

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

免疫抑制剤／カルシニューリンインヒビター
ボクロスポリンカプセル

劇薬
処方箋医薬品

ル。キネス®カプセル7.9^{mg}
Lupkynis® Capsules 7.9^{mg}

剤形	軟カプセル
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中ボクロスポリン 7.9mg
一般名	和名：ボクロスポリン（JAN） 洋名：voclosporin（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年 9月 24日 薬価基準収載年月日：2024年 11月 20日 販売開始年月日：2024年 11月 20日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本 I F は 2025 年 12 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………21
2. 薬理作用……………21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………23
2. 薬物速度論的パラメータ……………25
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………26
4. 吸収……………26
5. 分布……………26
6. 代謝……………27
7. 排泄……………29
8. トランスポーターに関する情報……………29
9. 透析等による除去率……………29
10. 特定の背景を有する患者……………29
11. その他……………30

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………31
2. 禁忌内容とその理由……………31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………31
5. 重要な基本的注意とその理由……………31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………32
7. 相互作用……………34
8. 副作用……………37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………38
10. 過量投与……………39
11. 適用上の注意……………39
12. その他の注意……………39

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………40
2. 毒性試験……………40

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………43
2. 有効期間……………43
3. 包装状態での貯法……………43
4. 取扱い上の注意……………43
5. 患者向け資材……………43
6. 同一成分・同効薬……………43
7. 国際誕生年月日……………43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………43

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	43
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	44
14. 保険給付上の注意	44

XI. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	46

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	50

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	54
2. その他の関連資料	54

略語表

略語	略語内容
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve 濃度時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration time curve from time zero to 24 hour after dosing 投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _∞	Area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity 投与後0時間から∞時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein 乳癌耐性蛋白質
CNI	Calcineurin inhibitor カルシニューリン阻害剤
CsA	Ciclosporin A シクロスポリンA
CYP	Cytochrome P450 シトクロムP450
ESRD	End-stage renal disease 末期腎疾患
GC	Glucocorticoid グルココルチコイド
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration 50%阻害濃度
Ki	Inhibitory constant 阻害定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 2
OAT	Organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide 有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
SD	Standard deviation 標準偏差
SLE	Systemic lupus erythematosus 全身性エリテマトーデス

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルブキネスの有効成分であるボクロスポリンは、ループス腎炎の治療薬としてカナダの Aurinia Pharmaceuticals Inc. (以降、オーリニア社) が開発した新規のカルシニューリン阻害薬 (CNI) *です。

ループス腎炎は、慢性自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) にみられる症状のひとつで、腎機能障害を引き起こします¹⁾。

SLE 患者におけるループス腎炎の有病率は、難病情報センターによると約半数と報告されています。SLE では患者の約 9 割を女性が占め、主に 20~40 代に発症する疾患であるため²⁾、SLE に合併して生じるループス腎炎の患者の多くも女性であることが推察されます。そのため労働生産性だけでなく、妊娠・出産・育児といった家庭活動を含めた社会活動の維持が、SLE の治療目標として掲げられています³⁾。またループス腎炎患者の 10~30%が末期腎疾患 (ESRD) を発症すると推定され^{4,5)}、ESRD を発症したループス腎炎患者での死亡リスクが、人口統計学的にマッチングした全般的な集団と比較して 26 倍高いことと関連していると報告されています^{4,7)}。治療の進歩にもかかわらず、ループス腎炎に起因する ESRD の発症率は、ここ数十年ほとんど変化していません^{6,8)}。

本邦の SLE 診療ガイドライン 2019 では、ループス腎炎の治療としてミコフェノール酸モフェチル (MMF) もしくはシクロホスファミド間欠静注療法 (IVCY) とグルココルチコイド (GC) の併用投与が推奨されています³⁾。近年いくつかの研究文献では^{9,10)}、ループス腎炎に対する標準治療に CNI を追加するコンビネーション療法が検討され、治療への使用が提案されています。

ルブキネスはシクロスポリンの分子内のアミノ酸-1 残基の側鎖が変換された新しい CNI です。

ルブキネスは小規模探索的非盲検試験 (AURION 試験)、第 II 相及び第 III 相の二重盲検プラセボ対照試験 (AURA-LV 試験及び AURORA 1 試験)、第 III 相長期継続試験 (AURORA 2 試験) の 4 試験により有効性及び安全性が検討されました。これらの結果から、本邦では 2023 年 11 月に製造販売承認申請を行い、「ループス腎炎」を効能又は効果として 2024 年 9 月に製造販売承認を取得しました。

* カルシニューリン阻害薬は細胞内シグナル伝達に関与する脱リン酸化酵素であるカルシニューリンの活性化を阻害し、IL-2 などの産生・放出抑制により免疫抑制作用を示す薬である。

2. 製品の治療学的特性

- ① ルブキネスはループス腎炎に対する治療薬として承認された免疫抑制剤/CNI です。(7 頁参照)
- ② 通常、成人にはボクロスポリンとして 1 回 23.7 mg を 1 日 2 回経口投与します。(7 頁参照)
- ③ ルブキネスは、リンパ球増殖抑制作用とカルシニューリン阻害作用を併せ持つ CNI です。(21 頁参照)
- ④ ループス腎炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (AURORA 1 試験) では、投与開始 52 週時点の完全腎奏効患者の割合は、ルブキネス群で 40.8%、プラセボ群の 22.5%と、有意な差が認められました (主要評価項目、検証的解析結果、 $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰モデル)。(14 頁参照)
- ⑤ ループス腎炎患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (AURORA 1 試験) では、ルブキネス投与開始から UPCr が 0.5 mg/mg 以下になるまでの時間の中央値は、ルブキネス群で 169 日と、プラセボ群の 372 日より有意に短縮されました (主な副次評価項目、 $p < 0.001$ 第 1 種の過誤を考慮した解析の p 値、Cox 比例ハザードモデル)。(14 頁参照)
- ⑥ 重大な副作用として、**重篤な感染症、急性腎障害**があらわれることがあります。
主な副作用としては、上気道感染、貧血、頭痛、高血圧、咳嗽、下痢、腹痛、糸球体濾過率減少などが報告されています。(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」及び「VIII. 8. (2)その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特記事項なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画 RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
重篤な感染症（日和見感染症を含む）、腎毒性	心血管系事象、神経毒性、電解質異常（低マグネシウム、高カリウム）、耐糖能異常、長期使用に伴う悪性腫瘍	妊娠及び授乳中の投与における安全性
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ルプキネスカプセル 7.9mg

(2) 洋名

Lupkynis Capsules 7.9mg

(3) 名称の由来

狼瘡を表す「Lup」と腎臓の薬である「K」、親切という意味の「Kindness」から作成した造語です。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ボクロスポリン（JAN）

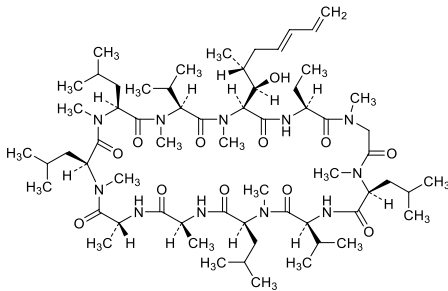
(2) 洋名（命名法）

Voclosporin（JAN）

(3) ステム（s t e m）

シクロスポリン誘導体：-closporine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₃H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量：1,214.62

5. 化学名（命名法）又は本質

Cyclo{[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-hydroxy-4-methyl-2-(methylamino)nona-6,8-dienoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl} (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

voclosporin（治験成分名）

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～オフホワイトの粉末又は塊を含む粉末である。

(2) 溶解性

アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)又はアセトンに溶けやすく、水又はヘプタンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

20°C、相対湿度 20～92% RH において、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：144°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

$\log P = 6.23$ （1-オクタノール/水、低速攪拌法（OECD テストガイドライン 123））

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-252.0～-235.0°（クロロホルム）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	包装形態	保存期間	結果
-20°C	二重ポリエチレン袋/アルミニウム袋（乾燥剤入り）、ポリエチレンドラム	36 箇月	変化なし
5°C		36 箇月	変化なし
25°C 60% RH		6 箇月	変化なし

測定項目：性状、確認試験、定量法、類縁物質、異性体、水分、微生物限度試験

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

- ①赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- ②液体クロマトグラフィー

〔定量法〕

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

「(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色	剤形	外形	内容物	径 (mm)	重さ (g)
ルブキネスカプセル 7.9mg	淡黄赤色 ～黄赤色	軟カプセル		無色～黄色の澄明な 液又は半固体	約 12.5 (長径) 約 6.3 (短径)	約 0.4

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ルブキネスカプセル 7.9mg	1 カプセル中 ボクロスポリン 7.9mg	内容物：無水エタノール、コハク酸 $d\alpha$ -トコフェ ロールポリエチレングリコール、ポリソルベート 40、中鎖脂肪酸トリグリセリド カプセル本体：ゼラチン、D-ソルビトール・ソル ビタン液、グリセリン、黄色三二酸化鉄、三二酸化 鉄、酸化チタン、大豆レシチン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C 60%RH	PTP (両面アルミ ブリスター)	48 箇月	変化なし
加速試験		40°C 75%RH	PTP (両面アルミ ブリスター)	6 箇月	溶出率の低下 (規格内)
苛酷試験	光	白色・近紫外蛍光ランプ ^a	無包装	-	変化なし
	温度及び湿度	30°C 65%RH		4 週間	含量低下 (規格内)、水分増加 (8 時間で規格外)、エタノール含量の低下 (24 時間までは規格内、48 時間後以降に規格外)
温度循環		-20°C~40°C/70%RH ^b	PTP (両面アルミ ブリスター)	3 サイクル	変化なし

測定項目：性状 (温度及び湿度苛酷試験は除く)、類縁物質、エタノール含量、水分、溶出性、含量等

a 総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外照射エネルギー 200 W・h/m² 以上

b -20°C (2 日) ~40°C/70%RH (2 日) を 1 サイクルとし、計 3 サイクルの温度循環を実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法 (パドル法)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP : 100 カプセル (10 カプセル×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP (両面アルミブリスター)	アルミニウム箔	アルミニウム箔
	ブリスターフィルム	(製剤接触面から順に記載) ポリ塩化ビニル アルミニウム ポリアミド

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ループス腎炎

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤投与により腎機能が悪化するおそれがあることから、eGFR が 45mL/min/1.73m² 以下の患者では、投与の必要性を慎重に判断し、eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者では可能な限り投与を避けること。eGFR が 45mL/min/1.73m² 以下の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.2、7.5、8.2、9.2.1、9.2.2 参照]
- 5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の臨床試験の投与対象、有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。[17.1.1 参照]

(解説)

- 5.1 本剤投与開始後に eGFR 低下の副作用が発現することがあり、eGFR が 45 mL/min/1.73m² 以下の患者では有効性及び安全性が検証されていないこと、及び eGFR が 30 mL/min/1.73m² 未満の患者では臨床試験の成績より本剤の血中濃度が上昇することが示されているため設定した。
- 5.2 臨床試験の対象患者及び診療ガイドライン等を踏まえて設定した。本剤の投与にあたっては、選択基準や対象患者、併用薬等も含めた国内臨床試験成績を理解した上で、個々の患者の状態想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、診療ガイドライン等の最新の情報も参考に、本剤の投与の適否を慎重に判断することが重要であることを踏まえ設定した。（「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはボクロスポリンとして 1 回 23.7mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

活動性ループス腎炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（AURA-LV 試験）は、健康被験者及び他の疾患の患者を対象に過去に実施した臨床試験成績に基づき、約 0.3～0.4 mg/kg 1 日 2 回投与（23.7 mg 1 日 2 回投与）及び約 0.5～0.6 mg/kg 1 日 2 回投与（39.5 mg 1 日 2 回投与）に相当する用量を用いて実施した。主要評価項目である 24 週時点での完全寛解を達成した被験者の割合は、プラセボと比較して、本剤 23.7 mg 1 日 2 回投与群で有意に優れており（ $p = 0.045$ ）、39.5 mg 1 日 2 回投与群で更なる有効性の増加は認められなかった。いずれの用量も許容可能な安全性プロファイルを有していたが、23.7 mg 1 日 2 回投与に対する 39.5 mg 1 日 2 回投与の有効性の優位性が認められなかったことから、第Ⅲ相試験（AURORA 1 試験）では 23.7 mg 1 日 2 回投与を設定した。活動性ループス腎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（AURORA 1 試験）では、主要評価項目である臨床評価項目判定委員会により判定された 52 週時点での腎奏効を達成した被験者の割合が、プラセボ群と比較して本剤群で有意に優れており（ $p < 0.001$ ）、許容可能な安全性プロファイルを有していた。

以上より、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはボクロスポリンとして 1 回 23.7mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 1 有効性検証試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の投与開始時は、原則として、副腎皮質ステロイド剤及びミコフェノール酸 モフェチルを併用すること。[17.1.1 参照]
- 7.2 重度の腎機能障害患者（eGFR 30mL/min/1.73m²未満）への投与は可能な限り避け、やむを得ず投与する場合は、1回 15.8mg を1日2回投与すること。[5.1、8.2、9.2.1、11.1.2、16.6.1 参照]
- 7.3 軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B）では、1回 15.8mg を1日2回投与とすること。[9.3.2、16.6.2 参照]
- 7.4 中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合、1日量を 23.7mg（朝 15.8mg、夜 7.9mg）とすること。[10.2、16.7.3 参照]
- 7.5 腎機能が悪化した場合、以下を目安に、本剤を減量又は中止すること。[5.1、8.2、9.2.1、9.2.2、11.1.2、16.6.1 参照]
- ・ eGFR が 60mL/min/1.73m²未満で、投与開始時から 20%超低下した場合、1回 7.9 mg（1日量として 15.8mg）を減量すること。減量後は、2週間以内に eGFR 値を確認し、20%超の低下が持続する場合は、さらに1回 7.9mg（1日量として 15.8mg）を減量すること。
 - ・ eGFR が 60mL/min/1.73m²未満で、投与開始時から 30%超低下した場合、本剤の投与を中止すること。
- 7.6 血圧が上昇し、降圧剤等による適切な治療を行っても十分にコントロールできない場合は、本剤の投与を中止すること。[8.3 参照]
- 7.7 投与開始後 6 箇月以内に治療の効果を確認し、投与継続の要否を検討すること。

(解説)

