# 目 次

目 次 ..... 2
表一覧 ..... 4
図一覧 ..... 5
略号一覧 ..... 6
用語の定義一覧 ..... 9
1 製品開発の根拠 ..... 10
1.1 目標適応症及び開発の根拠 ..... 10
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 ..... 10
1.1.2 目標適応症に対し開発したことを支持する科学的背景 ..... 11
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 ..... 12
1.2 臨床開発計画 ..... 12
1.2.1 PNH に対する臨床開発計画の概略 ..... 12
1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 ..... 14
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 ..... 15
2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 15
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 ..... 15
2.2 食事の影響 ..... 15
3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 16
3.1 薬物動態 ..... 17
3.1.1 薬物動態試験の概略 ..... 17
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 ..... 17
3.1.3 特別な患者集団での薬物動態 ..... 18
3.2 薬力学 ..... 19
3.2.1 薬力学試験の概略 ..... 19
3.2.2 薬力学データ ..... 19
3.2.3 PopPKPD 解析 ..... 19
3.2.4 薬物間相互作用 ..... 20
3.2.5 特別な試験 ..... 20
4 有効性の概括評価 ..... 21
4.1 有効性評価の計画 ..... 21
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 ..... 21
4.1.2 有効性の評価方法 ..... 23
4.2 主要試験の用法・用量設定の根拠 ..... 28
4.3 目標適応症に対する有効性 ..... 29
4.3.1 被験者の内訳 ..... 29
4.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 29

4.3.3 COVID-19 流行の影響 30
4.3.4 有効性の結果 30
4.4 特別な患者集団での有効性 41
4.4.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を因子とした部分集団での検討 41
4.4.2 日本人での検討 41
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 44
4.6 申請後に得られた最新の有効性データ（第 III 相試験） 45
4.6.1 被験者の内訳 45
4.6.2 長期有効性（C12302 試験） 45
4.6.3 長期有効性（C12301 試験） 49
4.6.4 日本人被験者での長期有効性（C12302 試験） 51
4.7 有効性の結論 52
5 安全性の概括評価 53
5.1 安全性評価の計画 53
5.1.1 評価方法 53
5.1.2 曝露状況 55
5.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 55
5.2 有害事象 55
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 56
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 58
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 59
5.3.1 莢膜形成細菌による感染症 60
5.3.2 溶血又は血栓症 61
5.3.3 血小板数減少 63
5.4 部分集団での検討 64
5.4.1 内因性要因 64
5.4.2 外因性要因 65
5.4.3 日本人集団 65
5.5 その他の安全性に関する項目 66
5.6 申請後に得られた最新の安全性データ 66
5.6.1 曝露状況 67
5.6.2 比較的よくみられる有害事象 67
5.6.3 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 69
5.6.4 器官別又は症候群別有害事象の解析 70
5.6.5 日本人集団 74
5.7 安全性の結論 76

6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 78
6.1 治療の背景 ..... 78
6.1.1 疾患又は症状 ..... 78
6.1.2 現行の治療 ..... 78
6.2 ベネフィット ..... 79
6.2.1 血管内溶血及び血管外溶血のコントロールによる血液学的及び臨床的アウトカムの改善 ..... 80
6.2.2 疲労の改善 ..... 81
6.2.3 臨床的 BTH の低発現率 ..... 81
6.2.4 経口投与 ..... 82
6.3 リスク ..... 82
6.3.1 莢膜形成細菌による感染症 ..... 83
6.3.2 本剤投与中止後の重篤な溶血 ..... 84
6.4 ベネフィット・リスク評価 ..... 84
7 参考文献 ..... 87

## 表一覧

Table 3-1 臨床薬理試験一覧 ..... 16
Table 4-1 本書で示す有効性評価項目（C12302 試験，C12301 試験） ..... 23
Table 4-2 主要 estimand の構成要素（C12302 試験） ..... 26
Table 4-3 主要 estimand の構成要素（C12301 試験） ..... 27
Table 4-4 検定ストラテジーに基づく仮説検定の結果（C12302 試験・主要評価期，FAS） ..... 31
Table 4-5 主要及び副次評価項目の結果の概要（C12301 試験・主要評価期，FAS） ..... 32
Table 4-6 日本人被験者の主要及び副次評価項目の結果（C12302 試験・主要評価期，FAS） ..... 42
Table 4-7 主な評価項目の結果（C12302 試験・試験終了時，FAS 及び長期 FAS） ..... 46
Table 4-8 主な評価項目の結果（C12301 試験・試験終了時，FAS） ..... 50
Table 5-1 有害事象の概要（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） ..... 56
Table 5-2 注目すべき有害事象（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） ..... 60
Table 5-3 日本人集団の有害事象の概要（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） ..... 65
Table 5-4 有害事象の概要（C12302 試験及び C12301 試験・試験終了時，PNH 併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF） ..... 67

Table 5-5 注目すべき有害事象（C12302 試験及び C12301 試験・試験終了時，PNH 併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF） ....70
Table 5-6 日本人集団の有害事象の概要（PNH 併合データ，長期併合 SAF） ....74
Table 6-1 PNH に対する LNP023 の主要なベネフィットの要約（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，FAS） ....79
Table 6-2 PNH 患者での LNP023 の主要なリスクの要約（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） ....83

## 図一覧

Figure 4-1 試験デザイン（C12302 試験） ....22
Figure 4-2 試験デザイン（C12301 試験） ....23
Figure 4-3 Hb 値（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including post-transfusion data ....35
Figure 4-4 LDH 値（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Including post-transfusion data ....37
Figure 4-5 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand ....38
Figure 4-6 Hb 値（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS） ....48
Figure 6-1 主要なベネフィット及び主要なリスクの結果（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，FAS 又は SAF） ....86

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現 (英) | 省略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| ABPM | ambulatory blood pressure monitoring | 自由行動下血圧測定 |
| ADME | absorption, distribution, metabolism and excretion | 吸収・分布・代謝・排泄 |
| Ae | amount excreted in urine | 尿中排泄量 |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AP | alternative pathway | 第二経路 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| ATC | anatomical therapeutic chemical classification system | 解剖学・治療薬・化学・分類システム |
| AUC | area under the drug plasma/blood concentration-time curve | 血漿／血液中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AUCinf | area under the drug plasma/blood concentration-time curve (time 0 to infinity) | 血漿／血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大） |
| AUClast | area under the drug plasma/blood concentration-time curve (time 0 to the last quantifiable concentration sampling time) | 血漿／血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点） |
| AUCtau | area under the drug plasma/blood concentration-time curve during a dosing interval | 投与間隔（tau）における血漿/血液中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| b.i.d. | bis in die/twice a day | 1 日 2 回 |
| BA | bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| Bb | fragment Bb of Factor B | B 因子のフラグメント Bb |
| BE | bioequivalence | 生物学的同等性 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| BTH | breakthrough hemolysis | ブレイクスルー溶血 |
| C3, C5 | complement components 3, 5 | 補体成分 3，5 |
| C3G | C3 glomerulopathy | C3 腎症 |
| Cavg | mean or average steady state drug plasma/blood concentration | 定常状態における平均血漿/血液中薬物濃度 |
| CD | cluster of differentiation | 分化抗原群 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| CLr | renal clearance | 腎クリアランス |
| Cmax | maximal drug plasma/blood concentration | 最高血漿／血液中薬物濃度 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | コクラン・マンテル・ヘンツェル |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CP | classical pathway | 古典経路 |
| CRF | case report/record form (paper or electronic) | 症例報告書（紙又は電子症例報告書） |
| CSF | clinical service form | ― |
| CT | computerized tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTCAE | common terminology criteria for adverse event | 有害事象共通用語規準 |
| Ctrough | trough drug plasma/blood concentration | トラフ時の血漿／血液中薬物濃度 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |

| 略号 | 省略していない表現 (英) | 省略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| EBMT | European Group for Bone Marrow Transplantation | 欧州骨髄移植学会 |
| EC90 | 90% effective concentration | 90%有効血漿中濃度 |
| ECG | electrocardiogram | 心電図 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| EOS | end of study | 試験終了 |
| FACIT-Fatigue | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale | 慢性疾患治療-疲労の機能評価 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FIH | first-in-human | ヒト初回投与 |
| FMI | final market image | ― |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GGT | gamma-glutamyl transferase | γグルタミルトランスフェラーゼ |
| GPI | glycosylphosphatidylinositol | グリコシルホスファチジルイノシトール |
| Hb | hemoglobin | ヘモグロビン |
| HLGT | high level group term | 高位グループ用語 |
| HLT | high level term | 高位用語 |
| ICH | International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議 |
| IgAN | IgA nephropathy | IgA 腎症 |
| LC-MS/MS | liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィータンデム質量分析 |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| LDL | low density lipoprotein | 低比重リポ蛋白 |
| LLN | lower limit of normal | 基準値下限 |
| LLOQ | lower limit of quantification | 定量下限 |
| LSC | liquid scintillation counter | 液体シンチレーションカウンター |
| MAC | membrane attack complex | 膜侵襲複合体 |
| MAD | multiple ascending dose | 反復漸増投与 |
| MAR | missing at random | ― |
| MAVE | major adverse vascular event | 主要血管イベント |
| Max | maximum | 最大値 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition | MedDRA の日本語版 |
| Min | minimum | 最小値 |
| MMRM | mixed model with repeated measures | 反復測定混合効果モデル |
| MRHD | maximum recommended human dose | ヒトでの最大推奨用量 |
| MTD | maximum tolerable dose | 最大耐量 |
| NA | not applicable | 該当なし |
| NE | not evaluated | 評価せず |
| NYHA | New York Heart Association | ニューヨーク心臓協会 |

| 略号 | 省略していない表現 (英) | 省略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| 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 |
| OccR | occurrence rate (number of episodes per 100 patient-years) | 曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数 |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| P-gp | P-glycoprotein | P 糖蛋白質 |
| PIGA | phosphatidylinositol glycan class A | ― |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PNH | paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| PoC | proof-of-concept | プルーフ・オブ・コンセプト |
| PR | PR interval | PR 間隔 |
| PRO | patient reported outcome | 患者報告アウトカム |
| PT | preferred term | 基本語 |
| q.d. | quaque die/once daily | 1 日 1 回 |
| QoL | quality of life | 生活の質 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate | 心拍数補正 QT 間隔 |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula | Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 |
| Racc | accumulation ratio | 累積係数 |
| SAAWP | Severe Aplastic Anemia Working Party | 重症再生不良性貧血ワーキング部会 |
| SAD | single ascending dose | 単回漸増投与 |
| SAF | safety set | 安全性解析対象集団 |
| sC5b-9 | soluble C5b-9 | 可溶性 C5b-9 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SMQ | standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| T1/2 | elimination half life | 消失半減期 |
| tau | dosing interval | 投与間隔 |
| TBL | total bilirubin | 総ビリルビン |
| Tmax | time to reach the maximum drug plasma/blood concentration following drug administration | 最高血漿／血液中薬物濃度到達時間 |
| ULN | upper limit of normal | 基準値上限 |
| ULOQ | upper limit of quantification | 定量上限 |
| Vz/F | apparent distribution volume | 見かけの分布容積 |

# 用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 試験番号 | 開発コード（LNP023）等を省略して記載した（例：CLNP023X1102 試験は X1102 試験と記載した）。 |
| 薬剤名 | イプタコパン塩酸塩水和物及び LNP023 を使用した。 |
| 原薬名 | イプタコパン塩酸塩[redacted]（結晶形[redacted]）及びイプタコパン塩酸塩水和物（結晶形[redacted]）を使用した。 |
| 用量 | イプタコパンとしての含量であり，LNP023 用量と表記した（例：LNP023 200 mg）。 |

# 1 製品開発の根拠

LNP023 は新規作用機序をもつ経口投与可能な補体阻害薬であり，発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対する治療薬として開発された。本書では，PNH の適応取得を目的とした LNP023 の臨床開発で得られたデータを中心に概括する。

## 1.1 目標適応症及び開発の根拠

### 1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

PNH は，*phosphatidylinositol glycan class A*（*PIGA*）遺伝子を含むグリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）アンカー合成にかかわる遺伝子に体細胞変異が生じ，これ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ある（Hill et al. 2017，PNH 診療の参照ガイド 2023）。

PNH 患者の赤血球（PNH 型赤血球）は GPI アンカー蛋白を欠損しており，そのうちの CD55 及び CD59 が補体阻害蛋白であることから，PNH 型赤血球は補体による攻撃を受けやすくなる。すなわち，補体活性化経路の主に第二経路が活性化し，膜侵襲複合体（MAC）が形成されて血管内溶血が生じ，貧血，疲労，ヘモグロビン尿等の溶血に伴う徴候又は症状がみられる（Brodsky 2014，PNH 診療の参照ガイド 2023）。さらに，血管内溶血により赤血球から循環血中に遊離ヘモグロビン（Hb）やアルギナーゼが放出され，それぞれ一酸化窒素の捕縛及び生合成阻害をすることにより一酸化窒素濃度が低下する。一酸化窒素は平滑筋の弛緩，血小板活性化，及び凝集の抑制に携わっているため，血管収縮及び組織虚血による慢性腎臓病，肺高血圧症，腹痛，嚥下障害，勃起不全等がみられ，血栓形成促進状態が生じる（Hill et al. 2017，PNH 診療の参照ガイド 2023）。PNH 患者における貧血は単一の要因によるものではなく，溶血と骨髄不全の組合せによることが多い。PNH は古典的 PNH，骨髄不全型 PNH，及び混合型 PNH に分類されるが，古典的 PNH は溶血性貧血を主症状とし明らかな骨髄不全を伴わない。

PNH は患者によって症状や重症度がさまざまであり，軽症の場合もあれば無治療では致死的になる場合もある。致死的になり得る合併症及び死亡の主な原因は血栓症である。血栓症等の PNH の症状は血管内溶血と関連しており，血管内溶血の指標である LDH 値が 1.5 × 基準値上限（ULN）以上は早期死亡及び血栓症のリスクを増大させる予後不良因子であることが示されている（Lee et al. 2013，Jang et al. 2016）。そのため，LDH 値を 1.5 × ULN よりも低下させることは，PNH の治療目標の一つとなっている（PNH 診療の参照ガイド 2023）。

PNH の診断は，国内外ともに，溶血を示唆する検査所見から PNH を疑い，フローサイトメトリーを用いた PNH 型赤血球の検出と定量により確定される（Hill et al. 2017，PNH 診療の参照ガイド 2023）。

PNH はまれな疾患であり，世界の 100 万人あたりの有病率は 10～20 人，国内の 1998 年の推計受療患者数は 430 人であった（Cançado et al. 2021，大野 2000）。また，国内で PNH は指定難病であり（平成 27 年 1 月 1 日付け厚生労働省告示番号 62），2021 年の特定医療費受給者証所持者

数は 959 人であった（溶血所見に基づく重症度分類で中等症以上が助成対象）（難病情報センター 2021）。男女比は，欧米，日本，東アジア諸国ともにほぼ 1：1 である。診断時の年齢中央値は世界で 36.5 歳，日本で 45 歳であり，小児患者は極めてまれである（Nishimura et al. 2004，Schrezenmeier et al. 2020，Hill et al. 2017，PNH 診療の参照ガイド 2023）。

### 1.1.2 目標適応症に対し開発したことを支持する科学的背景

現在，国際的な PNH 治療ガイドラインはないが，診断及び治療に関する推奨事項は国内外の専門家グループが提案しており，抗 C5 抗体薬（エクリズマブ及びラブリズマブ）が国内外ともに標準治療である（Parker et al. 2005，Devos et al. 2018，Sahin et al. 2016，Cançado et al. 2021，PNH 診療の参照ガイド 2023）。抗 C5 抗体薬は，すべての補体活性化経路（古典経路，レクチン経路，第二経路）の終末部分である C5 開裂を阻害することで赤血球上の MAC 形成を阻害し，血管内溶血を抑制する。約 9 割の患者で，LDH 値の臨床的に意義のある低下（< 1.5 × ULN）がみられ，PNH の症状は改善した（Kelly et al. 2011，Lee et al. 2019，Kulasekararaj et al. 2022，PNH 診療の参照ガイド 2023）。この血管内溶血の抑制効果により，抗 C5 抗体薬の導入後，PNH 患者の予後は大幅に改善した。一方で，貧血に関しては，抗 C5 抗体薬投与では必ずしも十分な改善が得られず，多くの患者で輸血が必要になることが報告されている。そのため，PNH 診療における新たな治療に対する期待は変化し，アンメットニーズとして貧血改善及び輸血回避があり，さらには Hb 値の正常化が最終的な治療目標となっている（Risitano et al. 2019，Debureaux et al. 2021）。

抗 C5 抗体薬は根治療法ではないため溶血の抑制に伴い PNH 型赤血球が蓄積し，また，補体活性化経路の終末部分を阻害することから，それより上流にある C3 が PNH 型赤血球の膜上に蓄積（オプソニン化）する。オプソニン化した PNH 型赤血球が網内系で破壊されることにより血管外溶血が惹起されるため，抗 C5 抗体薬により血管内溶血がコントロールされても多くの患者で貧血が残存する。エクリズマブ投与患者の約 3 分の 2 では貧血が残存し，その多くは輸血依存であり（Risitano et al. 2019，Debureaux et al. 2021），過半数の患者でクームス試験で C3 が陽性である（Brodsky 2014）。また，割合は少ないが，エクリズマブや他の抗 C5 抗体薬に対する効果不十分による血管内溶血の残存や骨髄不全等による貧血の残存があり（Risitano et al. 2019），日本人患者では約 3%にみられる C5 のエクリズマブ結合部位（ラブリズマブ結合部位でもある）の遺伝子多型がエクリズマブに対する不応の一因となっている（Nishimura et al. 2014）。したがって，抗 C5 抗体薬による治療では，C3 介在性の血管外溶血の出現等により慢性的な貧血，赤血球輸血依存，及び疲労等の症状が依然として残存し，長期的には生活の質（QoL）に大きな影響を及ぼす可能性がある。

最近，補体活性化経路の上流の C3 を阻害する近位補体阻害薬のペグセタコプランが承認された。ペグセタコプランは抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験で，16 週投与後の Hb 値の変化量（主要評価項目）ではエクリズマブに対する優越性が示され，米国では PNH に対して，日本及び欧州では抗 C5 抗体薬で効果不十分な PNH に対して

適応がある。同臨床試験で輸血回避（副次評価項目）はエクリズマブに対する非劣性が示されたが，ペグセタコプランが投与された被験者のうち 15%は依然として輸血依存であった（Hillmen et al. 2021）。現時点では，標準治療は依然として抗 C5 抗体薬である。

PNH の他の治療選択肢としては，唯一の根治療法である同種造血幹細胞移植があるが，移植前処置に伴う治療関連毒性及び移植片対宿主病等に起因する合併症のリスクが高いため，移植適応となる患者は極めて限られる（Risitano et al. 2019，PNH 診療の参照ガイド 2023）。

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。エクリズマブ及びラブリズマブはそれぞれ 2 週ごと及び 8 週ごとの静脈投与である。ペグセタコプランは皮下投与のため一定条件下（十分な教育訓練等）で自己投与が可能ではあるが，週 2 回，1 回 1080 mg（20 mL）の量の皮下投与を要する。そのため，患者への負担及び注射部位反応発現の可能性があり，さらに自己投与ができなければ投与のための頻回通院を要する。

以上により，PNH 患者に対する新たな治療選択肢として，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し，その結果として貧血を改善して，輸血の必要性や疲労を軽減する治療法が望まれる。また，生涯にわたることが多い PNH 治療では，侵襲性が低く，利便性が高いことも望まれる。

### 1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

LNP023 は，ノバルティス社で創製された，新規作用機序をもつ経口投与可能な低分子の補体阻害薬であり，強力かつ選択的に補体 B 因子を阻害する（Schubart et al. 2019）。LNP023 は B 因子の活性部位に結合することでその活性を阻害し，C3 転換酵素の C3 から C3b への分解を阻害して第二経路活性化を阻害する。これにより，C3 の増幅回路の活性化，C3 フラグメントによる細胞のオプソニン化，並びに C5 転換酵素及び MAC の形成が阻害される。LNP023 は PNH 型赤血球に対して MAC 形成阻害及びオプソニン化阻害により血管内溶血及び血管外溶血の両方を抑制し，PNH の主要な症状を改善することが期待できる。LNP023 は，古典経路及びレクチン経路には直接的に作用しない。

## 1.2 臨床開発計画

### 1.2.1 PNH に対する臨床開発計画の概略

#### 外国での臨床開発計画

PNH に対する効果を探索するために，外国第 II 相試験である X2201 試験及び X2204 試験を実施した。X2201 試験は抗 C5 抗体薬投与下で活動性溶血を有する PNH 患者を対象に，LNP023 を追加投与したときの最長 3.5 年の有効性及び安全性を検討した。X2204 試験は補体阻害薬未治療で活動性溶血を有する PNH 患者を対象に，LNP023 を約 2 年間投与したときの有効性及び安全性を検討した。LNP023 の用法・用量は，ヒト初回投与試験である X2101 試験の結果に基づき 1 回 25～

200 mg を 1 日 2 回（b.i.d.）投与した。第 II 相の 2 試験の中間解析の結果，抗 C5 抗体薬による治療歴の有無によらず，LNP023 200 mg b.i.d.による血管内溶血及び血管外溶血の抑制が示され，安全性及び忍容性が確認された（4.2 項）。

これらの結果を踏まえ，国際共同第 III 相試験である C12302 試験及び C12301 試験を計画した。C12302 試験は抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者を対象に LNP023 へ切り替えたときの有効性及び安全性を評価する実薬対照の検証試験であり，世界各国の規制当局への相談に基づき設計した。C12301 試験は補体阻害薬未治療の PNH 患者を対象とし，抗 C5 抗体薬を利用できない国を中心に実施するため単群試験とした。

LNP023 開発と並行して，ノバルティス社は PNH 治療薬として抗 C5 抗体薬の LFG316（tesidolumab）を開発していたが，開発計画の見直しにより中止することとなった。これに伴い，進行中であった LFG316 の国際共同第 II 相試験（LFG316X2201 試験）では，LFG316 投与中の被験者に治療機会を提供するために，希望者に対して LFG316 から切り替えて LNP023 を投与した。

今般，C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期終了時解析の結果，C12302 試験で LNP023 200 mg b.i.d.単独投与の有効性及び良好な安全性プロファイルが確認され，これと一貫性のある結果が C12301 試験で示された。これらのことから，PNH に対する初の経口補体阻害薬である LNP023 はアンメットニーズに対応する新たな治療選択肢になると考え，欧米では 2023 年 4 月に承認申請し，現在審査中である。なお，LNP023 は欧米で 2020 年に PNH に対する希少疾病用医薬品として指定されている。米国では 2020 年に Breakthrough Therapy にも指定されている。

**国内での臨床開発計画**

国内では，PNH の特性，診断，及び治療に国内外で大きな違いはないこと（1.1.1 項，1.1.2 項），LNP023 の安全性，薬物動態（PK），及び薬力学（PD）に民族差がないことが日本人健康成人（X1102 試験）と外国人健康成人（X2101 試験）で確認されたことから，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談[redacted]を実施し（受付番号[redacted] 号），C12302 試験に参加した。C12301 試験も国際共同試験として計画し，日本からも参加したものの治験薬投与には至らなかった。

C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期終了時解析の結果，C12302 試験の全被験者と日本人被験者で LNP023 の有効性，安全性，及び PK に大きな違いがなく，C12302 試験と C12301 試験で安全性の結果は同様であった。また，抗 C5 抗体薬既治療の集団と未治療の集団で曝露反応関係に大きな違いはなかった。これらのことから，PNH 患者全体での良好なベネフィット・リスクバランスを日本人患者に適用できると考え，国内でも未治療患者を適応に含めて承認申請をすることとした。臨床データパッケージを「5.2 全臨床試験一覧表」に示す。日本を含む国際共同試験として計画した第 III 相の C12302 試験及び C12301 試験を評価資料とし，その試験成績に基づき有効性と安全性を評価した。その他，第 III 相試験の用法・用量設定で参考とした第 II 相の X2201 試験及び X2204 試験を参考資料に，LFG316X2201 試験の LNP023 投与期を安全性の参考資料にし

た。また，リアルワールドデータを二次利用して C12301 試験の有効性の外部対照とする N12002R 試験を有効性の参考資料とした。

本申請時点で X2201 試験，X2204 試験，及び LFG316X2201 試験は完了している。C12302 試験及び C12301 試験は主要評価期が完了し，長期の安全性及び有効性データを得るための継続投与期が進行中である。また，これら 5 試験の継続試験として C12001B 試験が進行中である。審査中に，C12302 試験及び C12301 試験の最終解析結果を提出する予定である。

### 1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

C12302 試験及び C12301 試験のデザインを 4.1 項に，非盲検デザイン，単群デザイン（C12301 試験のみ），及び対象集団の妥当性を以下に示す。用法・用量の設定根拠は 4.2 項に，主要評価項目の設定根拠は 4.1.2.1 項に，その他の評価項目，対照薬（C12302 試験），及び被験者数の設定根拠はそれぞれ 2.7.3-1.2.1 項，2.7.3-1.1.1 項，及び 2.7.3-1.2.3 項に示す。

