎前性要因を考慮し、関連は疑われないと評価した。

加する傾向は認められなかった。また、本薬の既知のリスクである莢膜形成細菌関連の感染症の発現割合は、いずれの期間においても両群ともに 2%未満であった。

表 21 比較対照併合解析における時期別の有害事象の概要（比較対照併合 SAF）

	0～6 カ月		6～12 カ月		12～18 カ月		18 カ月～		全期間	
	プラセボ群 (264 例)	本薬群 (264 例)	プラセボ群 (234 例)	本薬群 (241 例)	プラセボ群 (200 例)	本薬群 (221 例)	プラセボ群 (176 例)	本薬群 (210 例)	プラセボ群 (264 例)	本薬群 (264 例)
全有害事象	67.4 (178)	57.6 (152)	56.4 (132)	50.6 (122)	52.5 (105)	57.5 (127)	53.4 (94)	42.4 (89)	87.9 (232)	83.7 (221)
全副作用	14.0 (37)	11.4 (30)	9.8 (23)	8.3 (20)	6.0 (12)	6.8 (15)	4.0 (7)	4.8 (10)	20.5 (54)	18.9 (50)
重篤な有害事象	3.8 (10)	3.8 (10)	3.4 (8)	2.5 (6)	3.5 (7)	4.5 (10)	4.5 (8)	3.8 (8)	11.0 (29)	11.0 (29)
重篤な副作用	0	0.4 (1)	0	0.8 (2)	0	1.8 (4)	1.1 (2)	1.0 (2)	0.8 (2)	3.4 (9)
治験薬の投与中止 に至った有害事象	1.9 (5)	0.4 (1)	2.6 (6)	0.4 (1)	1.0 (2)	2.7 (6)	0	1.4 (3)	4.9 (13)	4.2 (11)
治験薬の投与中止 に至った副作用	0	0.4 (1)	0	0	0	0.9 (2)	0	1.0 (2)	0	1.9 (5)

発現割合%（例数）

機構は、比較対照併合 SAF における本薬の時期別の有害事象の発現状況等を踏まえると、本薬の投与期間の長期化に伴い本薬の安全性が大きく変わる可能性は低いと考える。

7.R.3.3 注目すべき有害事象

申請者は、本薬の作用機序、補体阻害剤の既知の安全性プロファイル並びに本薬で得られている非臨床及び臨床データから懸念される注目すべき有害事象として、莢膜形成細菌関連の感染症及びその他の注目すべき有害事象（甲状腺の変化、精巣への影響、過敏症、血小板数減少及び悪性腫瘍）について、以下のように説明した。なお、比較対照併合 SAF（プラセボ群 264 例、本薬群 264 例）での検討に加え、A2301 試験の Main 集団及び SRI 集団、X2203 試験、国際共同第 IIIb 相試験（A2002B 試験）¹⁹⁾ の参加者のうち、本薬 200 mg を少なくとも 1 回投与された参加者を併合した集団（Broad 併合 SAF：495 例）を解析対象とした検討も行った。

7.R.3.3.1 莢膜形成細菌関連の感染症

申請者は、莢膜形成細菌関連の感染症について、以下のように説明した。

本薬は、補体 B 因子に結合し、自然免疫系において重要な役割を担う AP を阻害することで、莢膜形成細菌に起因する感染症のリスクを高めるおそれがあることから、国際共同第 III 相試験（A2301 試験）及び国際共同第 II 相試験（X2203 試験）では、髄膜炎菌、肺炎球菌及び Hib²⁰⁾ ワクチンを、未接種の場合又は追加接種が必要な場合は治験薬初回投与の 2 週間以上前（X2203 試験では 4 週間以上前）までに接種することとした。また、髄膜炎菌及び肺炎球菌のワクチン接種から 2 週間以内（X2203 試験では 4 週間以内）に治験薬の投与を開始する必要がある場合は、抗菌剤を予防投与することとした。

¹⁹⁾ X2203 試験及び A2301 試験を完了した患者を対象に、本薬の長期の安全性及び忍容性を評価することを目的とした、非盲検長期継続投与試験

²⁰⁾ A2301 試験及び X2203 試験のいずれにおいても、Hib ワクチンは、実施国又は地域で使用可能であれば接種することとされた。日本では、試験実施時のインフルエンザ菌に対するワクチンの添付文書に基づき、インフルエンザ菌ワクチンは接種を必須としなかった。

