1 緒言

イプタコパン（開発コード LNP023，以下，LNP023）は新規作用機序をもつ低分子の選択的補体 B 因子阻害薬で，発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）治療で初の経口投与のみの治療法である。

PNH は，*phosphatidylinositol glycan class A*（*PIGA*）遺伝子に変異を有する造血幹細胞がクローン性に拡大して生じる血液疾患で，血管内溶血が主徴である。貧血，ヘモグロビン尿といった溶血所見に加え，肺高血圧症，末端臓器（肝臓，腎臓，脳，腸管等）の障害等の重大な合併症を生じる。PNH は無治療では致死的になり得る疾患であり，死亡の主な原因は血栓症である。

標準治療である抗 C5 抗体薬の導入により PNH 患者の予後は改善したが，抗 C5 抗体薬は血管内溶血は良好に抑制するものの，貧血の改善は必ずしも十分ではなく，多くの患者で輸血が必要になることがアンメットニーズとなっている。貧血残存の主な原因としては，抗 C5 抗体薬による補体活性化経路の終末部分の阻害で，経路の上流にある C3 が膜状に蓄積した PNH 型赤血球が増加し，網内系で破壊される血管外溶血が惹起されることにある。また，既存薬はいずれも注射剤であり，侵襲性及び利便性に課題がある。したがって，血管内溶血のみならず血管外溶血も速やかかつ持続的にコントロールすることで貧血を改善し，輸血の必要性や疲労を軽減するとともに，侵襲性が低く利便性の高い投与経路をもつ，新たな治療選択肢が望まれている。

今般，抗C5抗体薬投与下で貧血を有するPNH患者を対象にLNP023を単独投与したC12302試験の24週の主要評価期終了時解析の結果，貧血の改善及び輸血回避の要素を含む複合的な2つの主要評価項目，すなわち無輸血で Hb 値の 2 g/dL 以上の増加，及び無輸血で Hb 値 12 g/dL 以上のいずれも，LNP023 の抗 C5 抗体薬に対する優越性が多重性調整下で検証された。Hb 値の正常値に近い値（12 g/dL 以上）までの増加を含む LNP023 の高い血液学的な効果は，網状赤血球数の基準範囲内への減少，LDH 値の前治療の抗 C5 抗体薬によるコントロール状態の維持，及びバイオマーカーの結果を踏まえると，血管内溶血及び血管外溶血の両方を抑えることにより得られたと考える。補体阻害薬未治療の PNH 患者を対象とした C12301 試験でも同様に，LNP023 による臨床的に意味のある LDH 値の減少（LDH ≤ 1.5 × ULN），Hb 値の正常値に近い値（12 g/dL 以上）までの増加や輸血回避の達成といった血液学的な効果，網状赤血球数の基準範囲内への減少，及びバイオマーカーの結果を踏まえると，臨床的に意味のある血管内溶血の抑制及び血管外溶血の発現の抑制をしたものと考える。さらに，両試験の結果から，PNH 患者（補体阻害薬による治療歴を問わない）に LNP023 を投与したときの疲労の改善（FACIT-Fatigue スコアの増加），臨床的 BTH の低発現率のベネフィットも示された。LNP023 の安全性プロファイルも良好で，期待されるベネフィットは予測されるリスクを上回ることが示された。

以上より，LNP023 は現在の PNH 治療のアンメットニーズに効果的に対処できる，経口剤で利便性の高い新たな治療選択肢となると考え，「発作性夜間ヘモグロビン尿症」を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。