C12302 試験では LNP023 と抗 C5 抗体薬で投与経路が異なることから非盲検デザインを選択した。C12301 試験は，中国等の抗 C5 抗体薬による治療を利用できない国でも，PNH 治療薬として LNP023 の承認申請を支持するデータを取得することを目的として計画したため，抗 C5 抗体薬を対照とする試験デザインを採用できず，単群試験とした。いずれの試験も，非盲検又は単群試験であることによるバイアスを最小限に抑えるよう，主要評価項目及び多くの副次評価項目に客観的指標（Hb 値，LDH 値，網状赤血球数）を用いた。また，輸血の判断に対するバイアスを減らすため，治験実施計画書で輸血基準を規定した。

C12302 試験の対象集団は抗 C5 抗体薬投与下で貧血（Hb < 10 g/dL，骨髄不全を除く）を有する PNH 患者であり，有効性の改善を必要とする既治療患者を反映している。C12301 試験の対象集団は補体阻害薬未治療で溶血（LDH > 1.5 × ULN）及び貧血（Hb < 10 g/dL，骨髄不全を除く）を有する PNH 患者であり，血管内溶血がみられる未治療患者を反映している。

補体系は，髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌といった莢膜を有する病原菌の生体内からの排除に重要である。髄膜炎菌は，抗体又は補体に認識され補体系が活性化してその膜上で MAC を形成することで殺菌される（Ispasanie et al. 2021）。肺炎球菌は抗体依存性細胞貪食により殺菌され，補体系の活性化により誘導される C3b オプソニン化によりこの殺菌作用が増強される（Muri et al. 2021）。補体 B 因子欠損患者では，髄膜炎菌及び肺炎球菌による反復する感染が報告されている（Slade et al. 2013，Gauthir et al. 2021）。このため，補体活性化経路を阻害した際にはこれらの病原菌への感染リスクがあり（Winthreop et al. 2018），LNP023 も他の補体阻害薬と同様に莢膜形成細菌による感染症のリスクが懸念される。本リスク軽減のために，いずれの試験でも治験薬初回投与の 2 週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種することとした。肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチンも，実施国又は地域で使用可能であれば接種することとした。各ワクチン接種から 2 週間以内又はワクチン接種前に LNP023 の投与を開始する必要がある場合は，抗生物質の予防投与を開始することとした。

### 1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が試験実施計画書，標準業務手順書，及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

## 2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学の評価のために，健康被験者を対象とした 1 試験（X2101 試験）を実施した。試験の詳細については，「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示す。

初期臨床試験では，イプタコパン塩酸塩[redacted]（結晶形[redacted]）をイプタコパンとして 5，25 及び 100 mg 含有する硬ゼラチンカプセル剤（clinical service form，CSF）を使用した。後期臨床試験では，イプタコパン塩酸塩水和物（結晶形[redacted]）をイプタコパンとして 10 及び 200 mg 含有する硬ゼラチンカプセル剤（final market image，FMI）を使用した。

### 2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

CSF 製剤，FMI 製剤，及び市販予定製剤の違いは，[redacted]の[redacted]及び[redacted]の変更であり，溶出試験結果が[redacted]であることから，[redacted]には[redacted]と判断した。このため，製剤開発中に[redacted]試験は実施しなかった。なお，市販予定製剤と FMI 製剤の違いは[redacted]の[redacted]のみであり，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い，両剤の生物学的同等性の評価は[redacted]であると判断した（2.7.1-3.1.1 項）。

### 2.2 食事の影響

外国人健康被験者に LNP023 100 mg を高脂肪食摂食後に単回経口投与したときの曝露量は空腹時投与に比べほとんど変動せず（AUCinf，AUClast，及び Cmax は，それぞれ 11%，10%，及び 3%減少），生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった（2.7.1-3.2 項）。

# 3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理の評価のために，*in vitro* 試験及び臨床薬理試験を実施した。臨床薬理試験の一覧を Table 3-1 に示す。各試験の要約及び詳細は，それぞれ「2.7.2 臨床薬理試験」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

**Table 3-1 臨床薬理試験一覧**

| 試験番号 | 国内／外国 | 試験の目的 | 試験デザイン | 治験薬／投与量／投与経路 | 対象 |
|---|---|---|---|---|---|
| X1102 | 国内 | 安全性<br>PK<br>PD | 第 I 相<br>単施設<br>ランダム化<br>被験者盲検<br>プラセボ対照<br>用量漸増 | LNP023 25 mg，100 mg，400 mg，プラセボ経口 | 日本人健康被験者 |
| X2101 | 外国 | 安全性<br>最大耐量<br>PK<br>食事の影響<br>PD | 第 I 相<br>単施設<br>ランダム化<br>単回／反復投与：被験者盲検，プラセボ対照，用量漸増<br>食事の影響：非盲検，2 群 2 期クロスオーバー | 単回投与：LNP023 5 mg，10 mg，25 mg，50 mg，100 mg，200 mg，400 mg，プラセボ経口<br>反復投与：LNP023 25 mg，50 mg，100 mg，200 mg，プラセボ/b.i.d.経口<br>食事の影響：LNP023 100 mg 経口 | 健康被験者 |
| A2101 | 外国 | 吸収，分布，代謝，排泄<br>安全性 | 第 I 相<br>単施設<br>非盲検 | [$^{14}$C]LNP023 100 mg 経口 | 健康被験者 |
| A2105 | 外国 | 肝機能障害者での PK<br>安全性 | 第 I 相<br>非盲検<br>並行群間比較 | LNP023 200 mg 経口 | 肝機能障害者<br>健康被験者 |
| A2104 | 外国 | 薬物間相互作用<br>安全性 | 第 I 相<br>非盲検<br>2 期 1 投与順 | コホート 1：<br>LNP023 100 mg 経口，<br>LNP023 100 mg 経口 + クロピドグレル<br>コホート 2：<br>LNP023 100 mg 経口，<br>LNP023 100 mg 経口 + シクロスポリン<br>コホート 3：<br>ジゴキシン + ロスバスタチン，<br>LNP023 200 mg b.i.d.経口 + ジゴキシン + ロスバスタチン | 健康被験者 |
| A2107 | 外国 | QT リスク延長の評価<br>安全性<br>PK | 第 I 相<br>ランダム化<br>被験者盲検<br>プラセボ対照<br>用量漸増 | LNP023 400 mg，800 mg，1200 mg，プラセボ経口 | 健康被験者 |

# 3.1 薬物動態

## 3.1.1 薬物動態試験の概略

日本人健康被験者を対象に LNP023 を単回経口投与したときの PK，用量比例性，及び PD を検討した（X1102 試験）。外国人健康被験者を対象に LNP023 を単回及び反復経口投与したときの PK，用量比例性，及び PD 並びに PK に及ぼす食事の影響を検討した（X2101 試験）。肝機能障害者を対象に LNP023 の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討した（A2105 試験）。外国人健康被験者を対象に QT/QTc 間隔に対する LNP023 の影響を検討した（A2107 試験）。外国人健康被験者を対象に[$^{14}$C]LNP023 を単回経口投与したときのマスバランス（A2101 試験）及び薬物間相互作用（A2104 試験）を検討した。さらに，PNH 患者における PK を検討した（X2201 試験，X2204 試験，C12302 試験，及び C12301 試験）。

母集団薬物動態（PopPK）解析により，体重，性別，年齢，民族，腎機能（推算糸球体濾過量，eGFR），疾患／適応症，PNH 患者タイプ［抗 C5 抗体薬投与中の患者，補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の患者，及び非 PNH 患者］の共変量が，LNP023 の曝露量に及ぼす影響について検討した。解析には，PNH 患者を対象とした X2201 試験，X2204 試験，C12302 試験，及び C12301 試験，並びに C3 腎症（C3G）患者を対象とした X2202 試験及び IgA 腎症（IgAN）患者を対象とした X2203 試験で得られたデータを併合して用いた（2.7.2-3.1.7 項）。

## 3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

### 3.1.2.1 吸収

外国人健康被験者に[$^{14}$C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの総放射能の尿中累積排泄率及び便中累積排泄率から，LNP023 のヒトでの吸収率は投与量の 70.6%以上と推定された（2.7.2-3.1.1.1 項）。

外国人健康被験者に LNP023 200 mg 1 日 2 回（b.i.d.）で 14 日間反復経口投与したとき，投与後約 2 時間（中央値）に Cmax に到達した。Ctrough の推移から投与約 5 日目で定常状態に達し，投与 14 日目の累積率は約 1.4，T1/2 は 25 時間であった。定常状態での Cmax 及び Ctrough は，それぞれ 4120 ng/mL 及び 1350 ng/mL であった（2.7.2-3.1.6 項）。日本人及び外国人健康被験者に LNP023 を単回及び反復経口投与したときの AUC 及び Cmax は，用量の増加に伴って増加又は上昇したが，いずれも用量比を下回った（2.7.2-3.1.5 項）。

PNH 患者においても同様の PK プロファイルを示した（2.7.2-3.3.1 項）。

### 3.1.2.2 分布

*In vitro* 試験において，LNP023 の血液／血漿濃度比及び血漿中非結合画分はいずれも濃度依存性を示した。これらの濃度依存性は，LNP023 の標的分子である血漿中の B 因子との飽和結合に関連する可能性が考えられた（2.7.2-3.1.2 項）。

外国人健康被験者に LNP023 200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したときの定常状態における Vz/F（平均値）は 288 L であった（2.7.2-3.1.2 項）。

#### 3.1.2.3 代謝

*In vitro* 試験において，LNP023 の代謝物の 50%以上が酸化的代謝物であることが示された（2.7.2-3.1.3 項）。LNP023 の酸化的代謝に関与する主要なチトクローム P450（CYP）分子種は CYP2C8 であった。また，直接的なグルクロン酸抱合代謝に関与する主要なウリジンジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）分子種は UGT1A1 であった（2.7.2-3.1.3 項）。

外国人健康被験者に[$^{14}$C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの血漿中の主な成分は未変化体である LNP023，M8（アシルグルクロン酸抱合），及び M9（O-脱エチル化及びアシルグルクロン酸抱合）であり，それぞれ血漿中総放射能の AUC0-48h の 83.0%，8.05%，及び 5.17%を占めた（2.7.2-3.1.3 項）。

#### 3.1.2.4 排泄

外国人健康被験者に[$^{14}$C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの投与後 216 時間での尿中及び便中への総放射能の累積排泄率（平均値）は，それぞれ投与量の 24.8%及び 71.5%であり，計 96.4%が排泄された（2.7.2-3.1.4 項）。また，LNP023 として，尿中及び便中にそれぞれ投与量の 17.9%及び 16.8%が排泄された（2.7.2-2.2.3.3 項）。

### 3.1.3 特別な患者集団での薬物動態

#### 3.1.3.1 肝機能障害の影響

LNP023 の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討するため，外国人正常肝機能被験者及び肝機能障害患者を対象に PK 試験を実施した。LNP023 200 mg を単回経口投与したときの Cmax，AUClast，AUCinf，及び AUC0-168h の幾何平均比の 90% CI は，重度の肝機能障害患者と正常肝機能被験者間の Cmax（0.765～1.10）を除き，正常肝機能被験者及び肝機能障害患者（軽度及び中等度）で差は認められず，生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。重度肝機能障害患者では肝機能が正常な被験者に比べ LNP023 の曝露増加が予想されるものの，健康被験者に LNP023 を 1200 mg まで単回経口投与したときの忍容性は良好であった（2.7.2-3.3.8 項）。

#### 3.1.3.2 PopPK 解析

体重は CL/F に影響したが，モデルによるシミュレーションの結果，体重は LNP023 の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2-3.3.3 項）。

民族的要因について，日本人患者の曝露量は中国人，他のアジア人，及びアジア人以外の患者の曝露量と同程度であり，用量調節は不要であると考えられる（2.7.2-3.3.4 項）。

ベースライン eGFR は CL/F に影響したものの，モデルによるシミュレーションの結果，eGFR が 34.3～132.0 mL/min/1.73m$^2$の範囲では，腎機能は LNP023 の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさ

なかったため，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者ではイプタコパンの用量調節は不要であると考えられる。重度の腎機能障害の患者及び透析患者については評価を行っていない（2.7.2-3.3.7 項）。

他の共変量（年齢，性別，疾患／適応症，及び PNH 患者タイプ）は LNP023 の PK パラメータに対して臨床的に意味のある影響を示さなかった（2.7.2-3.1.7 項）。

## 3.2 薬力学

### 3.2.1 薬力学試験の概略

日本人健康被験者を対象とした試験（X1102 試験）及び外国人健康被験者を対象とした試験（X2101 試験）並びに PNH 患者を対象とした試験（X2201 試験及び X2204 試験）で，LNP023 の PD を探索的に検討した。

母集団薬物動態薬力学（PopPKPD）解析により，LNP023 濃度と血清中補体第二経路（AP）活性（Wieslab assay），血漿中 Bb 濃度，及び血漿中 sC5b-9 濃度の変化との関係を検討し，LNP023 の申請用量である 200 mg b.i.d.投与の設定根拠を補完した。解析には，X2101 試験，X2201 試験，X2204 試験，C3G 患者を対象とした X2202 試験，及び IgAN 患者を対象とした X2203 試験で得られたデータを併合して用いた（2.7.2-3.2.2 項）。

### 3.2.2 薬力学データ

日本人健康被験者に LNP023 25～400 mg を単回経口投与したとき，すべての用量で投与後 2 時間での血清中 AP 活性（Wieslab assay）の変化率は−80%以上であった。400 mg における変化率は，投与後 24 時間で−80%以上，投与後 48 時間で−41%であった。いずれの用量においても血清中 AP 活性は血漿中 LNP023 濃度の上昇に伴い阻害された（2.7.2-2.2.1.2 項）。

外国人健康被験者に LNP023 を 25～200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したとき，すべての用量で初回投与後 2 時間での血清中 AP 活性の変化率は−87%以上であり，AP 活性はほぼ完全に阻害された（2.7.2-2.2.2.2 項）。

抗 C5 抗体薬投与中の PNH 患者において，LNP023 は C3 フラグメントが蓄積した PNH 型赤血球を速やかかつ持続的に減少させ，血管外溶血を減少させた。また，補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者においても，LNP023 は PNH 型赤血球への C3 フラグメントの蓄積を阻害した（2.7.2-3.2.1.6 項）。

### 3.2.3 PopPKPD 解析

PNH 患者における血清中 AP 活性（Wieslab assay），血漿中 Bb，及び血漿中 sC5b-9 は，いずれも LNP023 投与によりベースラインに比べ低下した。血清中 AP 活性，血漿中 Bb，及び血漿中 sC5b-9 を 90%阻害する有効血漿中 LNP023 濃度（EC90）は，それぞれ 1280.85，521.17，及び 682.41 ng/mL であった。LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの Ctrough は 1190～

2058 ng/mL であり，これらのバイオマーカーの EC90 以上の血漿中 LNP023 濃度を 12 時間の投与間隔にわたって維持することが可能と考えられた（2.7.2-3.2.2.2 項）。また，血清中 AP 活性，血漿中 Bb，及び血漿中 sC5b-9 の曝露反応関係に対して民族の影響は認められなかった（2.7.2-3.3.4 項）。

### 3.2.4 薬物間相互作用

*In vitro* 試験により，LNP023 の酸化的代謝には主に CYP2C8 が関与していることが示された。LNP023 は肝取込みトランスポーターである有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 の基質であり，また，OATP1B1 及び OATP1B3，並びに腸内 P-糖蛋白質（P-gp）を阻害する可能性が示された（2.7.2-2.1 項）。

LNP023 の PK に及ぼす CYP2C8 阻害薬（クロピドグレル）及び OATP 阻害薬（シクロスポリン）の影響，並びに P-gp 基質（ジゴキシン）及び OATP 基質（ロスバスタチン）の PK に及ぼす LNP023 の影響を検討するため，外国人健康被験者を対象に薬物間相互作用試験を実施した。LNP023 100 mg を単回経口投与したときの AUClast 及び AUCinf は，クロピドグレルとの併用及びシクロスポリンとの併用により，それぞれ 33%及び 36%，並びに 46%及び 50%増加した。しかしながら，健康被験者に LNP023 を 1200 mg まで単回経口投与したときの忍容性は良好であったことから，これらの曝露量の増加は臨床的に問題にならないと考えられる。一方，ジゴキシン及びロスバスタチンの AUClast 及び AUCinf は，いずれも LNP023 との併用により変化せず薬物間相互作用は認められなかった（2.7.2-3.4.2 項）。

### 3.2.5 特別な試験

#### 3.2.5.1 QT/QTc 間隔への影響

外国人健康被験者を対象に，申請用量の 6 倍（1200 mg）までの LNP023 を単回経口投与したときの曝露量と QTcF の曝露反応関係を，X2101 試験と併合して検討した。LNP023 400，800，及び 1200 mg 群のプラセボで調整した ΔQTcF の両側 90% CI の上限値は，いずれの評価時点でも 10 msec 未満であり，QTc 延長は認められず，心再分極への影響は認められなかった。また，QTcF，PR，QRS，及び心拍数のカテゴリカル解析，及び心電図波形の分析から，LNP023 投与に関連した変化は認められなかった（2.7.2-4.1 項）。

# 4 有効性の概括評価

## 4.1 有効性評価の計画

PNH 患者に対する LNP023 の有効性は，抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者を対象に LNP023 の抗 C5 抗体薬に対する優越性を検証した第 III 相試験（日本参加の国際共同試験 C12302 試験），及び補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者を対象とした第 III 相試験（国際共同試験 C12301 試験）の結果に基づき評価した。本申請資料では，これらの 2 試験を有効性の評価資料とし，両試験の主要評価時点である Week 24 までの試験成績を提示した。また，申請後に得られた最新のデータとして，試験終了時点である Week 48 までの試験成績を 4.6 項に提示した。

その他，抗 C5 抗体薬を投与中の PNH 患者に LNP023 を追加投与した第 II 相 proof-of-concept（PoC）試験（外国試験 X2201 試験），及び補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の患者を対象とした第 II 相 PoC 試験（外国試験 X2204 試験）を有効性の参考資料とし，本書には長期投与時の有効性を要約し，試験デザインを含むその他の情報は「2.7.3 臨床的有効性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

### 4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

C12302 試験及び C12301 試験の試験デザインの概略を以下に，その詳細及び設定根拠を「2.7.3 臨床的有効性」に示す。

#### 4.1.1.1 国際共同第 III 相試験（C12302）

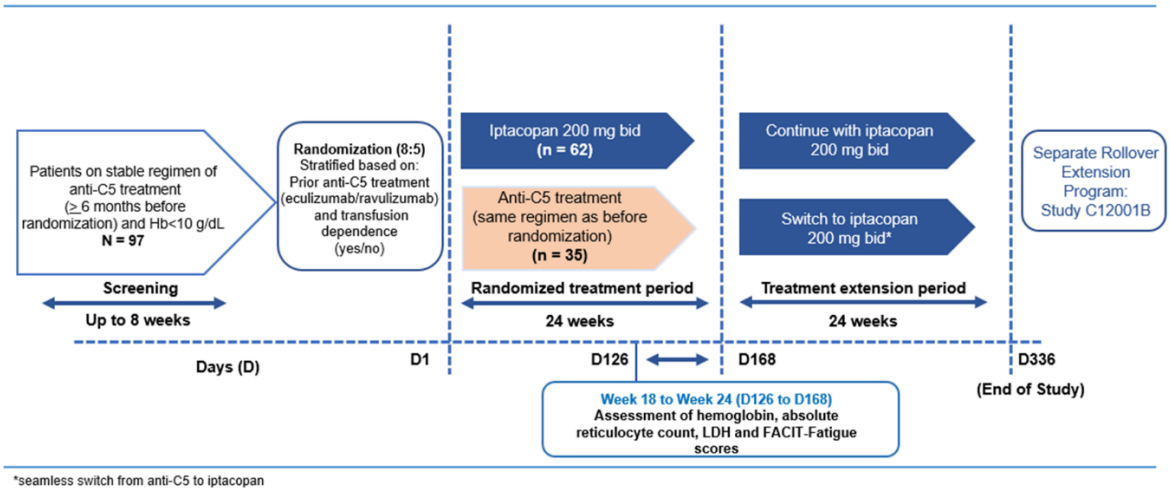
C12302 試験は，抗 C5 抗体薬（エクリズマブ又はラブリズマブ）投与下で貧血（Hb < 10 g/dL）を有する PNH 患者を対象に，LNP023 へ切り替えたときの有効性及び安全性を評価することを目的とした，多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間比較試験である（Figure 4-1）。主要目的は，奏効が得られた被験者の割合を指標に LNP023 の抗 C5 抗体薬に対する優越性を検証することとし，以下の 2 つの主要評価項目を設定した：「無輸血で Day 126～168 に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加」と定義する奏効の有無，及び「無輸血で Day 126～168 に Hb 値 12 g/dL 以上」と定義する奏効の有無。

スクリーニング期（最長 8 週間）に，選択基準（2.7.3-Table 3-1）に従いワクチン接種を完了することとした。適格性が確認された被験者を LNP023 群又は抗 C5 抗体薬群に 8：5 の比でランダム化した。ランダム化では前治療の抗 C5 抗体薬の種類及びランダム化前 6 ヵ月間の輸血の有無を層別因子とした。主要評価期（24 週間）に，LNP023 群は，LNP023 200 mg b.i.d.（400 mg/日）を単独で経口投与した。LNP023 の投与開始日（Day 1）は，前治療がエクリズマブ（2 週間隔投与）の被験者はその最終投与の 7～8 日後，前治療がラブリズマブ（8 週間隔投与）の被験者はその最終投与の 41～43 日後とした。抗 C5 抗体薬群は，ランダム化後の抗 C5 抗体薬の初回投与日を Day 1 とし，ランダム化前と同じ薬剤を一定の用法・用量で投与を継続した。継続投与期（24 週

間）は，全被験者に LNP023 200 mg b.i.d.を単独で経口投与した。継続投与期の完了後，継続試験（C12001B 試験）への移行を可とした。

全被験者が 24 週間の主要評価期を終了した時点で主要評価期終了時解析を実施する計画とした。

**Figure 4-1　　試験デザイン（C12302 試験）**




Source：C12302 試験-Figure 9-1 を改変
Randomized treatment period：主要評価期，Treatment extension period：継続投与期

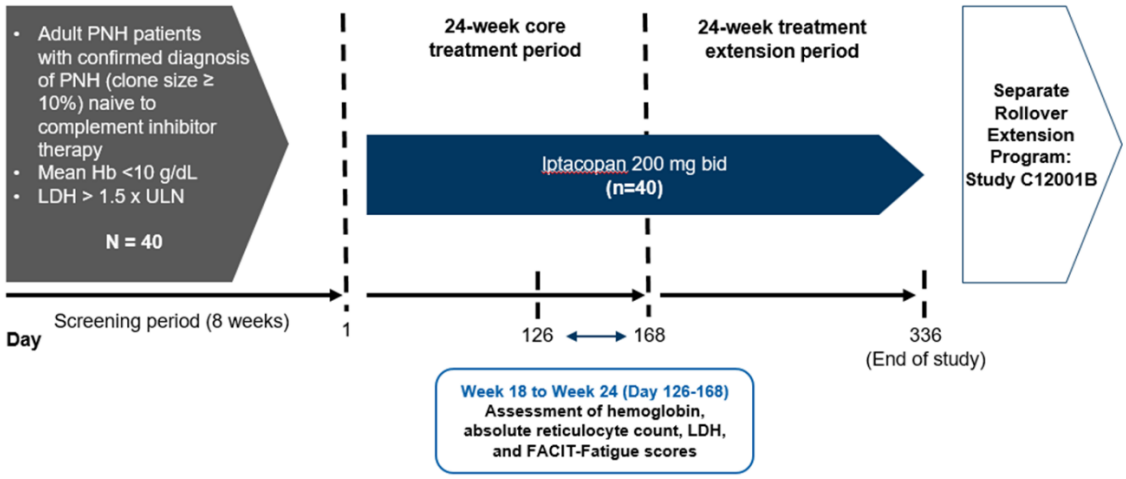
### 4.1.1.2　国際共同第 III 相試験（C12301）

C12301 試験は，補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療で溶血（LDH > 1.5 × ULN）及び貧血（Hb < 10 g/dL）を有する PNH 患者を対象に，LNP023 の有効性及び安全性を評価することを目的とした，多施設共同，非盲検，単群試験である（Figure 4-2）。主要目的は，奏効が得られた被験者の割合を指標に LNP023 の効果を評価することとし，主要評価項目は，「無輸血で Day 126～168 に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加」と定義する奏効の有無とした。

スクリーニング期（最長 8 週間）に，選択基準（2.7.3-Table 3-1）に従いワクチン接種を完了することとした。適格性が確認された被験者は主要評価期に移行し，主要評価期（24 週間）及び継続投与期（24 週間）に，全被験者に LNP023 200 mg b.i.d.を単独で経口投与した（投与開始日：Day 1）。継続投与期の完了後，継続試験（C12001B 試験）への移行を可とした。