比較対照併合 SAF 及び Broad 併合 SAF における莢膜形成細菌関連の感染症²¹⁾の発現状況は、表 22 のとおりであった。

表 22 莢膜形成細菌関連の感染症の発現状況

	比較対照併合 SAF		Broad 併合 SAF
	プラセボ群 (264 例)	本薬群 (264 例)	本薬群 (495 例)
有害事象	3.0 (8)	3.4 (9)	4.4 (22)
副作用	0.8 (2)	1.1 (3)	2.0 (10)
重篤な有害事象	0.4 (1)	0.4 (1)	1.0 (5)
重度の有害事象	0	0	0.4 (2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0.4 (2)
個別の有害事象			
中耳炎	0.8 (2)	0.8 (2)	0.8 (4)
細菌性肺炎	0.4 (1)	0.8 (2)	0.6 (3)
急性中耳炎	0	0.8 (2)	0.8 (4)
大腸菌性尿路感染	0.4 (1)	0.4 (1)	0.8 (4)
蜂巣炎	0.4 (1)	0.4 (1)	0.2 (1)
レンサ球菌性咽頭炎	0.4 (1)	0.4 (1)	0.2 (1)
肺炎球菌性肺炎	0	0	0.4 (2)
丹毒	0.8 (2)	0	0.2 (1)
大腸菌性菌血症	0	0	0.2 (1)
淋疾	0	0	0.2 (1)
ヘモフィルス性肺炎	0	0	0.2 (1)

MedDRA/J ver.28.0 発現割合% (例数)

比較対照併合 SAF 又は Broad 併合 SAF で認められた莢膜形成細菌関連の感染症のうち、4 例（肺炎球菌性肺炎 2 例、細菌性肺炎及びヘモフィルス性肺炎各 1 例）で起炎菌として莢膜形成細菌が同定され、いずれも副作用と判断された。このうち 3 例（肺炎球菌性肺炎 2 例、細菌性肺炎 1 例）は重篤とされたものの、転帰はいずれも回復であった。また、比較対照併合 SAF 又は Broad 併合 SAF で認められたすべての重篤又は高度の感染症²²⁾について、莢膜形成細菌関連の感染症が含まれる可能性がないか、起炎菌を評価した結果、上記の 4 例に加えて 2 例（喉頭蓋炎及び肺炎/敗血症各 1 例）で莢膜形成細菌が同定され、いずれも重篤な副作用と判断されたものの、転帰は回復であった。

日本人集団では、A2301 試験において、莢膜形成細菌関連の感染症は、プラセボ群の 1 例（中耳炎）及び本薬群の 1 例（細菌性肺炎）に、重篤又は高度の感染症は、本薬群の 2 例（細菌性肺炎・COVID-19 及び喉頭蓋炎各 1 例）に認められた。重篤な副作用は、本薬群の 2 例（細菌性肺炎及び喉頭蓋炎各 1 例）に認められたものの、転帰は回復であった。X2203 試験の日本人集団においては、莢膜形成細菌関連の感染症及び重篤又は高度の感染症は認められなかった。

以上より、本薬の莢膜形成細菌関連の感染症リスクについて、IgA 腎症患者を対象とした臨床試験においては臨床的に問題となる傾向はなく、適切な対策を講じることで管理可能と考える。ただし、以下の点を踏まえると、Hib ワクチンについては、PNH 及び C3 腎症を含め、本薬投与開始前の接種を必須とする必要はないと考える。

- A2301 試験及び X2203 試験のいずれにおいても、Hib ワクチンは、実施国又は地域で使用可能であれば接種することとしており、必須とはしていなかったこと。

²¹⁾ MedDRA HLT で「パチルス感染」、「大腸菌感染」、「ヘモフィルス感染」、「クレブシエラ感染」、「ナイセリア感染」、「シェードモナス感染」、「サルモネラ感染」、「ブドウ球菌感染」若しくは「レンサ球菌感染」、又は MedDRA PT で「外耳膿瘍」、「肛門淋菌感染」、「パチルス検査陽性」、「細菌性滑液包炎」、「細菌性爪感染」、「よう」、「蜂巣炎」、「播種性淋菌感染」、「細菌性脳炎」、「喉頭蓋膿瘍」、「淋菌性タイソソ腺炎」、「ヘモフィルス検査陽性」、「出血性蜂巣炎」、「クレブシエラ検査陽性」、「ナイセリア検査陽性」、「中耳炎」、「急性中耳炎」、「細菌性肺炎」、「シェードモナス検査陽性」、「サルモネラ検査陽性」、「ブドウ球菌検査陽性」、「レンサ桿菌検査陽性」、「レンサ球菌検査陽性」、「細菌性扁桃炎」若しくは「創傷蜂巣炎」に該当する事象