- 7.1 臨床試験で有効性が検証された条件に基づいて設定した。臨床試験で規定された併用薬の条件を理解した上で、本剤の投与開始時は原則として、副腎皮質ステロイド剤及びミコフェノール酸 モフェチルを併用すること。
- 7.2 重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/min/1.73 m²未満）を有するループス腎炎患者を対象とした臨床試験は実施していないため、可能な限り投与を避けること。ループス腎炎患者ではない被験者を対象とした臨床薬理試験¹¹⁾において、重度の腎機能障害を有する被験者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）では、腎機能が正常な被験者と比較して、本剤の C_{max} が 1.46 倍、AUC が 1.74 倍に上昇したことから、重度の腎機能障害を有するループス腎炎患者にやむを得ず投与する場合、用量は 1回 15.8 mg を1日2回とすること。
- 7.3 ループス腎炎患者ではない被験者を対象とした臨床薬理試験¹²⁾において、軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B）を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較して、本剤の C_{max} はいずれも 1.45 倍、AUC はそれぞれ 1.67 倍及び 1.96 倍に上昇したことから、軽度又は中等度の肝機能障害を有するループス腎炎患者に投与する場合、用量は 1回 15.8 mg を1日2回とすること。
- 7.4 中程度の CYP3A4 阻害作用を有するベラパミルと併用した被験者は非併用の被験者と比較して、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2.08 倍及び 2.71 倍に上昇したことから¹³⁾、中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合、用量は 1日量 23.7 mg（朝 15.8 mg、夜 7.9 mg）とすること。
- 7.5 本剤投与開始後に eGFR 低下の副作用が発現することがあるが、本剤の減量又は中断により管理可能であることが臨床試験の結果より示されていることから、臨床試験の基準に基づき設定した。腎機能が悪化した場合、本項目の記載を目安に、本剤を減量又は中止すること。
- 7.6 本剤投与開始後に血圧が上昇することがあるため、安全性確保の観点から設定した。血圧が上昇し、降圧剤等による適切な治療を行っても十分にコントロールできない場合は、本剤の投与を中止すること。
- 7.7 米国リウマチ学会の 2012 年ガイドライン¹⁴⁾の記載を参考に設定した。治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類 (実施地域)	対象 (症例数)	概要	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
第Ⅰ相試験 (米国)	健康成人 (62 例)	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用 (0.25~4.5 mg/kg、mix-ISA247* 1.0 mg/kg 又はプラセボ、単回投与)	○	15
第Ⅰ相試験 (カナダ)	健康成人 (47 例)	反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用 (0.25~1.5 mg/kg 又はプラセボ、単回及び 1 日 2 回 10 日間投与)	○	-
第Ⅰ相試験 (米国)	授乳中の健康成人女性 (12 例)	乳汁移行性、安全性、忍容性 (23.7 mg、単回投与)	○	16
第Ⅰ相試験 (フィリピン)	健康成人 (40 例、うち日本人 40 例)	安全性、薬物動態、薬力学的作用 (0.25~1.5 mg/kg 又はプラセボ、単回及び 1 日 2 回 10 日間投与)	○	17
第Ⅰ相試験 (米国)	健康成人 (240 例)	QT/QTc 評価 (0.5~4.5 mg/kg 又はプラセボ、単回投与)	○	18, 19
第Ⅰ相試験 (カナダ)	健康成人 (60 例)	QT/QTc 評価 (0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、1.5 mg/kg 又はプラセボ、単回及び 1 日 2 回 7 日間投与)	○	19, 20
第Ⅰ相試験 (ドイツ、米国)	健康成人 (8 例) 腎機能障害患者 (25 例)	腎機能障害患者での薬物動態、薬力学的作用 (0.4 mg/kg、単回及び 1 日 2 回 7 日間投与)	○	11
第Ⅰ相試験 (ドイツ、米国)	健康成人 (6 例) 肝機能障害患者 (12 例)	肝機能障害患者での薬物動態、薬力学的作用 (0.4 mg/kg、単回及び 1 日 2 回 7 日間投与)	○	12
第Ⅰ相試験 (カナダ)	健康成人 (19 例)	生物学的同等性、薬物動態 (100 mg、単回投与)	○	-
第Ⅰ相試験 (カナダ)	健康成人 (18 例)	食事の影響、薬物動態 (1.5 mg/kg、単回投与)	○	-
第Ⅰ相試験 (米国)	健康成人男性 (6 例)	薬物動態 (¹⁴ C-ボクロスポリン約 70 mg、単回投与)	○	21
第Ⅰ相試験 (カナダ)	健康成人 (24 例)	ミダゾラム併用時の薬物動態 (0.4 mg/kg、1 日 2 回 11 日間投与)	○	22
第Ⅰ相試験 (カナダ)	健康成人 (24 例)	ケトコナゾール併用時の薬物動態 (0.4 mg/kg、1 日 2 回 19 日間投与)	○	23
第Ⅰ相試験 (カナダ)	健康成人 (24 例)	ベラパミル併用時の薬物動態 (0.4 mg/kg、1 日 2 回 20 日間投与)	○	13
第Ⅰ相試験 (カナダ)	健康成人 (24 例)	ジゴキシン併用時の薬物動態 (0.4 mg/kg、1 日 2 回 11 日間投与)	○	24, 25
第Ⅰ相試験 (カナダ)	健康成人 (24 例)	リファンピシン併用時の薬物動態 (0.4 mg/kg、単回投与)	○	26
第Ⅰ相試験 (米国)	全身性エリテマトーデス患者 (25 例)	MMF 併用時の薬物動態 (23.7 mg、1 日 2 回 7 日間投与)	○	27
第Ⅰ相試験 (米国)	健康成人 (24 例)	シンバスタチン併用時の薬物動態 (23.7 mg、1 日 2 回 7 日間投与)	○	28
第Ⅰ相試験 (日本)	健康成人男性 (16 例)	食事の影響、薬物動態 (23.7 mg、単回投与)	◎	29
第Ⅱ相試験 (海外；国際共同)	ループス腎炎患者 (265 例)	有効性、安全性 (プラセボ対照二重盲検比較試験、23.7 mg、39.5 mg 又はプラセボ、1 日 2 回 48 週間投与)	◎	30, 31
第Ⅱ相試験 (マレーシア)	ループス腎炎患者 (10 例)	寛解の短期予測因子の評価 (非盲検試験、23.7 mg、1 日 2 回 48 週間投与)	◎	-
第Ⅲ相試験 (海外、日本；国際共同)	ループス腎炎患者 (357 例、うち日本人 13 例)	有効性、安全性 (プラセボ対照二重盲検比較試験、23.7 mg 又はプラセボ、1 日 2 回 52 週間投与)	◎	32, 33
第Ⅲ相試験 (海外、日本；国際共同)	ループス腎炎患者 (116 例、うち日本人 6 例)	長期投与時の安全性、有効性 (プラセボ対照二重盲検比較試験、23.7 mg 又はプラセボ、1 日 2 回 24 ヶ月投与)	◎	34, 35

* ボクロスポリンのトランス異性体 (45%~50%) とシス異性体 (50%~55%) の混合物

(2) 臨床薬理試験

① 薬力学的試験（海外第 I 相試験）¹⁵⁾

外国人健康成人 62 例を対象に本剤ボクロスポリン 0.25、0.5、1.5、3.0、4.5 mg/kg、又は mix-ISA247* 1.0 mg/kg を単回経口投与した時、ボクロスポリンは、薬物動態とカルシニューリン阻害の間に強い明らかな相関性を示した。健康成人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った。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。

社内資料：単回投与時の薬物動態試験

② 単回及び反復投与試験（海外第 I 相試験）¹⁷⁾

日本人健康成人 40 例にボクロスポリン 0.25、0.50、1.0、1.5 mg/kg、又はプラセボを、1 日目の朝に空腹時単回経口投与後、3 日目から 12 日目までの 10 日間 1 日 2 回（朝夕、約 12 時間ごと）空腹時反復経口投与した後 13 日目の朝に空腹時単回経口投与した時の忍容性は良好であった。0.25、0.50、及び 1.0 mg/kg 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。

社内資料：健康成人における薬物動態試験

③ QT/QTc 評価試験（単回投与）（海外第 I 相試験）^{18,19)}

外国人健康成人 240 例にモキシフロキサシン 400 mg、ボクロスポリン 0.5、1.5、3.0、4.5 mg/kg、又はプラセボを投与した時、モキシフロキサシンの QTcF のベースラインからの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値は 17.9 msec であり、片側 95%信頼区間 (CI) の下限は 39.8 msec であった。ボクロスポリン 0.5、1.5、3.0、及び 4.5 mg/kg 投与後の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最大値はそれぞれ 6.4、14.9、25.7、及び 34.6 msec であり、片側 95% CI の上限はそれぞれ 11.6、20.1、30.9、及び 39.8 msec であった。

なお、第 II 相試験 (AURA-LV 試験) 及び第 III 相試験 (AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験) から得られたデータに基づく全般的評価により、ボクロスポリン投与と関連した再分極異常の可能性があり、意味のあるシグナルはないと結論付けられた。「V. 5. (3)用量反応探索試験」及び「V. 5. (4)検証的試験」の項参照

社内資料：単回投与時の QTc 評価試験

社内資料：健康成人における単回及び反復投与時の QTcF 評価

④ QT/QTc 評価試験（反復投与）（海外第 I 相試験）^{19,20)}

外国人健康成人 60 例にボクロスポリン 0.3、0.5、1.5 mg/kg、又はプラセボを 5 期クロスオーバーにて Day 1~6 に 1 日 2 回（朝、夕）、Day 7 に 1 回（朝）投与した後、モキシフロキサシン 400 mg を単回投与した時、モキシフロキサシンの QTcF のベースラインからの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値は 1.5 時間後で 22.7 msec であり、片側 95% CI の下限は 17.5 msec であった。ボクロスポリン 0.3、0.5、及び 1.5 mg/kg 1 日 2 回投与した時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値はそれぞれ 0.8、2.4、及び 2.8 msec で、片側 95% CI の上限は 4.7、6.2、及び 6.9 msec であった。以上より、プラセボと比較して、ボクロスポリンの反復投与後では 0.3、0.5、及び 1.5 mg/kg 1 日 2 回投与でそれぞれ QTcF 間隔を延長しなかった。また、重篤な有害事象として活動性結核感染が 1 例に、治験中の HIV 陽性が 1 例にそれぞれ認められた。活動性結核感染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ボクロスポリンによるものである可能性は否定できない。HIV 陽性はボクロスポリンとの因果関係はないと判断された。

なお、第 II 相試験 (AURA-LV 試験) 及び第 III 相試験 (AURORA 1 試験及び AURORA 2 試験)

から得られたデータに基づく全般的評価により、ボクロスポリン投与と関連した再分極異常の可能性はある、意味のあるシグナルはないと結論付けられた。（「V. 5. (3)用量反応探索試験」及び「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）

社内資料：健康成人における反復投与時の QT/QTc 評価試験
社内資料：健康成人における単回及び反復投与時の QTcF 評価

* ボクロスポリンのトランス異性体（45%～50%）とシス異性体（50%～55%）の混合物

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはボクロスポリンとして1回 23.7mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

(3) 用量反応探索試験

① ループス腎炎患者（AURA-LV 試験）^{30,31)}

目的	<p>主目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 活動性ループス腎炎患者を対象に、本剤 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。 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 活動性ループス腎炎患者を対象に、48 週間にわたる本剤 2 用量の安全性及び忍容性をプラセボと比較評価する。 活動性ループス腎炎患者を対象に、48 週間にわたる本剤 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	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
対象	活動性ループス腎炎患者
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 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。 米国リウマチ学会の診断基準（1997 年）により全身性エリテマトーデスと診断された患者。 スクリーニング（Visit 1）前 6 ヶ月以内の腎生検結果で、ループス腎炎の組織学的診断（ISN/RPS 2003 classification of LN）によるループス腎炎のクラスが、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、本試験への適格性を評価するために腎生検を実施可とした。 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。 <ul style="list-style-type: none"> 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\geq1,500 mg/24 時間が確認された、又は、FMV（2 検体）で評価された UPC\geq1.5 mg/mg が確認された患者 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\geq2,000 mg/24 時間が確認された、又は、FMV（2 検体）で評価された UPC\geq 2 mg/mg が確認された患者 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試験責任医師等が判断した患者。
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 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 m² 以下の患者。 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。 腎透析（血液透析又は腹膜透析）を必要としている又は試験期間中に透析が必要となることが予測される患者。 長期間の免疫抑制療法（コルチコステロイドに加えて）を必要としないと試験責任医師等が判断した患者。

- 5) 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。
- 6) 以下の現病歴又は既往歴を有する患者：
 - 先天性又は後天性免疫不全
 - 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)
 - 活動性結核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、結核の既往/陈旧性結核の痕跡
- 7) 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：
 - 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
 - 抗生物質の静脈内投与を必要とする感染症を発症している。
- 8) 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。

用法及び投与方法

被験薬：ボクロスロリン

- 低用量：本剤 23.7 mg (7.9 mg×3 カプセル) を 1 日 2 回投与
- 高用量：本剤 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 (本剤 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 (本剤 39.5 mg に相当する 5 カプセル) を 1 日 2 回投与

本治験は、本剤低用量群、本剤高用量群、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 1 参照)。

図 1

すべての被験者に、最初の 2 週間、本剤低用量又はプラセボ低用量を 1 日 2 回投与した。本剤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、継続して当該用量を投与した。3 週以降、本剤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、高用量の治験薬を投与した。2 週ごとに用量変更が必要となった場合(忍容性の理由で)、本剤又はプラセボの増量を延期し、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

	<p>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。本剤又はプラセボの投与を 48 週まで継続した。</p> <p>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した。</p> <p>すべての被験者には、初期治療としてメチルプレドニゾン 0.5～1.0 g を静脈内投与し、その後、16 週までに経口コルチコステロイドを目標用量の 2.5 mg/日へ漸減した。さらに、基礎治療として MMF を目標用量 2 g/日で投与した。</p>
被験者数	<p>本治験では、265 例が無作為化され、88 例がプラセボ群、89 例が本剤低用量（23.7 mg 1 日 2 回投与）群及び 88 例が本剤高用量（39.5 mg 1 日 2 回投与）群に割付けられた。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（本治験では、FAS と SS は同一である）。</p>
有効性評価項目	<p>主要評価項目：</p> <p>主要評価項目は、24 週時点で、以下に定義された完全寛解を達成した被験者数とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 m² 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 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。 <p>副次的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 48 週時点での完全寛解 24 時間蓄尿（FMV の代わりに）による 24 週及び 48 週時点での完全寛解 24 週時点（完全寛解かつプレドニゾン 5 mg 以下が 8 週間以上）及び 48 週時点（完全寛解かつプレドニゾン 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（48 週時点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（24 週時点又はそれ以前に出現し、48 週時点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） 24 週時点及び 48 週時点での部分寛解（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（48 週時点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（24 週時点又はそれ以前に出現し、48 週時点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） 24 週時点及び 48 週時点での 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 24 週時点及び 48 週時点での SELENA-SLEDAI スコアのベースラインからの変化量 12 週時点、24 週時点及び 48 週時点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
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象 臨床検査パラメータ バイタルサイン 12 誘導 ECG 身体所見

【結果】

＜主要評価項目＞

有効性主要評価項目の 24 週時点での完全寛解は、本剤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、本剤低用量群 (32.6%) 及び本剤高用量群 (27.3%) で高かった。ロジスティック回帰分析の結果、本剤低用量群はプラセボ群と比較して、24 週時点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)。24 週時点で完全寛解を達成した被験者の割合は、本剤高用量群 (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かった (OR=1.59 ; 95%CI : 0.78, 3.27 ; p=0.204)。

副次的評価項目の 48 週時点での完全寛解を達成した被験者の割合は、プラセボ群 (23.9%) と比較して、本剤低用量群 (49.4%) 及び本剤高用量群 (39.8%) で高かった。ロジスティック回帰分析の結果、本剤低用量群及び高用量群共にプラセボ群と比較して、48 週時点での完全寛解の達成は統計学的に有意であった (低用量群 : OR=3.21 ; 95%CI : 1.68, 6.13 ; p<0.001、高用量群 : OR=2.10 ; 95%CI : 1.09, 4.02 ; p=0.026)。

＜安全性評価項目＞

副作用の発現割合は、本剤高用量群 62.5% (55/88 例)、本剤低用量群 50.6% (45/89 例)、プラセボ群 17.0% (15/88 例) であった。3%以上の被験者に発現した副作用は本剤高用量群では糸球体濾過量減少 26.1% (23/88 例)、高血圧 9.1% (8/88 例)、悪心 3.4% (3/88 例)、歯肉肥厚 3.4% (3/88 例)、戦震 3.4% (3/88 例)、頭痛 3.4% (3/88 例)、多毛症 3.4% (3/88 例)、男性型多毛症 3.4% (3/88 例)、急性腎不全 3.4% (3/88 例)、本剤低用量群では糸球体濾過量減少 21.3% (19/89 例)、高血圧 7.9% (7/89 例)、悪心 5.6% (5/89 例)、嘔吐 5.6% (5/89 例)、帯状疱疹 3.4% (3/89)、尿路感染 3.4% (3/89)、食欲減退 3.4% (3/89)、プラセボ群では嘔吐 3.4% (3/88 例) であった。

詳細かつ独立した ECG データの解析では、ECG に関連する安全性上の懸念を示す結果は認められなかった。心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、及び QTcF 間隔の平均値は試験期間を通して一定であり、投与群間でわずかな差が認められた。また、ベースラインからの QTcF の変化量 (プラセボ群で補正) の回帰分析では、最小の負の傾きを示し、傾き 0 と統計学的に有意な差は認められなかった。