全被験者が 24 週間の主要評価期を終了した時点で主要評価期終了時解析を実施する計画とした。

**Figure 4-2　　試験デザイン（C12301 試験）**




Source：C12301 試験-Figure 9-1 を改変
Core treatment period：主要評価期，Treatment extension period：継続投与期

### 4.1.2　　有効性の評価方法

本項では，C12302 試験及び C12301 試験の評価項目，解析対象，解析方法の概要を示し，詳細は 2.7.3-1.2 項に示す。

#### 4.1.2.1　評価項目

C12302 試験及び C12301 試験の有効性の評価項目は同様であった。本書で示す有効性評価項目を Table 4-1 に，主要評価項目である血液学的奏効及び関連する評価項目の設定根拠を以下に，その他の評価項目の設定根拠は 2.7.3-1.2.1 項に示す。

**Table 4-1　　本書で示す有効性評価項目（C12302 試験，C12301 試験）**

| 評価項目 | | 主要／副次／探索<br>(主要評価期終了時) | 長期<br>(試験終了時) |
|---|---|---|---|
| 血液学的奏効及び関連する評価項目 | 奏効が得られた被験者の解析 | | |
| | 無輸血 [a]で Day 126～168 [b]に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加と定義する奏効の有無 | 主要 | — |
| | 無輸血 [a]で Day 126～168 [b]に Hb 値 12 g/dL 以上と定義する奏効の有無 | 主要（C12302）<br>副次（C12301） | — |
| | Hb 値の基準を満たした被験者の割合 | | |
| | 輸血の有無を問わず Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加の有無 | — | 長期 |
| | 輸血の有無を問わず Hb 値 12 g/dL 以上の有無 | — | 長期 |
| | 輸血回避（無輸血の該当の有無） | 副次 [a] | 長期 [c] |
| | Hb 値のベースラインからの変化量 | 副次 [d] | 長期 |
| | 網状赤血球数のベースラインからの変化量 | 副次 [d] | 長期 |
| | LDH 値のベースラインからの変化率／対ベースライン比 | 副次 [d] | 長期（C12302） |
| | LDH 値のベースラインからの変化量 | — | 長期（C12301） |

| 評価項目 | | 主要／副次／探索<br>(主要評価期終了時) | 長期<br>(試験終了時) |
|---|---|---|---|
| 疲労の改善 | FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 | 副次 [d] | 長期 |
| 臨床的ブレイクスルー溶血（BTH） | 臨床的 BTH の発現 [e] | 副次 [f] | 長期 |
| 主要血管イベント（MAVE） | MAVE の発現 [e] | 副次 [f] | 長期 |
| バイオマーカー | PNH 型赤血球表面への C3 フラグメント蓄積 | 探索 | — |
| | PNH クローンサイズ | 探索 | — |

a) Day 14～168 に無輸血。無輸血とは，輸血を受けず，かつ治験実施計画書に規定した輸血基準に該当しない場合と定義した。
b) Day 126～168 に測定する 4 時点のうち 3 時点以上
c) C12302 試験は LNP023 投与開始後 14 日以降（LNP023 群：LNP 投与 Day 14～336，抗 C5 抗体薬-LNP023 群：LNP023 投与 Day 14～168）に無輸血。C12301 試験は Day 14～336 に無輸血。
d) Day 126～168 来院の平均
e) 臨床的 BTH 及び MAVE の定義は 2.7.3-1.2.1 項に示す。
f) Day 1～168

**主要評価項目である血液学的奏効及び関連する評価項目の設定根拠**

血液学的奏効の評価項目として以下の 2 つを設定した。

- 無輸血で Day 126～168 に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加と定義する奏効の有無（C12302 試験及び C12301 試験の主要評価項目）
- 無輸血で Day 126～168 に Hb 値 12 g/dL 以上と定義する奏効の有無（C12302 試験の主要評価項目，C12301 試験の副次評価項目）

いずれの評価項目についても，効果の持続を示すためには，主要評価期の最後の 6 週間（Day 126～168）に測定する 4 時点のうち 3 時点以上で Hb 値の基準を達成する必要があった。

両評価項目の設定は，補体阻害薬による血液学的奏効の達成に必要な主要パラメータである，「Hb 値の改善」及び「輸血非依存」に基づいている（Risitano et al. 2019）。Hb 値の 2 g/dL 以上の増加は，約 2 単位の赤血球輸血により達成される増加に相当し，臨床的に意義があると考えられることから選択した。Hb 値 12 g/dL 以上は正常値に近い値であり，その達成は PNH 患者の最終的な治療目標の一つであることから選択した。両評価項目は，欧州骨髄移植学会（EBMT）の重症再生不良性貧血ワーキング部会（SAAWP）が提唱する補体阻害薬による血液学的奏効の分類（Risitano et al. 2019）に沿った副次評価項目［輸血回避，Hb 値，LDH 値（血管内溶血のマーカー），網状赤血球数］によって支持されている。

**輸血**

有効性評価項目の「無輸血」は，特記しない限り，Day 14～168 に輸血を必要としない場合，すなわち，輸血を受けておらず，かつ治験実施計画書に規定した輸血基準に該当しない場合と定義した。

- 輸血基準：以下のいずれかに該当する場合に赤血球輸血を実施することとした。
  - Hb 値が 9 g/dL 以下（C12301 試験の中国人被験者では 8 g/dL 以下）で，かつ輸血の実施が妥当な臨床徴候又は症状が認められる。
  - 臨床徴候又は症状の有無を問わず，Hb 値が 7 g/dL 以下（C12301 試験の中国人被験者では 6 g/dL 以下）である。

#### 4.1.2.2 解析対象

主要評価期終了時解析の有効性の解析には最大の解析対象集団（FAS）を用いた。定義を以下に示す。

- C12302 試験：ランダム化された全被験者（誤ってランダム化された被験者を除く）。Intent-to-treat の原則に従い，ランダム化時の層を考慮して，ランダム化された群に基づき解析した。
- C12301 試験：適格性が確認されて治験薬を割り当てられた全被験者

試験終了時解析の有効性の解析には，C12302 試験では FAS 又は長期 FAS を，C12301 試験では FAS を用いた。C12302 試験の長期 FAS の定義を以下に示す。

- LNP023 長期最大の解析対象集団（長期 FAS）：LNP023 群にランダム化された全被験者，及び抗 C5 抗体薬群にランダム化され継続投与期に LNP023 投与に切り替えた全被験者。LNP023 初回投与後の全データを解析に含めた。

#### 4.1.2.3 解析方法

本項では，主要評価項目の解析方法の概要を示す。副次評価項目，探索的評価項目，部分集団，及び試験終了時の解析方法，並びに主要評価期終了時解析後のデータ更新については 2.7.3-1.2.3 項に示す。

両試験ともに，主要評価項目及び副次評価項目の主たる解析，並びに試験終了時解析の臨床検査データを用いる解析には，中央検査機関のデータを使用した。

##### 4.1.2.3.1 C12302 試験

主要評価項目について，LNP023 群の抗 C5 抗体薬群に対する優越性を検証した。主要目的に基づき 2 つの主要 estimand を設定した。その構成要素を Table 4-2 に示す。主要変数は 2 つの主要 estimand 間で異なるため，それぞれについて示す。なお，試験結果の解釈に影響を及ぼし得る中間事象として，輸血，治験薬の投与中止，BTH，MAVE，及びレスキュー治療の使用を考慮した。

**Table 4-2 主要 estimand の構成要素（C12302 試験）**

| 主要 estimand | 主要 estimand の構成要素 | Estimand label [a)] |
|---|---|---|
| 血液学的奏効 (Hb ≥ 2 g/dL 増加 + 無輸血) | • 主要変数 1：「無輸血で Day 126～168 に測定する 4 時点のうち 3 時点以上で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加」と定義する奏効の有無<br>• 主要変数 2：「無輸血で Day 126～168 に測定する 4 時点のうち 3 時点以上で Hb 値 12 g/dL 以上」と定義する奏効の有無 | Treatment policy estimand |
| 血液学的奏効 (Hb ≥ 12 g/dL + 無輸血) | 以下の要素は 2 つの主要 estimand で共通である。<br>• 対象集団：一定の用法・用量での抗 C5 抗体薬投与下で貧血（Hb < 10 g/dL）を有する PNH 患者<br>• 関心のある治療：治療中止の有無にかかわらず（治療方針ストラテジー），割り付けられた治療［LNP023 200 mg b.i.d.（被験薬）又は抗 C5 抗体薬（標準治療）］<br>• 中間事象の取扱い：Day 14 以降の輸血又は輸血基準への該当は治療不成功とみなし複合ストラテジーを用いて対応した。治験薬の投与中止（理由を問わない），BTH，及び MAVE は，治療方針ストラテジーを用いて対応した。すなわち，これらの事象の発現の有無にかかわらない治療効果を評価した。<br>• 要約指標：対象集団で，各治療により奏効が得られた被験者の割合。治療間の比較にはオッズ比を用いた。<br>補助的 estimand として，抗 C5 抗体薬に対する LNP023 の効果の大きさを定量化するため，各群の奏効被験者の割合と群間の割合の差及び比を推定した。 | |

Source：2.7.3-Table 1-6
a) Estimand label の説明は 2.7.3-Table 1-5 に示す。

試験全体での有意水準は片側 0.025 とした。以下の仮説を検証した。

$$H_0 : \frac{\pi_{\text{LNP023}}/(1-\pi_{\text{LNP023}})}{\pi_{\text{anti-C5}}/(1-\pi_{\text{anti-C5}})} = 1$$

versus

$$H_A : \frac{\pi_{\text{LNP023}}/(1-\pi_{\text{LNP023}})}{\pi_{\text{anti-C5}}/(1-\pi_{\text{anti-C5}})} > 1$$

（$\pi_{\text{LNP023}}$：LNP023 群の奏効被験者の割合，$\pi_{\text{anti-C5}}$：抗 C5 抗体薬群の奏効被験者の割合）

2 つの主要評価項目の仮説検定には，ランダム化の層別因子による層ごとに条件付けられ，治療に加え共変量として性別，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），ベースラインの Hb 値（9 g/dL 以上か否かの指示変数）をモデルに含めた，条件付きロジスティック回帰モデルを使用し，オッズ比の推定値，95% CI，及び両側 p 値を示した。2 つの主要評価項目の同時検定の多重性を調整するために，各主要評価項目に均等に重みを与えた重み付き並べ替え検定（weighted permutation test）を実施した。

奏効被験者がいずれかの群でほとんど又は全くいないために条件付きロジスティック回帰モデルが使用できない場合は，Firth’s penalized maximum likelihood method を用いたロジスティック回帰モデルを使用することとした（C12302 試験-9.7.4.2 項）。モデルには，治療に加え共変量とし

てランダム化の層，性別，年齢（45歳以上か否かの指示変数），ベースラインの Hb値（9 g/dL以上か否かの指示変数）を含めた。

補助的解析として，共通の切片を持つロジスティック回帰モデルを用いた周辺標準化法により各群の奏効の周辺割合，周辺割合の群間差及び群間比の推定を実施した。ただし，奏効被験者がいずれかの群でほとんど又は全くいない場合はこのロジスティック回帰モデルに対して Firth's penalized maximum likelihood method を適用した。なお，周辺割合は奏効確率の集団平均であり，共変量の調整や欠測値の補完が考慮された奏効割合と解釈できる。

中間事象に関連しない欠測データの取扱い，及び感度分析・補足的解析・補助的解析は 2.7.3-1.2.3.1.1 項に示す。

**検定の多重性の調整**

2 つの主要評価項目及び副次評価項目について，事前に規定したグラフィカル手順に従って，多重性を調整した。2 つの主要評価項目のうち，少なくとも 1 つの主要評価項目の仮説を棄却できた場合に優越性が検証できたとし，副次評価項目の仮説検定に進むことができることとした。各々の仮説検定の有意水準は，グラフィカル手順により明示される α の伝搬規則（propagation rule）に従って決定され，試験全体の有意水準は片側 0.025（$\alpha = 0.025$）に保たれた。2 つの主要評価項目の検定の有意水準はそれぞれ $1/2\alpha$ とし，一方の仮説が棄却された場合に，$1/2\alpha$ の 10%を他方の仮説に分配できた（2.7.3-1.2.3.1.4 項）。

### 4.1.2.3.2 C12301 試験

主要 estimand の構成要素を Table 4-3 に示す。なお，試験結果の解釈に影響を及ぼし得る中間事象として，輸血，治験薬の投与中止，BTH，MAVE，及びレスキュー治療の使用を考慮した。

**Table 4-3 主要 estimand の構成要素（C12301 試験）**

| 主要 estimand | 主要 estimand の構成要素 | Estimand label [a)] |
|---|---|---|
| 血液学的奏効 (Hb ≥ 2 g/dL 増加+無輸血) | • 主要変数：「無輸血で Day 126～168 に測定する 4 時点のうち 3 時点以上で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加」と定義する奏効の有無 [b)]<br>• 対象集団：補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療で，溶血（LDH > 1.5 × ULN）及び貧血（Hb < 10 g/dL）を有する PNH 患者<br>• 関心のある治療：治療中止の有無にかかわらず（治療方針ストラテジー），LNP023 200 mg b.i.d.（被験薬）による治療<br>• 中間事象の取扱い：Day 14 以降の輸血又は輸血基準への該当は治療不成功とみなし複合ストラテジーを用いて対応した。治験薬の投与中止（理由を問わない），BTH，及び MAVE は，治療方針ストラテジーを用いて対応した。<br>• 要約指標：対象集団で標準化された奏効被験者の割合 | Treatment policy estimand |

Source：2.7.3-Table 1-9
a) Estimand label の説明は 2.7.3-Table 1-5 に示す。
b) C12302 試験の主要変数 1 と同一

主要評価項目の解析では，性別，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），ベースラインの Hb 値（8 g/dL 以上か否かの指示変数），及び治験薬投与開始前 6 ヵ月間の輸血歴（有無の指示変数）を共変量としてモデルに含めたロジスティック回帰モデルを使用した。個人ごとのロジスティック回帰モデルより得られる奏効確率の周辺確率から奏効被験者の割合を推定し，bootstrap 法を用いた 95% CI とともに示した。補完されたデータセット又は bootstrap 標本に対するロジスティック回帰が 1 回でも収束しなかった場合，単純割合（奏効被験者数／対象被験者数）から奏効被験者の割合を推定した。理論上，これらの 2 つのアプローチにより同じ結果が得られる。

主要解析で得られた奏効被験者の割合（周辺割合）の両側 95% CI の下限値が事前に規定した閾値（15%）以上であった場合に，対象集団で LNP023 の治療効果が示されたと判定した。閾値 15%の設定根拠，中間事象に関連しない欠測データの取扱い，及び感度分析・補足的解析は 2.7.3-1.2.3.2.1 項に示す。

## 4.2 主要試験の用法・用量設定の根拠

第 III 相試験（C12302 試験，C12301 試験）での LNP023 の用法・用量は，PNH 患者を対象とした外国第 II 相試験（X2201 試験，X2204 試験）の中間解析の結果及び PopPKPD 解析の結果に基づき 200 mg b.i.d.とした（2.7.3-4.1 項）。以下にこれらの結果を要約する。

- エクリズマブ投与下で溶血を有する PNH 患者を対象とした X2201 試験では，LNP023 200 mg b.i.d.のエクリズマブへの追加投与により多くの被験者で血管内溶血及び血管外溶血が抑制された。LNP023 投与開始後に C3 が蓄積した PNH 型赤血球は減少し，血管外溶血が十分に抑制されていることが裏付けられた。
- 補体阻害薬未治療の PNH 患者を対象とした X2204 試験では，LNP023 25～200 mg b.i.d. 投与により全被験者で血管内溶血が抑制された。
- X2201 試験，X2204 試験ともに，PNH 患者での 200 mg b.i.d.投与の忍容性は良好で安全性上の大きな問題はみられなかった。
- PopPKPD 解析では，外国人健康成人を対象とした第 I 相ヒト初回投与試験である X2101 試験で得られたデータを用いて，血漿中 LNP023 濃度と第二経路活性のバイオマーカーの関係についてモデルを構築して解析した。その結果，LNP023 投与被験者の大部分（70%超）で第二経路活性をほぼ完全に阻害（Wieslab assay で阻害率 90%超）するために必要な LNP023 の用法・用量は 200 mg b.i.d.と推測された。補体活性の阻害が不十分な場合に溶血が生じるリスクを考慮すると，補体活性を十分に阻害することが必要であり，本 PKPD モデリング結果からも 200 mg b.i.d.の選択が支持された。

さらに，日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（X1102 試験）で，LNP023（25 mg，100 mg, 400 mg）を単回投与したときの安全性は良好であり，また，日本人と外国人（X2101 試験）の間で安全性，PK，及び PD に大きな違いはみられなかった。このことから，C12302 試験及び C12301 試験は日本人でも外国人と同一の用法・用量を検討することとした。

**添付文書の推奨用法・用量の設定根拠**

PNH患者に対してLNP023は単独で投与し，推奨用法・用量は，抗C5抗体薬による治療歴の有無を問わず200 mg b.i.d.とした。これは，本用法・用量で実施したC12302試験でLNP023の臨床的及び統計学的に意味のある有効性が認められ，これと一貫性のある結果がC12301試験でも示されたこと，忍容性は良好で安全性上大きな問題が認められなかったこと，第II相試験の有効性及び安全性成績，並びにバイオマーカー（C3d+PNH型赤血球）の結果からLNP023による血管外溶血抑制が裏付けられたことを踏まえて設定した。さらに，第二経路活性のバイオマーカーのPopPKPD解析で至適用法・用量が200 mg b.i.d.であったこと，投与忘れの影響の検討結果，PopPK解析やA2105試験の結果からLNP023のPKに影響する背景因子がなかったこと，PNH患者データでのLDH値及びHb値の曝露反応解析で抗C5抗体薬の治療歴の有無を問わず200 mg b.i.d.のときに最大効果が得られると推測されたことからも，本用法・用量が血管内溶血及び血管外溶血の両方を持続的に抑制するために適切であることが支持された（2.7.3-4.2項）。

## 4.3 目標適応症に対する有効性

### 4.3.1 被験者の内訳

**C12302試験**

97名が8：5の比でランダム化され（LNP023群62名，抗C5抗体薬群35名），全員に割り付けられた治験薬が投与された。LNP023群の1名が妊娠により主要評価期に投与を中止したが，97名全員が24週間の主要評価期の評価を完了した。ランダム化及び治験薬を投与された97名全員がFASに含まれた（2.7.3-3.1.2.1項）。

**C12301試験**

40名が組み入れられ，全員に治験薬が投与された。40名全員が治験薬の投与を中止することなく，24週間の主要評価期の評価を完了した。治験薬を投与された40名全員がFASに含まれた（2.7.3-3.1.2.2項）。

### 4.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

**C12302試験**

人口統計学的特性及び疾患特性は群間で概ね均衡しており，結果に影響する又はバイアスが生じる可能性のある群間の明らかな不均衡は認められなかった。

FASの97名の年齢の平均値（範囲，以下同様）は51.0（20～84）歳で，女性が69.1%を占めた。人種は白人が76.3%，アジア人が19.6%であった。体重は71.59（40.0～152.3） kgであった。

PNHの罹病期間は12.48（0.7～42.0）年であった。ランダム化前に使用されていた抗C5抗体薬はエクリズマブが64.9%，ラブリズマブは35.1%であり，投与期間は3.96（0.4～16.6）年であっ

た。57.7%の被験者がランダム化前の 6 ヵ月間に赤血球輸血を受けていた。Hb 値は 8.899（6.20～9.95） g/dL で，約半数（51.5%）が 9 g/dL 未満であった。血清 LDH 値は 270.4（133～562） U/L で，ULN の 1.5 倍超の被験者（すなわち，臨床的に意味のある血管内溶血が残存する被験者）の割合は 7.2%であった。網状赤血球数は 192.27（51.0～562.8）× $10^9$/L，赤血球の総 PNH クローンサイズは約 60%であった。約 23%の被験者が MAVE の既往歴を有していた。ランダム化された被験者は，抗 C5 抗体薬投与下での血管外溶血の顕在化に起因するアンメットニーズを有する PNH 患者を代表する集団であった（2.7.3-3.1.3.1 項）。

**C12301 試験**

FAS の 40 名の年齢の平均値（範囲，以下同様）は 42.1（18～81）歳で，C12302 試験と比べてやや若かった。男性が 57.5%を占めた。人種はアジア人が 67.5%を占め，内訳は中国人 55.0%，韓国人 7.5%，その他 5.0%であった。白人の割合は 30.0%であった。体重は 70.101（46.50～100.0） kg であった。

PNH の罹病期間は 4.699（0.01～23.20）年であった。70.0%の被験者が治験薬投与前の 6 ヵ月間に赤血球輸血を受けていた。Hb 値は 8.155（5.80～10.00） g/dL で，8 g/dL 未満の被験者の割合は 37.5%であった。血清 LDH 値は 1698.8（522～3244） U/L，網状赤血球数は 154.33（59.4～324.8）× $10^9$/L，赤血球の総 PNH クローンサイズは 42.706%であった。5 名（12.5%）の被験者が MAVE の既往歴を有していた。組入れ被験者は，臨床的に意味のある血管内溶血及び貧血を有する補体阻害薬未治療の PNH 患者を代表する集団であった（2.7.3-3.1.3.2 項）。

### 4.3.3 COVID-19 流行の影響

有効性評価に対する COVID-19 流行の影響は軽微であった。被験者の安全性の確保，治験実施計画書の遵守，評価への影響の最小化のために，適切な措置を講じた。欠測データの影響は，C12302 試験では軽微であり，C12301 試験でも中央検査機関による評価ができない場合は実施医療機関データを収集する等の措置により適切に管理された。欠測データの取扱いは解析計画であらかじめ規定した。COVID-19 感染による治験薬の投与中止はなかった（2.7.3-3.1.4 項）。

### 4.3.4 有効性の結果

#### 4.3.4.1 試験別の結果の概要

**C12302 試験**

検定ストラテジー（C12302 試験-Figure 9-2）に基づく仮説検定の結果を Table 4-4 に示し，各評価項目の詳細は次項以降に示す。2 つの主要評価項目及び大部分の副次評価項目で，LNP023 群の抗 C5 抗体薬群に対する優越性が検証された。

**Table 4-4 検定ストラテジーに基づく仮説検定の結果（C12302 試験・主要評価期，FAS）**

| 評価項目（Estimand label）[a] | LNP023 (N = 62) | Anti-C5 (N = 35) | LNP023 vs anti-C5 treatment effect (95% CI) adjusted for covariates | Unadjusted two-sided p-value | Stat. sig. under testing strategy |
|---|---|---|---|---|---|
| | 判定基準を満たした被験者数 [f] | 判定基準を満たした被験者数 [f] | Difference, % * | | |
| **主要評価項目** | | | | | |
| 無輸血 [b]で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加 [c] [g] (treatment policy estimand) | 51/60 | 0/35 | 80.2 (71.2, 87.6) [j] | < 0.0001 [k] | Yes |
| 無輸血 [b]で Hb 値 12 g/dL 以上 [c] (treatment policy estimand) | 42/60 | 0/35 | 67.0 (56.4, 76.9) [j] | < 0.0001 [k] | Yes |
| **副次評価項目** | | | | | |
| 輸血回避 (無輸血) [b] (treatment policy estimand) | 59/62 | 14/35 | 68.9 (51.4, 83.9) | < 0.0001 | Yes |
| | Mean | Mean | Difference between means | | |
| Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 [d] [g] (direct efficacy estimand) | 3.60 | −0.06 | 3.66 (3.20, 4.12) | < 0.0001 | Yes |
| FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 [d] [h] (including-transfusion estimand) | 8.59 | 0.31 | 8.29 (5.28, 11.29) | < 0.0001 | Yes |
| 網状赤血球数 (× $10^9$/L) のベースラインからの変化量 [d] [i] (including-transfusion estimand) | −115.81 | 0.34 | −116.15 (−132.04, −100.26) | < 0.0001 | Yes |
| | 事象発現被験者数 | 事象発現被験者数 | Annualized rate ratio | | |
| 臨床的 BTH の発現 [e] (including-transfusion estimand) | 2 | 6 | 0.10 (0.02, 0.61) | 0.01183 | Yes |
| MAVE の発現 [e] (including-transfusion estimand) | 1 | 0 | Not estimable | 0.31731 | No |
| | Geom. Mean | Geom. Mean | Ratio of Geom. Means | | |
| LDH 値 (U/L) の対ベースライン比 [d] [i] (including-transfusion estimand) | 0.96 | 0.98 | 0.99 (0.89, 1.10) | 0.8361 | No |