²²⁾ MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」又は MedDRA HLGT で「微生物学および血清学的検査」に該当する事象

- これまでに実施した本薬の臨床試験や国内外の製造販売後安全性情報において、Hib 感染症の発症頻度の増加は示されていないこと。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験において、莢膜形成細菌関連の感染症の発現状況は臨床的に問題となるような傾向は認められていないものの、本薬の作用機序を踏まえると、本薬投与時には莢膜形成細菌感染に十分注意し、感染予防も含めた適切な対応をとる必要がある。また、Hib 感染症のリスクについては、臨床試験に組み入れられた多くの参加者²³⁾で Hib ワクチンが接種されている状況下において Hib 感染症の発症頻度は低く、これまで得られた試験成績等から本薬投与時のリスクを否定することは困難であることを踏まえると、引き続き適切な対策を行うよう添付文書で注意喚起する必要がある。したがって、本薬を IgA 腎症で使用する際には、既承認効能・効果に対する使用時と同様に、IgA 腎症に精通した医師が本薬のリスクベネフィットを適切に判断し、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌感染症の診断や治療が可能な医師及び医療施設と連携して使用すること等の対策を徹底する必要がある。髄膜炎菌ワクチン、肺炎球菌ワクチン及び Hib ワクチンの接種等についても、既承認効能・効果と同様に、適切な対策を行うよう注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.2 その他の注目すべき有害事象

申請者は、その他の注目すべき有害事象（甲状腺の変化、精巣への影響、過敏症、血小板数減少及び悪性腫瘍）について、以下のように説明した。

IgA 腎症患者を対象とした臨床試験における、その他の注目すべき有害事象（甲状腺の変化、精巣への影響、過敏症、血小板数減少及び悪性腫瘍）の発現状況は、以下のとおりであった。いずれの事象についても臨床的に問題となる傾向は認められていないことから、特段の注意喚起の追加は不要と考える。

- 甲状腺の変化に関する有害事象²⁴⁾は、比較対照併合 SAF において、プラセボ群 2.7% (7/264 例)、本薬群 4.2% (11/264 例) に、Broad 併合 SAF においては 2.4% (12/495 例) に認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。また、比較対照併合 SAF の本薬群及び Broad 併合 SAF のいずれにおいても、甲状腺ホルモン²⁵⁾の臨床検査値の臨床的に意義のある経時的変化は認められなかった。
- 精巣への影響に関する有害事象²⁶⁾は、比較対照併合 SAF において、プラセボ群 3.6% (5/139 例)、本薬群 2.0% (3/149 例) に、Broad 併合 SAF においては 2.6% (7/266 例) に認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。また、比較対照併合 SAF の本薬群及び Broad 併合 SAF のいずれにおいても、生殖ホルモン²⁷⁾の臨床検査値の臨床的に意義のある経時的変化は認められなかった。
- 過敏症²⁸⁾は、比較対照併合 SAF において、プラセボ群 7.6% (20/264 例)、本薬群 9.8% (26/264 例) に認められ、発現割合は両投与群で同程度であった。本薬群 1 例に重篤な過敏症（中等度の蕁

²³⁾ Hib ワクチン接種割合は PNH を対象とした国際共同第 III 相試験 (C12302 試験) : 82.5% (80/97 例)、C3 腎症を対象とした国際共同第 III 相試験 (B12301 試験) : 80.0 % (59/74 例)、IgA 腎症を対象とした国際共同第 III 相試験 (A2301 試験、Main 集団) : 55.1% (263/477 例) であった。

²⁴⁾ MedDRA SMQ で「甲状腺機能低下症 (広域)」に該当する事象

²⁵⁾ チロトロピン、チロキシン、トリヨードチロニン及びリバーストリヨードチロニン

²⁶⁾ MedDRA CMQ で「精細管変性」に該当する事象

²⁷⁾ ジヒドロテストステロン、テストステロン、卵胞刺激ホルモン及び黄体形成ホルモン

²⁸⁾ MedDRA SMQ で「過敏症 (狭域)」に該当する事象

麻疹)が認められ、治験薬の投与中止に至ったものの、転帰は回復であった。また、Broad 併合 SAF においては、過敏症は 9.7% (48/495 例) に認められたが、上記の 1 例を除いて、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った過敏症は認められなかった。