社内資料：ループス腎炎患者を対象とした第Ⅱ相用量検討試験

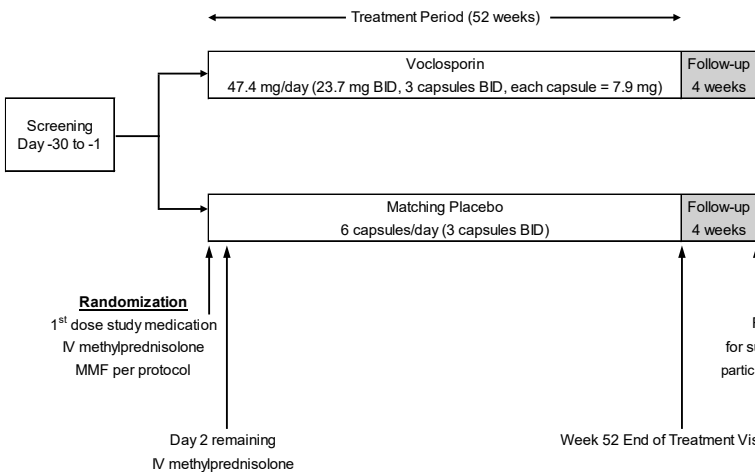
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①ループス腎炎患者 (AURORA 1 試験) ^{32,33)}

目的	<p>主目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 活動性ループス腎炎患者を対象に、本剤の有効性を 52 週間投与後の腎奏効の達成においてプラセボと比較評価する。 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 活動性ループス腎炎患者を対象に、52 週間にわたる本剤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	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
対象	活動性ループス腎炎患者
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> スクリーニング (Visit 1) 時点で、18 歳 (又は、同意の法定年齢が 18 歳を超える場合は、同意の法定年齢) 以上 75 歳以下の男性又は女性患者。 米国リウマチ学会の診断基準 (1997 年) により過去に全身性エリテマトーデスと診断された患者。 以下に定義する活動性腎炎のエビデンスを有する患者： スクリーニング前 2 年以内に得られた腎生検結果において、ループス腎炎のクラスが Class III、IV-S、IV-G (単独又は Class V との複合) 又は Class V とされており、最近 6 ヶ月で UPCr が 2 倍以上上昇し、かつその値がスクリーニング時に Class III/IV で最小でも 1.5mg/mg 以上、又は Class V で 2.0 mg/mg 以上である。

	<p>スクリーニング前 6 ヶ月を超える時点で得られた腎生検結果については、メディカルモニターがその適格性を確認する。</p> <p>又は</p> <p>スクリーニング前 6 ヶ月以内に得られた腎生検結果において、ループス腎炎のクラスが Class III、IV-S 又は IV-G（単独又は Class V との複合）とされており、スクリーニング時の UPCR が 1.5 mg/mg 以上である。</p> <p>又は</p> <p>スクリーニング前 6 ヶ月以内に得られた腎生検結果において、LN のクラスが Class V とされており、スクリーニング時の UPCR が 2 mg/mg 以上である。生検結果がない場合には、スクリーニング期間中に生検を実施することができる。上記の基準はベースライン時に満たされていなければならない。</p> <p>4) 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が判断する患者。</p> <p>5) 現行の MMF 療法を継続すること、又はベースライン来院時やそれ以前に MMF 療法を開始することのいずれかとして、治験期間中に経口 MMF を服用することに同意している患者。</p>
主な除外基準	<p>1) Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 式で算出されたスクリーニング時の推算糸球体濾過量 (eGFR) が 45 mL/min/1.73 m² 以下であることが、無作為化前に確認された患者。</p> <p>2) 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。</p> <p>3) 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。</p> <p>4) 以下の現病歴又は既往歴を有する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 先天性又は後天性免疫不全 ● スクリーニングの 3 ヶ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。 ● 活動性結核（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 <p>5) 以下のような、他の既知の臨床的に重要な活動性内科的疾患を有する患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 倍以上）が認められている。また、スクリーニング時に異常値であった場合は、その後無作為化前にそれらのレベルが基準値上限の 2.5 倍未満に戻っていることが確認される。 ● 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 ● 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。 <p>6) 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、追加の免疫抑制が必要なすべての疾患など）。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。</p> <p>7) スクリーニング期間中及び治験薬投与期間中は、生きた微生物、ウイルス又は細菌を使ったワクチンの使用は許容しない。</p>
用法及び投与方法	<p>被験薬：ボクロスポリン</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤 23.7 mg（7.9 mg×3 カプセル）を 1 日 2 回投与 <p>対照薬：プラセボ</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 対応するプラセボ（3 カプセル）を 1 日 2 回投与

	<p>適格な被験者を本剤（23.7 mg を 1 日 2 回投与）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 参照）。</p>  <p style="text-align: center;">図 2</p> <p>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 を 1 日 2 回投与（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 を 1 日 2 回投与（1 日量：2.0 g/日）とした。全被験者に IV メチルプレドニゾン 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。16 週の終わりまでに 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。</p>
<p>被験者数</p>	<p>本試験では、357 例が無作為化され、本剤群 179 例及びプラセボ群 178 例に割付けられた（ITT 集団）。</p> <p>無作為化された 357 例のうち、本剤群に割付けられた 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。</p>
<p>有効性評価項目</p>	<p>主要評価項目：</p> <p>主要評価項目は、以下のパラメータを基に臨床評価項目判定委員会により判定された 52 週時点での腎奏効とした。：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● UPCR が 0.5 mg/mg 以下、かつ ● eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上であるか、又は eGFR のベースラインからの 20% を超える低下が確認されない、かつ ● ループス腎炎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 44～52 週に投与されたプレドニゾン量が 3 日間以上連続、あるいは合計 7 日間以上で 10 mg を超えない <p>52 週時点の評価を受ける前に本治療を中止した被験者は、非奏効者と定義する。</p> <p>主な副次的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● UPCR が 0.5 mg/mg 以下になるまでの時間 ● 24 週時点での腎奏効（主要評価項目の定義に基づく） ● 24 週時点及び 52 週時点での 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 <p>その他の副次的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 24 週時点及び 52 週時点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 <ul style="list-style-type: none"> 低用量ステロイド併用時の腎奏効（16～24 週及び 44～52 週に 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） 24 週時点及び 52 週時点での SELENA-SLEDAI スコアのベースラインからの変化量 12 週時点、24 週時点及び 52 週時点での HRQoL のベースラインからの変化量 24 週時点及び 52 週時点での医療資源利用状況
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象 臨床検査パラメータ バイタルサイン 12 誘導 ECG 身体所見

【結果】

＜主要評価項目＞

有効性主要評価項目は本剤群で達成された。腎奏効を達成した被験者の割合は、プラセボ群（22.5%）と比較して、本剤群（40.8%）で高かった。主要評価項目のロジスティック回帰分析の結果は、本剤群はプラセボ群と比較して、52 週時点での腎奏効の達成は統計学的に有意であった（OR 2.65 ; 95% CI : 1.64, 4.27 ; p < 0.001）。

＜主な副次的評価項目＞

- UPCR が 0.5 mg/mg 以下に達した被験者は、本剤群（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、本剤群（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）。
- 24 週時点での腎奏効を達成した被験者の割合は、本剤群（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）。
- 24 週時点で腎部分奏効を達成した被験者は、本剤群（71.5%）がプラセボ群（50.0%）よりも有意に高かった（OR 2.58 ; 95% CI : 1.65, 4.04 ; p<0.001）。52 週時点で腎部分奏効を達成した被験者は、本剤群（73.7%）がプラセボ群（51.7%）よりも有意に高かった（OR 2.76 ; 95% CI : 1.75, 4.35 ; p<0.001）。
- UPCR がベースラインから 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（HR2.06 ; 95% CI : 1.63, 2.61, p < 0.001）。

＜安全性評価項目＞

副作用の発現割合は、本剤群 44.9%（80/178 例）、プラセボ群 25.3%（45/178 例）であった。3%以上の被験者に発現した副作用は本剤群で糸球体濾過量減少 18.0%（32/178 例）、高血圧 7.3%（13/178 例）、帯状疱疹 3.9%（7/178 例）、頭痛 3.4%（6/178 例）、腎機能障害 3.4%（6/178 例）であり、プラセボ群では認められなかった。

ECG パラメータに、ベースラインからの臨床的に意味のある変化又は投与群間差は認められなかった。ECG データを用いた独立したレビューで、心室再分極遅延の意味のある徴候は認められなかった。

社内資料：ループス腎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験

2) 安全性試験

①ループス腎炎患者（AURORA2 試験）^{34,35)}

目的	主目的： <ul style="list-style-type: none"> ループス腎炎患者を対象に、AURORA 1 試験での治験薬投与が完了した後、さらに 24 ヶ月間にわたる本剤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： <ul style="list-style-type: none"> ループス腎炎患者を対象に、AURORA 1 試験での治験薬投与が完了した後、さらに最長 24 ヶ月間にわたる本剤の長期有効性をプラセボと比較評価する。
----	---

試験デザイン	プロスペクティブ、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	ループス腎炎患者
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 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。AURORA 1 試験で治験薬の投与を一時中断し、問題なく再開した被験者については、メディカルモニターによる承認があれば参加可能とする。 2) 免疫抑制療法の継続を必要としていると治験責任医師が判断する患者。 3) 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	<ol style="list-style-type: none"> 1) 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。 2) 治験薬投与期間中に、生きた微生物、ウイルス又は細菌を使ったワクチンを使用する患者。
用法及び投与方法	<p>被験薬：ボクロスポリン</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤 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 1 日 2 回投与 <p>対照薬：プラセボ</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 対応するプラセボ（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 1 日 2 回投与 <p>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 ヶ月間の投与を継続した（図 3 参照）。</p> <div style="text-align: center;"> <p>The diagram illustrates the study design. It is divided into two main phases: AURORA 1 Study and AURORA 2 Continuation Study. A vertical line marks 'Randomization' at 'Day -30 to Day -1' and 'Week 52' (End of treatment for AURORA 1, First dose in AURORA 2). The AURORA 1 Study phase (52 weeks) shows two parallel treatment groups: Voclosporin 23.7 mg (3 capsules) BID and Matching Placebo (3 capsules) BID. The AURORA 2 Continuation Study phase (104 weeks) shows the continuation of these groups. A 'Follow-up' box is shown at the end of each phase. A 'Screening' box is shown at the start of the AURORA 1 phase. A 'Follow-up' box is shown at the end of the AURORA 2 phase. A 'Follow-up visit 4 weeks after last dose of study drug for subjects who do not participate in AURORA 2' is shown between the two phases.</p> </div> <p style="text-align: center;">図 3</p> <p>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。临床上必要な場合、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。</p>
被験者数	AURORA 1 試験で割付けられた 357 例のうち、本剤群 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 試験に組み入れられ、治験薬の投与を継続した。
有効性評価項目	<p>主な副次的評価項目：</p> <p>以下に定義する腎奏効を達成した被験者の割合：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● UPCR が 0.5 mg/mg 以下、かつ ● eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 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 ● ループス腎炎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

	<p>間以上で 10 mg を超えなかった</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>その他の副次的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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
安全性評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 生化学及び血液学的評価 <p>その他の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> バイタルサイン 12 誘導 ECG 身体所見

【結果】

<有効性評価項目>

AURORA 2 試験開始時の腎奏効は、本剤群 (52.6%) の方がプラセボ群 (34.0%) よりも高かった。各時点 (AURORA 1 試験の 1 年及び、AURORA 2 試験の 2 年の合計、最長 3 年) で本剤群の方がプラセボ群よりも高い腎奏効率が認められた (表 1)。

表 1 各評価時点における腎奏効率

	プラセボ群 (100 例)	本剤群 (116 例)	プラセボに対するオッズ比 [95%信頼区間] p 値
12 箇月時点	34.0%	52.6%	2.30 [1.30、4.05] p = 0.004
18 箇月時点	46.0%	63.8%	2.19 [1.25、3.83] p = 0.006
24 箇月時点	43.0%	56.0%	1.81 [1.04、3.16] p = 0.035
30 箇月時点	42.0%	59.5%	2.24 [1.28、3.92] p = 0.005
36 箇月時点	39.0%	50.9%	1.74 [1.00、3.03] p = 0.051

<安全性評価項目>

副作用の発現割合は、本剤群 24.1% (28/116 例)、プラセボ群 21.0% (21/100 例) であった。3%以上の被験者に発現した副作用は本剤群で糸球体濾過量減少 6.9% (8/116 例)、プラセボ群では帯状疱疹 3.0% (3/100 例)、尿路感染 3.0% (3/100 例)、糸球体濾過量減少 3.0% (3/100 例)、高血圧 3.0% (3/100 例) であった。

本剤群に QT 延長の有害事象は報告されなかった。

社内資料：ループス腎炎患者を対象とした第Ⅲ相長期試験

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査（実施中）

ループス腎炎に対して本剤を使用した患者について、使用実態下における安全性を確認する。併せて有効性に関する情報も収集する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

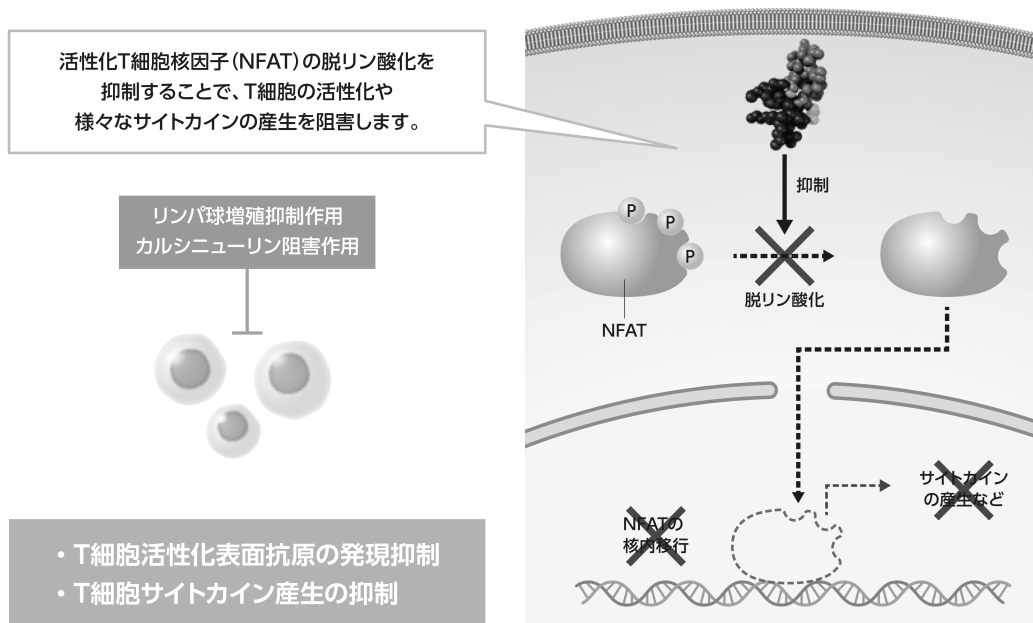
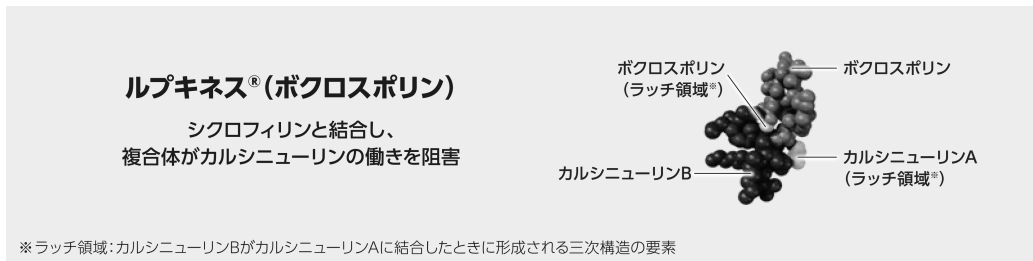
シクロスポリン等の免疫抑制剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁶⁻³⁸⁾