Source：2.7.3-Table 3-7
N = FAS の被験者数，* モデルに基づく推定値
a) Estimand label の説明は 2.7.3-Table 1-5 に示す。
b) Day 14～168，c) Day 126～168 に評価（規定された 4 回のうち 3 回以上），d) Day 126～168 来院の平均，e) Day 1～168，
f) 分母は非欠測／評価可能被験者数
g) Hb 値のベースラインは，スクリーニング中に実施した 2 回の選択基準確認の測定の平均値とし，1 回目の測定後に輸血を受けた被験者では 1 回目の測定値とした。
h) FACIT-Fatigue スコアのベースラインは，Day 1 前の最初の測定値と Day 1 の値の平均値とした。いずれかが欠測の場合には，スクリーニング又は Day 1 の利用可能な値を使用した。
i) 網状赤血球数及び LDH 値のベースラインは，Day 1 の治験薬投与開始前の最終測定値とした。
j) ランダム化の層，性別，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），ベースラインの Hb 値（9 g/dL 以上か否かの指示変数）を因子とする Firth 補正を用いた共通の切片を持つロジスティック回帰モデル。95% CI は bootstrap 法を用いて算出した。
k) ランダム化の層，性別，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），ベースラインの Hb 値（9 g/dL 以上か否かの指示変数）を因子とする Firth 補正を用いたロジスティック回帰モデル

### C12301 試験

C12301 試験の主要及び副次評価項目の結果の概要を Table 4-5 に示し，各評価項目の詳細は次項以降に示す。LNP023 は，補体阻害薬未治療患者で，C12302 試験と同様の主要及び副次評価項

目について，C12302 試験（Table 4-4）と一貫した有効性を示した（Table 4-5）。主要評価項目である奏効が得られた被験者の周辺割合の 95% CI の下限値（82.5%）は閾値 15%を大きく（5 倍以上）上回り，本試験の主要目的は達成された。副次評価項目でも主要評価項目と一貫性のある結果が得られた。

**Table 4-5　主要及び副次評価項目の結果の概要（C12301 試験・主要評価期，FAS）**

| 評価項目（Estimand label）[a] | 要約指標 | |
|---|---|---|
| **主要評価項目** | | |
| 無輸血[b]で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加[c,f] (treatment policy estimand) | Marginal proportion (95% CI) | 92.2% (82.5, 100.0)[j] |
| **副次評価項目** | | |
| 無輸血[b]で Hb 値 12 g/dL 以上[c] (treatment policy estimand) | Marginal proportion (95% CI) | 62.8% (47.5, 77.5)[j] |
| 輸血回避 (無輸血)[b] (treatment policy estimand) | Marginal proportion (95% CI) | 97.6% (92.5, 100.0) |
| Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量[d,f] (direct efficacy estimand) | Adjusted mean (95% CI) | 4.28 (3.87, 4.70) |
| LDH 値 (U/L) のベースラインからの変化率[d,g] (including-transfusion estimand) | Percentage change from baseline (%) (95% CI) | −83.55 (−84.90, −82.08) |
| 臨床的 BTH の発現[e] (including-transfusion estimand) | Adjusted annual BTH rate (95% CI) | 0.00 (0.00,0.17) |
| 網状赤血球数 (× $10^9$/L) のベースラインからの変化量[d,h] (including-transfusion estimand) | Adjusted mean (95% CI) | −82.48 (−89.33, −75.62) |
| FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量[d,i] (including-transfusion estimand) | Adjusted mean (95% CI) | 10.75 (8.66, 12.84) |
| MAVE の発現[e] (including-transfusion estimand) | Adjusted annual MAVE rate (95% CI) | 0.00 (0.00, 0.17) |

Source：2.7.3-Table 3-8
a) Estimand label の説明は 2.7.3-Table 1-5 に示す。
b) Day 14～168，c) Day 126～168 に評価（規定された 4 回のうち 3 回以上），d) Day 126～168 来院の平均，e) Day 1～168
f) Hb 値のベースラインは，スクリーニング中に実施した 2 回の選択基準確認の測定の平均値とし，1 回目の測定後に輸血を受けた被験者では 1 回目の測定値とした。
g) LDH 値のベースラインは，Day 1（治験薬投与開始前）の値とした。Day 1 の値が欠測の場合には，スクリーニング中に測定した 2 回の測定値の平均値とした。1 回目の測定値が欠測の場合には，2 回目の測定値とした。
h) 網状赤血球数のベースラインは，Day 1 の治験薬投与開始前の最終測定値とした。
i) FACIT-Fatigue スコアのベースラインは，Day 1 前の最初の測定値と Day 1 の値の平均値とした。
j) 周辺割合（奏効被験者の割合）は単純割合を用いて推定した。95% CI は bootstrap 法を用いて算出した。

## 4.3.4.2　血液学的奏効及び関連する評価項目

### 4.3.4.2.1 奏効が得られた被験者の解析

#### C12302 試験（主要評価項目）

2 つの主要評価項目は，いずれも LNP023 群の抗 C5 抗体薬群に対する優越性が検証された。奏効が得られた被験者の割合のモデルに基づく推定群間差（周辺割合の差，LNP023 群 − 抗 C5 抗体薬群）は大きく，臨床的に意味のある結果が得られた（Table 4-4）。

- 無輸血で Day 126～168 に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加：推定群間差は 80.2%（95% CI：71.2，87.6）であった（未調整の両側 p 値 < 0.0001）。
- 無輸血で Day 126～168 に Hb 値 12 g/dL 以上：推定群間差は 67.0%（95% CI：56.4，76.9）であった（未調整の両側 p 値 < 0.0001）。

モデルで推定した投与群別の奏効被験者の割合（周辺割合）は，無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加が LNP023 群 82.3%（95% CI：73.4，90.2），抗 C5 抗体薬群 2.0%（95% CI：1.1，4.0），無輸血で Hb 値 12 g/dL 以上が LNP023 群 68.8%（95% CI：58.4，78.9），抗 C5 抗体薬群 1.8%（95% CI：0.9，4.0）であり，いずれの評価項目についても，上記の群間差は LNP023 群で効果が大きかったことから得られた結果であった。なお，観察データに基づくと，いずれの評価項目でも，抗 C5 抗体薬群の評価可能被験者で奏効が得られた被験者はいなかった（Table 4-4，2.7.3-Table 3-9）。

主要評価項目に対し感度分析（事後感度分析を含む）及び補助的解析を実施した結果，いずれも主解析と一貫した結果が得られ，主要評価項目の主解析の結果の頑健性が確認された（2.7.3-Table 3-10）。レスキュー治療の使用を治療不成功とみなした補足的解析の結果は，主解析の結果と同じであった（2.7.3-3.2.1.2.1 項）。

**C12301 試験（主要評価項目，副次評価項目）**

血液学的奏効の主要評価項目及び副次評価項目について，臨床的に意味のある結果が得られた。

- 無輸血で Day 126～168 に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加（主要評価項目）：モデルで推定した奏効被験者の割合（周辺割合）は 92.2%（95% CI：82.5，100.0）であった。95% CI の下限値（82.5%）は閾値 15%を大きく（5 倍以上）上回り，本試験の主要目的は達成された（Table 4-5）。観察データに基づくと，評価可能被験者のうち奏効被験者は 33 名中 31 名であった（2.7.3-Table 3-11）。
- 無輸血で Day 126～168 に Hb 値 12 g/dL 以上（副次評価項目）：モデルで推定した奏効被験者の割合（周辺割合）は 62.8%（95% CI：47.5，77.5）であった（Table 4-5）。観察データに基づくと，評価可能被験者のうち奏効被験者は 33 名中 19 名であった（2.7.3-Table 3-11）。

血液学的奏効の評価項目（主要評価項目，副次評価項目）に対し感度分析及び補足的解析を実施した結果，いずれも主解析と一貫した結果が得られ，主要評価項目及び副次評価項目の主解析の結果の頑健性が確認された（2.7.3-Table 3-12）。特に，中央検査機関データが欠測の場合に実施医療機関データを用いる感度分析を実施した結果（COVID-19 流行に対するロックダウンによる中央検査機関データの欠測については 2.7.3-3.1.4 項を参照），主要評価項目及び副次評価項目の奏効被験者の割合（周辺割合）はそれぞれ 94.1%及び 62.5%であり，いずれも主解析と一貫した結果が得られた（2.7.3-3.2.1.2.1 項）。

#### 4.3.4.2.2 輸血回避

「無輸血」の定義は 4.1.2.1 項に示す。

**C12302 試験（副次評価項目）**

血液学的奏効の主要評価項目と一貫性のある臨床的に意味のある結果が得られた。無輸血の被験者の割合のモデルに基づく推定群間差（周辺割合の差，LNP023 群－抗 C5 抗体薬群）は 68.9%（95% CI：51.4，83.9）であり（未調整の両側 p 値＜0.0001），逐次棄却するグラフィカル手順を用いた検定により，LNP023 群の抗 C5 抗体薬群に対する優越性が検証された（Table 4-4）。

輸血回避の副次評価項目について，2 つの事後感度分析（Hb の欠測データの取扱いに関する感度分析，無輸血を観察データに基づき決定する感度分析）を実施した結果，いずれも主解析と一貫した結果が得られ，副次評価項目の主解析の結果の頑健性が確認された（2.7.3-3.2.1.2.2 項）。

**C12301 試験（副次評価項目）**

血液学的奏効の評価項目と一貫性のある結果が得られた。無輸血の被験者の割合のモデルに基づく推定値（周辺割合）は 97.6%（95% CI：92.5，100.0）であった（Table 4-5）。観察データに基づくと，評価可能被験者 40 名のうち，Day 14～168 に輸血を必要とした被験者はいなかった（2.7.3-3.2.1.2.2 項）。感度分析の結果は 2.7.3-3.2.1.2.2 項に示す。

#### 4.3.4.2.3 Hb 値のベースラインからの変化量

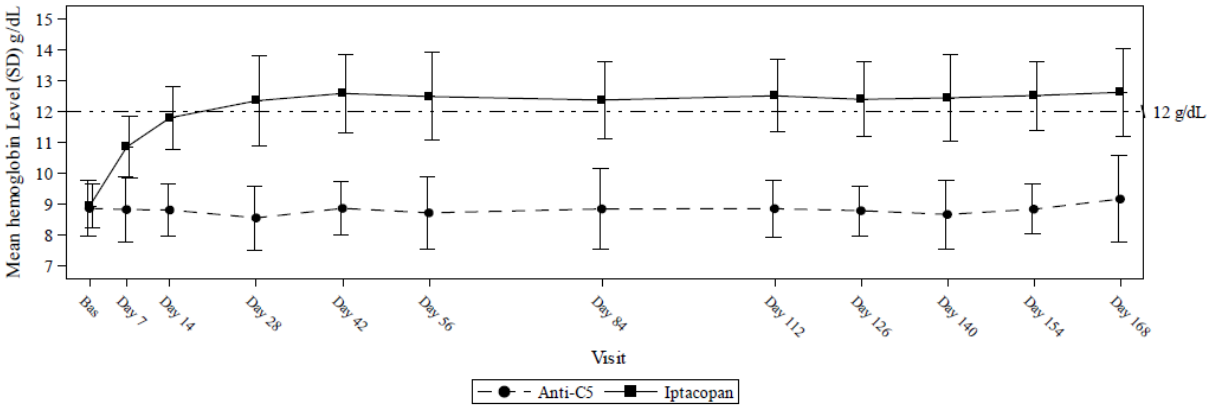
**C12302 試験（副次評価項目）**

血液学的奏効及び輸血回避の評価項目と一貫性のある臨床的に意味のある結果が得られた。Day 126～168 の Hb 値のベースラインからの変化量の調整平均値の群間差（LNP023 群－抗 C5 抗体薬群）は+3.66（95% CI：3.20，4.12）g/dL であり（未調整の両側 p 値＜0.0001），逐次棄却するグラフィカル手順を用いた検定により，LNP023 群の抗 C5 抗体薬群に対する優越性が検証された（Table 4-4）。なお，この解析では，輸血後 30 日間の Hb 値は欠測とみなし，輸血により得られる効果を含めずに両群の治療効果を推定し，群間比較した（Direct efficacy estimand）。

LNP023 の効果発現は早く，LNP023 群では Hb 値の増加が Day 7 にはみられ，ベースラインからの変化量の調整平均値は Day 28 以降 Day 168 まで 3 g/dL 超で維持された（2.7.3-Figure 3-1）。

観察データ（輸血後の Hb データを含む）に基づく Hb の平均値でも一貫した結果が得られた。LNP023 群では，Day 28 以降 Day 168 まで Hb 値 12 g/dL 超で維持された（Figure 4-3，2.7.3-3.2.1.2.3 項）。

**Figure 4-3 Hb 値（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including post-transfusion data**




Source：2.7.3-Figure 3-2
Bas = Baseline
各時点で，ベースラインと時点の両方の値がある被験者のみを含めた。
プロットは中央検査機関の観察データに基づく平均 ± SD を示す。
輸血後 30 日間の Hb 値を含む。

**C12301 試験（副次評価項目）**

血液学的奏効及び輸血回避の評価項目と一貫性のある結果が得られた。Day 126～168 の Hb 値のベースラインからの変化量の調整平均値は+4.28（95% CI：3.87，4.70） g/dL であった（Table 4-5）。なお，この解析では，輸血後 30 日間の Hb 値は欠測とみなし，輸血により得られる効果を含めずに LNP023 の治療効果を推定した（Direct efficacy estimand）。

LNP023 の効果発現は早く，Hb 値の増加が Day 7 にはみられ，ベースラインからの変化量の調整平均値は Day 140 までさらに持続的に増加し，その後は Day 168 まで維持された（2.7.3-Figure 3-3）。観察データ（輸血後の Hb データを含む）に基づく Hb の平均値でも一貫した結果が得られ，Day 168 の Hb の平均値（SD）は 12.56（1.486） g/dL であった（2.7.3-3.2.1.2.3 項）。

## 4.3.4.2.4 網状赤血球数のベースラインからの変化量

**C12302 試験（副次評価項目）**

Day 126～168 の網状赤血球数のベースラインからの変化量の調整平均値の群間差（LNP023 群－抗 C5 抗体薬群）は−116.15（95% CI：−132.04，−100.26）× $10^9$/L であり（未調整の両側 p 値＜0.0001），逐次棄却するグラフィカル手順を用いた検定により，LNP023 群の抗 C5 抗体薬群に対する優越性が検証された（Table 4-4）。上記は，臨床的に意味のある結果であった。網状赤血球数の平均値は，ベースライン時に両群で ULN（123 × $10^9$/L）を上回り，大部分の被験者で血管外溶血による貧血に対して代償的に赤血球造血が亢進している状態であることを反映していたが，

Day 168 には LNP023 群で ULN を下回り，LNP023 投与により代償的な赤血球造血の亢進状態が改善したことが示唆された。

LNP023 の効果発現は早く，LNP023 群では網状赤血球数の減少が Day 7 にはみられ，Day 28 で最大となった（2.7.3-Figure 3-4）。

網状赤血球数の実測値でもベースラインからの変化量と一貫した結果が得られた。LNP023 群では，Day 7 以降 Day 168 まで 80%超の被験者が網状赤血球数の正常化（基準範囲：13.5～123 × $10^9$/L）を達成し，Day 168 に正常化を達成した被験者の割合は，LNP023 群 88.7%（55/62 名），抗 C5 抗体薬群 34.3%（12/35 名）であった（2.7.3-3.2.1.2.4 項）。

**C12301 試験（副次評価項目）**

Day 126～168 の網状赤血球数のベースラインからの変化量の調整平均値は−82.48（95% CI：−89.33，−75.62）× $10^9$/L であった（Table 4-5）。網状赤血球数の平均値はベースライン時に ULN（123 × $10^9$/L）を上回り，大半の被験者で溶血による貧血に対して代償的に赤血球造血が亢進している状態であることを反映していたが，Day 168 には ULN を下回り，LNP023 投与により代償的な赤血球造血の亢進状態が改善したことが示唆された。

C12302 試験と同様に，LNP023 の効果発現は速やかで，網状赤血球数の減少が Day 7 にはみられ，その後 Day 168 まで維持された（2.7.3-Figure 3-5）。

網状赤血球数の実測値でもベースラインからの変化量と一貫した結果が得られた。網状赤血球数が基準範囲内（13.5～123 × $10^9$/L）であった被験者の割合は，ベースライン時に 45.0%（18/40 名）であったが，Day 7 以降 Day 168 まで大半の評価時点で 85%（34/40 名）以上であった（2.7.3-3.2.1.2.4 項）。

### 4.3.4.2.5 LDH 値のベースラインからの変化率／対ベースライン比

**C12302 試験（副次評価項目）**

ベースラインの LDH の中央値（範囲）は，LNP023 群で 267.5（150～539） U/L，抗 C5 抗体薬群で 261.0（133～562） U/L で，基準値（ULN：250 U/L）に近い値であった。LDH 値は血管内溶血のマーカーであり，抗 C5 抗体薬の前治療により血管内溶血がコントロールされた状態にあることを反映していた（4.3.2 項）。

Day 126～168 の LDH 値の対ベースライン比（対数変換値）の調整幾何平均値の群間比（LNP023 群／抗 C5 抗体薬群）は 0.99（95% CI：0.89，1.10）であり（未調整の両側 p 値＝0.8361），逐次棄却するグラフィカル手順を用いた検定により，LNP023 群の抗 C5 抗体薬群に対する優越性は検証されなかった（Table 4-4）。LNP023 は，ベースラインの血管内溶血のコントロール状態を抗 C5 抗体薬と同程度に維持した。

LDHの実測値でも対ベースライン比と一貫した結果が得られた。LDH値がULNの1.5倍以下の被験者の割合は，ベースライン（LNP023群93.5%，抗C5抗体薬群91.4%，以下同順）で高く，両群で同程度であり，Day 168（93.5%，85.7%）でも同様であった（2.7.3-3.2.1.2.5項）。

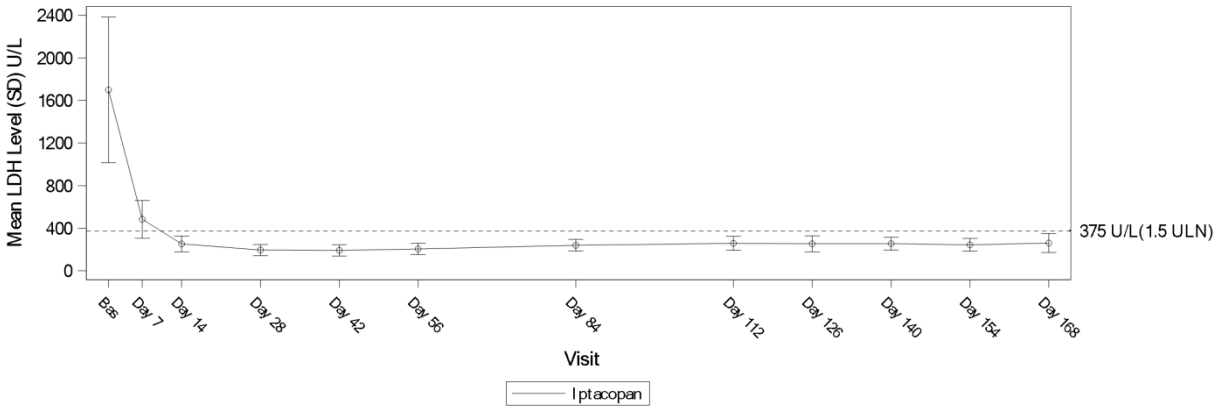
**C12301試験（副次評価項目）**

Day 126～168のLDH値のベースラインからの変化率の調整平均値は−83.55%（95% CI：−84.90, −82.08）であった（Table 4-5）。臨床的に意味のあるLDH値のベースラインからの減少が認められ，LNP023が血管内溶血を良好にコントロールすることが示された。

LNP023の効果発現は速やかで，LDH値の減少がDay 7にはみられ，主要評価期を通じて維持された（2.7.3-Figure 3-7）。

観察データに基づくLDHの平均値でも一貫した結果が得られた。Day 14以降Day 168まで，LDH値はULNの1.5倍以下であった（Figure 4-4）。LDH値がULNの1.5倍以下の被験者の割合は，Day 14に90.0%，Day 28に97.5%と速やかに増加し，Day 168に95.0%であった（2.7.3-3.2.1.2.5項）。

**Figure 4-4　LDH値（平均 +/- SD）の推移（C12301試験・主要評価期，FAS）- Including post-transfusion data**




Source：2.7.3-Figure 3-8
Bas = Baseline
各時点で，ベースラインと時点の両方の値がある被験者のみを含めた。

### 4.3.4.3　疲労の改善：FACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量

**C12302試験（副次評価項目）**

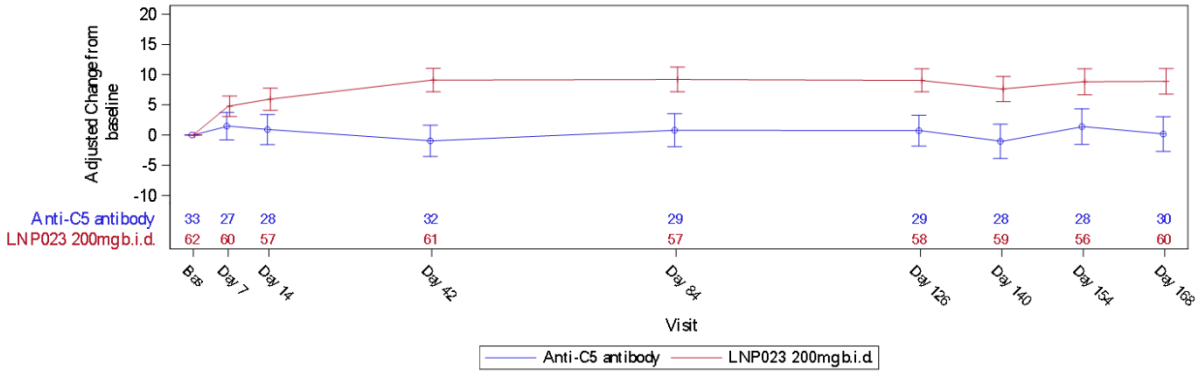
ベースラインのFACIT-Fatigueスコアの平均値は，LNP023群で34.7，抗C5抗体薬群で30.8であった。

Day 126～168のFACIT-Fatigueスコアのベースラインからの変化量の調整平均値の群間差（LNP023群－抗C5抗体薬群）は+8.29（95% CI：5.28，11.29）であり（未調整の両側p値＜0.0001），逐次棄却するグラフィカル手順を用いた検定により，LNP023群の抗C5抗体薬群に

対する優越性が検証された（Table 4-4）。投与群別の変化量の調整平均値は，LNP023 群で+8.59（95% CI：6.72，10.47），抗 C5 抗体薬群で+0.31（95% CI：−2.20，2.81）であり，LNP023 群で，事前に規定した変化量である 5 ポイントを超える疲労の改善が認められた。さらに，LNP023 群で Day 168 の FACIT-Fatigue スコアの平均値が 43.2 と，一般集団（6.2.2 項，2.7.3-1.2.1 項）と同程度にまで疲労が改善した。

FACIT-Fatigue スコアの増加は Hb 値の増加と時間的に一致していた。LNP023 の効果発現は早く，スコアの増加（疲労の改善）が Day 7 にはみられ，Day 42 までさらに増加し，その後は Day 168 まで維持された（Figure 4-5，2.7.3-3.2.1.3 項）。

**Figure 4-5　FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand**




Source：2.7.3-Figure 3-9
Bas = Baseline
n = 非欠測の被験者数（中間事象の取扱い方針に従って補完された被験者は含まれない）
ベースラインからの変化量は，ランダム化の層，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），性別，投与群，ベースラインの FACIT-Fatigue スコア，時点を固定効果，投与群と時点及び時点とベースラインの FACIT-Fatigue スコアを交互作用項とした反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。非構造化共分散行列を用いて，被験者内の時点間の相関をモデル化した。
エラーバーは 95%信頼区間を示す。

### C12301 試験（副次評価項目）

ベースラインの FACIT-Fatigue スコアの平均値は 32.8 であった。

Day 126～168 のベースラインからの変化量の調整平均値は+10.75（95% CI：8.66，12.84）であり（Table 4-5），LNP023 投与により，事前に規定した変化量である 5 ポイントを超える疲労の改善が認められた。さらに，Day 168 の FACIT-Fatigue スコアの平均値が 43.9 と，一般集団（6.2.2 項，2.7.3-1.2.1 項）と同程度にまで疲労が改善した。

LNP023 の効果発現は早く，スコアの増加（疲労の改善）は Hb 値の増加と時間的に一致していた（2.7.3-Figure 3-10，2.7.3-3.2.1.3 項）。