- 血小板数減少²⁹⁾は、比較対照併合 SAF の本薬群及び Broad 併合 SAF のいずれにおいても認められなかった。
- 悪性腫瘍³⁰⁾は、比較対照併合 SAF において、プラセボ群 0.8% (2/264 例)、本薬群 1.5% (4/264 例) に認められ、本薬群で認められた悪性腫瘍(前立腺癌第 4 期、腎細胞癌、悪性新生物及び肺の悪性新生物各 1 例)はいずれも重篤な事象であったものの、副作用とは判断されなかった。また、Broad 併合 SAF においては、上記の 4 例に加えて、1 例(前立腺癌)の悪性腫瘍が認められ、重篤な事象であったものの、副作用とは判断されなかった。

機構は、IgA 腎症患者を対象とした臨床試験におけるその他の注目すべき有害事象(甲状腺の変化、精巣への影響、過敏症、血小板数減少及び悪性腫瘍)の発現状況を踏まえると、これらの事象について既承認効能・効果と比較して現時点で明らかな懸念は示唆されていないことから、添付文書での注意喚起の追加は不要とする旨の申請者の説明は妥当と考える。

7.R.3.4 製造販売後の安全性情報について

申請者は、これまでに得られている本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬の最新の定期的安全性最新報告(PSUR、調査期間:2024 年 12 月 5 日から 2025 年 6 月 4 日、推定累積曝露:■人・年)には、海外で本薬が最初に PNH に対して承認された日(国際誕生日:2023 年 12 月 5 日)以降に集積された副作用に関する安全性データが含まれている。当該 PSUR のデータロック日までの国内外における安全性情報を評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、本薬の初回承認後の国内外における安全性情報に関する申請者の説明を踏まえ、現時点で当該情報を基に、新たな注意喚起等を行う必要はないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

IgA 腎症は、糸球体性血尿や蛋白尿等の検尿異常が持続的にみられる原発性糸球体腎炎であり、メサングウム領域を主体とする IgA の顆粒状沈着を認め、診断されてから 20 年後には約 40%が末期腎不全に至る。本邦での IgA 腎症の治療法としては、血圧管理、生活習慣の改善等の支持療法が推奨され、レニン-アンジオテンシン系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、抗血小板薬等が用いられているものの、現時点で、IgA 腎症の発症や進行の機序を標的とした薬剤は承認されておらず、いまだ確立された治療法はない(IgA 腎症ガイドライン 2020)。以上の状況から、新たな IgA 腎症治療薬の開発が望まれている。

本薬は、補体 B 因子の阻害作用により、IgA 腎症の発症や進行における重要な要素の一つである AP 活性を介した炎症を阻害することで、腎障害進行を抑制し、IgA 腎症に対して有効性を示すことが期待

²⁹⁾ MedDRA PT で「血小板数減少」又は「血小板減少症」に該当する事象

³⁰⁾ MedDRA SMQ で「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する事象

される。IgA 腎症患者を対象とした国際共同第 III 相試験である A2301 試験において、臨床エンドポイントに対する治療効果との相関が認められている評価項目である「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」に基づいて本薬の有効性が示され（7.R.2 参照）、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能と考えられた（7.R.3 参照）ことから、本薬は IgA 腎症患者に対する新たな治療選択肢となると考える。以上より、本薬の申請効能・効果を「IgA 腎症」と設定した。

なお、検証的試験である A2301 試験の主要解析対象集団である Main 集団の対象とされなかった、①ベースラインの UPCR が 1 g/g 未満及び②eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の IgA 腎症患者に対する本薬の投与については、以下のように考える。