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



(2) 薬効を裏付ける試験成績

①カルシニューリン阻害作用 (*in vitro*)³⁹⁾

ヒト血液を用いた *in vitro* カルシニューリン阻害アッセイにおいて、ボクロスポリンの免疫抑制活性を評価した。この結果から、ボクロスポリンにはカルシニューリン活性の阻害作用があることが示された。

表 ヒト全血カルシニューリン阻害アッセイ (IC₅₀)³⁹⁾

化合物	IC ₅₀ (ng/mL)
ボクロスポリン [※]	560
CsA	830

※：トランス異性体を 82%含む製剤で、90%以上の純度でないものを使用

②リンパ球増殖抑制作用 (*in vitro*)⁴⁰⁾

ヒトリンパ球を用いたリンパ球増殖アッセイにおいて、ボクロスポリンの力価 IC₅₀ (平均値±SD) は 17.5±9.6 ng/mL であった。ボクロスポリンの主要代謝物はボクロスポリン自体と比べて極めて低い力価を示した。

③心移植モデルにおける免疫抑制作用 (ラット)⁴¹⁾

ラット心移植モデルにおいてボクロスポリンは CsA と比べて強力な薬効を示した。ドナー Wistar-Furth ラットから雄 Lewis ラットに心臓を異種移植し、ボクロスポリン、CsA 又は溶媒を 0.875 mg/kg/日で 1 日 2 回 (1.75 mg/kg/日) の用量で腹腔内投与した (各群 6 例)。100 日間の観察期間における全体の移植片生着率は、ボクロスポリン群で最高であった。さらに、有効性を投与期間終了時 (30 日後) に移植片機能不全を認めないことと定義したとき、移植片生着期間の延長が認められたボクロスポリン群で有効性が示された。このようにボクロスポリンは、異種移植したラット心臓の移植片生着期間の延長に有効な薬剤であることが示された。

表 移植片ラット心移植モデルにおけるボクロスポリン及び CsA による移植片生着⁴¹⁾

移植片生着	溶媒 (0 mg/kg)	CsA (1.75 mg/kg) ^a	ボクロスポリン [※] (1.75 mg/kg) ^a
移植後日数 (平均値 ± SD) ^b	9 ± 3	55 ± 25	44 ± 3
移植後 30 日時点で移植片生着が認められたラット (%)	0	83	100

※：トランス異性体を 80%含む製剤を使用

a：これらの用量は 2 分割して等量を投与した (1 回に 0.875 mg/kg)。

b：CsA 及びボクロスポリン群の生着期間は、対照群と比較して統計学的に有意に長かった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

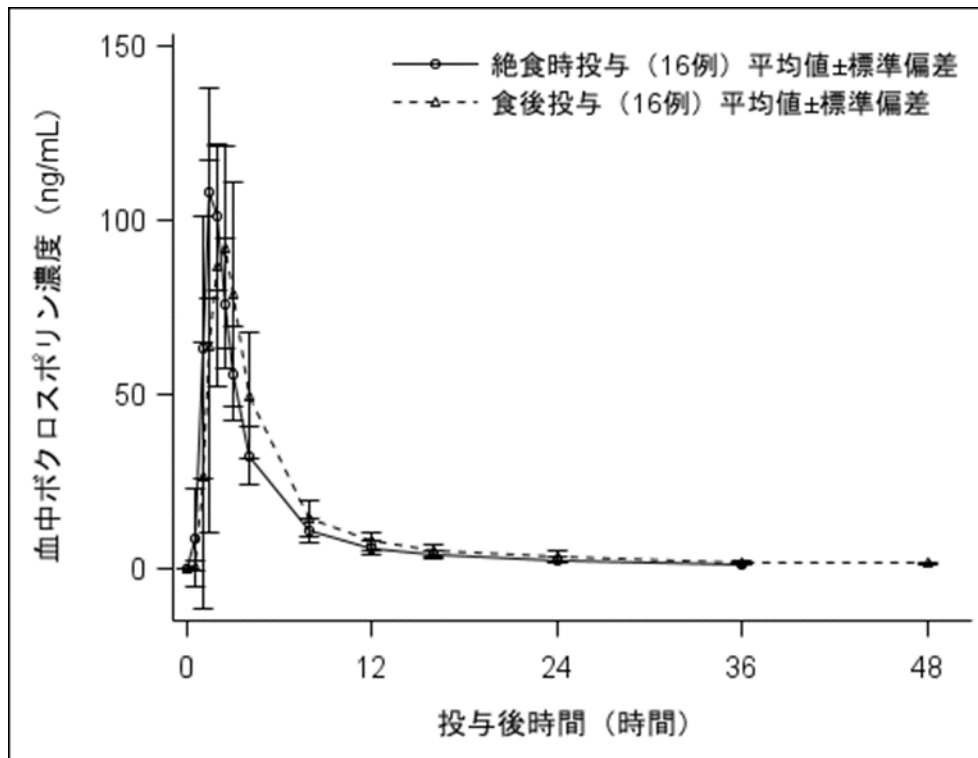
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与²⁹⁾

日本人健康成人男性に本剤 23.7 mg を絶食時及び食後に単回経口投与した時の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



〔日本人健康成人におけるボク로스ポリン単回投与時の血中濃度推移〕

〔ボクロスポリン単回投与時の薬物動態パラメータ〕

食事条件	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
絶食時	16	1.50 (1.00-2.50)	115 ± 19.9	455 ± 110 ^a	13.1 ± 4.6 ^a
食後	16	2.00 (1.50-4.00)	110 ± 33.4	522 ± 179	14.2 ± 6.8

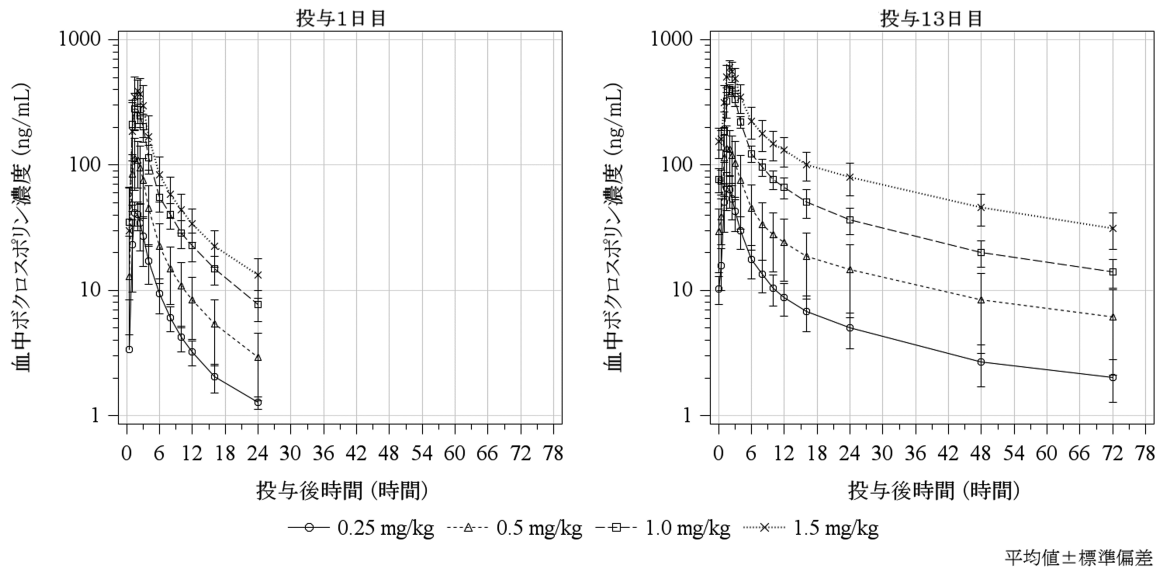
平均値 ± 標準偏差、 t_{max} のみ中央値（最小値-最大値）

a : 15例

② 反復投与¹⁷⁾

日本人健康成人にボクロスポリン 0.25、0.5、1.0、1.5 mg/kg を、1日目の朝に空腹時単回経口投与後、3日目から12日目までの10日間1日2回（朝夕、約12時間ごと）空腹時反復経口投与した後13日目の朝に空腹時単回経口投与した時の血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

反復投与後のボクロスポリンの血中濃度は6日間投与後に定常状態に達し、13目の $t_{1/2}$ は平均27.1~30.6時間であり、各用量で同程度であった。



〔日本人健康成人におけるボク로스ポリン反復投与時の血中濃度推移〕

〔ボクロスポリン反復投与時の薬物動態パラメータ〕

	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.25 mg/kg					
投与 1 日目	8	1.85 (1.12-2.55)	46.6 ± 10.9	199 ± 33.8	ND
投与 10 日目	8	1.57 (1.08-2.13)	70.3 ± 19.6	372 ± 104	27.1 ± 4.27
0.5 mg/kg					
投与 1 日目	8	1.55 (1.10-2.55)	130 ± 36.4	492 ± 201	ND
投与 10 日目	8	1.56 (1.08-4.07)	160 ± 56.7	921 ± 399	29.6 ± 4.58
1.0 mg/kg					
投与 1 日目	8	1.57 (1.53-2.57)	314 ± 70.0	1,260 ± 245	ND
投与 10 日目	8	2.12 (1.57-2.55)	416 ± 46.7	2,510 ± 317	29.9 ± 4.00
1.5 mg/kg					
投与 1 日目	8	2.09 (1.53-2.57)	441 ± 131	1,780 ± 498	ND
投与 10 日目	8	2.00 (1.50-3.00)	619 ± 82.5	4,390 ± 945	30.6 ± 3.81

平均値 ± 標準偏差、t_{max}のみ中央値（最小値・最大値）

ND : Not determined

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはボクロスポリンとして 1 回 23.7mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響²⁹⁾

日本人健康成人男性に本剤 23.7 mg を単回経口投与した時、絶食時投与と比較して食後（高脂肪食）投与では C_{max} 及び AUC がそれぞれ 0.91 倍及び 1.14 倍となった。t_{max} に大きな変化は認められなかった。

② 併用薬の影響

1. ケトコナゾール²³⁾

外国人健康成人において、強い CYP3A4 阻害作用を有する経口ケトコナゾール 400 mg と

ボクロスポリン 0.4 mg/kg 1日2回投与の併用により、ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 6.45 倍及び 18.55 倍となった。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

2. リファンピシン²⁶⁾

外国人健康成人において、強い CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシン 600 mg とボクロスポリン 0.4 mg/kg 単回投与の併用により、ボクロスポリンの AUC は単独投与時と比較して 1/8 となった。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

3. ベラパミル¹³⁾

外国人健康成人において、強い P 糖蛋白阻害作用及び中程度の CYP3A4 阻害作用を有するベラパミル 80 mg とボクロスポリン 0.4 mg/kg 1日2回投与の併用により、ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 2.08 倍及び 2.71 倍となった。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

4. ジゴキシシン^{24,25)}

外国人健康成人において、P 糖蛋白基質であるジゴキシシン 0.25 mg (初回投与のみ 0.5 mg) とボクロスポリン 0.4 mg/kg 1日2回投与の併用により、ジゴキシシンの C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 1.51 倍及び 1.25 倍となった。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

5. シンバスタチン²⁸⁾

外国人健康成人において、シンバスタチン 40 mg とボクロスポリン 23.7 mg 1日2回の併用投与により、活性代謝物であり OATP1B1/3 基質であるシンバスタチン酸の C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 3.10 倍及び 1.84 倍となった。また、乳癌耐性蛋白質 (BCRP) 基質であるシンバスタチンの C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 1.60 倍及び 0.94 倍となった。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

6. ミコフェノール酸モフェチル²⁷⁾

外国人 SLE 患者において、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 1 g とボクロスポリン 23.7 mg 1日2回の併用投与により、MMF の活性代謝物であるミコフェノール酸 (MPA) の C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 0.94 倍及び 1.09 倍となった。

7. ミダゾラム²²⁾

外国人健康成人において、CYP3A4 基質であるミダゾラム 7.5 mg とボクロスポリン 0.4 mg/kg 1日2回の併用投与により、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較して約 0.89 倍及び 1.02 倍となった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはボクロスポリンとして 1 回 23.7mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析の結果、吸収速度定数 k_a は 0.190 h^{-1} と推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析の結果、見かけのクリアランス (CL/F) 及び見かけのコンパートメント間クリアランス (Q/F) はそれぞれ 41.2 及び 6.31 L/h と推定された。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析の結果、定常状態における中央コンパートメントの分布容積 (VC/F) 及び末梢

コンパートメントの分布容積 (V_p/F) はそれぞれ 34.4 及び 2,120 L と推定された。

- (6) その他
特になし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

1 次経口吸収と線形消失を伴う 2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

海外でループス腎炎患者を対象に実施された 2 試験 (第 II 相試験及び第 III 相試験) の 312 例、1,526 点のボクロスポリン全血中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

CL/F に対しては体重、ALT、性別、年齢、人種、血清アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、及び eGFR (CKD-EPI 式により算出)、 V_c/F に対しては体重、経口投与時のバイオアベイラビリティ (F) に対しては性別、年齢、及び人種など、いくつかのベースライン共変量を事前に選択し、共変量解析を行った。その結果、F に対するアジア人と非アジア人の影響は有意であり、最終モデルに含めた。個々の AUC_{0-12} からブートストラップ法で 1 万回復元抽出を繰り返した結果、アジア人被験者の曝露量は非アジア人被験者と比較して 22% 高かったが [AUC_{0-12} 中央値の比 (90% CI) ; 1.22 (1.14 - 1.30)]、この AUC_{0-12} 増加の臨床的意義は限定的であると考えられた⁴²⁾。

4. 吸収

ボクロスポリンは速やかに吸収され、ボクロスポリン 23.7 mg を空腹時に単回経口投与した時の t_{max} の中央値は 1.50 時間 (範囲 : 1.00~2.50 時間) であった¹⁷⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

¹⁴C-ボクロスポリンを雌雄ラットに 5 mg/kg、または雌雄サルに 40 mg/kg で単回経口投与したとき、脳内の放射能濃度は、同じ時点の全血中放射能濃度より低く推移した (ラット : 最大 0.23 倍、サル : 最大 0.57 倍)^{43,44)}。

(2) 血液-胎盤関門通過性

妊娠ラットに ¹⁴C-ボクロスポリンを 2.5 mg/kg で単回経口投与したとき、胎児組織で微量の放射能が検出され胎盤を介した胎児移行を示した。母体全血中濃度に対する胎児の各組織濃度の比は胎児肝臓の 24 時間値が 1.533 倍で最大であったが、定量できた他のすべての臓器は 1 倍未満であった (胎児腎臓 0.758、全胎児プール 0.639、肝臓、脾臓、腎臓以外の胎児臓器プール 0.056)。投与量に対する組織移行量の割合は全胎児プールの 24 時間値が 0.010% で最大であった⁴⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

ボクロスポリン 23.7 mg を授乳中の外国人健康成人女性に単回経口投与したとき、投与後 48 時間までにボクロスポリンは平均で 0.00472 mg 乳汁中に移行し、このうち約 80% が投与後 12 時間以内に移行した。ボクロスポリンの母体全血に対する乳汁の曝露量比は 0.42~0.95 の範囲であった。母乳のみで育てられた乳児が摂取する乳汁量を 150 又は 200 mL/kg/日と仮定した場合の相対的乳児薬物投与量 (RID) は、それぞれ母親の体重で補正した用量の 0.688% 又は 0.917% であった。また、RID の最高値は、1.41% であった¹⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

雌雄サルに ¹⁴C-ボクロスポリンを 40 mg/kg で単回経口投与したとき、髄液で放射能が検出された。同じ時点の全血中放射能濃度と比較して最大 0.19 倍であった⁴⁴⁾。

(5) その他の組織への移行性

ボクロスポリン (10~600 ng/mL) はヒト血球に移行し、移行比は温度の影響を受けた (全血/血漿比 4°C : 0.9~1.4、22°C : 1.5~6.3、*in vitro*)⁴⁶⁾。