## 4.3.4.4　臨床的ブレイクスルー溶血（BTH）

臨床的 BTH の定義は 2.7.3-1.2.1 項に示す。

**C12302 試験（副次評価項目）**

臨床的 BTH は主要評価期（Day 1～168）に LNP023 群で 62 名中 2 名（計 2 件），抗 C5 抗体薬群で 35 名中 6 名（計 11 件）に発現した。Day 1～168 の臨床的 BTH の調整年間発現率の群間比（LNP023 群／抗 C5 抗体薬群）は 0.10（95% CI：0.02，0.61）であり（未調整の両側 p 値＝0.01183），逐次棄却するグラフィカル手順を用いた検定により，LNP023 群の抗 C5 抗体薬群に対する優越性が検証された（Table 4-4）。投与群別の調整年間発現率は，LNP023 群 0.07，抗 C5 抗体薬群 0.67 であり，LNP023 群で有意に低かった。臨床的 BTH を発現した被験者のうち，LNP023 群の 2 名中 1 名，抗 C5 抗体薬群の 6 名中 5 名が赤血球輸血を受けた。重症度の内訳は，LNP023 群（計 2 件）で軽度 1 件，中等度 1 件，抗 C5 抗体薬群（計 11 件）で軽度 2 件，中等度 8 件，高度（かつ重篤）1 件であった（2.7.3-3.2.1.4 項）。なお，有害事象の溶血の評価結果は 5.3.2.2 項に示す。

**C12301 試験（副次評価項目）**

C12301 試験では，主要評価期に臨床的 BTH を発現した被験者はいなかった。そのため，Day 1～168 の臨床的 BTH の調整年間発現率は 0.00（95% CI：0.00，0.17）であった（2.7.3-3.2.1.4 項）。

### 4.3.4.5 MAVE

**C12302 試験・C12301 試験（副次評価項目）**

C12302 試験で，MAVE は主要評価期（Day 1～168）に LNP023 群で 1 名に発現した（一過性脳虚血発作，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断され LNP023 投与を継続）（5.3.2.2 項）。Day 1～168 の MAVE の調整年間発現率の群間比（LNP023 群／抗 C5 抗体薬群）は推定できず，逐次棄却するグラフィカル手順を用いた検定により，LNP023 群の抗 C5 抗体薬群に対する優越性は検証されなかった（Table 4-4，2.7.3-3.2.1.6 項）。エクリズマブ及びラブリズマブが用いられた 2 試験で（Lee et al. 2019，Kulasekararaj et al. 2019）同様の投与期間中に MAVE の発現がまれであったことを踏まえると，被験者数が 97 名と少ない本試験で 24 週間の主要評価期に群間差が示されないことは想定される範囲の結果であった。

C12301 試験では，主要評価期に MAVE の発現はなく，Day 1～168 の MAVE の調整年間発現率は 0.00（95% CI：0.00，0.17）であった（2.7.3-3.2.1.6 項）。

### 4.3.4.6 バイオマーカー

**C12302 試験**

**PNH 型赤血球（II 型＋III 型）表面への C3 フラグメント蓄積**

血液学的奏効及び関連する評価項目で示された LNP023 の効果（4.3.4.2 項）とともに，バイオマーカーの結果から，LNP023 が血管外溶血を抑制することが作用機序の観点でも支持された。抗 C5 抗体薬投与により PNH 型赤血球表面への C3 フラグメント（C3d）蓄積を介する血管外溶血

が顕在化している C12302 試験の対象集団で，LNP023 群で抗 C5 抗体薬群に比べ，C3d 陽性（C3d+）PNH 型赤血球（II 型＋III 型）の減少の程度が大きかった。Day 168 に，LNP023 群では C3 フラグメント（C3d）が蓄積した PNH 型赤血球がほぼ消失したのに対し，抗 C5 抗体薬群ではほとんど変化しなかった。LNP023の作用機序である B因子阻害により PNH型赤血球表面への C3 フラグメント蓄積（オプソニン化）が抑制され，血管外溶血が抑制されたことが示唆された（2.7.3-3.2.1.7.1 項）。

**PNH クローンサイズ**

LNP023 により血管内溶血のコントロール状態が維持され，血管外溶血が抑制された結果，赤血球の総 PNH クローンサイズ［PNH 型赤血球（II 型＋III 型）の割合］の平均値は，LNP023 群でベ―スラインの 64.645%から Day 168 に 93.172%と速やかかつ顕著に増加し，白血球の PNH クローンサイズと同程度になった。抗 C5 抗体薬群ではベースラインの 57.391%から Day 168 に 59.680%と主要評価期を通じて概ね一定で推移し，白血球の PNH クローンサイズに比べ低いままであった。上記の結果から，LNP023 投与により溶血が抑制され，赤血球の寿命が正常に近づいたことが示唆された（2.7.3-3.2.1.7.1 項）。

**C12301 試験**

**PNH 型赤血球（II 型＋III 型）表面への C3 フラグメント蓄積**

補体阻害薬未治療患者を対象とした C12301 試験では，想定されたとおり，C3 フラグメントが蓄積した PNH 型赤血球はベースライン時にごくわずかであり，Day 168 まで同程度のままであった。上記の結果から，補体阻害薬未治療患者でも，LNP023 の作用機序である B 因子阻害により PNH 型赤血球表面への C3 フラグメント蓄積（オプソニン化）が抑制され，血管外溶血の発現が抑制されたことが示唆された（2.7.3-3.2.1.7.2 項）。

**PNH クローンサイズ**

LNP023 により溶血が良好にコントロールされた結果，赤血球の総 PNH クローンサイズ［PNH 型赤血球（II 型＋III 型）の割合］の平均値は，ベースラインの 42.706%から Day 168 の 87.063%と速やかかつ顕著に増加し，白血球の PNH クローンサイズに近い値となった。上記の結果から，LNP023 投与により溶血が抑制され，赤血球の寿命が正常に近づいたことが示唆された（2.7.3-3.2.1.7.2 項）。

## 4.4 特別な患者集団での有効性

### 4.4.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を因子とした部分集団での検討

C12302 試験の主要評価項目（4.1.2.1 項）に対し部分集団別の解析（2.7.3-Table 1-12）を実施した結果，無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加に基づく奏効被験者の割合（周辺割合）及び無輸血で Hb 値 12 g/dL 以上に基づく奏効被験者の割合（周辺割合）のいずれについても，検討したすべての部分集団で，LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて明確かつ一貫した治療効果がみられた（2.7.3-3.3.1.1 項）。

C12301 試験の主要評価項目（4.1.2.1 項）に対し部分集団別の解析（2.7.3-Table 1-12）を実施した結果，無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加に基づく奏効被験者の割合（周辺割合）について，検討したすべての部分集団で，全体での結果と一貫した結果が得られた（2.7.3-3.3.1.2 項）。

### 4.4.2 日本人での検討

C12302 試験では日本人（定義：日本在住の日本人）9 名がランダム化され（LNP023 群に 6 名，抗 C5 抗体薬群に 3 名），全員に割り付けられた治験薬が投与され，FAS に含まれた。9 名全員が主要評価期の投与及び評価を完了した（2.7.3-3.3.2 項）。

C12301 試験では，治験薬投与開始に至った日本人はいなかった（2.7.3-3.3 項）。

#### 4.4.2.1 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人部分集団の人口統計学的特性及び疾患特性は全体集団（4.3.2 項）と明らかな違いはなかった。

FAS の 9 名の年齢の平均値（範囲，以下同様）は 62.7（31～83）歳で，男性が 5 名，女性が 4 名であった。体重は 58.33（42.0～74.6） kg であった。

PNH の罹病期間は 20.28（5.1～37.0）年であった。ランダム化前に使用されていた抗 C5 抗体薬はエクリズマブが 2 名，ラブリズマブが 7 名であり，投与期間は 3.44（0.5～13.0）年であった。1 名（LNP023 群）がランダム化前の 6 ヵ月間に赤血球輸血を受けていた。ベースラインの Hb 値は 8.878（8.35～9.85） g/dL で，7 名（77.8%）が 9 g/dL 未満であった。ベースラインの血清 LDH 値は 242.8（174～371） U/L で，ULN の 1.5 倍超の被験者はいなかった。ベースラインの網状赤血球数は 143.14（86.4～199.8）× $10^9$/L であった。2 名（LNP023 群）が MAVE の既往歴を有していた（2.7.3-3.3.2.1 項）。

#### 4.4.2.2 有効性の結果

日本人被験者数は少数であり，厳密な評価はできないが，日本人部分集団でも全体集団と概ね同様の結果が得られ，日本人集団でも全体集団と一貫した LNP023 の有効性が示された（Table 4-6）。

**Table 4-6 日本人被験者の主要及び副次評価項目の結果（C12302 試験・主要評価期，FAS）**

| | | LNP023 200 mg b.i.d.<br>N = 6 | 抗 C5 抗体薬<br>N = 3 |
|---|---|---|---|
| **主要評価項目** | | | |
| 無輸血 [a]で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加 [b) d)] - n (%) | | 4 (66.7) | 0 |
| 無輸血 [a]で Hb 値 12 g/dL 以上 [b) d)] - n (%) | | 3 (50.0) | 0 |
| **副次評価項目** | | | |
| 輸血回避 (無輸血) [a] - n (%) | | 6 (100.0) | 3 (100.0) |
| Hb 値 (g/dL) [c) d)] | | | |
| Day 168 のベースラインからの変化量 | 平均 (SD) | 2.98 (1.100) | −0.22 (0.825) |
| | 範囲 | 1.4 - 4.2 | −0.9 - 0.7 |
| 網状赤血球数 (× $10^9$/L) [c] | | | |
| Day 168 のベースラインからの変化量 | 平均 (SD) | −86.48 (47.862) | −3.87 (22.521) |
| | 範囲 | −150.8 - −2.4 | −25.8 - 19.2 |
| LDH 値 (U/L) [c] | | | |
| Day 168 のベースラインからの変化量 | 平均 (SD) | 7.2 (62.69) | 7.0 (10.82) |
| | 中央値 | 24.0 | 10.0 |
| | 範囲 | −107 - 58 | −5 - 16 |
| FACIT-Fatigue スコア (points) [c] | | | |
| Day 168 のベースラインからの変化量 | 平均 (SD) | 0.8 (3.16) | 2.3 (3.82) |
| | 範囲 | −4 - 5 | −1 - 7 |
| 臨床的 BTH の発現 [e] - n (%) | | 0 | 0 |
| MAVE の発現 [e] - n (%) | | 0 | 0 |

Source：2.7.3-Table 3-20
n = 定義を満たした被験者数，N = 投与群の被験者総数
a) Day 14～168。無輸血とは，輸血を受けておらず，かつ治験実施計画書に規定した輸血基準に該当しない場合を指す。
b) Day 126～168 に評価（規定された 4 回のうち 3 回以上）
c) 各時点で，ベースラインと時点の両方の値がある被験者のみを含めた。
d) 輸血後 30 日間の Hb 値は欠測とみなした。なお，主要評価期に輸血を受けた又は輸血基準に該当した日本人被験者はいなかった。
e) Day 1～168

### 奏効が得られた被験者の解析

観察データに基づく解析で，評価可能被験者のうち，無輸血で Day 126～168 に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加が認められた被験者は，LNP023 群で 6 名中 4 名，抗 C5 抗体薬群では 3 名中 0 名であった。無輸血で Day 126～168 に Hb 値 12 g/dL 以上が認められた被験者は，LNP023 群で 6 名中 3 名，抗 C5 抗体薬群では 3 名中 0 名であった（Table 4-6，2.7.3-3.3.2.3.1 項）。

### 輸血回避

主要評価期に輸血を受けた又は輸血基準に該当した被験者はいなかった（Table 4-6，2.7.3-3.3.2.3.2 項）。

**Hb 値のベースラインからの変化量**

Day 168 の Hb 値のベースラインからの変化量の平均値（以下同様）は，LNP023 群で+2.98 g/dL，抗 C5 抗体薬群で−0.22 g/dL であり，LNP023 群で全体集団と同様に臨床的に意味のある Hb 値の増加がみられた。LNP023 の効果発現は早く，LNP023 群では Hb 値の増加が Day 7 にはみられ，ベースラインからの変化量は Day 28 以降 Day 168 まで約 3 g/dL で維持された（Table 4-6，2.7.3-3.3.2.3.3 項）。

**網状赤血球数のベースラインからの変化量**

Day 168 の網状赤血球数のベースラインからの変化量の平均値は，LNP023 群で−86.48 × $10^9$/L，抗 C5 抗体薬群で−3.87 × $10^9$/L であった。網状赤血球数は，ベースライン時に両群で ULN（123 × $10^9$/L）を上回り，大部分の被験者で血管外溶血による貧血に対して代償的に赤血球造血が亢進している状態であることを反映していたが，Day 168 には LNP023 群で ULN を下回り，LNP023 投与により代償的な赤血球造血の亢進状態が改善したことが示唆された。

LNP023 の効果発現は早く，LNP023 群では網状赤血球数の減少が Day 7 にはみられ，Day 28 で最大となった（Table 4-6，2.7.3-3.3.2.3.4 項）。

**LDH 値のベースラインからの変化量**

ベースラインの LDH の中央値（以下同様）は，LNP023 群で 199.5 U/L，抗 C5 抗体薬群で 231.0 U/L で，両群とも ULN（250 U/L）以下であった。LDH 値は血管内溶血のマーカーであり，抗 C5 抗体薬の前治療により血管内溶血がコントロールされた状態にあることを反映していた。

Day 168 の LDH 値のベースラインからの変化量は，LNP023 群で+24.0 U/L，抗 C5 抗体薬群で+10.0 U/L であり，両群ともベースラインから明らかな変化はみられなかった。全体集団と同様に，LNP023 はベースラインの血管内溶血のコントロール状態を維持した（Table 4-6，2.7.3-3.3.2.3.5 項）。

**疲労の改善：FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量**

ベースラインの FACIT-Fatigue スコアの平均値（以下同様）は，LNP023 群で 46.7，抗 C5 抗体薬群で 42.0 と，全体集団（4.3.4.3 項）に比べて高く，両群とも一般集団でのスコア（2.7.3-1.2.1 項）と同程度であった。

Day 168 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量は，LNP023 群で+0.8，抗 C5 抗体薬群で+2.3 であり，両群ともベースラインから明らかな変化はみられなかった（Table 4-6）。

**臨床的ブレイクスルー溶血（BTH）・主要血管イベント（MAVE）**

主要評価期に臨床的 BTH 又は MAVE を発現した日本人被験者はいなかった（Table 4-6，2.7.3-3.3.2.5 項，3.3.2.6 項）

## 4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

完了した外国第 II 相試験（X2201 試験及び X2204 試験）で得られた長期有効性の結果を示す。

### X2201 試験

X2201 試験（LNP023 50 mg 又は 200 mg b.i.d. + 抗 C5 抗体薬を 6 ヵ月以上投与後に LNP023 200 mg b.i.d.単独投与）では，16 名中 13 名が試験を完了し，このうち 5 名が Week 176 の評価を実施した。13 名が LNP023 200 mg b.i.d.の単独投与を 1 年以上受けた。

主要評価期終了時（Week 13）に認められた LDH 値のベースラインからの減少が Week 176 まで維持されたことから，血管内溶血のコントロール状態が長期にわたり維持されることが示された。全体で，Week 176 のベースラインからの変化量（平均値）は−436.00（90% CI：−794.35，−77.65） U/L，LDH 値は 256.75（90% CI：150.39，363.11） U/L であった。LDH 値の減少は，LNP023 の投与開始 6 ヵ月後以降に抗 C5 抗体薬の投与を中止しても，LNP023 の単独投与により安定して維持された（2.7.3-Figure 5-1）。

主要評価期終了時（Week 13）に認められた Hb 値のベースラインからの増加が Week 176 まで概ね安定して維持されたことから，Hb 値の改善が長期にわたり維持されることが示された。全体で，Week 176 のベースラインからの変化量（平均値）は+3.308（90% CI：2.336，4.280） g/dL，Hb 値は 13.440（90% CI：12.323，14.557） g/dL であった（2.7.3-Figure 5-2）。

全体で，Week 176 の試験終了時までに 4 名，Week 13 以降 Week 176 までに 3 名が輸血を受け，大部分の被験者が輸血を受けなかった。

LNP023 の Week 13 以降 Week 176 までの効果の持続は，網状赤血球数の減少，FACIT-Fatigue スコアの増加（疲労の改善）等，他の有効性パラメータでも認められた。試験期間中にブレイクスルー溶血及び血栓塞栓性事象の発現はなかった（2.7.3-5.1.1 項）。

### X2204 試験

X2204 試験（補体阻害薬未治療患者に LNP023 単独投与）では，13 名中 11 名（LNP023 25/100 mg 群：6/7 名，50/200 mg 群：5/6 名，以下同順）が試験を完了し，LNP023 の単独投与（用量を問わない）を 1 年以上受けた。5 名が LNP023 200 mg b.i.d.の単独投与を 1 年以上受けた。

主要評価期終了時（Week 12）に認められた LDH 値のベースラインからの 80%超の減少が両群とも Week 108 まで維持されたことから，血管内溶血のコントロール状態が長期にわたり維持されることが示された。Week 108 のベースラインからの変化率（平均値）は，LNP023 25/100 mg 群で−84.81%，50/200 mg 群で−85.93%であった（2.7.3-Figure 5-3）。

主要評価期終了時（Week 12）に認められた臨床的に意味のある Hb 値のベースラインからの増加が Week 108 まで維持されたことから，Hb 値の改善が長期にわたり維持されることが示された。Week 108 のベースラインからの変化量（平均値）は，LNP023 25/100 mg 群及び 50/200 mg 群でそれぞれ+3.350 g/dL 及び+3.511 g/dL，Hb 値は 12.820 g/dL 及び 10.700 g/dL であった（2.7.3-Figure 5-4）。

全体で，Week 108 まで試験を継続した 11 名中 1 名が試験期間中に輸血を受け，大部分の被験者が輸血を受けなかった。

LNP023 の Week 12 以降 Week 108 までの効果の持続は，網状赤血球数の減少，FACIT-Fatigue スコアの増加（疲労の改善）等，他の有効性パラメータでも一貫して認められた。試験期間中に血栓塞栓性事象の発現はなかった（2.7.3-5.1.2 項）。

以上より，第 II 相試験 2 試験（X2201 試験，X2204 試験）で LNP023 を長期（2～3 年間）投与した場合の耐薬性及び効果の減弱はみられず，長期的な効果の持続が確認された（2.7.3-5.1 項）。

## 4.6 申請後に得られた最新の有効性データ（第 III 相試験）

本項には，第 III 相試験 2 試験の Week 48 までの試験終了時解析の主な結果を示す。

### 4.6.1 被験者の内訳

#### C12302 試験

主要評価期の治験薬投与を完了した 96 名中 95 名（LNP023 群 61 名，抗 C5 抗体薬群 34 名）が継続投与期に移行した。抗 C5 抗体薬群の 1 名が医師判断により継続投与期に移行しなかった。継続投与期では，LNP023 群の 1 名が妊娠により LNP023 投与を中止したが，移行した 95 名全員が 24 週間の継続投与期の評価を完了した。FAS に含まれた 97 名のうち，継続投与期に移行せず LNP023 を投与されなかった抗 C5 抗体薬群の 1 名を除く 96 名が長期 FAS に含まれた（2.7.3-5.2.1.1 項）。

#### C12301 試験

主要評価期の治験薬投与を完了した 40 名全員が継続投与期に移行し，治験薬の投与を中止することなく，24 週間の継続投与期の評価を完了した。治験薬を投与された 40 名全員が FAS に含まれた（2.7.3-5.2.1.2 項）。

### 4.6.2 長期有効性（C12302 試験）

C12302 試験では，主要評価期終了後，継続投与期への移行に同意した LNP023 群及び抗 C5 抗体薬群の被験者に，主要評価期の LNP023 群と同じ用法・用量で LNP023 を投与した（4.1.1.1 項）。

なお，試験終了時の結果では，投与群を「LNP023 群」及び「抗 C5 抗体薬-LNP023 群」と記載する。また，長期 FAS を対象とした解析では，治験薬（LNP023 又は抗 C5 抗体薬）の初回投与日ではなく，LNP023 初回投与日を Day 1（以下，LNP023 投与 Day 1）とした。そのため，抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，試験 336 日目（Day 336）が LNP023 投与 168 日目（LNP023 投与 Day 168）となる。

#### 4.6.2.1 全試験期間の結果の概要（C12302 試験）

主な評価項目の全試験期間の結果の概要を Table 4-7 に示し，各評価項目の詳細は次項以降に示す。LNP023 群で，24 週間の主要評価期に認められた LNP023 投与の臨床的に意味のある治療効果が 24 週間の継続投与期を通じて投与開始後 48 週まで維持された。抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，抗 C5 抗体薬から LNP023 投与へ切替え後の 24 週間の継続投与期に，LNP023 群と同様の治療効果が得られた。

**Table 4-7 主な評価項目の結果（C12302 試験・試験終了時，FAS 及び長期 FAS）**

| 評価項目 (解析対象集団) | 投与群 | LNP023 曝露期間 [e] | Hb 値の基準を満たした被験者 n/M (%) | |
|---|---|---|---|---|
| 輸血の有無を問わず Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加 [a] (長期 FAS) | LNP023 (N = 62) | 48 週 | 51/59 (86.4) | |
| | Anti-C5 - LNP023 (N = 34) | 24 週 | 21/29 (72.4) | |
| 輸血の有無を問わず Hb 値 12 g/dL 以上 [a] (長期 FAS) | LNP023 (N = 62) | 48 週 | 40/59 (67.8) | |
| | Anti-C5 - LNP023 (N = 34) | 24 週 | 17/29 (58.6) | |
| | 投与群 | 評価期間 [f] | LNP023 投与 Day 14 以降に無輸血の被験者 - n (%) | |
| 輸血回避 (無輸血) [b] (長期 FAS) | LNP023 (N = 62) | LNP023 投与 Day 14～336 | 57 (91.9) | |
| | Anti-C5 - LNP023 (N = 34) | LNP023 投与 Day 14～168 | 32 (94.1) | |
| | 投与群 | LNP023 曝露期間 [e] | Adjusted mean (95% CI) at Day 336 | Day 336 vs. Day 168 Adjusted mean difference (95% CI) |
| Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 [c] [d] (FAS) | LNP023 (N = 62) | 48 週 | +3.35 (3.04, 3.67) | −0.41 (−0.80, −0.01) |
| | Anti-C5 - LNP023 (N = 35) | 24 週 | +3.36 (2.94, 3.79) | +3.02 (2.49, 3.56) |
| FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 [c] (FAS) | LNP023 (N = 62) | 48 週 | +9.80 (8.04, 11.56) | +0.73 (−1.14, 2.60) |
| | Anti-C5 - LNP023 (N = 33) | 24 週 | +10.96 (8.58, 13.34) | +10.79 (8.12, 13.47) |
| 網状赤血球数 (× $10^9$/L) のベースラインからの変化量 [c] (FAS) | LNP023 (N = 62) | 48 週 | −106.26 (−117.57, −94.96) | +9.92 (−4.40, 24.25) |
| | Anti-C5 - LNP023 (N = 35) | 24 週 | −107.95 (−123.18, −92.73) | −102.29 (−121.57, −83.02) |
| | 投与群 | LNP023 曝露期間 [e] | Geometric adjusted mean (95% CI) at Day 336 | Day 336 vs. Day 168 Geometric adjusted mean ratio (95% CI) |
| LDH 値 (U/L) の対ベースライン比 [c] (FAS) | LNP023 (N = 62) | 48 週 | 1.11 (1.02, 1.22) | 1.12 (1.00, 1.25) |
| | Anti-C5 - LNP023 (N = 35) | 24 週 | 0.99 (0.88, 1.11) | 0.99 (0.85, 1.15) |
| | 投与群 | 評価期間 [f] | 事象発現被験者 - n/N | 全体の調整年間発現率 (95% CI) |
| 臨床的 BTH の発現 (長期 FAS) | LNP023 (N = 62) | LNP023 投与 Day 1～336 | 6/62 | 0.11 (0.05, 0.23) |
| | Anti-C5 - LNP023 (N = 34) | LNP023 投与 Day 1～168 | 1/34 | |
| MAVE の発現 (長期 FAS) | LNP023 (N = 62) | LNP023 投与 Day 1～336 | 2/62 | 0.04 (0.01, 0.13) |
| | Anti-C5 - LNP023 (N = 34) | LNP023 投与 Day 1～168 | 1/34 | |

Source：2.7.3-Table 5-2

a) N = 投与群の被験者総数，M = 非欠測／評価可能被験者数，n = 基準を満たした被験者数
b) N = 投与群の被験者総数，n = 基準を満たした被験者数。無輸血とは，輸血を受けておらず，かつ治験実施計画書に規定した輸血基準に該当しない場合を指す。
c) N = 解析に含めた全被験者数（ベースライン値又は共変量が欠測した被験者は含まれない）
d) 輸血後のデータを含むすべての中央検査機関による Hb データを解析に含めた。
e) 抗 C5 抗体薬-LNP023 群の被験者は，継続投与期に LNP023 を投与された。
f) 長期 FAS を対象とした解析では，時点（Day）は，LNP023 初回投与日を Day 1 として算出した。
長期 FAS を対象とした解析のベースラインの定義は，LNP023 群では主要評価期終了時解析と同じ（Table 4-4）とし，抗 C5 抗体薬-LNP023 群では LNP023 投与開始前の最終測定値とした。Hb 値のベースラインは，輸血の影響を受けない最終測定値（すなわち，輸血後 30 日以内の測定値を除く）としたが，主要評価期のすべての測定値が輸血の影響を受ける場合には主要評価期終了時解析と同じベースラインを使用した。
FAS を対象とした解析では，ベースラインの定義は主要評価期終了時解析と同じ（Table 4-4）とした。