① ベースラインの UPCR が 1 g/g 未満の IgA 腎症患者に対する有効性及び安全性について

ベースラインの UPCR が 1 g/g 未満の IgA 腎症患者は、A2301 試験では対象とされなかったが、国際共同第 II 相試験（X2203 試験）では当該患者も対象とされ、29 例（プラセボ群 15 例、本薬 200 mg 群 14 例）が組み入れられた。UPCR が 1 g/g 未満の集団における Day 90 の UPCR のベースラインに対する幾何平均比は、プラセボ群 0.960、本薬群 0.680 であった。eGFR のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群及び本薬群で、それぞれ Day 90 時点で -1.7 ± 7.52 及び $+4.8 \pm 11.27$ mL/min/1.73m²、Day 180 時点で -5.2 ± 6.65 及び $+0.8 \pm 4.26$ mL/min/1.73m² であった。また、UPCR が 1 g/g 未満の集団における有害事象の発現割合は、プラセボ群 66.7%（10/15 例）、本薬 200 mg 群 50.0%（7/14 例）、UPCR が 1 g/g 以上の集団（22 例：プラセボ群 10 例、本薬 200 mg 群 12 例）における有害事象の発現割合は、プラセボ群 80.0%（8/10 例）、本薬 200 mg 群 58.3%（7/12 例）であり、ベースラインの UPCR の値より発現割合が明確に異なる傾向は認められなかった。

② ベースラインの eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の IgA 腎症患者に対する有効性及び安全性について

A2301 試験では eGFR が 20 mL/min/1.73m² 以上 30 mL/min/1.73m² 未満の患者を対象とした SRI 集団を設定した（7.2 参照）。SRI 集団において、24 カ月時点の eGFR のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 -5.2 ± 15.41 mL/min/1.73m²、本薬群 -3.9 ± 11.91 mL/min/1.73m² であった。24 カ月時点の UPCR のベースラインに対する幾何平均比は、プラセボ群 1.112、本薬群 0.533 であった。また、SRI 集団における有害事象の発現状況について、プラセボ群と比較して本薬群で臨床的に問題となる傾向は認められなかった（7.2 参照）。なお、ベースラインの eGFR が 20 mL/min/1.73m² 未満の IgA 腎症患者に対する本薬の投与経験はない。

以上より、①ベースラインの UPCR が 1 g/g 未満及び②eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の IgA 腎症患者に対しても本薬の有効性は期待でき、安全性は忍容可能と考えられることから、当該患者に対し本薬を投与することは許容され则认为する。ただし、当該患者は検証的試験である A2301 試験の Main 集団の対象とされておらず、特にベースラインの eGFR が 20 mL/min/1.73m² 未満の IgA 腎症患者に対する本薬の投与経験はないことを踏まえると、添付文書の臨床成績の項において A2301 試験の Main 集団の対象患者の詳細（尿蛋白、腎機能等）について記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において、以下の内容を注意喚起することが適切であるとする。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（尿蛋白、腎機能等）を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと

機構は、以下のように考える。

本邦では IgA 腎症の発症や進行の機序を標的とした薬剤は承認されていない現状において、A2301 試験で「24 カ月間の年換算 eGFR total slope」に基づいて IgA 腎症患者に対する本薬の有効性が示され(7.R.2 参照)、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能と考えること(7.R.3 参照)を踏まえると、IgA 腎症に対する新たな治療選択肢として本薬を臨床現場に提供する意義は高く、効能・効果を申請のとおりに「IgA 腎症」とすることは妥当である。また、医師が本薬のベネフィット・リスクバランスを慎重に評価して本薬投与の是非を判断することが重要であり、臨床試験に組み入れられた患者背景(検証的試験である A2301 試験の Main 集団は UPCR が 1 g/g 以上かつ eGFR が 30 mL/min/1.73m² 以上であったこと等)を含む臨床試験成績を十分に理解した上で、適応患者を選択するよう注意喚起することが適切である。なお、本薬の莢膜形成細菌感染等のリスクに対しては、既承認の PNH 及び C3 腎症に対する本薬の投与時の対策と同様に、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌感染症の診断や治療が可能な医師及び医療施設と連携して使用することを徹底し、ワクチンの接種等についても引き続き適切な対策を行うよう注意喚起する必要がある(7.R.3.3.1 参照)。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

国際共同第 III 相試験(A2301 試験)の用法・用量は、以下の臨床試験成績等に基づき、本薬 200 mg を BID 経口投与することとし、試験を実施した。

- 健康成人を対象とした国内第 I 相試験(X1102 試験)及び海外第 I 相試験(X2101 試験)での反復漸増投与において、本薬 200 mg BID の忍容性に加え、AP 活性の用量依存的な抑制、特に本薬 100 mg 及び 200 mg BID による AP 活性の持続的な抑制が認められたこと(「ファビハルタカブセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉)。
- IgA 腎症患者を対象とした国際共同第 II 相試験(X2203 試験)において、本薬 200 mg BID 経口投与の忍容性が確認され、Day 90 の UPCR について用量依存的なベースラインからの減少が示され、本薬 200 mg BID 経口投与時に最も効果が大きかったこと(7.1 参照)。