雌雄ラットに ¹⁴C-ボクロスポリンを 5 mg/kg で単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は、雌より雄で高い傾向であった。消化管、肝臓、及び腎臓に高濃度の分布が認められ、脾臓、甲状腺、脾臓、副腎、及び腸間膜リンパ節も比較的高かった。有色ラットとアルビノラットに顕著な差はなかった⁴³⁾。雌雄サルに ¹⁴C-ボクロスポリンを 40 mg/kg で単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は、雄より雌でわずかに高かった。消化管、胆汁 (胆嚢内容物)、肝臓、大動脈 (雌のみ)、リンパ節 (腸間膜)、及び腎臓に高濃度の分布が認められ、次いで、肺、脾臓、脾臓、下垂体、唾液腺、及び副腎であった。また、雌では投与後 168 時間まで全血を含むすべての組織で放射能が検出された⁴⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

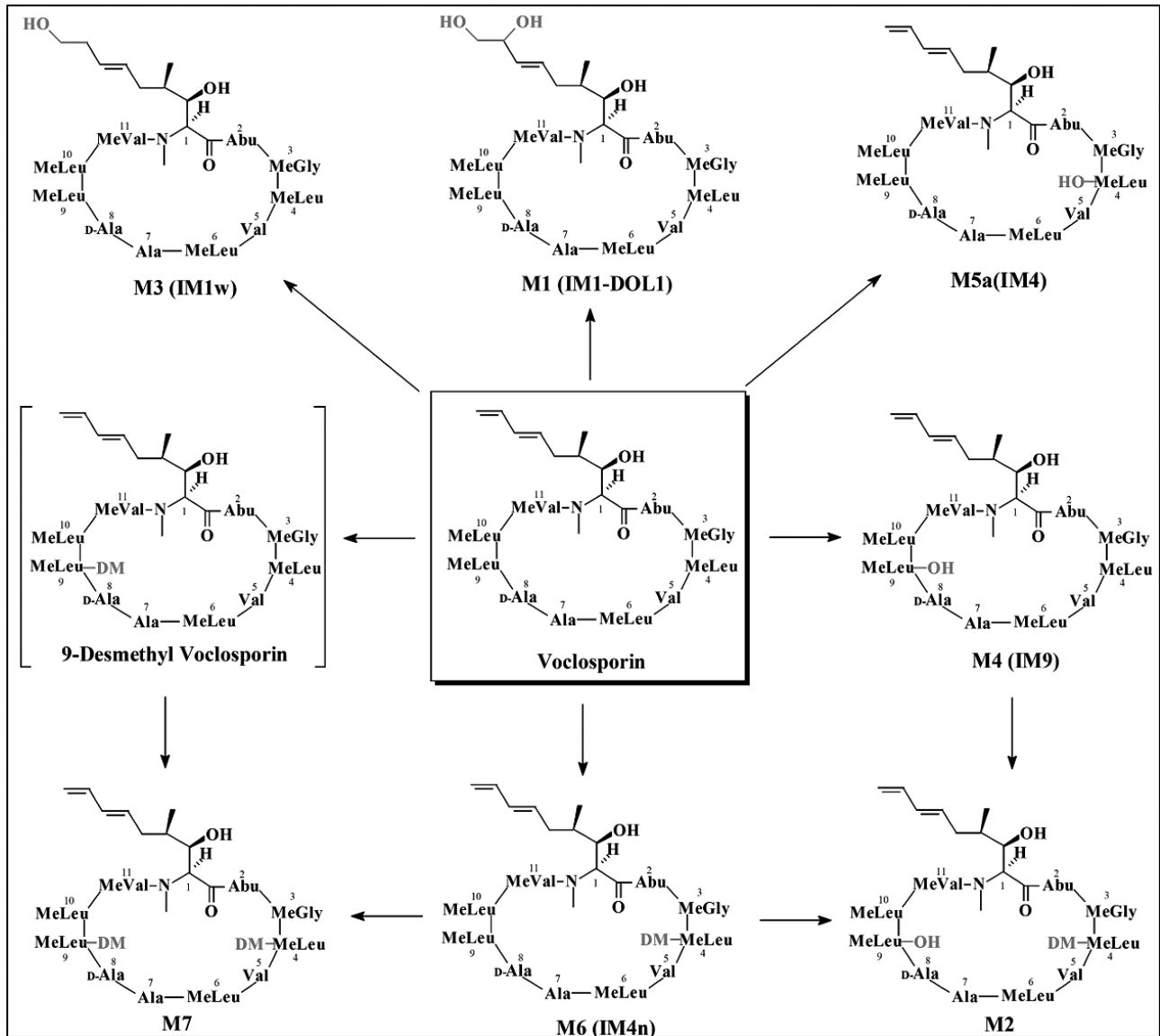
¹⁴C-ボクロスポリン (50~800 ng/mL) のヒト血漿蛋白結合率は 96.97%であった (*in vitro*、平衡透析法)⁴⁷⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

¹⁴C-ボクロスポリンを用いた薬物動態試験の試料を用いて *in vivo* 代謝を検討した。

ボクロスポリンの推定代謝経路は主に 2 つの経路がある。第 1 の経路は、CYP450 による共役ジェン構造を有するアミノ酸残基 (IM1 残基) 以外のアミノ酸の酸化であり、定量可能な代謝物 M4 (IM9)、M5a (IM4)、M6 (IM4n)、M2 (IM4n9)、及び M7 (IM4n9n) を生成する。M4 (IM9) は 9 番目のアミノ酸残基に水酸基が付加し、M5a (IM4) は 4 番目のアミノ酸残基に水酸基が付加し、M6 (IM4n) は 4 番目のアミノ酸残基における酸化的脱アルキル化により *N*-メチル基が脱離し、M2 (IM4n9) は 4 番目のアミノ酸残基において *N*-メチル基が脱離し、9 番目のアミノ酸残基に水酸基が付加する。M7 (IM4n9n) は 4 番目及び 9 番目のアミノ酸残基において *N*-メチル基が脱離する。第 2 の経路は、CYP450 による IM1 残基部位の酸化であり、定量可能な代謝物 M1 (IM1-Diol-1)、及び M3 (IM1w) を生成する⁴⁸⁾。



9-脱メチル化ボクロスポリン（構造式で[]でくくった部分）はヒト血液中で検出されなかった。

ボクロスポリンとその代謝物の構造は省略形（アミノ酸 2～11 の略称）で示している。例えば、Abu = L-2-アミノブタン酸、MeGly = *N*-メチル-グリシン、MeLeu = *N*-メチル-ロイシン、Val = L-バリン、Ala = L-アラニン、D-Ala = D-アラニン、MeVal = *N*-メチル-L-バリン、DM = 脱メチル

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

相関分析により、CYP3A4/5 の活性と mix-ISA247*の代謝との間で有意な相関関係が認められた ($P < 0.0001$) (*in vitro*)⁴⁹⁾。

* ボクロスポリンのトランス異性体（45%～50%）とシス異性体（50%～55%）の混合物

<参考>CYP 阻害及び誘導

ヒト肝ミクロソームを用いてボクロスポリン（0～9.9 $\mu\text{mol/L}$ ）の *in vitro* CYP 阻害能を評価した結果、CYP3A4/5 の競合的阻害薬であった（ミダゾラム 1'-水酸化による評価で $K_i = 1.1 \mu\text{mol/L}$ 、 $IC_{50} = 1.2 \mu\text{mol/L}$ ）⁵⁰⁾。CYP3A4 基質であるミダゾラムとボクロスポリンを併用投与した臨床試験の結果より、ボクロスポリンは CYP3A4 基質に対して影響を与えなかった²²⁾。*In vitro* CYP 阻害能を評価した結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5（テストステロン）に対する阻害薬ではなかった⁵⁰⁾。

ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導評価の結果、ボクロスポリンは臨床血中濃度において、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4 に対する誘導能を示さなかった⁵¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

外国人健康成人男性に ^{14}C -ボクロスポリン約 70 mg を単回経口投与した時、循環血中に最も多く認められた代謝物は IM9 であり、IM9 の AUC は全血中総放射能に対して、16.7%であった²¹⁾。

カルシニューリン阻害の代替指標として *in vitro* におけるヒトリンパ球増殖アッセイを用いたところ、ボクロスポリンの主要代謝物である IM9 は、ボクロスポリンと比較してはるかに弱い阻害作用を示した⁴⁰⁾。

これらの結果から、IM9 はボクロスポリンの薬理活性にほとんど寄与していないと考えられる。

7. 排泄

外国人健康成人男性に ^{14}C -ボクロスポリン 70 mg を単回経口投与した時、総放射能はそれぞれ投与後 48 及び 144 時間までに尿及び糞中に排泄された。総投与薬物に関連する物質（総放射能）の平均回収率は 94.8%であった。尿及び糞中からの総放射能の平均回収率はそれぞれ 2.11%及び 92.7%であった。プールした糞試料中から回収されたボクロスポリン未変化体の平均回収量は投与量の約 5%であった。また、0～48 時間のプール尿試料中にボクロスポリンの未変化体は投与量の平均 0.25%排泄された^{21,48)}。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験の結果より、ボクロスポリンは P 糖蛋白の基質であることが示され、BCRP、OATP1B1、及び OATP1B3 の基質ではなかった⁵²⁾。また、ボクロスポリンは P 糖蛋白（4 $\mu\text{mol/L}$ で典型的基質の能動的排出の 91%が阻害）、BCRP ($\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 ($\text{IC}_{50} = 0.49 \mu\text{mol/L}$)、及び OATP1B3 ($\text{IC}_{50} = 0.24 \mu\text{mol/L}$) を阻害し、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、及び MATE2-K を阻害しなかった⁵³⁾。ジゴキシシンの臨床薬物相互作用試験より、P 糖蛋白基質であるジゴキシシンの C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較してそれぞれ 1.51 倍及び 1.25 倍に上昇した²⁴⁾。シンバスタチンとの臨床薬物相互作用試験より、活性代謝物であり OATP1B1/3 基質であるシンバスタチン酸の C_{max} 及び AUC は単独投与時と比較して 3.10 倍及び 1.84 倍に上昇した。また、単独投与時と比較して、BCRP 基質であるシンバスタチンの C_{max} は 1.60 倍に上昇し、AUC は 0.94 倍と同程度であった²⁸⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者（外国人による成績）

腎機能の程度の異なる被験者（軽度：クレアチニンクリアランス 60～89 mL/min 及び中等度：クレアチニンクリアランス 30～59 mL/min）にボクロスポリン 0.4 mg/kg^{註)} を単回又は 1 日 2 回反復経口投与した時の C_{max} 及び AUC は、正常な腎機能を有する被験者と同程度であった。

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）の被験者にボクロスポリン 0.4 mg/kg を単回経口投与した時、ボクロスポリンの C_{max} 及び AUC は正常な腎機能を有する被験者と比較してそれぞれ 1.46 倍及び 1.74 倍であった¹¹⁾。血液透析の有無にかかわらず末期腎疾患 (ESRD) がボクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響は不明である。これらより重度の腎機能障害患者には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合、用量は 1 回 15.8 mg を 1 日 2 回とすること。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照）

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはボクロスポリンとして 1 回 23.7mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

[腎機能障害被験者（軽度、中等度、重度）及び腎機能正常被験者におけるボクロスポリンの薬物動態パラメータ]

単回投与				
薬物動態パラメータ	軽度腎障害被験者 (n=5)	中等度腎障害被験者 (n=12)	重度腎障害被験者 (n=8)	腎機能正常被験者 (n=7)
t _{max} (h)	1.50 (1.00-2.50)	1.50 (1.00-2.50)	1.50 (1.50-3.00)	1.50 (1.00-1.50)
C _{max} (ng/mL)	139 ± 30.9	113 ± 39.6	158 ± 40.6	113 ± 40.0
AUC _{48h} (ng·h/mL)	481 ± 136	453 ± 172	739 ± 282	418 ± 142
反復投与				
薬物動態パラメータ	軽度腎障害被験者 (n=5)	中等度腎障害被験者 (n=11)	重度腎障害被験者 ^a	腎機能正常被験者 (n=7)
t _{max} (h) ^a	1.50 (1.00-2.00)	1.50 (1.50-2.50)	-	1.50 (1.00-2.00)
C _{max} (ng/mL)	142 ± 39.8	164 ± 76.6	-	146 ± 55.8
AUC _{12h} (ng·h/mL)	551 ± 152	650 ± 265	-	584 ± 151

平均値 ± 標準偏差、t_{max}のみ中央値（最小値-最大値）

a：重度腎機能障害被験者における反復投与のデータは得られなかった。

(2) 肝機能障害患者（外国人による成績）

肝機能の程度の異なる被験者（Child-Pugh 分類 A 又は B）にボクロスポリン 0.4 mg/kg^注を単回経口投与した時、正常な肝機能を有する被験者と比較してボクロスポリンの C_{max} はいずれも 1.45 倍、AUC はそれぞれ 1.67 倍及び 1.96 倍であった¹²⁾。投与する場合、用量は 1 回 15.8 mg を 1 日 2 回とすること（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照）。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため、重度の肝機能障害患者には投与しないことが望ましい。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはボクロスポリンとして 1 回 23.7mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

[肝機能障害被験者（軽度、中等度）及び肝機能正常被験者におけるボクロスポリンの薬物動態パラメータ]

単回投与			
薬物動態パラメータ	軽度肝機能障害被験者 (n=6)	中等度肝機能障害被験者 (n=6)	肝機能正常被験者 (n=6)
t _{max} (h)	1.50 (1.00-2.00)	1.50 (1.50-2.00)	1.75 (1.50-2.50)
C _{max} (ng/mL)	184 ± 92.2	174 ± 46.7	124 ± 48.4
AUC _{48h} (ng·h/mL)	909 ± 553	981 ± 316	510 ± 208

平均値 ± 標準偏差、t_{max}のみ中央値（最小値-最大値）

(3) 性別（外国人による成績）

母集団薬物動態解析の結果から、ループス腎炎患者においてボクロスポリンの薬物動態に性別による臨床的に意味のある影響は認められなかった⁴²⁾。

11. その他

ボクロスポリンは、トランス異性体とシス異性体の 2 つの幾何異性体を含むが、*in vitro* 及び健康被験者を対象とした用量漸増反復投与試験の血液で、トランス異性体とシス異性体間の相互変換は認められなかった⁵⁴⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により、重篤な感染症により致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設で、本剤についての十分な知識をもつ医師のもとで使用すること。[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

患者の安全性を考慮して設定した。

- 1.2 本剤の投与はループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

(解説)

ループス腎炎は進行性かつ慢性の経過をとる腎障害であり、本剤の投与により糸球体濾過率減少の副作用が高頻度で発現することを考慮し、より一層の腎機能障害への注意喚起が必要と考え設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

安全性に対する一般的配慮として設定した。

- 2.2 強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ボサコナゾール、リトナビル含有製剤、アタザナビル硫酸塩、ダルナビル エタノール付加物、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、コビシタット含有製剤、クラリスロマイシン含有製剤、セリチニブ、エンシトレルビル フマル酸）を投与中の患者 [10.1 参照]

(解説)

強い CYP3A4 阻害薬との併用は本剤の曝露量を著しく増加させるため、安全性確保の観点から設定した。（「VII. 1. (4)②併用薬の影響」の項参照）

- 2.3 生ワクチンを接種しないこと。[10.1 参照]

(解説)

生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 日和見感染を含む感染症が発現又は悪化することがあるので、十分注意すること。[1.1、11.1.1 参照]

(解説)

ループス腎炎を対象とした臨床試験において感染症が報告されており、感染症全体の発現率は 62.2% (166/267 例) であった。重篤な感染症の発現率は 10.1% (27/267 例)、死亡に至った感染症は 0.7% (2/267 例) であった。

8.2 重篤な腎障害があらわれることがあるため、投与開始前、投与開始後 1 箇月間は隔週、以降も定期的に腎機能検査を行うこと。[5.1、7.2、7.5、9.2.1、9.2.2、11.1.2 参照]