### 4.6.2.2 血液学的な反応

#### Hb 値の基準を満たした被験者の割合

長期 FAS を対象とした解析で，輸血の有無を問わず Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加及び Hb 値 12 g/dL 以上が認められた被験者の割合は，LNP023 群で全投与期間，抗 C5 抗体薬-LNP023 群で継続投与期を通じて高かった。LNP023 群では，LNP023 の治療効果が長期にわたり維持され，抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，LNP023 投与開始後 24 週に LNP023 群の投与開始後 48 週と同程度の治療効果が得られることが示された（Table 4-7，2.7.3-5.2.2.2.1 項）。

#### 輸血回避

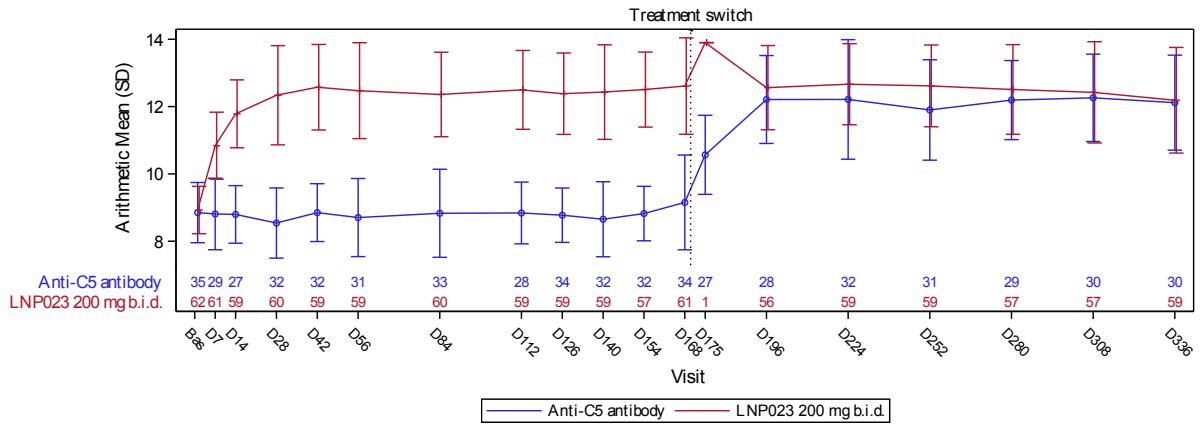
長期 FAS を対象とした解析で，LNP023 群では主要評価期に認められた輸血回避に対する効果が Day 336 まで維持され，抗 C5 抗体薬-LNP023 群では LNP023 投与への切替え後にその割合が増加した（Table 4-7，2.7.3-5.2.2.2.2 項）。

#### Hb 値のベースラインからの変化量

FAS を対象とした MMRM 解析の結果，LNP023 群で，Hb 値のベースラインからの変化量の調整平均値が Day 336 に+3.35 g/dL，その時点間の差（Day 336 − Day 168）が−0.41 g/dL と，Day 168 に認められた Hb 値の増加が Day 336 まで維持された。抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，変化量の調整平均値が Day 336 に+3.36 g/dL，時点間の差が+3.02 g/dL であり，LNP023 投与開始後 24 週に LNP023 群の投与開始後 48 週と同程度の治療効果（Hb 値の増加）が得られることが示された（Table 4-7）。

LNP023 群で，主要評価期に認められた Hb 値の増加が Day 336 まで維持された。抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，LNP023 投与への切替え後，早期の Day 175 には Hb の平均値が増加し，その後は継続投与期を通じて Day 336 まで維持された（Figure 4-6，2.7.3-5.2.2.2.3 項）。

**Figure 4-6 Hb 値（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS）**




Source：2.7.3-Figure 5-5
Bas = Baseline
各時点（visit window）で，ベースラインと時点の両方の値がある被験者のみを含めた。
Hb 値の単位：g/dL

### 網状赤血球数のベースラインからの変化量

FAS を対象とした MMRM 解析の結果，LNP023 群で，網状赤血球数のベースラインからの変化量の調整平均値が Day 336 に $-106.26 \times 10^9$/L，その時点間の差（Day 336 − Day 168）が $+9.92 \times 10^9$/L と，Day 168 に認められた網状赤血球数の減少が Day 336 まで維持された。抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，変化量の調整平均値が Day 336 に $-107.95 \times 10^9$/L，時点間の差が $-102.29 \times 10^9$/L であり，LNP023 投与開始後 24 週に LNP023 群の投与開始後 48 週と同程度の治療効果（網状赤血球数の減少）が得られることが示された（Table 4-7）。

LNP023 群で，主要評価期に認められた網状赤血球数の減少（改善）が Day 336 まで維持された。抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，LNP023 投与への切替え後，速やかに網状赤血球数の平均値が減少し，その後は継続投与期を通じて Day 336 まで維持された（2.7.3-Figure 5-6，5.2.2.2.4 項）。

### LDH 値のベースラインからの変化率／対ベースライン比

FAS を対象とした MMRM 解析の結果，LNP023 群で，LDH 値の対ベースライン比（対数変換値）の調整幾何平均値が Day 336 に 1.11，その時点間の比（Day 336／Day 168）が 1.12 と，LDH 低値が Day 168 以降も Day 336 まで維持された。抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，対ベースライン比（対数変換値）の調整幾何平均値が Day 336 に 0.99，時点間の比が 0.99 であった（Table 4-7）。この結果から，LNP023 の継続投与及び抗 C5 抗体薬から LNP023 への切替え投与のいずれでも，血管内溶血はベースラインのコントロール状態が維持されることが示された。

全試験期間を通じて LDH 値の平均値に群間差は認められなかった（2.7.3-Figure 5-7，5.2.2.2.5 項）。

#### 4.6.2.3 疲労の改善：FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

FAS を対象とした MMRM 解析の結果，LNP023 群で，FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の調整平均値が Day 336 に+9.80，その時点間の差（Day 336 − Day 168）が+0.73 と，Day 168 に認められたスコアの増加が Day 336 まで維持された。抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，変化量の調整平均値が Day 336 に+10.96，時点間の差が+10.79 であり，LNP023 投与開始後 24 週に LNP023 群の投与開始後 48 週と同程度の治療効果（疲労の改善）が得られることが示された（Table 4-7）。

LNP023 群で，主要評価期に認められた FACIT-Fatigue スコアの増加（改善）が Day 336 まで維持された。抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，LNP023 投与への切替え後，早期の Day 196 にはスコアが増加し，その後は継続投与期を通じて Day 336 まで維持された（2.7.3-Figure 5-8，5.2.2.3 項）。

長期 FAS を対象とした解析で，FACIT-Fatigue スコアの平均値は，LNP023 投与 Day 168 に LNP023 群 43.2，抗 C5 抗体薬-LNP023 群 44.6，LNP023 投与 Day 336 に LNP023 群で 43.6 となり，LNP023 投与により両群で一般集団（6.2.2 項，2.7.3-1.2.1 項）と同程度にまで疲労が改善した（C12302 試験 Week 48-Table 14.2-5.2b）。

#### 4.6.2.4 臨床的ブレイクスルー溶血（BTH）

長期FASを対象とした解析で，臨床的BTH（2.7.3-Table 1-3）は，LNP023投与期間中（LNP023 群：LNP023 投与 Day 1～336，抗 C5 抗体薬-LNP023 群：LNP023 投与 Day 1～168）に，LNP023 群で 62 名中 6 名（計 7 件），抗 C5 抗体薬-LNP023 群で 34 名中 1 名（計 1 件）に発現した。全体で，LNP023 投与期間中に 8 件の臨床的 BTH が発現し，調整年間発現率は 0.11（95% CI：0.05，0.23）であった（Table 4-7，2.7.3-5.2.2.4 項）。なお，有害事象の溶血の評価結果は 5.3.2.2 項に示す。

#### 4.6.2.5 MAVE

長期 FAS を対象とした解析で，MAVE は，LNP023 投与期間中（LNP023 群：LNP023 投与 Day 1～336，抗 C5 抗体薬-LNP023 群：LNP023 投与 Day 1～168）に，LNP023 群で 2 名，抗 C5 抗体薬-LNP023 群で 1 名に発現した。LNP023 群では一過性脳虚血発作が主要評価期（4.3.4.5 項）及び継続投与期に各 1 名，抗 C5 抗体薬-LNP023 群では門脈血栓症が継続投与期に 1 名に発現した（5.6.4.3 項）。いずれの事象も治験担当医師により LNP023 との関連なしと判断され LNP023 投与は継続された。全体で，LNP023 投与期間中に 3 件の MAVE が発現し，調整年間発現率は 0.04（95% CI：0.01，0.13）であった（Table 4-7，2.7.3-5.2.2.6 項）。

### 4.6.3 長期有効性（C12301 試験）

#### 4.6.3.1 全試験期間の結果の概要（C12301 試験）

主な評価項目の全試験期間の結果の概要を Table 4-8 に示し，各評価項目の詳細は次項以降に示す。24 週間の主要評価期に認められた LNP023 投与の臨床的に意味のある治療効果が 24 週間の継続投与期を通じて投与開始後 48 週まで維持された。

**Table 4-8　主な評価項目の結果（C12301 試験・試験終了時，FAS）**

| 評価項目 | 要約指標 | |
|---|---|---|
| 輸血の有無を問わず Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加 | n/M (%) | 38/39 (97.4) [d] |
| 輸血の有無を問わず Hb 値 12 g/dL 以上 | n/M (%) | 31/39 (79.5) [d] |
| 輸血回避 (無輸血) [a] | Marginal proportion (95% CI) | 97.5% (92.5, 100.0) |
| Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 [b] | Mean (SD) | +5.09 (2.010) [d] |
| LDH 値 (U/L) のベースラインからの変化量 [b] | Median (Min – Max) | −1241.5 (−2928 - −423) [d] |
| 臨床的 BTH の発現 | Adjusted annual BTH rate (95% CI) [c] | 0.05 (0.01, 0.17) |
| 網状赤血球数 (× $10^9$/L) のベースラインからの変化量 [b] | Mean (SD) | −76.55 (50.149) [d] |
| FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量 [b] | Mean (SD) | +10.4 (10.14) [d] |
| MAVE の発現 | Adjusted annual MAVE rate (95% CI) [c] | 0.00 (0.00, 0.09) |

Source：2.7.3-Table 5-9
n = 基準を満たした被験者数，M = 非欠測／評価可能被験者数
a) Day 14～336 に輸血を受けず，かつ治験実施計画書に規定した輸血基準に該当しなかった被験者の割合（周辺割合）。周辺割合（無輸血の被験者の割合）は，観察データに基づき，単純割合を用いて推定した。95% CI は bootstrap 法を用いて算出した。
b) ベースラインからの変化量の要約統計量
c) Day 1～336，d) Day 336
ベースラインの定義は主要評価期終了時解析と同じ（Table 4-5）とした。

### 4.6.3.2　血液学的な反応

#### Hb 値の基準を満たした被験者の割合

主要評価期に認められた Hb 値の改善が継続投与期を通じて維持された。輸血の有無を問わず Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加及び Hb 値 12 g/dL 以上が認められた被験者の割合は，Day 168 にそれぞれ 94.9%及び 66.7%，Day 336 にそれぞれ 97.4%及び 79.5%であった。Day 168 に比べ Day 336 で，Hb 値の 2 g/dL 以上の増加が認められた被験者の割合は維持され，Hb 値 12 g/dL 以上が認められた被験者の割合は増加した（Table 4-8，2.7.3-5.2.3.2.1 項）。

#### 輸血回避

主要評価期に認められた輸血回避に対する効果が Day 336 まで維持された。Day 14～336 に無輸血の被験者の割合のモデルに基づく推定値（周辺割合）は 97.5%（95% CI：92.5，100.0）であった（Table 4-8）。評価可能被験者のうち無輸血の被験者は 40 名中 39 名であった（2.7.3-5.2.3.2.2 項）。

#### Hb 値のベースラインからの変化量

主要評価期に認められた Hb 値の増加が Day 336 まで維持された（2.7.3-Figure 5-9）。Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は，Day 168 及び Day 336 にそれぞれ+4.41 g/dL 及び+5.09 g/dL であった（Table 4-8，2.7.3-5.2.3.2.3 項）。

**網状赤血球数のベースラインからの変化量**

主要評価期に認められた網状赤血球数の減少（改善）が Day 336 まで維持された（2.7.3-Figure 5-10）。網状赤血球数のベースラインからの変化量の平均値は，Day 168 及び Day 336 にそれぞれ−87.00 × $10^9$/L 及び−76.55 × $10^9$/L であった（Table 4-8，2.7.3-5.2.3.2.4 項）。

**LDH 値のベースラインからの変化量**

主要評価期に認められた臨床的に意味のある LDH 値の減少（改善）が Day 336 まで維持された（2.7.3-Figure 5-11）。LDH 値のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は，Day 168 及び Day 336 にそれぞれ−1271.0（−2955～−400） U/L 及び−1241.5（−2928～−423） U/L であった（Table 4-8，2.7.3-5.2.3.2.5 項）。

### 4.6.3.3 疲労の改善：FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量

主要評価期に認められた FACIT-Fatigue スコアの増加（改善）が Day 336 まで維持された（2.7.3-Figure 5-12）。FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の平均値は，Day 168 及び Day 336 にそれぞれ+12.1 及び+10.4 であった（Table 4-8，2.7.3-5.2.3.3 項）。スコアの平均値は，Day 168 及び Day 336 にそれぞれ 43.9 及び 42.9 であった。Day 336 でも一般集団（6.2.2 項，2.7.3-1.2.1 項）と同程度にまでの疲労の改善が認められた（C12301 試験 Week 48-Table 14.2-3.1）。

### 4.6.3.4 臨床的ブレイクスルー溶血（BTH）

全試験期間中（Day 1～336）に 2 名に各 1 件の臨床的 BTH（2.7.3-Table 1-3）が発現し，いずれの事象も継続投与期に発現した。Day 1～336 の臨床的 BTH の調整年間発現率は 0.05（95% CI：0.01，0.17）であった（Table 4-8，2.7.3-5.2.3.4 項）。なお，有害事象の溶血の評価結果は 5.3.2.2 項に示す。

### 4.6.3.5 MAVE

全試験期間を通じて MAVE の発現はなく，Day 1～336 の MAVE の調整年間発現率は 0.00（95% CI：0.00，0.09）であった（Table 4-8）。

### 4.6.4 日本人被験者での長期有効性（C12302 試験）

主要評価期の治験薬投与を完了した 9 名全員（LNP023 群 6 名，抗 C5 抗体薬群 3 名）が継続投与期に移行し，9 名全員が 24 週間の継続投与期の投与及び評価を完了した。9 名全員が FAS 及び長期 FAS に含まれた。

日本人被験者数は少数であり，厳密な評価はできないが，日本人部分集団でも全体集団と概ね同様の結果が得られ，日本人集団でも全体集団と一貫した LNP023 の長期有効性が示された（2.7.3-5.2.4 項）。

## 4.7 有効性の結論

抗 C5 抗体薬投与下で貧血（Hb < 10 g/dL）を有する PNH 患者を対象に LNP023 を単独投与した第 III 相試験（国際共同試験 C12302 試験）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主要評価項目（無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加，無輸血で Hb 値 12 g/dL 以上）及び大部分の副次評価項目（輸血回避，Hb 値・網状赤血球数・FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量，臨床的 BTH の発現）で，多重性調整下で，LNP023 の抗 C5 抗体薬に対する優越性が検証された。LNP023 単独投与により，Hb 値の増加が速やかかつ投与開始後 24 週まで持続的に認められ，大部分の被験者で Hb 値がほぼ正常化（Hb 値 12 g/dL 以上）した。これにより，輸血の必要性が大幅に軽減され，ほぼすべての被験者が輸血を必要としなかった。これらの LNP023 の治療効果は，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，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，血管内溶血及び血管外溶血の両方の抑制により得られたと考えられた（4.3.4 項）。

補体阻害薬未治療で溶血（LDH > 1.5 × ULN）及び貧血（Hb < 10 g/dL）を有する PNH 患者を対象に LNP023 を単独投与した第 III 相試験（国際共同試験 C12301 試験，日本人での治験薬投与開始はなし）の主要評価期終了時解析の結果，LNP023 は，C12302 試験と同様の主要及び副次評価項目で，C12302 試験と一貫した有効性を示した。LNP023 単独投与により，Hb 値の増加が速やかかつ投与開始後 24 週まで持続的に認められ，大部分の被験者で Hb 値がほぼ正常化（Hb 値 12 g/dL 以上）した。これにより，輸血の必要性が大幅に軽減され，ほぼすべての被験者が輸血を必要としなかった。主要評価項目である血液学的奏効（無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加）が得られた被験者の割合（周辺割合）の 95% CI の下限値は事前に規定した閾値 15%を大きく（5 倍以上）上回った。これらの LNP023 の治療効果は，LDH 値の臨床的に意味のある値（ULN の 1.5 倍以下）への減少，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，血管内溶血の良好なコントロール及び血管外溶血の発現の抑制により得られたと考えられた（4.3.4 項）。

両試験の部分集団解析の結果，血液学的奏効を指標とした LNP023 単独投与の治療効果が，被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性によらず一貫して示された（4.4.1 項）。C12302 試験では，日本人集団でも全体集団と一貫した LNP023 の有効性が示された（4.4.2 項）。また，申請後に得られた両試験の結果から，投与開始後 24 週までに認められた LNP023 単独投与の治療効果が投与開始後 48 週まで長期にわたり維持されることが示された（4.6 項）。

以上より，LNP023 が PNH 患者の補体介在性の溶血を速やかかつ良好にコントロールすることが示され，その結果，血液学的及び臨床的アウトカムが改善し，大部分の被験者で Hb 値が正常値に近い値（12 g/dL 以上）まで増加するとともに大多数の被験者が輸血回避を達成した。さらに，一般集団と同程度にまで疲労が改善し，また，臨床的 BTH の発現率は極めて低かった。その他の溶血マーカー及びバイオマーカーの結果も踏まえると，両試験の全体の結果から，LNP023 は血管内溶血を良好にコントロールするとともに，血管外溶血も抑制することが示された。

# 5 安全性の概括評価

## 5.1 安全性評価の計画

PNH 患者に対する LNP023 の安全性は，主に 2 つの第 III 相試験（C12302 試験，C12301 試験）の結果に基づき評価した。両試験は同時期に実施された国際共同試験で，C12302 試験は抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者を，C12301 試験は補体阻害薬未治療の PNH 患者を対象とした。

PNH はまれな疾患であり，個々の試験の被験者数は限られている。併合して被験者数を増やすことで，試験別では評価が難しい安全性の傾向も最大限に評価できるよう，上述の 2 試験に，参考資料とした 3 試験（第 II 相試験の X2201 試験及び X2204 試験，他の治験薬から LNP023 に切り替える機会が提供された LFG316X2201 試験）及び進行中の継続試験（C12001B 試験）を加えた 6 試験で，LNP023 を 200 mg b.i.d.で投与された被験者を併合したデータ（以下，PNH 併合データ）を評価した。PNH 併合データの安全性解析対象集団（SAF）は 170 名（うち日本人被験者数は 15 名），LNP023 200 mg b.i.d.の曝露期間（中央値）は 10.6 ヵ月であった（2.7.4-1.1.1 項）。

なお，C12302 試験及び C12301 試験は本承認申請時点で進行中である。試験別の結果では全被験者の主要評価期 24 週間のデータを，PNH 併合データでは両試験の主要評価期終了時解析のデータ（一部の被験者の継続投与期のデータを含む）を提示した。また，申請後に得られた最新のデータとして，C12302 試験及び C12301 試験の試験終了時データ，並びに両試験の試験終了時データ及び進行中の C12001B 試験の最新データを含む PNH 併合データを 5.6 項に提示した。

本書では，安全性の主な評価結果を提示した。詳細な評価計画及び結果，申請適応症とは異なる疾患の併合データの検討結果は「2.7.4 臨床的安全性」に，参考資料の試験別の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

### 5.1.1 評価方法

安全性の評価資料とした 2 つの第 III 相試験（C12302 試験，C12301 試験）の概略を 4.1.1 項に示す。

#### 有害事象の評価方法

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を，和訳には MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を使用した。本承認申請時に提示した C12302 試験の試験総括報告書では version 25.0 を，C12301 試験の試験総括報告書及び併合解析（C12302 試験・主要評価期を含む）では version 25.1 を用いた。また，申請後に得られた最新のデータである C12302 試験終了時の試験総括報告書では version 25.1 を，C12301 試験終了時の試験総括報告書及び併合解析では version 26.0 を用いた。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。

有害事象のうち，LNP023の作用機序，補体阻害薬のクラスエフェクト，並びにLNP023で得られている非臨床及び臨床のデータから懸念される事象を注目すべき有害事象とし，MedDRA標準検索式（SMQ）等を用いて関連する事象を定義し（2.7.4-Table 1-3，5.10.6項），評価した。

**解析対象集団**

SAFは，治験薬を1回以上投与された全被験者と定義した。

- 主要評価期SAF：C12302試験の主要評価期にLNP023 200 mg b.i.d.又は抗C5抗体薬を1回以上投与された全被験者
- 併合SAF：各試験の主要評価期又は継続投与期にLNP023 200 mg b.i.d.を1回以上投与された全被験者
- 長期SAF：C12302試験の主要評価期又は継続投与期にLNP023を1回以上投与された全被験者
- 長期併合SAF：申請後に得られた最新の安全性データでの併合SAF

実際に投与された治験薬（割り付けられた治験薬が1回以上投与された場合はその治験薬，割り付けられた治験薬が1回も投与されなかった場合は最初に投与された治験薬）に基づき解析した。

なお，併合解析では，C12302試験の主要評価期のデータ（LNP023 200 mg b.i.d.，抗C5抗体薬）を，PNH併合データ（LNP023 200 mg b.i.d.）と横並びに示す。該当する図表では，解析対象集団を「主要評価期及び併合SAF」と示す。

**解析方法**

安全性の要約には治験薬投与下で得られたデータのみを含めた。治験薬投与下とは，初回投与日（Day 1）から最終投与日に以下の一定期間（半減期や有効性の持続に基づき定義）を加えた期間とした。

- LNP023又はそのプラセボ：7日間
- 抗C5抗体薬：エクリズマブ13日間，ラブリズマブ55日間（いずれも投与間隔−1日）
- 主要評価期における治験薬投与下は，上記で定義された日付と継続投与期のLNP023の初回投与日−1日とを比較し，早い日付を終了日とした

C12302試験及びC12301試験では，Week 24までの主要評価期のデータを本承認申請時に提示した。試験終了時のデータは，申請後に得られた最新の安全性データとして提示した。

PNH併合データでは，各被験者のLNP023 200 mg b.i.d.の初回投与日以降，データカットオフ日（2.7.4-Figure 1-1）までに得られたデータ（C12302試験及びC12301試験のWeek 24以降のデータを含む）を提示した。C12001B試験のデータは，各被験者の親試験（C12302試験，C12301試験，X2201試験，X2204試験，又はLFG316X2201試験）のデータと紐づけ，同一被験者の複数試験で

の重複カウントを避けた。また，LFG316X2201 試験のデータは，LNP023 を投与した第 4 投与期のデータのみを含めた。

有害事象は，発現被験者数と発現率を群別，器官別大分類（SOC）別，PT 別，治験薬との関連（あり，なし）別，及び重症度（軽度，中等度，高度）別に要約した。同一の被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合，該当する SOC 及び PT は 1 名と集計した。また，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，休薬に至った有害事象を集計した。

### 5.1.2 曝露状況

#### C12302 試験・主要評価期

SAF 97 名（LNP023 群 62 名，抗 C5 抗体薬群 35 名）の治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は，LNP023 群で 5.6（4.6～5.6）ヵ月，抗 C5 抗体薬群で 5.6（5.5～6.2）ヵ月であった（2.7.4-1.2 項）。

#### C12301 試験・主要評価期

SAF 40 名の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は，5.6（5.4～5.7）ヵ月であった（2.7.4-1.2 項）。

#### PNH 併合データ

併合 SAF 170 名の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は 10.6（0.9～51.9）ヵ月で（2.7.4-1.2 項），C12302 試験・主要評価期及び C12301 試験・主要評価期と比べて長かった。

### 5.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

各試験の対象集団の特性を 4.3.2 項に，PNH 併合データの対象集団の特性を 2.7.4-1.3 項に示す。

C12302 試験には補体阻害薬投与中の被験者のみが含まれ，PNH 併合データには補体阻害薬未治療の被験者と補体阻害薬投与中の被験者の両方が含まれるため，血清 LDH 値は C12302 試験と比べて PNH 併合データで高かった。その他の人口統計学的特性及び疾患特性は，C12302 試験と PNH 併合データで概ね同様であった。