その結果、A2301 試験において、本薬の有効性が示され(7.R.2 参照)、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能と考えられた(7.R.3 参照)こと等から、申請用法・用量は、A2301 試験の設定に基づき、本薬 200 mg を BID 経口投与すると設定した。

機構は、以下のように考える。

A2301 試験において、IgA 腎症患者に対する本薬の有効性が示され(7.R.2 参照)、安全性は、IgA 腎症の診断、治療に精通し、本薬のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関により、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌感染症の診断、治療に精通した医師とも連携して使用されるのであれば、管理可能と考えられる(7.R.3 参照)。したがって、本薬の用法・用量を A2301 試験に準じて、通常、本薬 200 mg を BID 経口投与と設定することは妥当である。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

本邦において、本薬は 2024 年 6 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症」、2025 年 5 月に「C3 腎症」の効能・効果でそれぞれ承認されている。いずれの効能・効果についても、医薬品リスク管理計画にしたがって、通常の医薬品安全性監視活動及び市販直後調査に加え、特定使用成績調査(全例調査方式)を

実施中である。PNH 患者を対象とした特定使用成績調査（目標症例数 100 例）については、2024 年 8 月から開始し、2026 年 4 月時点で計 132 例の PNH 患者が登録済みであり、2026 年 4 月に総括報告書の作成を予定している。なお、2026 年 3 月に中間結果（登録例数 102 例、調査票回収例数 11 例）が取りまとめられ、得られた結果は限定的であるものの、副作用は認められていない。また、C3 腎症患者を対象とした特定使用成績調査（目標症例数 27 例）については、2025 年 7 月から開始し、2026 年 4 月時点で 27 例が登録されており、現在調査票の回収が進行中である。PNH 及び C3 腎症のそれぞれの市販直後調査及び現時点までの特定使用成績調査において、新たな安全性上の懸念は認められていない。また、IgA 腎症患者を対象とした臨床試験において、既承認の効能・効果と比較して、本薬の新たなリスクは認められていない（7.R.3 参照）。

以上より、平成 31 年 3 月 14 日付け薬生薬審発 0314 第 4 号/薬生安発 0304 第 4 号「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」に則り検討した結果、現時点で本承認申請において別途明らかにすべきリスクエスチョンはなく、IgA 腎症に係る市販直後調査は実施するものの、他の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は、PNH 及び C3 腎症に係る承認時に、髄膜炎菌感染症等の莢膜形成細菌関連の感染症等の発現状況やリスク因子等に係る情報について、可及的速やかに医療現場に提供して本薬投与の判断に用いることができる状況とするために、本薬が投与された PNH 患者及び C3 腎症患者の全例を対象とした製造販売後調査の実施が必要と判断された（「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 6 年 5 月 20 日〉、「ファビハルタカプセル 200 mg」審査報告書〈令和 7 年 4 月 10 日〉）。現時点で、PNH 及び C3 腎症患者を対象とした特定使用成績調査はいずれも目標症例数を達成しており、PNH 患者を対象とした特定使用成績調査については、症例数は限られているものの、中間結果においては新たな安全性上の懸念は示されていない。また、市販直後調査や国内外の製造販売後安全性情報（7.R.3.4 参照）からも新たな安全性上の懸念は示されていない。以上を踏まえると、IgA 腎症に係る市販直後調査は実施するものの、他の追加の医薬品安全性監視活動については実施する必要はないとの申請者の説明は妥当であり、通常の医薬品安全性監視活動の中で安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は、改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切である。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

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

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 5 日

申請品目

〔販 売 名〕	ファビハルタカプセル 200 mg
〔一 般 名〕	イプタコパン塩酸塩水和物
〔申 請 者〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	令和 8 年 2 月 4 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に記載した機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に記載した、本薬の効能・効果を「IgA 腎症」とするとの機構の判断は専門委員から支持された。さらに、専門委員から、以下の意見が出された。

- 本薬の有効性及び安全性が確認され、本薬の投与が推奨される患者は、支持療法による治療を行っても蛋白尿が認められる患者であることから、添付文書の効能・効果に関連する注意において、その旨を明確に記載すべきである。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、効能・効果を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおり設定するとともに、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