(解説)

本剤の投与により糸球体濾過率減少の副作用が高頻度で発現すること、ループス腎炎が進行性かつ慢性の経過をとる腎障害であることなどを考慮し設定した。

8.3 血圧が上昇することがあるため、定期的に血圧を確認し、血圧が上昇した場合は降圧剤等による適切な治療を行うこと。[7.6 参照]

(解説)

カルシニューリン阻害剤は血管収縮、交感神経興奮、および腎臓によるナトリウム保持により高血圧を誘発すると考えられている。

ループス腎炎を対象とした臨床試験における高血圧の発現率は 19.1% (51/267 例) であった。このうち重篤な高血圧は 1.9% (5/267 例) であった。発現率は本剤投与開始から 4 週間で最も高かった。

8.4 痙攣発作、振戦、可逆性後白質脳症症候群(PRES)等の神経症状があらわれるおそれがあるため、本剤投与中は定期的に患者の状態を観察し、症状が認められた場合には本剤を減量又は中止すること。

(解説)

本剤を含む免疫抑制薬を投与されている患者では神経毒性が発現するリスクがあり、臨床試験で痙攣発作や振戦の副作用が認められている。

ループス腎炎を対象とした臨床試験における本剤での発現頻度は痙攣 1.5% (4/267 例)、振戦 3.4% (9/267 例)、可逆性後白質脳症症候群 0.7% (2/267 例) であった。

8.5 本剤を含むカルシニューリン阻害薬による、重篤な高カリウム血症が報告されているため、本剤投与中は血清カリウム濃度を定期的に測定すること。[10.2 参照]

(解説)

ループス腎炎を対象とした臨床試験において、1.9% (5/267 例) の頻度で高カリウム血症が認められたが、重篤なものはなかった。

8.6 カルシニューリン阻害薬による、高血糖が報告されているため、本剤投与中は定期的に血糖値等を測定すること。

(解説)

カルシニューリン阻害薬の共通の副作用として高血糖が知られているが、本剤のループス腎炎を対象とした臨床試験における関連事象の発現割合は高くなく、糖尿病が本剤群で 0.4% (1/267 例)、プラセボ群で 0.4% (1/266 例)、高血糖が本剤群で 0.7% (2/267 例)、プラセボ群で 1.5% (4/266 例) で認められ、このうち本剤群の糖尿病は重篤であった。2 型糖尿病はプラセボ群で 1 例報告されたが本剤群では報告がなかった。

8.7 過度の免疫抑制により、リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現するおそれがあるので、十分注意すること。[15.1.1 参照]

(解説)

ループス腎炎を対象とした臨床試験において、本剤群で子宮頸部癌第 0 期、皮膚の新生物がそれぞれ 0.4% (1/267 例) で報告された。このうち子宮頸部癌第 0 期は重篤であった。いずれの症例も治療により回復した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者**9.1.1 QT 延長のおそれ又はその既往歴のある患者**

低カリウム血症等の QT 延長のリスク因子を有する患者において QT 延長が起こるおそれがある。
[10.2 参照]

(解説)

ループス腎炎を対象とした臨床試験において、QT 延長は本剤群で 0.7% (2/267 例) で報告されたがいずれも非重篤であった。なお、いずれの症例においても低カリウム血症が報告されている。

(2) 腎機能障害患者**9.2 腎機能障害患者****9.2.1 重度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m²未満) のある患者**

可能な限り投与を避けること。血中濃度が上昇するおそれがあるため、やむを得ず投与する場合には、用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。重度の腎機能障害のあるループス腎炎患者を対象とした臨床試験は実施していない。[5.1、7.2、7.5、8.2、11.1.2、16.6.1 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害 (eGFR 30mL/min/1.73m²以上 45mL/min/1.73m²以下) のある患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。中等度の腎機能障害のあるループス腎炎患者を対象とした臨床試験は実施していない。[5.1、7.5、8.2、11.1.2、16.6.1 参照]

(解説)

重度及び中等度の腎機能障害のあるループス腎炎患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、これらの患者では有効性及び安全性は確認されていない。また、臨床薬理試験の成績より重度の腎機能障害のある被験者においては本剤の血中濃度が上昇することが示されているため設定した。(「VII. 10. (1)腎機能障害患者(外国人による成績)」の項参照)

(3) 肝機能障害患者**9.3 肝機能障害患者****9.3.1 重度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh 分類 C)**

可能な限り投与を避けること。血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者 (Child-Pugh 分類 A 及び B)

用量を減量すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[7.3、16.6.2 参照]

(解説)

重度の肝機能障害のあるループス腎炎患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、これらの患者では有効性及び安全性が確認されていないこと、重度の肝機能障害のある被験者における臨床薬理試験も実施しておらず、重度の肝機能障害のあるループス腎炎患者においてどの程度全血中濃度が上昇するか不明であることから設定した。

軽度及び中等度の肝機能障害のある患者においては本剤の血中濃度が上昇することが臨床薬理試験の成績より示されている設定した。(「VII. 10. (2)肝機能障害患者(外国人による成績)」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験では、妊娠ラットに経口投与した場合、体表面積換算で臨床用量^{注)}の約 5 倍 (4mg/kg/日) で胎児体重の低値及び胎児の骨化遅延が認められた。また、妊娠ウサギに経口投与した場合、体表面積換算で臨床用量^{注)}の約 2 倍 (1.6mg/kg/日) で胎児体重の低値が、約 8.2 倍 (6.5mg/kg/日) で胎児の胸骨未骨化等が認められた⁵⁵⁾。

注)本剤 7.9 mg を 60kg の患者に 1 回 23.7mg を 1 日 2 回経口投与したときの投与量(0.79mg/kg/

日)

(解説)

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないこと、また、動物実験において胚・胎児発生への影響（ラット及びウサギ）で報告されていることから記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が報告されている¹⁶⁾。

(解説)

「VII. 5. (3)乳汁への移行性」参照。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

ループス腎炎を対象とした臨床試験において18歳未満の小児は含まれていなかった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者への投与に際し、一般的注意事項として設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4により代謝される。また、P糖蛋白の基質であるとともに、P糖蛋白、有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1及びOATP1B3への阻害作用を有する。[16.4、16.7.6参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール（イトリゾール） ボリコナゾール（ブイフェンド） ボサコナゾール（ノクサフィル） リトナビル含有製剤（ノービア、パキロビッド、カレトラ） アタザナビル硫酸塩（レイアタツ） ダルナビル エタノール付加物（プリジスタ、プリジスタナীব） ホスアンプレナビルカルシウム水和物（レクシヴァ） コビススタット含有製剤（ゲ	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる。

ンボイヤ、プレジコビックス、シムツーズ） クラリスロマイシン含有製剤（クラリシッド、クラリス、ラベキュア） セリチニブ（ジカディア） エンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ） [2.2、16.7.1参照]		
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 乾燥BCG等 [2.3 参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。

(解説)

- 強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤：「VII. 1. (4)②併用薬の影響」の項参照

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール、ジルチアゼム、シメチジン、ベラパミル 等 [7.4、16.7.3参照]	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる。
グレープフルーツ含有食品 [7.4、16.7.3 参照]	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させる。
中程度以上の CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、エファビレンツ等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セントジョーンズワート）含有食品 [16.7.2参照]	代謝酵素の誘導により、本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、本剤の血中濃度を低下させる。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン等 [16.7.5参照]	本剤により HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。	本剤は OATP1B1/3 を阻害し HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。
ジゴキシン [16.7.4参照]	本剤によりジゴキシンの作用が増強されるおそれがあるので、ジゴキシンを減量するなど慎重に投与すること。	本剤はP糖蛋白を阻害し、ジゴキシンの血漿中濃度を上昇させる。
カリウム製剤 カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン、トリアムテレン等 抗アルドステロン薬 エプレレノン等	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強される。

<p>アンジオテンシン変換酵素阻害薬 エナラプリルマレイン酸塩等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム等 レニン阻害薬 アリスキレンフマル酸塩等 非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等 ジゴキシシン β-遮断剤 ヘパリン [8.5参照]</p>		
<p>腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB、アミノ糖系 抗生物質、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、非ステロイド性抗炎症剤等</p>	<p>腎障害が発現することがある。</p>	<p>腎毒性が相互に増強される。</p>
<p>不活化ワクチン インフルエンザワクチン等</p>	<p>不活化ワクチンの作用を減弱させることがある。</p>	<p>免疫抑制作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。</p>
<p>PUVA療法を含む紫外線療法 [15.1.1参照]</p>	<p>PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。</p>	<p>PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。</p>
<p>免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬(DMARD) メトトレキサート等 [15.1.1参照]</p>	<p>過度の免疫抑制が起こることがある。</p>	<p>ともに免疫抑制作用を有する。</p>
<p>QT延長を起こすことが知られている薬剤 ヒドロキシクロロキン アジスロマイシン シプロフロキサシン等 [9.1.1参照]</p>	<p>QT延長を起こすおそれがある。</p>	<p>これらの薬剤では単独投与でもQT延長がみられている。</p>

(解説)

- 中程度のCYP3A4阻害作用を有する薬剤：「VII. 1. (4)②併用薬の影響」の項参照
- 中程度以上のCYP3A4誘導作用を有する薬剤：「VII. 1. (4)②併用薬の影響」の項参照
- HMG-CoA還元酵素阻害剤：「VII. 1. (4)②併用薬の影響」の項参照
- ジゴキシシン：「VII. 1. (4)②併用薬の影響」の項参照

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（10.1%）

肺炎（4.1%）、胃腸炎（1.5%）、尿路感染（1.1%）を含む感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。[1.1、8.1 参照]

（解説）

他の免疫抑制剤で報告があり、本剤でもループス腎炎を対象とした臨床試験において報告されていることから、重篤と評価された事象の頻度とともに記載した。このうち死亡に至ったのは肺炎の0.4%（1/267例）であった。

11.1.2 急性腎障害（3.4%）

[7.2、7.5、8.2、9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	10%以上	10%未満
感染症	上気道感染（24.0%）	インフルエンザ、帯状疱疹
血液	貧血	
代謝		高カリウム血症、食欲減退
精神神経系	頭痛	痙攣発作、振戦
循環器	高血圧（20.6%）	
呼吸器	咳嗽	
消化器	下痢、腹痛	悪心、歯肉増殖、消化不良
皮膚		脱毛症、多毛症
腎および尿路	糸球体濾過率減少（26.2%）	

海外第Ⅱ相及び国際共同第Ⅲ相試験に基づく。

（解説）

副作用については本剤の企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。このうち一部の用語については以下のように用語が統合されている。

分類	統合後の用語	統合前のPT（基本語）
感染症	上気道感染	上気道感染、ウイルス性上気道感染、細菌性上気道感染
循環器	高血圧	高血圧、血圧上昇、拡張期血圧上昇、拡張期高血圧
消化器	腹痛	腹痛、上腹部痛、腹部不快感
	歯肉増殖	歯肉炎、歯肉出血、歯肉肥厚、歯肉腫脹
皮膚	多毛症	多毛症、男性型多毛症

◆副作用頻度一覧表等

ループス腎炎を対象とした2つの主要試験（AURA-LV 試験及び AURORA1 試験）において、本剤 23.7 mg BID 又はプラセボを少なくとも1回投与された533例の被験者の集団（LN 統合集団）における有害事象の発現状況を以下に示す。

（いずれも MedDRA バージョン 20.0）

1. プラセボ群より発現割合が2%以上高かった有害事象

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

2. 重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合1%以上）

MedDRA PT	Placebo(N=266)		23.7 mg BID(N=267)	
	n	(%)	n	(%)
重篤な有害事象全体	50	18.8	61	22.8
肺炎	10	3.8	11	4.1
胃腸炎	1	0.4	4	1.5
尿路感染	1	0.4	3	1.1
急性腎障害	2	0.8	8	3
腎機能障害	1	0.4	3	1.1
ループス腎炎	4	1.5	1	0.4
高血圧	1	0.4	5	1.9
貧血	1	0.4	3	1.1
全身性エリテマトーデス	4	1.5	4	1.5

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与の報告は限られているが、過量投与により、振戦、頻脈が現れたとの報告がある。

13.2 処置

特異的な解毒剤はない。

(解説)

13.1 臨床試験において偶発的過量投与が 1 件報告されており、振戦及び頻脈が発現したことから設定した。

13.2 過量投与が発生した場合、本剤の投与を一時的に中止し、血中尿素窒素、血清クレアチニン、eGFR 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ値の確認等の一般的な支持療法及び対症療法を実施すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 服用直前に PTP シートからカプセルを取り出すよう指導すること。[20.参照]

14.1.3 本剤はカプセルを開けたり、つぶしたり、分割せずそのまま水で服用するよう指導すること。

(解説)

14.1.1 PTP 誤飲対策の一環として日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日付）に基づき記載した。

14.1.2 吸湿性を有するため記載した。

14.1.3 本剤の内容物は液または半固形であるため記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚がん等）の発生率が高いとする報告がある⁵⁶⁾。[8.7、10.2 参照]

(解説)

本剤を含む免疫抑制剤を使用する際に一般的に留意すべき事項として記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵⁷⁾

ボクロスポリンの心血管系、中枢神経系、呼吸及び腎/泌尿器系に対する影響及び mix-ISA247*、シス型 ISA247 の心血管系に対する影響について検討した。

① 心血管系に対する影響

in vivo 試験：覚醒サルにおいて、ボクロスポリンは 200 mg/kg の用量で QT 間隔及び QTc を延長し、心室再分極に影響すると判断された。これらの試験において心拍数に対する影響は認められず、ECG 波形からは RR 間隔、PR 間隔又は QRS 間隔に対する影響も示されなかった。また、200 mg/kg で軽微であるが統計学的に有意な体温の低下が認められた。

in vitro 試験：CHO 細胞を用いた hERG アッセイの結果により、mix-ISA247、シス型 ISA247 及びボクロスポリンは *in vitro* において hERG K⁺チャンネルを介する再分極電流を阻害し、IC₂₀ は約 6~18 µmol/L (7284~21852 ng/mL) であることが示された。これらの濃度は、治療効果を示すと推定される全血中濃度 (0.093 µmol/L、約 113 ng/mL) を大きく上回っていた。さらに、ウサギプルキンエ線維アッセイにおいて、mix-ISA247 は検討した濃度範囲 (設定濃度: 0.01~10 µmol/L) で不整脈を誘発しなかった。

② 中枢神経系に対する影響

ラットにおいて、ボクロスポリンは 25 mg/kg の用量まで、神経薬理的及び毒性学的徴候を引き起こさなかった。25 mg/kg で体温の統計学的に有意な低下 (溶媒対照と比べて 0.5°C 低下) が認められた。

③ 呼吸系に対する影響

ラットにおいて、ボクロスポリン 25 mg/kg (検討した最高用量) の投与により、投与後 120 分の時点で呼吸数の有意な減少が認められたが、投与後 360 分には消失した。また、一回換気量は増加しなかった。

④ 腎/泌尿器系に対する影響

ラットにおいて、ボクロスポリン 25 mg/kg (検討した最高用量) の投与による影響は、尿量の軽微な減少のみであった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

* ボクロスポリンのトランス異性体 (45%~50%) とシス異性体 (50%~55%) の混合物

2. 毒性試験⁵⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

SD ラットにボクロスポリンを 2.5 mg/kg まで単回静脈内投与したところ、忍容性は良好であった。ビーグル犬に mix-ISA247* を 75 mg/kg まで単回経口投与したところ、認められた影響は嘔吐・逆流のみであった。

(2) 反復投与毒性試験

① ラット

Mix-ISA247 を用いた 4、13 及び 26 週間試験において、白内障、腎臓への影響及び神経組織学的所見が認められた。腎臓への影響として、BUN 及びクレアチニンの増加、好塩基性尿細管、尿細管の変性/再生並びに皮髄の鉍質沈着が認められた。神経組織学的影響として、脳及び脊髄にグリオシス及び血管周囲性細胞浸潤が認められた。胸腺、脾臓及びリンパ節でリンパ組織の