各試験の対象集団と同様に，PNH 併合データの人口統計学的特性及び疾患特性は，市販後に LNP023 の投与が予想される PNH 患者集団と大きな相違はないと考える。

## 5.2 有害事象

有害事象の概要を Table 5-1 に，詳細を次項以降に示す。なお，データセット間で LNP023 群の有害事象の発現率を比較する際には，PNH 併合データの曝露期間は C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期と比べて長い（5.1.2 項）ことに留意する必要がある。

**Table 5-1 有害事象の概要（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF）**

| | C12302 試験・主要評価期 | | C12301 試験・主要評価期 | PNH 併合 |
|---|---|---|---|---|
| | LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%) | 抗 C5 抗体薬 N = 35 n (%) | LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%) | LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%) |
| 有害事象 | 51 (82.3) | 28 (80.0) | 37 (92.5) | 144 (84.7) |
| 治験薬との関連あり | 16 (25.8) | 3 (8.6) | 14 (35.0) | 47 (27.6) |
| 高度 | 3 (4.8) | 3 (8.6) | 1 (2.5) | 19 (11.2) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) [a)] |
| 重篤な有害事象 | 6 (9.7) | 5 (14.3) | 4 (10.0) | 29 (17.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| 休薬に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) |

Source: 2.7.4-Table 2-1，SCS Appendix 1-Table 2.1-5a，Table 2.1-6a，C12301 試験-Table 14.3.1-1.19a，Table 14.3.1-1.20a
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名として集計
a) これらの他に 1 名の死亡が報告された。本被験者は，治験薬の最終投与の約 1 ヵ月後に発現した有害事象（全身健康状態悪化，5.2.2.1 項）により最終投与の約 3 ヵ月後に死亡に至り，治験薬投与下（5.1.1 項）の集計には含まれなかった。

## 5.2.1 比較的よくみられる有害事象

有害事象の発現率は，C12302 試験の主要評価期の LNP023 群と抗 C5 抗体薬群で同程度であった。発現率が高かった事象は C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期，並びに PNH 併合データで同様で，頭痛や感染症（主に COVID-19，上咽頭炎）であった。これらの事象は，COVID-19 を除き，既承認の補体阻害薬の安全性プロファイルと一致していた。感染症（SOC の感染症および寄生虫症）の発現率は，C12302 試験の主要評価期では LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて低かった。これは，主に COVID-19 の発現率が LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて低かったことによるものと考えられる。

PT別のいずれの有害事象も，投与期間の延長に伴い発現率が高まる傾向はみられなかった。頭痛は，ほとんどが投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。COVID-19 は，全期間を通して発現する傾向がみられた。

### C12302 試験・主要評価期

有害事象の発現率は LNP023 群で 82.3%，抗 C5 抗体薬群で 80.0%（以下同順）で，群間で同程度であった。SOC 別で，LNP023 群で発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（38.7%，48.6%）で，次いで，胃腸障害（32.3%，20.0%），神経系障害（25.8%，2.9%）であった。胃腸障害及び神経系障害は LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて発現率が高く，感染症および寄生虫症は LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて発現率が低かった。

PT 別で，LNP023 群で発現率が最も高かった事象は頭痛（16.1%，2.9%）で，次いで，下痢（14.5%，5.7%），上咽頭炎（11.3%，5.7%），悪心（9.7%，2.9%）であり，いずれも LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて発現率が高かった。浮動性めまい（6.5%，0%）は LNP023 群のみで認められた。一方，COVID-19（8.1%，25.7%），ブレイクスルー溶血（3.2%，17.1%），血管外溶血（0%，5.7%）は LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて発現率が低かった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，LNP023 群で 25.8%，抗 C5 抗体薬群で 8.6%（以下同順）であった。LNP023 群で発現率が最も高かった事象は頭痛（6.5%，2.9%）で，次いで，関節痛（4.8%，0%），悪心（4.8%，2.9%），下痢，ほてり，及び血小板減少症（各 3.2%，0%）であった（Table 5-1，2.7.4-2.1.1 項）。

**C12301 試験・主要評価期**

有害事象の発現率は 92.5%であった。SOC 別で，発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（40.0%）で，次いで，神経系障害（32.5%），臨床検査（30.0%），胃腸障害（27.5%）であった。PT 別で，発現率が最も高かった事象は頭痛（27.5%）で，次いで，COVID-19（15.0%），上気道感染（12.5%）であった。頭痛の発現率は，C12302 試験の LNP023 群（16.1%）と比べて高かった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は 35.0%であった。発現率が高かった事象は，頭痛（10.0%），嘔吐（5.0%）であった（Table 5-1，2.7.4-2.1.1 項）。

**PNH 併合データ**

有害事象の発現率は 84.7%であった。SOC 別で，発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（50.6%）で，次いで，胃腸障害（33.5%），神経系障害（24.7%）であった。PT 別で，発現率が最も高かった事象は COVID-19（23.5%）で，次いで，頭痛（17.1%），下痢（11.2%），上咽頭炎（8.8%）であった。

PNH 患者に補体阻害薬を投与すると，血管内溶血の抑制に伴い血管拡張作用のある一酸化窒素濃度が上昇（回復）するため，副作用として頭痛を発現することが知られている。LNP023 の PNH 併合データで，頭痛のほとんどが投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。このことは，補体阻害薬の投与による頭痛の発現時期は投与初期に多く，投与開始から数週間後に頭痛が発現することは，まれであるとの報告に合致している。

重症度は，発現した事象の大部分が軽度又は中等度であった。2 名以上に発現した高度の事象は貧血（2 名）であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は 27.6%であった。発現率が高かった事象は，頭痛（6.5%），関節痛，悪心，及び血小板数減少（各 2.4%）であった（Table 5-1，2.7.4-2.1.1 項）。

## 5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

### 5.2.2.1 死亡

C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期に死亡の報告はなかった。PNH 併合データで，3 名の死亡が報告された。これら 3 名の死亡に至った有害事象には，既往歴や合併症，関連する有害事象等の交絡因子があった。死因はリンパ増殖性障害及び敗血症性ショック（リンパ増殖性障害に対する救援化学療法後に発現），全身健康状態悪化，及び口腔内扁平上皮癌（各 1 名）であった（2.7.4-2.1.2 項）。

### 5.2.2.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，C12302 試験の主要評価期の LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて低かった。C12301 試験の主要評価期での発現率は，C12302 試験の主要評価期の LNP023 群と同程度であった。両試験の主要評価期と比べて曝露期間が長い被験者を含む PNH 併合データでは，両試験の主要評価期と比べて発現率が高かった。治験薬との関連ありと判断された事象，投与中止や休薬に至った事象の発現はわずかであった。

#### C12302 試験・主要評価期

重篤な有害事象の発現率は LNP023 群で 9.7%（6/62 名），抗 C5 抗体薬群で 14.3%（5/35 名）（以下同順）で，LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて低かった。SOC 別で，LNP023 群で 2 名（3.2%）以上に発現した事象は，感染症および寄生虫症（3.2%，8.6%），良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（3.2%，0%）であった。

PT 別で，LNP023 群で 2 名以上に発現した事象はなく，一過性脳虚血発作及び洞結節機能不全（同一被験者に発現），腎盂腎炎及び尿路感染（同一被験者に発現），COVID-19，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，骨髄異形成症候群，基底細胞癌が各 1 名に発現した。これらの事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。治験薬の投与中止や休薬に至った事象はなく，骨髄異形成症候群は未回復，一過性脳虚血発作は後遺症を伴うものの回復，その他の事象はいずれも回復した（Table 5-1，2.7.4-2.1.3 項）。

#### C12301 試験・主要評価期

重篤な有害事象の発現率は 10.0%（4/40 名）であった。SOC 別で 2 名以上に発現した事象は，感染症および寄生虫症（2 名）であった。

PT 別で 2 名以上に発現した事象はなく，COVID-19，細菌性肺炎，2 型糖尿病，白内障が各 1 名に発現した。治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。治験薬の投与中止や休薬に至ることなく，いずれの事象も回復した（Table 5-1，2.7.4-2.1.3 項）。

**PNH 併合データ**

重篤な有害事象の発現率は 17.1%（29/170 名）であった。SOC 別で最も多く発現した事象は，感染症および寄生虫症（11 名）で，次いで，良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（7 名）であった。

PT 別で 2 名以上に発現した事象は COVID-19（4 名），尿路感染，細菌性肺炎，及び基底細胞癌（各 2 名）であった。治験薬との関連ありと判断された事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加，肺炎，血小板数減少，及びリンパ増殖性障害（各 1 名）であった。治験薬の投与中止に至った事象はリンパ増殖性障害（1 名），休薬に至った事象は口腔内扁平上皮癌及び血小板数減少（各 1 名）であった（Table 5-1，2.7.4-2.1.3 項）。

#### 5.2.2.3 その他の重要な有害事象

C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期に，投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象の報告はなかった。

PNH 併合データで，投与中止に至った有害事象は 1 名に報告された。本被験者は X2201 試験で重篤なリンパ増殖性障害を発現し，投与中止に至った。また，休薬に至った有害事象は 2 名に報告された。1 名は C12302 試験の継続投与期に重篤な血小板数減少を発現，残る 1 名は X2201 試験で重篤な口腔内扁平上皮癌を発現し，それぞれ休薬に至った（Table 5-1，2.7.4-2.1.4 項）。

### 5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

LNP023 の作用機序，補体阻害薬のクラスエフェクト，並びに LNP023 で得られている非臨床及び臨床のデータから懸念される注目すべき有害事象（2.7.4-Table 1-3）を，関連する臨床検査値とともに包括的に評価した。

**Table 5-2 注目すべき有害事象（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF）**

| 注目すべき有害事象 | C12302 試験・主要評価期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%) | C12302 試験・主要評価期 抗 C5 抗体薬 N = 35 n (%) | C12301 試験・主要評価期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%) | PNH 併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 莢膜形成細菌による感染症 | 1 (1.6) | 0 | 1 (2.5) | 7 (4.1) |
| 溶血又は血栓症 | 10 (16.1) | 10 (28.6) | 1 (2.5) | 19 (11.2) |
| 血小板数減少 | 4 (6.5) | 0 | 0 | 13 (7.6) |
| 甲状腺の変化 | 1 (1.6) | 0 | 1 (2.5) | 2 (1.2) |
| 精巣への影響 a) | 0 | 0 | 1 (2.5) | 1 (0.6) |

Source: 2.7.4-Table 2-9
a) 男性被験者のみ評価

本項では，特に重要である莢膜形成細菌による感染症，溶血又は血栓症，及び血小板数減少について要約する。なお，非臨床のデータから注目すべき有害事象とした甲状腺の変化及び精巣への影響は，臨床検査値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められず，臨床的に重大な有害事象も認められなかった（Table 5-2，2.7.4-2.1.5 項）。

### 5.3.1 莢膜形成細菌による感染症

髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌を含む莢膜形成細菌による感染症は，既承認の補体阻害薬で重要なリスクである。LNP023 は補体阻害薬であるため，各臨床試験の選択基準に髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌に対するワクチン接種に関して規定（2.7.3-Table 3-1）するとともに，莢膜形成細菌による感染症を注目すべき有害事象として評価した。なお，「莢膜形成細菌による感染症」の定義（2.7.4-Table 1-3）には，莢膜形成細菌による感染症に加えて，莢膜形成細菌に起因する可能性が高い感染症を保守的に含めた。すなわち，本項に示す結果には，起因菌が特定されていない感染症（例：細菌性肺炎，丹毒，せつ，中耳炎）が含まれる可能性がある。

本項では，上述の定義に基づく検討結果，保守的に実施した重篤な感染症における起因菌の評価の結果，ワクチンの接種状況の順に示す。

#### C12302 試験・主要評価期

「莢膜形成細菌による感染症」は，LNP023 群の 1 名にヘモフィルス性気管支炎が発現した。抗 C5 抗体薬群での報告はなかった。ヘモフィルス性気管支炎は非重篤かつ軽度で，治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.1 項）。

**C12301 試験・主要評価期**

「莢膜形成細菌による感染症」は 1 名に細菌性肺炎が発現した。細菌性肺炎は重篤かつ高度で，治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.1 項）。

**PNH 併合データ**

「莢膜形成細菌による感染症」は 7 名に発現した。発現した事象は細菌性肺炎（2 名），ヘモフィルス性気管支炎，丹毒，せつ，中耳炎，及びブドウ球菌皮膚感染（各 1 名）であった。

重篤な事象は細菌性肺炎（2 名，いずれも起因菌は同定されず）で，このうち 1 名は上述の C12301 試験・主要評価期に示した。残る 1 名は X2201 試験から C12001B 試験に移行後に本事象を発現した。本事象は中等度で，治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した。

髄膜炎菌による感染症の報告はなかった（Table 5-2，2.7.4-2.1.5.1 項）。

さらに，すべての重篤な感染症について，莢膜形成細菌による感染症が含まれる可能性がないか，起因菌をマニュアルで評価した。その結果，C12302 試験の主要評価期に LNP023 群で報告された尿路感染（1 名）及び抗 C5 抗体薬群で報告された細菌性関節炎（1 名）が莢膜形成細菌（いずれも緑膿菌）による感染症として新たに特定された。両事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。両被験者は治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した（2.7.4-2.1.5.1 項）。

**ワクチンの接種状況**

LNP023 200 mg b.i.d.の投与前又は投与中に，PNH 併合データに含まれた 170 名全員が髄膜炎菌・血清型 A，C，W-135，及び多価肺炎球菌のワクチンを，1 名を除く全員が髄膜炎菌・血清型 Y のワクチンを接種した。インフルエンザ菌 b 型及び髄膜炎菌・血清型 B のワクチンを接種した被験者の割合は，それぞれ約 8 割及び約 7 割であった。これは，治験に参加した国又は地域によっては，これらのワクチンが利用可能ではなかったことによる（2.7.4-2.1.5.1 項）。

### 5.3.2 溶血又は血栓症

PNH 患者では補体介在性の溶血及び血栓症に対する感受性の上昇がみられる。PNH 患者での補体阻害薬の投与中止後の重篤な溶血は，既承認の補体阻害薬で重要な潜在的リスクである。LNP023 は補体阻害薬であるため，溶血又は血栓症を注目すべき有害事象として評価した。

溶血又は血栓症の可能性がある事象を保守的に含めるために，溶血又は血栓症として広域に定義した（2.7.4-Table 1-3）。この定義には，PT のブレイクスルー溶血，血管外溶血，及び溶血に加えて，血中乳酸脱水素酵素増加，黄疸眼，血中クレアチニン増加，黄疸等が含まれ，その集計結果には，溶血又は血栓症とは異なる要因で発現した事象が含まれる可能性がある。この広域の

定義により収集された事象の臨床的意義はマニュアルで評価し，投与中止後に発現した事象と投与中に発現した事象を区別して検討した結果を本項に示す。

### 5.3.2.1 投与中止後の溶血又は血栓症

#### C12302 試験・主要評価期

LNP023 群の 1 名が妊娠により LNP023 の投与を中止した。投与中止後に溶血又は血栓症の有害事象の報告はなかった（2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

#### C12301 試験・主要評価期

主要評価期に投与を中止した被験者はいなかった（5.2.2.3 項）。

#### PNH 併合データ

データカットオフ日までに 6 名が LNP023 の投与を中止した。投与中止後に溶血又は血栓症の有害事象の報告はなかった。

なお，投与を中止した 6 名のうち，死亡を除く 3 名（妊娠 2 名，医師の判断 1 名）は，いずれも抗 C5 抗体薬に切り替え，LNP023 を漸減投与後に中止した。3 名とも，漸減投与終了時に貧血の進行（Hb 値が 2 g/dL 以上の減少）を認めたものの，臨床的に管理可能であった（2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

### 5.3.2.2 投与中の溶血又は血栓症

本項では，投与中の溶血又は血栓症（広域に定義，2.7.4-Table 1-3）の概要を述べた後，血栓症，溶血の別に検討結果を示す。

#### C12302 試験・主要評価期

溶血又は血栓症の発現率は，LNP023 群（16.1%）で抗 C5 抗体薬群（28.6%）と比べて低かった。LNP023 群で 2 名以上に発現した事象は血中乳酸脱水素酵素増加（4 名）及びブレイクスルー溶血（2 名）であった（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

#### C12301 試験・主要評価期

溶血又は血栓症は 1 名に血中クレアチニン増加が発現した（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

#### PNH 併合データ

溶血又は血栓症の発現率は 11.2%であった。2 名以上に発現した事象はブレイクスルー溶血（8 名），血中乳酸脱水素酵素増加（6 名），血中クレアチニン増加，ヘモグロビン尿，及び黄疸眼（各 2 名）であった。これらのうち血中乳酸脱水素酵素増加，血中クレアチニン増加，ヘモグロビン尿，及び黄疸眼は，いずれも非重篤で，医学的レビューの結果，いずれも LDH 値の大幅な増加，Hb 値の大幅な減少，臨床症状等を伴わない単発的な事象であった（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

ブレイクスルー溶血については，溶血の項で検討する。

**血栓症**

PNH 併合データで，塞栓および血栓（SMQ，broad）は 1 名に重篤な一過性脳虚血発作（高度，Day 132～135）及び非重篤の不全片麻痺（中等度：Day 132～167，軽度：Day 168～未回復）が認められた。一過性脳虚血発作は，C12302 試験及び C12301 試験で有効性の評価項目とした MAVE に含まれる。本被験者の利用可能なデータを医学的にレビューした結果，一過性脳虚血発作は，血栓塞栓症が病因ではなく，同時期に報告された洞結節機能不全の状況下での低心拍出量及び不十分な血流に起因すると判断された。

以上より，PNH 併合データで，血栓塞栓症の病因による事象は認められなかった（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

**溶血**

広域に定義した溶血及び血栓症のうち，溶血に関連する事象で，溶血とは異なる要因で報告される可能性がなく，かつ臨床的に重要な PT を狭義の「溶血」として評価した。その結果，PNH 患者で重要なブレイクスルー溶血，溶血，及び血管外溶血が含まれた。「溶血」の発現率は，C12302 試験・主要評価期の LNP023 群（3.2%）で抗 C5 抗体薬群（22.9%）と比べて低かった。PNH 併合データでは，曝露期間の中央値（範囲）が 10.6（0.9～51.9）ヵ月と比較的長期で，「溶血」の発現率は 5.3%（9/170 名）であった。LNP023 の投与中止又は休薬に至った事象はなく，輸血 2 名及び疼痛発作に対する治療 1 名のほか，ほとんどの事象は治療を要さなかった。

重篤な「溶血」は，C12302 試験・主要評価期の LNP023 群では認められず，抗 C5 抗体薬群で 2 名に認められた。抗 C5 抗体薬群の 2 名のうち 1 名は，上気道感染の発現（Day 41～60）及び髄膜炎菌・血清型 B に対するワクチン接種（Day 50）の後，Day 56 に重篤なブレイクスルー溶血が認められた。残る 1 名は，COVID-19 の検査で陽性と判定された日と同日の Day 158 に重篤な血管外溶血が認められた。

PNH 併合データでは，重篤な「溶血」として，ブレイクスルー溶血が 1 名に認められた。本被験者は，C12301 試験・継続投与期に COVID-19（Day 213～220）を発現後，ブレイクスルー溶血（Day 218～281）及び寒冷凝集素（Day 222～未回復）が認められた。なお，寒冷凝集素は COVID-19 感染によって誘発される可能性，かつ，COVID-19 及び寒冷凝集素はブレイクスルー溶血の交絡因子の可能性が示唆されている（Fattizzo et al. 2021）。ブレイクスルー溶血は治験薬との関連なしと判断され，LNP023 の投与中止や休薬に至ることなく回復した（2.7.4-2.1.5.2.2 項）。

### 5.3.3 血小板数減少

PNH 患者では血球減少がよくみられ，再生不良性貧血を伴う PNH 患者では血小板減少症がより重度となる場合がある（Brodsky 2014）。ベースラインの血小板数の平均値（SD）は，PNH 併

合データでは 152.4 × $10^9$/L（66.33 × $10^9$/L）と低めで，ベースラインの血小板数が正常（CTCAE グレード 0）であった被験者は 54.1%であった（2.7.4-2.1.5.3 項）。

本項では，血小板数減少に関する有害事象，臨床検査値の順に検討結果を示す。

**C12302 試験・主要評価期**

血小板数減少の有害事象は，LNP023 群で 4 名に血小板減少症（3 名）及び血小板数減少（1 名）が発現した。抗 C5 抗体薬群での報告はなかった。いずれの事象も非重篤であった。血小板数減少症（2 名）は未回復，その他の事象は治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した（2.7.4-2.1.5.3 項）。

**C12301 試験・主要評価期**

血小板数減少の有害事象の報告はなかった（2.7.4-2.1.5.3 項）。

**PNH 併合データ**

血小板数減少の有害事象は 13 名に血小板減少症（9 名）及び血小板数減少（4 名）が発現した。これら 13 名は，いずれも抗 C5 抗体薬の治療歴を有する（C12302 試験又は X2201 試験に参加した）被験者であった（2.7.4-2.1.5.3 項）。

重篤な事象は 2 名に血小板数減少及び血小板減少症（各 1 名）が発現した。2 名とも内出血又は血腫を伴う点状出血が認められたが，重篤な出血はなかった。血小板数減少は治験薬との関連ありと判断され，本事象により治験薬を休薬した。血小板減少症は治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく軽快した。

臨床検査値の評価では，C12302 試験の主要評価期の LNP023 群及び抗 C5 抗体薬群，C12301 試験の主要評価期の LNP023 群，並びに PNH 併合データの LNP023 群ともに，ベースラインで CTCAE グレード 1 以上の血小板数減少に該当した被験者が 4 割以上を占めた。シフトテーブルの評価で変動が認められた被験者の多くが，ベースラインのグレード 0 から投与後にグレード 1 へ変動したものであった。

## 5.4 部分集団での検討

### 5.4.1 内因性要因

C12302 試験及び PNH 併合データを対象に，年齢，性別，人種の要因別に，曝露期間，有害事象，重篤な有害事象，及び注目すべき有害事象を評価した。各部分集団の被験者数は少数であり，厳密な比較は困難であるものの，LNP023 の安全性成績は，年齢，性別，及び人種の部分集団間で明らかな違いはなかった（2.7.4-5.1 項）。

### 5.4.2 外因性要因

C12302 試験及び PNH 併合データを対象に，免疫抑制療法の併用の有無別に，曝露期間，注目すべき有害事象の「莢膜形成細菌による感染症」並びに SOC 別の感染症および寄生虫症（HLGT ウイルス感染症に該当する PT を除く）を評価した。各部分集団の被験者数は少数であり，厳密な比較は困難であるものの，LNP023 の安全性成績は，部分集団間で明らかな違いはなかった（2.7.4-5.2 項）。

### 5.4.3 日本人集団

C12302 試験及び PNH 併合データを用いて，日本人集団の安全性を評価した。日本人被験者数は少数であり，厳密な評価はできないが，日本人集団の有害事象の発現状況は全体集団と同様であり，日本人に特有の安全性の問題は認められなかった。なお，C12301 試験では，治験薬投与開始に至った日本人はいなかった（Table 5-3，2.7.4-5.3 項）。

**Table 5-3 日本人集団の有害事象の概要（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF）**

| | C12302 試験・主要評価期 | | PNH 併合 |
|---|---|---|---|
| | LNP023 200 mg b.i.d. N = 6 n (%) | 抗 C5 抗体薬 N = 3 n (%) | LNP023 200 mg b.i.d. N = 15 n (%) |
| 有害事象 | 6 (100) | 2 (66.7) | 13 (86.7) |
| PT 別（いずれかの群で 2 名以上に発現） | | | |
| 頭痛 | 1 (16.7) | 0 | 2 (13.3) |
| 上咽頭炎 | 1 (16.7) | 0 | 2 (13.3) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 2 (13.3) |
| 治験薬との関連ありと判断された有害事象 | 0 | 0 | 1 (6.7) |
| 高度の有害事象 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 1 (16.7) | 0 | 2 (13.3) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 |
| 注目すべき有害事象 | 0 | 0 | 0 |

Source: 2.7.4-Table 5-1
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名として集計。

#### C12302 試験・主要評価期

日本人（日本在住の日本人）の SAF 9 名（LNP023 群 6 名，抗 C5 抗体薬群 3 名）の治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は，LNP023 群で 5.6（5.5～5.6）ヵ月，抗 C5 抗体薬群で 5.6（5.6～5.6）ヵ月であった（2.7.4-5.3 項）。

有害事象の発現率は，LNP023 群で 100%，抗 C5 抗体薬群で 66.7%（以下同順）であった。LNP023 群で 2 名以上に発現した SOC 別の事象は，腎および尿路障害（33.3%，0%）であった。

PT 別では頭痛，上咽頭炎，基底細胞癌，C-反応性蛋白増加，結膜出血，抑うつ症状，脂質異常症，湿疹，血尿，頻尿，処置による嘔吐，発熱，及びアレルギー性鼻炎が各 1 名に発現した。