〔効能・効果〕

発作性夜間ヘモグロビン尿症

C3 腎症

IgA 腎症

(下線部追加)

[効能・効果に関連する注意]（本申請に係る記載のみ抜粋）

- 本剤は、補体 B 因子に結合して補体第二経路を阻害するため、髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる可能性があることから、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に使用すること。また、本剤投与に際しては、髄膜炎菌、肺炎球菌及びインフルエンザ菌 b 型に対するワクチンの接種歴を確認し、未接種の場合又は追加接種が必要な場合は、原則、本剤投与開始の少なくとも 2 週間前までにそれらのワクチンを接種すること。必要に応じて、本剤投与中のワクチンの追加接種を考慮すること。
- 支持療法等による適切な治療を行っても、蛋白尿が認められ、本剤の投与が適切と判断された場合に投与すること。また、「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の対象患者等を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、IgA 腎症に対する用法・用量を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおり設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論も踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項を設定すること、及び表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 肺炎球菌感染症	・ 髄膜炎菌感染症 ・ 感染症（肺炎球菌感染症、髄膜炎菌感染症以外） ・ PNH 患者における本剤投与中止後の重篤な溶血	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ なし		

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 (IgA 腎症) ・ 特定使用成績調査 (全例調査) (PNH) ・ 特定使用成績調査 (全例調査) (C3 腎症)	・ なし	・ 市販直後調査による情報提供 (IgA 腎症) ・ 医療従事者向け資材の作成、提供 ・ 患者向け資材の作成、提供

(下線部追加)

2. 審査報告 (1) の修正事項

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

頁	行	修正前	修正後
13	表 13	a) 固定効果を治療群、時間（連続変数）、地域（アジア、アジア以外）、ベースラインの UPCR (2 g/g 未満、2 g/g 以上)、ベースラインの eGFR (30 mL/min/1.73m ² 以上 45 mL/min/1.73m ² 未満、45 mL/min/1.73m ² 以上)、 <u>ベースライン値の自然対数変換値</u> 、治療群と時点の交互作用とし、	a) 固定効果を治療群、時間（連続変数）、地域（アジア、アジア以外）、ベースラインの UPCR (2 g/g 未満、2 g/g 以上)、ベースラインの eGFR (30 mL/min/1.73m ² 以上 45 mL/min/1.73m ² 未満、45 mL/min/1.73m ² 以上)、治療群と時点の交互作用とし、
17	表 17		

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

発作性夜間ヘモグロビン尿症

C3 腎症

IgA 腎症

(下線部追加)

[用法・用量]

通常、成人にはイプタコパンとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。

(変更なし)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が、IgA 腎症の診断、治療に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A2002B 試験	—	CLNP023A2002B 試験
A2301 試験	—	CLNP023A2301 試験
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AP	Alternative complement pathway	補体第二経路
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AUC _{tau}	AUC from time of administration to the end of the dosing interval	投与間隔における AUC
Bb	Fragment Bb of Factor B	B 因子のフラグメント Bb
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
C3	Complement component 3	補体第 3 成分
C5b-9	Complement 5b, 6, 7, 8, and 9 complex	膜侵襲複合体
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
CL/F	Apparent clearance after administration of the drug	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMQ	Customized MedDRA queries	—
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
DMC	Data monitoring committee	データモニタリング委員会
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
E _{max}	Maximum effect	最大効果
ESKD	End-stage kidney disease	末期腎不全
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FB	Complement factor B	補体 B 因子
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
Hib	Haemophilus influenzae type b	インフルエンザ菌 b 型
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	High level group term	高位グループ用語
HLT	High level term	高位用語
IgA 腎症ガイドライン 2020	—	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎障害に関する調査研究班 エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2020
KDIGO ガイドライン	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析

MCP-Mod	Multiple comparison procedure-modeling	—
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
SAF	Safety set	安全性解析対象集団
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体 2
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SRI	Severe renal impairment	重度腎障害
$t_{\max}$	Time to reach the maximum concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
UPCR	Urinary protein to creatinine ratio	尿蛋白／クレアチニン比
V/F	Apparent distribution volume	見かけの分布容積
X2203 試験	—	CLNP023X2203 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
早期 CKD の治療薬開発における臨床評価ガイドライン	—	早期慢性腎臓病の治療薬開発におけるサロゲートエンドポイントを用いた臨床評価ガイドライン（日本腎臓学会編）
本薬	—	イブタコパン塩酸塩水和物