萎縮及び循環血中の好中球及びリンパ球の減少が認められたが、これらの変化は可逆的であった。26 週間試験における無毒性量は 1.25 mg/kg/日と推定された。

13 週間反復経口投与ブリッジング試験において、ボクロスポリンの毒性を mix-ISA247、シス型 ISA247 及び CsA の毒性と直接比較した。同一用量を経口投与した場合、ボクロスポリン又は CsA を投与したときの有害作用の発現頻度及び/又は重症度は、mix-ISA247 又はシス型 ISA247 のいずれかを投与したときよりもわずかに高かった。これらの差は、CsA のバイオアベイラビリティが高いこと及びトランス異性体のバイオアベイラビリティがシス異性体より高いこと（約 2 倍）に関連する可能性が高いと考えられた。ボクロスポリンの曝露量（AUC）は、mix-ISA247 の曝露量（AUC：シス異性体及びトランス異性体の合計値）より高かった。また、CsA の曝露量はシス型 ISA247、トランス型 ISA247 又は mix-ISA247 より高かった。ボクロスポリン及び mix-ISA247 の無毒性量は 2.5 mg/kg/日と推定された。

13 週間反復経口投与による製剤比較試験において、ボクロスポリンの標準製剤（ビタミン E TPGS 配合）及びビタミン E TPGS 非配合製剤を比較した。両製剤の毒性プロファイルに意義のある差は認められなかったことから、毒性試験において、溶媒中のビタミン E 成分が mix-ISA247 又はボクロスポリンの肝臓への影響又はその他の影響をマスクしてしまう可能性は低いと考えられた。ラットを用いた 2 バッチのボクロスポリンの 13 週間反復経口投与毒性試験において、市販用に合成されたボクロスポリンのバッチと、初期に製造され過去の毒性試験で用いたバッチの影響を比較したところ、バッチ間に毒性学的に意義のある差は認められなかった。いずれの製剤も無毒性量は 2.5 mg/kg/日と推定された。

② ビーグル犬

Mix-ISA247 を用いた 2 及び 13 週間試験において、嘔吐・逆流が頻繁に認められ、歯肉過形成も認められた。しかしながら、眼、腎臓又は神経への影響は認められなかった。また、胸腺及び脾臓でリンパ組織の萎縮が認められたが、これらの変化は可逆的であった。無毒性量は 2.5 mg/kg/日と推定された。

③ カニクイザル

Mix-ISA247 を用いた 13 及び 39 週間試験において認められた主な毒性学的所見は、免疫抑制作用と一致した歯肉増殖及びリンパ肉腫であった。また、胸腺及び脾臓でリンパ組織の萎縮が認められたが、これらの変化は可逆的であった。39 週間試験における無毒性量は 25 mg/kg/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験

Mix-ISA247 は、ICH ガイドラインに基づく標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（Ames 試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験）で遺伝毒性を示さなかった。ボクロスポリンは、細菌を用いた復帰突然変異試験において代謝活性化の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。また、CHO 細胞を用いた染色体異常試験においても代謝活性化の有無にかかわらず、染色体異常誘発性を示さなかった。

(4) がん原性試験

マウスを用いた 2 年間のがん原性試験において、高用量である 30 mg/kg/日でボクロスポリン投与に関連した悪性リンパ腫の発現頻度が上昇した。本結果は、ボクロスポリンに関連する免疫抑制に続発したものと考えられる。ラットを用いた 2 年間のがん原性試験では、ボクロスポリンに関連するがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットに mix-ISA247 を 2.5、10 又は 25 mg/kg/日の用量で強制経口投与し、各群の雌雄で交配させた。雌雄ともいずれの用量においても受胎能及び初期胚発生に影響はみられなかった。雄の一般毒性に関する無毒性量は 10 mg/kg/日、雌の一般毒性に関する無毒性量は 25 mg/kg/日、雌雄の生殖に関する無毒性量は 25 mg/kg/日と推定された。

② 胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラットに、mix-ISA247 を 2.5、10 又は 25 mg/kg/日の用量で強制経口投与して検討した。

25 mg/kg/日で母動物の体重及び摂餌量の減少、吸収胚数の増加や生存胎児数及び胎児体重の減少が認められた。いずれの用量でも、胎児の外形、内臓及び骨格検査に異常は認められなかったが、25 mg/kg/日で胎児体重の減少に関連する可逆的な骨化遅延が認められた。母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は10 mg/kg/日と推定された。

妊娠ウサギに、mix-ISA247を2、10又は20 mg/kg/日の用量で強制経口投与して検討した。10 mg/kg/日以上で流産、母動物の摂餌量の減少及び胎児体重の減少が、20 mg/kg/日で吸収胚数の増加及び生存胎児数の減少が認められた。いずれの用量でも、胎児の外形、内臓及び骨格検査に異常は認められなかったが、20 mg/kg/日で胎児体重の減少に関連する可逆的な骨化遅延が認められた。母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は2 mg/kg/日と推定された。

妊娠ウサギに、ボクロスポリンを1、5又は20 mg/kg/日の用量で強制経口投与して検討した。母動物において20 mg/kg/日での体重変化が、5 mg/kg/日以上で乳腺腫脹がみられた。胎児への影響は、軽微だが統計学的に有意な体重減少とこれに関連した骨格変異が5及び20 mg/kg/日の用量で認められた。ボクロスポリンの母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は1 mg/kg/日と推定された。

③ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠ラットに、mix-ISA247を2.5、10又は25 mg/kg/日の用量で強制経口投与して検討した。25 mg/kg/日で不完全分娩のため約半数例が安楽殺となり、出生児数の減少がみられたことから、F₀世代の母動物に関する無毒性量は10 mg/kg/日、F₁世代の発生に関する無毒性量は10 mg/kg/日及び一般毒性に関する無毒性量は25 mg/kg/日、F₂世代に関する無毒性量は25 mg/kg/日と推定された。

④ 幼若動物を用いた試験

ボクロスポリンの幼若ラットを用いた10週間反復経口投与毒性試験において、幼若ラットに4～14週齢まで投与したところ、本試験で認められた毒性は、先に実施されている標準週齢（約8週齢）から投与を開始した経口投与毒性試験で認められた毒性と同様であった。性成熟又は行動/学習への影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

ボクロスポリンのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験、ウサギを用いた眼一次刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験を実施したところ、ボクロスポリンは皮膚に対して非感作性及び非刺激性であった。一方、ウサギにおいて眼への刺激性がわずかに認められたことから、ボクロスポリンはわずかな眼刺激性ありと判定された。

(7) その他の特殊毒性

① ボクロスポリン及びプレドニゾンの毒性学的相互作用試験

ラットを用いたボクロスポリン及びプレドニゾンの13週間反復経口投与による毒性学的相互作用試験において、各被験物質の単独投与と比較して、ボクロスポリン及びプレドニゾンの併用投与により新たな毒性は生じないことが示された。

* ボクロスポリンのトランス異性体（45%～50%）とシス異性体（50%～55%）の混合物

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ルプキネスカプセル 7.9mg

劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ボクロスポリン 劇薬

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するため PTP 包装のまま保存すること。[14.1.2 参照]

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：リツキサシ、セルセプト、プログラフ、ブレディニン

7. 国際誕生年月日

2021 年 1 月 22 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ルプキネスカプセル 7.9mg	2024年9月24日	30600AMX00259000	2024年11月20日	2024年11月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年間（2024 年 9 月 24 日～2034 年 9 月 23 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ルプキネスカプセル 7.9mg	3999065M1025	3999065M1025	129714001	622971401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 難病情報センター 難治性疾患政策研究班 : <https://www.nanbyou.or.jp/entry/215> (2024年9月24日現在)
- 2) 難病情報センター 難治性疾患政策研究班 : <https://www.nanbyou.or.jp/entry/53> (2024年9月24日現在)
- 3) 編集/厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究 (自己免疫班)、日本リウマチ学会 : 全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019. 南山堂. 2019.
- 4) Almaani, S. et al. : Clin J Am Soc Nephrol. 2017 ; 12 (5) : 825-835. (PMID: 27821390)
- 5) Yap, D. Y. et al. : Nephrol Dial Transplant. 2012 ; 27 (8) : 3248-3254. (PMID: 22523116)
- 6) Costenbader, K. H. et al. : Arthritis Rheum. 2011 ; 63 (6) : 1681-1688. (PMID: 21445962)
- 7) Tektonidou, M. G. et al. : Arthritis Rheum. 2016 ; 68 (6) : 1432-1441. (PMID: 26815601)
- 8) Ward, M. M. et al. : J Rheumatol. 2009 ; 36 (1) : 63-67. (PMID: 19004042)
- 9) Bao, H. et al. : J Am Soc Nephrol. 2008 ; 19 (10) : 2001-2010. (PMID: 18596121)
- 10) Liu, Z. et al. : Ann Intern Med. 2015 ; 162 (1) : 18-26. (PMID: 25383558)
- 11) 社内資料 : 腎機能障害患者を対象とした薬物動態 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 12) 社内資料 : 肝機能障害患者を対象とした薬物動態 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 13) 社内資料 : ベラパミルとの相互作用試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 14) Hahn, B. H. et al. : Arthritis Care Res. 2012 ; 64(6) : 797-808. (PMID: 22556106)
- 15) 社内資料 : 単回投与時の薬物動態試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 16) 社内資料 : ヒト乳汁中移行に関する試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 17) 社内資料 : 健康成人における薬物動態 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 18) 社内資料 : 単回投与時の QTc 試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.3)
- 19) 社内資料 : 健康成人における単回及び反復投与時の QTcF 評価 (2024年9月24日承認、CTD2.7.2.2)
- 20) 社内資料 : 反復投与時の QTc 試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.3)
- 21) 社内資料 : ¹⁴C 標識ボクソリンを用いた薬物動態 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 22) 社内資料 : ミダゾラムとの相互作用試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 23) 社内資料 : 経ロケトコナゾールとの相互作用試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 24) 社内資料 : ジゴキシンとの相互作用試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 25) Ling, S. Y. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2014; 77(6): 1039-1050. (PMID: 24330024)
- 26) 社内資料 : リファンピシン (反復) との相互作用試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 27) 社内資料 : ミコフェノール酸 モフェチルとの相互作用試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 28) 社内資料 : シンバスタチンとの相互作用試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.2)
- 29) 社内資料 : 健康成人における食事の影響試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.1)
- 30) Rovin, B. H. et al. : Kidney Int. 2019; 95(1): 219-231. (PMID: 30420324)
- 31) 社内資料 : ループス腎炎患者を対象とした第Ⅱ相用量検討試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.4)
- 32) Rovin, B. H. et al. : Lancet. 2021; 397(10289): 2070-2080. (PMID: 34062140)
- 33) 社内資料 : ループス腎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.4)
- 34) Saxena, A. et al. : Arthritis Rheumatol. 2024; 76(1): 59-67. (PMID: 37466424)
- 35) 社内資料 : ループス腎炎患者を対象とした第Ⅲ相長期試験 (2024年9月24日承認、CTD2.7.6.4)
- 36) Juan, M. et al. : Expert Rev Clin Immunol. 2021 ; 17(9) : 937-945. (PMID: 34392746)
- 37) Kale, et al. : Cells. 2023 ; 12(20) : 2440. (PMID: 37887284)
- 38) Gelder, et al. : Expert Rev Clin Pharmacol. 2022 ; 15(5) : 515-529. (PMID: 35763288)
- 39) 社内資料 : *In vitro* ヒトカルシニューリン阻害アッセイ (2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2)
- 40) 社内資料 : *In vitro* ヒトリンパ球増殖アッセイ (2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2)
- 41) 社内資料 : ラット異所性心移植モデルにおける有効性 (2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2)
- 42) 社内資料 : ループス腎炎患者を対象とした母集団薬物動態解析 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.3)
- 43) 社内資料 : ラット組織内分布試験 (2024年9月24日承認、CTD2.6.4.4)

- 44) 社内資料：サル組織内分布試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.4）
- 45) 社内資料：ラット胎盤通過性試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.4）
- 46) 社内資料：*In vitro* 血球移行試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.4）
- 47) 社内資料：*In vitro* 血漿蛋白結合率試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.4）
- 48) 社内資料：ボクロスポリンの推定代謝経路（2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.3）
- 49) 社内資料：*In vitro* 代謝酵素同定試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.5）
- 50) 社内資料：*In vitro* CYP 阻害試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.5）
- 51) 社内資料：*In vitro* CYP 誘導試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.5）
- 52) 社内資料：*In vitro* トランスポーター基質性試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.7）
- 53) 社内資料：*In vitro* トランスポーター阻害試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.7）
- 54) 社内資料：異性体相互変換確認試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.4.8）
- 55) 社内資料：毒性試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.6）
- 56) Penn, I. : Drug Saf. 2000 ; 23 (2) : 101-113. (PMID: 10945373)
- 57) 社内資料：安全性薬理試験（2024年9月24日承認、CTD2.6.2.4）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ボクロスポリンは、2025年9月現在、米国、欧州、イギリス、スイスの33カ国で承認されている。

〔米国における承認内容〕（2024年4月）

販売名	LUPKYNIS (voclosporin) capsules, for oral use
剤形・含量	Capsules: 7.9 mg (voclosporin) oval, pink/orange in color, imprinted on one side with VCS in white ink.
効能・効果	LUPKYNIS is indicated in combination with a background immunosuppressive therapy regimen for the treatment of adult patients with active lupus nephritis (LN). <u>Limitations of Use:</u> Safety and efficacy of LUPKYNIS have not been established in combination with cyclophosphamide. Use of LUPKYNIS is not recommended in this situation.
用法・用量	<p>2.1 Important Administration Instructions</p> <ul style="list-style-type: none"> ● LUPKYNIS capsules must be swallowed whole and must not be opened, crushed, or divided. ● LUPKYNIS should be taken on an empty stomach consistently as close to a 12-hour schedule as possible, and with a minimum of 8 hours between doses. ● If a dose is missed, instruct the patient to take it as soon as possible within 4 hours after missing the dose. Beyond the 4-hour time frame, instruct the patient to wait until the usual scheduled time to take the next regular dose. Instruct the patient not to double the next dose. ● Instruct patients to avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice while taking LUPKYNIS. <p>2.2 Prior to Initiating LUPKYNIS Therapy</p> <p>Establish an accurate baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR). Use of LUPKYNIS is not recommended in patients with a baseline eGFR ≤ 45 mL/min/1.73 m² unless the benefit exceeds the risk; these patients may be at increased risk for acute and/or chronic nephrotoxicity.</p> <p>Check blood pressure (BP) at baseline. Do not initiate LUPKYNIS in patients with BP $>165/105$ mmHg or with hypertensive emergency.</p> <p>2.3 Dosage Recommendations</p> <p>The recommended starting dose of LUPKYNIS is 23.7 mg twice a day. Use LUPKYNIS in combination with mycophenolate mofetil (MMF) and corticosteroids.</p> <p>Safety and efficacy of LUPKYNIS have not been established in combination with cyclophosphamide. Use of LUPKYNIS is not recommended in this situation.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Assess eGFR every two weeks for the first month, every four weeks through the first year and quarterly thereafter. <p>Dosage of LUPKYNIS is based on the patient's eGFR. Modify LUPKYNIS dosage based on eGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● If eGFR <60 mL/min/1.73 m² and reduced from baseline by $>20\%$ and $<30\%$, reduce the dose by 7.9 mg twice a day. Re-assess eGFR within two weeks; if eGFR is still reduced from baseline by $>20\%$, reduce the dose again by 7.9 mg twice a day. ● If eGFR <60 mL/min/1.73 m² and reduced from baseline by $\geq 30\%$, discontinue LUPKYNIS. Re-assess eGFR within two weeks; consider re-initiating LUPKYNIS at a lower dose (7.9 mg twice a day) only if eGFR has returned to $\geq 80\%$ of baseline. ● For patients that had a decrease in dose due to eGFR, consider increasing the dose by 7.9 mg twice a day for each eGFR measurement that is $\geq 80\%$ of baseline; do not exceed the starting dose. <p>Monitor blood pressure every two weeks for the first month after initiating</p>

	<p>LUPKYNIS, and as clinically indicated thereafter. For patients with BP >165/105 mmHg or with hypertensive emergency, discontinue LUPKYNIS and initiate antihypertensive therapy.</p> <p>If the patient does not experience therapeutic benefit by 24 weeks, consider discontinuation of LUPKYNIS.</p> <p>2.4 Dosage Recommendations in Patients with Renal and Hepatic Impairment Use of LUPKYNIS is not recommended in patients with a baseline eGFR ≤ 45 mL/min/1.73 m² unless the benefit exceeds the risk; LUPKYNIS has not been studied in patients with a baseline eGFR ≤ 45 mL/min/1.73 m². If used in patients with severe renal impairment at baseline, the recommended starting dose is 15.8 mg twice a day.</p> <p>In patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and Child-Pugh B), the recommended dose is 15.8 mg twice daily. LUPKYNIS is not recommended to be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C).</p> <p>2.5 Dosage Adjustments due to Drug Interactions When co-administering LUPKYNIS with moderate CYP3A4 inhibitors (e.g., verapamil, fluconazole, diltiazem), reduce LUPKYNIS daily dosage to 15.8 mg in the morning and 7.9 mg in the evening. No dose adjustment of LUPKYNIS is recommended when LUPKYNIS is co-administered with mild CYP3A4 inhibitors.</p>
--	--

〔欧州における承認内容〕（2025年6月）

販売名	Lupkynis 7.9 mg soft capsules
剤形・含量	<p>Each soft capsule contains 7.9 mg of voclosporin.</p> <p><u>Excipients with known effect</u> Each soft capsule contains 21.6 mg ethanol and 28.7 mg sorbitol. Lupkynis may contain trace amounts of soya lecithin.</p>
効能・効果	Lupkynis is indicated in combination with mycophenolate mofetil for the treatment of adult patients with active class III, IV or V (including mixed class III/V and IV/V) lupus nephritis (LN).
用法・用量	<p>Lupkynis treatment should be initiated and supervised by a qualified physician experienced in the diagnosis and treatment of lupus nephritis.</p> <p><u>Posology</u> The recommended dose is 23.7 mg (three 7.9 mg soft capsules), twice daily.</p> <p>It is recommended that Lupkynis is administered consistently as close to a 12-hour schedule as possible and with a minimum of 8 hours between each dose. If a dose is missed, it should be taken as soon as possible within 4 hours after missing the dose; beyond the 4-hour time frame, the next regular dose should be taken at the usual scheduled time. The next dose should not be doubled.</p> <p>Lupkynis should be used in combination with mycophenolate mofetil.</p> <p>Physicians should evaluate the efficacy of treatment at a time point of at least 24 weeks and make an appropriate risk-benefit analysis for continuation of therapy.</p> <p><i>Dose adjustment based on eGFR</i> It is recommended to establish a baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) before starting treatment with voclosporin, and assess every two weeks for the first month, and every four weeks thereafter. Dose adjustments are required for those individuals whose eGFR is confirmed to be reduced (i.e., two consecutive assessments within 48 hours) and below 60 mL/min/1.73 m². If eGFR remains ≥ 60 mL/min/1.73 m² no dose modification is required (see table 1).</p>

Table 1: Recommended dose adjustments based on eGFR

Confirmed eGFR decrease from baseline ¹	Recommendation
≥ 30 % reduction	Stop administration of voclosporin. Restart treatment upon eGFR recovery at 7.9 mg (1 capsule) twice daily and increase as tolerated based on renal function.
> 20 % and < 30 % reduction	Reduce dose of voclosporin by 7.9 mg (1 capsule) twice daily. Retest within two weeks; if eGFR decrease has not recovered, reduce dose by further 7.9 mg (one capsule) twice daily.
≤ 20 % reduction	Maintain current dose and monitor.

¹ If eGFR remains ≥ 60 mL/min/1.73 m² no action is required

It is recommended that patients requiring a reduction in dose are reassessed for eGFR recovery within two weeks. For patients that had a decrease in dose due to eGFR reduction, increasing the dose by 7.9 mg twice a day for each eGFR measurement that is ≥ 80% of baseline should be considered; the starting dose should not be exceeded.

Co-administration with moderate CYP3A4 inhibitors

When co-administering Lupkynis with moderate cytochrome P450 (CYP)3A4 inhibitors (e.g., verapamil, fluconazole, diltiazem), daily dose must be reduced to 15.8 mg in the morning and 7.9 mg in the evening.

Hepatic impairment

In patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A and B, respectively), the recommended starting dose is 15.8 mg twice daily. The effect of voclosporin in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) has not been assessed and voclosporin is not recommended in this patient population.

Renal impairment

Careful monitoring of renal function is recommended (see table 1). Limited data are available on the use of Lupkynis in patients with baseline eGFR 30 to < 45 mL/min/1.73 m². It is recommended to use Lupkynis in these patients, only if the benefit outweighs the risk, and at a starting dose of 23.7 mg twice daily. Lupkynis has not been studied in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) and is not recommended in these patients unless the benefit outweighs the risk. If used, the recommended starting dose is 15.8 mg twice daily.

Elderly

Data are limited in LN patients > 65 years, and there are no data in patients aged > 75 years. Lupkynis is not recommended in patients > 75 years of age.

Paediatric population

The safety and efficacy of Lupkynis in children and adolescents aged 5 to 18 years have not yet been established. No data are available.

There is no relevant use of Lupkynis in children below the age of 5 years in lupus nephritis.

Method of administration

Oral use.

The soft capsules must be swallowed whole and can be taken with or without food. It is recommended not to take Lupkynis with grapefruit or grapefruit juice.

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

<本邦における記載>

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験では、妊娠ラットに経口投与した場合、体表面積換算で臨床用量^{注)}の約5倍(4mg/kg/日)で胎児体重の低値及び胎児の骨化遅延が認められた。また、妊娠ウサギに経口投与した場合、体表面積換算で臨床用量^{注)}の約2倍(1.6mg/kg/日)で胎児体重の低値が、約8.2倍(6.5mg/kg/日)で胎児の胸骨未骨化等が認められた。

注) 本剤7.9mgを60kgの患者に1回23.7mgを1日2回経口投与したときの投与量(0.79mg/kg/日)

<米国の添付文書(2024年4月)>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Avoid use of LUPKYNIS in pregnant women due to the alcohol content of the drug formulation. The available data on the use of LUPKYNIS in pregnant patients are insufficient to determine whether there is a drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with systemic lupus erythematosus (SLE).

LUPKYNIS may be used in combination with a background immunosuppressive therapy regimen that includes MMF. MMF used in pregnant women and men whose female partners are pregnant can cause fetal harm (major birth defects and miscarriage). Refer to the MMF prescribing information for more information on its use during pregnancy.

In animal reproductive studies, oral administration of either voclosporin or a 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer was embryocidal and fetocidal in rats and rabbits at doses 15- and 1-times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 23.7 mg twice a day, based on drug exposure AUC. There were no treatment-related fetal malformations or variations. Additional findings of reduced placental and fetal body weights occurred in rabbits at 0.1 to 0.3-times the MRHD and in rats at higher drug exposures. Voclosporin was transferred across the placenta in pregnant rats. For rats, but not all doses in rabbits, these effects were associated with maternal toxicity consisting of reductions in body weight gain. Dystocia was evident in a pre- and postnatal study in rats, but there were no effects of voclosporin on postnatal growth and development.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations*Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk*

Pregnant women with SLE are at increased risk of adverse pregnancy outcomes, including worsening of the underlying disease, premature birth, miscarriage, and intrauterine growth restriction. Maternal LN increases the risk of hypertension and preeclampsia/eclampsia. Passage of maternal autoantibodies across the placenta may result in adverse neonatal outcomes, including neonatal lupus and congenital heart block.

Fetal/Neonatal adverse reactions

The formulation of LUPKYNIS contains alcohol (21.6 mg of dehydrated ethanol per capsule for a total daily dose of 129.4 mg/day). Published studies have demonstrated that alcohol is associated with fetal harm including central nervous system abnormalities, behavioral disorders and impaired intellectual development. There is no safe level of alcohol exposure in pregnancy; therefore, avoid use of LUPKYNIS in pregnant women.

Data*Animal Data*

Voclosporin (90 to 95% trans-isomer) is the active ingredient in LUPKYNIS. Animal reproductive studies were primarily conducted with an approximate 50:50 mixture of voclosporin and its cis-

isomer. Similarity of the toxicity effects of the 50:50 mixture and voclosporin was demonstrated in comparative toxicity studies with adult rats. Interconversion between cis and trans isomers was not detected with in vitro or in vivo studies.

In an embryofetal developmental study, pregnant rats were dosed orally, during the period of organogenesis from gestation days 6-17, with the 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer, litter size was reduced due to increased fetal resorptions and deaths at drug exposures approximately 15-times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 25 mg/kg/day). Surviving fetuses had reduced placental weights and slightly reduced fetal weights. There were no treatment-related fetal malformations or variations with doses up to 15-times the MRHD, although reductions in ossification sites were observed in the metatarsal bones. This dose was associated with maternal toxicity based on decreased body weight gain. The no effect dose for both fetal and maternal effects occurred at a drug exposure approximately 7-times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 10 mg/kg/day).

Two embryofetal developmental studies were conducted in pregnant rabbits that received either the 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer or voclosporin during the period of organogenesis from gestation days 6-18. Litter size was reduced due to increased fetal resorptions and deaths with 50:50 mixture at drug exposures approximately the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 20 mg/kg/day). Increased resorptions were observed with voclosporin at 0.1-times the MRHD (on an AUC basis with a maternal dose of 20 mg/kg/day); however, litter size was not significantly affected. Decreased placental weights and fetal body weights were observed with the 50:50 mixture at doses 0.3-times the MRHD and higher (on an AUC basis with maternal oral doses of 10 mg/kg/day and higher). Decreased fetal body weights were observed with voclosporin at doses 0.1-times the MRHD and higher (on an AUC basis with maternal oral doses of 5 mg/kg/day and higher). There were no treatment-related malformations or variations. Both studies had reductions of ossification sites in the metacarpal bones with the 50:50 mixture at doses 2-times the MRHD, and the sternabrae and hyoid body and/or arches with voclosporin at doses 0.1-times the MRHD and higher. The high dose of 20 mg/kg/day 50:50 mixture of voclosporin was associated with maternal toxicity based on decreased body weight gains. These rabbit studies indicated that the toxicity of 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer and voclosporin were qualitatively similar; however, voclosporin was more potent than the 50:50 mixture, consistent with its pharmacological potency. The no effect dose for the fetal effects of voclosporin occurred at a drug exposure approximately 0.01-times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 1 mg/kg/day).

In a pre-and post-natal developmental study, rats were dosed from gestation day 7 through lactation day 20 with a 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer. Dystocia (delayed parturition) occurred at a dose 12-times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 25 mg/kg/day) that resulted in reductions of the mean number of total pups delivered and surviving pups per litter. This dose was associated with maternal toxicity based on decreased body weight gain. No adverse effects on dams or their pups were observed at doses 3-times the MRHD and lower (on an AUC basis with a maternal oral dose of 10 mg/kg/day). There were no effects on behavioral and physical development, or the reproductive performance of male or female pups. The no effect dose for delivery and pup survival was 10 mg/kg/day.

< 欧州の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (2025年6月) >

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of voclosporin in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity.

Lupkynis is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

5.3 Preclinical safety data

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use were as follows:

Repeated-dose animal studies have shown neuro-histological findings of gliosis and perivascular infiltrates in the brain and spinal cord in rats, but not in dogs or monkeys. These findings were not observed at doses approximately 0.3-times the maximum recommended human dose (MRHD) of 23.7 mg voclosporin twice a day on medicinal product exposure (AUC) basis.

In a 39-week oral toxicology study with cynomolgus monkeys, malignant lymphomas occurred at a dose of 150 mg/kg/day (approximately 4-times and 7-times above the MRHD based on medicinal product exposure (AUC), for male and female animals, respectively). At this dose, monkeys experienced high levels of immunosuppression as indicated by maximum calcineurin inhibition levels (E_{max}) of greater than 80%. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for this finding was 75 mg/kg/day (approximately 4-times the MRHD, on medicinal product exposure (AUC) basis, for male and female animals).

No mutagenic or genotoxic effects of voclosporin were observed in conventional genotoxicity studies.

In a 2-year mouse carcinogenicity study with oral voclosporin, an increased incidence of malignant lymphoma was observed at the highest dose tested (30 mg/kg/day; approximately 7.5-times the MRHD on a medicinal product exposure (AUC) basis). This result is considered secondary to voclosporin-related immune suppression. The NOAEL was 10 mg/kg/day (approximately 1-times the MRHD on medicinal product exposure (AUC) basis).

In a rat fertility study with a 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer, decreases in male reproductive organ weights, including the cauda epididymis, epididymis, seminal vesicles, prostate, and testes were noted at a dose of 25 mg/kg/day. The NOAEL for these findings was 10 mg/kg/day (approximately 5-times the MRHD on medicinal product exposure (AUC) basis). Mating and fertility parameters, sperm motility, count and density, number of estrous stages per 14 days, and caesarean sectioning parameters were not affected. Decreases in prostate and testes weights were also observed in the 13-week and 26-week repeat-dose toxicity studies with oral 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer at doses of 25 mg/kg/day and 10 mg/kg/day, or 18-times and 7-times the MRHD, on medicinal product exposure (AUC) basis. The NOAEL for these effects in the 26-week repeat-dose study was 2.5 mg/kg/day (approximately 1-times the MRHD on medicinal product exposure (AUC) basis).

Embryo-foetal development studies were conducted with the 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer in both rats and rabbits and with voclosporin in rabbits. Embryo-foetal toxicity was only observed at doses that were associated with maternal toxicity (at doses approximately 15-times and 1-times the MRHD, based upon medicinal product exposure (AUC), for rats and rabbits, respectively). The maternal effects included changes in body weight and/or swollen mammary glands while the foetal effects consisted of a slight reduction in body weight and related skeletal developmental variations. No malformative effects were noted in the studies. The NOAELs were 10 mg/kg/day in rats and 1 mg/kg/day in rabbits (approximately 7-times and 0.01-times the MRHD, based on medicinal product exposure (AUC), for rats and rabbits, respectively).

In a pre- and post-natal developmental study in rats, maternal toxicity at a dose of 25 mg/kg/day 50:50 mixture of voclosporin and its cis-isomer (approximately 17 times the MRHD on medicinal product exposure (AUC) basis) delayed parturition (dystocia) that resulted in reductions in the mean number of total pups delivered and surviving pups per litter. This dose was associated with maternal toxicity based on decreased body weight gain. No adverse effects on dams or their pups were observed at doses approximately 3-times the MRHD and lower (based on medicinal product exposure (AUC) with a maternal oral NOAEL dose of 10 mg/kg/day). There were no effects on behavioural and physical development, or the reproductive performance of male or female pups. The no effect dose for delivery and pup survival was 10 mg/kg/day.

Medicinal product-derived radioactivity was rapidly distributed to milk following the oral administration of [^{14}C]-voclosporin to lactating rats. When a medicinal product is present in animal milk, it is likely that it will also be present in human milk.

2) 小児等への投与に関する情報

<本邦における記載>

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<米国の添付文書（2024年4月）>

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of LUPKYNIS in pediatric patients has not been established.

<欧州の SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS（2025年6月）>

4.2 Posology and method of administrationPosology*Paediatric population*

The safety and efficacy of Lupkynis in children and adolescents aged 5 to 18 years have not yet been established. No data are available.

There is no relevant use of Lupkynis in children below the age of 5 years in lupus nephritis.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

本剤はカプセルを開けたり、つぶしたり、分割せずそのまま水で服用すること。

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での薬物動態等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