重篤な有害事象は，基底細胞癌（Day 118～182）が LNP023 群の 1 名に発現した。本事象の診断の数ヵ月前から，本被験者は暗赤色の病変を有していた。外科的処置により本事象は回復した。本事象は治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止や休薬はなかった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象，高度の有害事象，投与中止に至った有害事象，注目すべき有害事象，死亡に至った有害事象の発現はなかった。

**PNH 併合データ**

日本人の併合 SAF 15 名（上述の C12302 試験 9 名，LFG316X2201 試験 6 名）の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は 12.8（5.8～18.1）ヵ月であった（2.7.4-5.3 項）。

有害事象の発現率は 86.7%であった。発現率が最も高かった SOC 別の事象は感染症および寄生虫症（33.3%）で，次いで，皮膚および皮下組織障害（26.7%），腎および尿路障害（20.0%）であった。PT 別で 2 名以上に発現した事象は，頭痛，上咽頭炎，及び四肢痛（各 2 名）であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象は，1 名に頭痛が発現した。

重篤な有害事象は，上述の C12302 試験・主要評価期の 1 名のほか，C12001B 試験の 1 名に腎機能障害が発現した。本被験者は 7[redacted]歳で，冠動脈疾患，慢性心不全（NYHA クラス II），心筋虚血等を合併し，試験中に抗血栓薬及び複数の利尿薬を併用していた。腎機能障害は薬物療法により回復した。本事象は治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止や休薬はなかった。

高度の有害事象，投与中止に至った有害事象，注目すべき有害事象，死亡に至った有害事象の発現はなかった。

## 5.5 その他の安全性に関する項目

臨床検査値，バイタルサイン，心電図，薬物相互作用，妊娠及び授乳時の使用，過量投与，薬物乱用，離脱症状及び反跳現象の検討結果は CTD2.7.4 に示す。

## 5.6 申請後に得られた最新の安全性データ

申請後に得られた最新のデータ，すなわち C12302 試験及び C12301 試験の試験終了時データ，並びに両試験の試験終了時データ及び進行中の C12001B 試験の最新データを含む PNH 併合データに基づき安全性を評価した。その結果，LNP023 の安全性プロファイルに影響を及ぼすような新たな所見は認められなかった。

有害事象の概要を Table 5-4 に，検討結果の詳細を次項以降に示す。

**Table 5-4 有害事象の概要（C12302 試験及び C12301 試験・試験終了時，PNH 併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF）**

| | C12302 試験・試験終了時 | | C12301 試験・試験終了時 | PNH 併合 |
|---|---|---|---|---|
| | LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%) | 全体 N = 96 n (%) | LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%) | LNP023 200 mg b.i.d. N = 171 n (%) |
| 有害事象 | 58 (93.5) | 85 (88.5) | 37 (92.5) | 161 (94.2) |
| 治験薬との関連あり | 17 (27.4) | 21 (21.9) | 17 (42.5) | 49 (28.7) |
| 高度 | 6 (9.7) | 9 (9.4) | 4 (10.0) | 26 (15.2) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.8) [a)] |
| 重篤な有害事象 | 9 (14.5) | 13 (13.5) | 8 (20.0) | 38 (22.2) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) |

Source: 2.7.4-Table 5-2，C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-1，C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-1，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-5a，Table 2.1-6a

同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名として集計
C12302 試験・試験終了時の全体：LNP023 群の主要評価期及び継続投与期並びに抗 C5 抗体薬-LNP023 群の継続投与期
a) これらの他に 1 名の死亡が報告された。本被験者は，治験薬の最終投与の約 1 ヵ月後に発現した有害事象（全身健康状態悪化，5.2.2.1 項）により最終投与の約 3 ヵ月後に死亡に至り，治験薬投与下（5.1.1 項）の集計には含まれなかった。

## 5.6.1 曝露状況

### C12302 試験・試験終了時

長期 SAF 96 名の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は，全体（LNP023 群の主要評価期及び継続投与期並びに抗 C5 抗体薬-LNP023 群の継続投与期）で 336.0（141～355）日間であった（2.7.4-5.10.1 項）。

### C12301 試験・試験終了時

SAF 40 名の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は，337.0（330～381）日間であった（2.7.4-5.10.1 項）。

### PNH 併合データ

長期併合 SAF 171 名の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は 14.29（4.6～56.6）ヵ月であった（2.7.4-5.10.1 項）。

## 5.6.2 比較的よくみられる有害事象

C12302 試験，C12301 試験，PNH 併合データのいずれも，LNP023 の長期投与下（5.6.1 項）でほとんどの被験者に有害事象が発現した。申請時に提示したデータ（5.2.1 項）と同様に，発現率が高かった事象は C12302 試験，C12301 試験，PNH 併合データで同様で，頭痛や感染症であった。

また，PT 別のいずれの有害事象も，投与期間の延長に伴い発現率が高まる傾向はみられなかった。

**C12302 試験・試験終了時**

LNP023 投与下での有害事象の発現率は，LNP023 群で 93.5%，全体で 88.5%で，ほとんどの被験者に有害事象が発現した。SOC 別で，LNP023 群で発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（LNP023 群 67.7%，全体 60.4%，以下同順）で，次いで，胃腸障害（43.5%，35.4%），一般・全身障害および投与部位の状態（30.6%，24.0%），神経系障害（29.0%，20.8%）であった。PT 別で，LNP023 群で発現率が最も高かった事象は COVID-19（29.0%，27.1%）で，次いで，頭痛（19.4%，14.6%），下痢（16.1%，12.5%），上咽頭炎（14.5%，12.5%），悪心（12.9%，11.5%）であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，LNP023 群で 27.4%，全体で 21.9%であった。LNP023 群で 2 名（3.2%）以上に発現した事象は，頭痛（6.5%，5.2%），悪心（6.5%，4.2%），関節痛及び下痢（各 4.8%，3.1%），ほてり，血小板減少症，及び肺炎（各 3.2%，2.1%）であった。これらの事象のほか，全体で 2 名（2.1%）以上に発現した事象は，血小板数減少（1.6%，4.2%）であった（Table 5-4，2.7.4-5.10.2 項）。

**C12301 試験・試験終了時**

有害事象の発現率は 92.5%であった。SOC 別で，発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（52.5%）で，次いで，胃腸障害（42.5%），臨床検査（40.0%），神経系障害（35.0%）であった。PT 別で，発現率が最も高かった事象は頭痛（30.0%）で，次いで，COVID-19（22.5%），上気道感染（17.5%），下痢（15.0%）であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は 42.5%であった。2 名（5.0%）以上に発現した事象は，頭痛（10.0%）及び嘔吐（5.0%）であった（Table 5-4，2.7.4-5.10.2 項）。

**PNH 併合データ**

有害事象の発現率は 94.2%であった。SOC 別で，発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（67.8%）で，次いで，胃腸障害（39.8%），一般・全身障害および投与部位の状態（31.6%），神経系障害（26.3%）であった。PT 別で，発現率が最も高かった事象は COVID-19（34.5%）で，次いで，頭痛（18.7%），下痢（14.0%），発熱（12.3%）であった。

重症度は，発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。2 名以上に発現した高度の事象は貧血及び蜂巣炎（各 2 名）であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は 28.7%であった。発現率が最も高かった事象は頭痛（6.4%）で，次いで，関節痛（2.9%），悪心，下痢，及び血小板数減少（各 2.3%）であった（Table 5-4，2.7.4-5.10.2 項）。

## 5.6.3 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

### 5.6.3.1 死亡

PNH 併合データで，申請時に提示したデータ（5.2.2.1 項）以降に 1 名が心肺不全により死亡した（Table 5-4）。本被験者には試験開始前から既往［心房粗動（心臓ペースメーカーを装着）］や合併症（肺高血圧症，グレード 3 の腎機能不全，僧帽弁閉鎖不全症，及び COPD）があった。本被験者は，C12001B 試験中に敗血症（Day 567）を発現した（血液培養で *Streptococcus gallolyticus* 陽性）。当初は治療により症状は改善したが，その後，試験開始前からの上述の合併症による心肺代償不全に至り，心肺不全により死亡した（Day 592）。心肺不全及び敗血症は，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-5.10.3 項）。

### 5.6.3.2 その他の重篤な有害事象

#### C12302 試験・試験終了時

重篤な有害事象の発現率は，LNP023 群で 14.5%（9/62 名），全体で 13.5%（13/96 名）であった。SOC 別で，LNP023 群で 2 名以上に発現した事象は，感染症および寄生虫症（LNP023 群 4 名，全体 5 名，以下同順），良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（2 名，2 名）であった。これらの事象のほか，全体で 2 名以上に発現した事象はなかった。

PT 別で，LNP023 群で 2 名以上に発現した事象はなく，一過性脳虚血発作及び洞結節機能不全（同一被験者に発現），腎盂腎炎及びシュードモナス性尿路感染（同一被験者に発現），COVID-19，横紋筋融解症，骨髄異形成症候群，基底細胞癌，蜂巣炎，敗血症性ショック，卵巣嚢胞が各 1 名に発現した。全体でも 2 名以上に発現した事象はなく，LNP023 群で発現した事象に加えて血小板数減少，膵石症，門脈血栓症，全身性感染が各 1 名に発現した。

全体に発現した重篤な有害事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象は血小板数減少であった。治験薬の投与中止や休薬に至った事象はなく，骨髄異形成症候群及び血小板数減少は未回復，一過性脳虚血発作は後遺症を伴うものの回復，その他の事象はいずれも回復した（Table 5-4，2.7.4-5.10.4 項）。

#### C12301 試験・試験終了時

重篤な有害事象の発現率は 20.0%（8/40 名）であった。SOC 別で 2 名以上に発現した事象は，感染症および寄生虫症（5 名）であった。

PT 別で 2 名以上に発現した事象は COVID-19（2 名）であった。その他，ブレイクスルー溶血（COVID-19 と同一被験者に発現），細菌性肺炎，2 型糖尿病，白内障，肺炎，悪性黒色腫，及び感染が各 1 名に発現した。肺炎及び感染は治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与中止や休薬に至った事象はなかった。悪性黒色腫は未回復であったものの，その他の事象はいずれも回復した（Table 5-4，2.7.4-5.10.4 項）。

**PNH 併合データ**

重篤な有害事象の発現率は 22.2%（38/171 名）であった。

PT 別で 2 名以上に発現した事象は COVID-19（4 名），細菌性肺炎，基底細胞癌，及び蜂巣炎（各 2 名）であり，これら 4 事象のうち申請時に提示したデータ（5.2.2.2 項）以降に発現した事象は蜂巣炎であった。蜂巣炎（2 名）はいずれも治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した（Table 5-4，2.7.4-5.10.4 項）。

### 5.6.3.3 その他の重要な有害事象

C12302 試験及び C12301 試験で，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

PNH 併合データで，投与中止に至った有害事象は 2 名に発現した。発現した事象はリンパ増殖性障害（5.2.2.3 項，5.2.2.1 項）及び血小板数減少（各 1 名）であった。なお，血小板数減少を発現した被験者は，申請時には本事象により休薬と報告されていたが（5.2.2.3 項），その後，本事象による投与中止が報告された（Table 5-4）。

## 5.6.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

注目すべき有害事象を，2.7.4-5.10.6 項に示す最新の定義に基づき評価した。注目すべき有害事象の概要を Table 5-5 に示す。

**Table 5-5 注目すべき有害事象（C12302 試験及び C12301 試験・試験終了時，PNH 併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF）**

| | C12302 試験・試験終了時 | | C12301 試験・試験終了時 | PNH 併合 |
|---|---|---|---|---|
| 注目すべき有害事象 | LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%) | 全体 N = 96 n (%) | LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%) | LNP023 200 mg b.i.d. N = 171 n (%) |
| 莢膜形成細菌による感染症 | 4 (6.5) | 6 (6.3) | 2 (5.0) | 14 (8.2) |
| 溶血（広域） | 13 (21.0) | 15 (15.6) | 3 (7.5) | 25 (14.6) |
| 溶血（狭域） | 7 (11.3) | 8 (8.3) | 2 (5.0) | 14 (8.2) |
| 血栓症 | 2 (3.2) | 3 (3.1) | 0 | 3 (1.8) |
| 血小板数減少 | 4 (6.5) | 9 (9.4) | 0 | 14 (8.2) |
| 過敏症 | 7 (11.3) | 8 (8.3) | 4 (10.0) | 17 (9.9) |
| 甲状腺の変化 | 1 (1.6) | 1 (1.0) | 1 (2.5) | 2 (1.2) |
| 精巣への影響 a) | 0 | 0 | 1 (2.5) | 1 (0.6) |

Source: 2.7.4-Table 5-16

C12302 試験・試験終了時の全体：LNP023 群の主要評価期及び継続投与期並びに抗 C5 抗体薬-LNP023 群の継続投与期

a) 男性被験者のみ評価

本項では，特に重要である莢膜形成細菌による感染症，溶血，血栓症，及び血小板数減少について要約する。

### 5.6.4.1 莢膜形成細菌による感染症

「莢膜形成細菌による感染症」の定義には，莢膜形成細菌による感染症に加えて，莢膜形成細菌に起因する可能性が高い感染症を保守的に含めた。すなわち，本項に示す結果には，起因菌が特定されていない感染症（例：細菌性肺炎，丹毒，せつ，中耳炎）が含まれる可能性がある。

また，申請後に得られた最新の安全性データの解析前に，「莢膜形成細菌による感染症」を定義している Case Retrieval Strategy を改訂し（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日版），複数の事象（HLT 大腸菌感染，PT 蜂巣炎，よう，急性中耳炎，播種性淋菌感染，創傷蜂巣炎）を追加した。本項に示すデータは，改訂後の Case Retrieval Strategy を用いて解析した。申請時に提示した 5.3.1 項のデータを，改訂後の Case Retrieval Strategy を用いて再解析した結果は CTD2.7.4-5.10.6.1 項に示す。

#### C12302 試験・試験終了時

「莢膜形成細菌による感染症」は，LNP023 群で 4 名，全体で 6 名に発現した。LNP023 群ではヘモフィルス性気管支炎（5.3.1 項に示した事象と同一）及びよう（同一被験者に発現），シュードモナス性尿路感染，蜂巣炎，及び大腸菌性膀胱炎が各 1 名に発現した。これらの 4 名のほか，全体では大腸菌性膀胱炎及び中耳炎が各 1 名に発現した。

全体で 6 名に発現した事象のうち，重篤な事象はシュードモナス性尿路感染及び蜂巣炎で，その他の事象はいずれも非重篤であった。高度の事象は蜂巣炎，中等度の事象はシュードモナス性尿路感染及び大腸菌性膀胱炎（LNP023 群）で，その他の事象はいずれも軽度であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止や休薬を要する事象はなかった。ようは未回復，その他の事象は回復した（Table 5-5，2.7.4-5.10.6.1 項）。

#### C12301 試験・試験終了時

「莢膜形成細菌による感染症」は 2 名に細菌性肺炎及びブドウ球菌皮膚感染が発現した。

細菌性肺炎の概要は 5.3.1 項に示した。ブドウ球菌皮膚感染は非重篤かつ中等度で，治験薬との関連ありと判断された。治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した（Table 5-5，2.7.4-5.10.6.1 項）。

#### PNH 併合データ

「莢膜形成細菌による感染症」は 14 名に発現した。2 名以上に発現した事象は細菌性肺炎（3 名），中耳炎，蜂巣炎，及び大腸菌性膀胱炎（各 2 名）であり，このうち重篤な事象は細菌性肺炎及び蜂巣炎（各 2 名）であった。これらの重篤な事象のうち，申請時に提示したデータ（5.3.1 項）以降に発現した事象は蜂巣炎であり，蜂巣炎の概要は 5.6.3.2 項に示した（Table 5-5，2.7.4-5.10.6.1 項）。

髄膜炎菌による感染症の報告はなかった。

### 5.6.4.2 溶血

#### C12302 試験・試験終了時

溶血（広域）の発現率は，LNP023 群で 21.0%（13/62 名），全体で 15.6%（15/96 名）であった。LNP023 群で 2 名以上に発現した事象はブレイクスルー溶血（LNP023 群 6 名，全体 7 名，以下同順）及び血中乳酸脱水素酵素増加（6 名，6 名）であった。これらの事象のほか，全体で 2 名以上に発現した事象は黄疸（1 名，2 名）であった。溶血（広域）の事象のうち，溶血（狭域）に含まれない事象は，単発的な事象であり，いずれも LDH 値上昇，Hb 値低下，及びそれらに伴う臨床症状が組み合わさった事象ではなかった。

溶血（狭域）の発現率は，LNP023 群で 11.3%（7 名），全体で 8.3%（8 名）であった。発現した事象は，ブレイクスルー溶血に加えて，溶血及び血管外溶血（両事象とも，LNP023 群 1 名，全体 1 名）で，いずれも非重篤であった。全体で，輸血を 2 名，LNP023 の休薬を 1 名（輸血と同一被験者）で要したものの，LNP023 の投与中止に至った事象はなく，多くの事象は回復した。

LNP023 の投与を中止した 3 名のうち 1 名に，投与中止後に溶血の有害事象が認められた。本被験者は，骨髄異形成症候群を発現し，C12302 試験を完了したものの C12001B 試験には移行しなかった。LNP023 の漸減投与を開始し，抗 C5 抗体薬の再投与を開始した。Hb 値は，LNP023 の漸減投与開始前（Day 313）の 11.9 g/dL から漸減投与終了時（Day 355）に 11.3 g/dL，漸減投与終了の 1 週間後（Day 362）に 8.4 g/dL へ減少し，赤血球輸血を受けた。LDH 値は ULN の 1.5 倍未満であった（Table 5-5，2.7.4-5.10.6.2 項）。

#### C12301 試験・試験終了時

溶血（広域）は 3 名に発現した。発現した事象はブレイクスルー溶血（2 名）及び血中クレアチニン増加（1 名）であった。血中クレアチニン増加は，LDH 値上昇，Hb 値低下，及びそれらに伴う臨床症状が組み合わさった事象ではなかった。

溶血（狭域）は，2名にブレイクスルー溶血が発現した。これら 2名のうち，重篤な事象は 1名に発現した。本被験者は COVID-19 の発現後にブレイクスルー溶血及び寒冷凝集素を発現した（5.3.2.2 項）。本被験者に発現したブレイクスルー溶血は，申請時には重篤な事象（Day 218～281）と非重篤な事象（Day 299～320）の 2 事象として報告されていたが，試験終了時には重篤な 1 事象（Day 218～320）として報告された。残る 1 名は，感染（Day 318～324，重篤，起因菌は同定されず）と同日にブレイクスルー溶血（Day 318～337，非重篤）を発現した。LNP023 の投与は継続され，ブレイクスルー溶血は治療を要さずに回復した。

LNP023 の投与を中止した被験者はいなかった（Table 5-5，2.7.4-5.10.6.2 項）。

**PNH 併合データ**

溶血（広域）の発現率は 14.6%（25 名）であった。2 名以上に発現した事象はブレイクスルー溶血（11 名），血中乳酸脱水素酵素増加（9 名），溶血（3 名），黄疸，血中クレアチニン増加，ヘモグロビン尿，及び黄疸眼（各 2 名）であった。

溶血（狭域）の発現率は 8.2%（14 名）であった。発現した事象は，ブレイクスルー溶血及び溶血に加えて，血管外溶血（1 名）であった。重篤な事象はブレイクスルー溶血（1 名）で，上述の C12301 試験・試験終了時に示した（Table 5-5，2.7.4-5.10.6.2 項）。

### 5.6.4.3 血栓症

**C12302 試験・試験終了時**

血栓症は，LNP023 群で 2 名，全体で 3 名に発現した。LNP023 群では一過性脳虚血発作（2 名）及び不全片麻痺（1 名）が発現した。これらの事象のほか，全体では門脈血栓症（1 名）が発現した。いずれの事象も LNP023 の投与は継続され，不全片麻痺を除き回復した。いずれの事象も，治験薬との関連なしと判断された。各被験者の概要を以下に示す（Table 5-5，2.7.4-5.10.6.3 項）。

- 重篤な一過性脳虚血発作及び非重篤の不全片麻痺を発現した 1 名の概要は 5.3.2.2 項に示した。
- 非重篤の一過性脳虚血発作を発現した 1 名は，7[redacted] 歳女性で高血圧，労作性呼吸困難，右脚ブロック，甲状腺機能低下症を合併していた。Day 284 に被験者は 2 分間ろれつが回らなかったことから，一過性脳虚血発作と臨床的に診断された。本事象は，短期間で症状が完全に消失し，被験者が直ちに医療機関を受診する必要がなかったことから，治験担当医師は非重篤かつ軽度と判断した。
- 重篤な門脈血栓症を発現した 1 名は，6[redacted] 歳男性で高血圧及びバッドキアリ症候群を合併し，治験開始前からエノキサパリンナトリウムを併用していた。被験者の判断でエノキサパリンナトリウムを中止した 14 日後（Day 104）に，門脈血栓症を発現した。門脈血栓症はエノキサパリンナトリウム等の治療により回復した。

**C12301 試験・試験終了時**

血栓症は報告されなかった（Table 5-5）。

**PNH 併合データ**

血栓症は，上述の C12302 試験・試験終了時に示した 3 名のみに発現した（Table 5-5）。

#### 5.6.4.4 血小板数減少

##### C12302 試験・試験終了時

血小板数減少の有害事象は，LNP023 群で 4 名，全体で 9 名に発現した。発現した事象は血小板減少症（LNP023 群 3 名，全体 5 名，以下同順）及び血小板数減少（1 名，4 名）であった。

LNP023 群では，主要評価期（5.3.3 項）に発現した事象のほか，継続投与期に新たな発現はなかった。

全体では，抗 C5 抗体薬群にランダム化され，継続投与期に LNP023 に切り替えた被験者の 5 名に血小板減少症（2 名）及び血小板数減少（3 名）が認められた。申請時に提示した PNH 併合データに含まれた重篤で投与中止に至った血小板数減少（5.6.3.3 項，5.3.3 項）を除き，いずれの事象も非重篤で高度の事象はなく，治験薬の投与は継続された。血小板数減少（2 名）は未回復で，血小板減少症（1 名）は軽快し，その他の事象は回復した（Table 5-5，2.7.4-5.10.6.4 項）。

##### C12301 試験・試験終了時

血小板数減少の有害事象は報告されなかった（Table 5-5）。

##### PNH 併合データ

血小板数減少の有害事象は 14 名に血小板減少症（11 名）及び血小板数減少（4 名）が発現した。これら 14 名は，いずれも抗 C5 抗体薬の治療歴を有する（C12302 試験又は X2201 試験に参加した）被験者であった。申請時に提示した PNH 併合データ（13 名）以降の新たな発現は 1 名で，発現した事象は非重篤であった（Table 5-5，2.7.4-5.10.6.4 項）。

### 5.6.5 日本人集団

C12302 試験の試験終了時データ及び C12001B 試験の最新のデータを含む PNH 併合データを用いて，日本人集団の安全性を評価した。日本人被験者数は少数であり，厳密な評価はできないが，日本人集団の有害事象の発現状況は全体集団と同様であり，日本人に特有の安全性の問題は認められなかった（Table 5-6）。

**Table 5-6 日本人集団の有害事象の概要（PNH 併合データ，長期併合 SAF）**

| | PNH 併合<br>LNP023<br>200 mg b.i.d.<br>N = 15<br>n (%) |
|---|---|
| 有害事象 | 14 (93.3) |
| PT 別（2 名以上に発現） | |
| 上咽頭炎 | 3 (20.0) |
| 頭痛 | 2 (13.3) |
| COVID-19 | 2 (13.3) |
| 四肢痛 | 2 (13.3) |

| | PNH 併合<br>LNP023<br>200 mg b.i.d.<br>N = 15<br>n (%) |
|---|---|
| 治験薬との関連ありと判断された有害事象 | 1 (6.7) |
| 高度の有害事象 | 2 (13.3) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 4 (26.7) |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 |
| 注目すべき有害事象 | |
| 莢膜形成細菌による感染症 | 1 (6.7) |
| 過敏症 | 2 (13.3) |

Source: 2.7.4-Table 5-22
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名として集計。

日本人の長期併合 SAF 15 名の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は 17.5（10.5～22.7）ヵ月であった（2.7.4-5.10.7 項）。

有害事象の発現率は 93.3%であった。発現率が最も高かった SOC 別の事象は感染症および寄生虫症（46.7%）で，次いで，皮膚および皮下組織障害，筋骨格系および結合組織障害，並びに傷害，中毒および処置合併症（各 26.7%）であった。PT 別で 2 名以上に発現した事象は，上咽頭炎（3 名），頭痛，COVID-19，及び四肢痛（各 2 名）であった。

すべての有害事象のうち，治験薬との関連ありと判断された有害事象は頭痛（1 名）であった。また，高度の有害事象は蜂巣炎及びシャント狭窄（各 1 名）であった。

重篤な有害事象は，申請時に提示したデータ（5.4.3 項）以降に蜂巣炎及びシャント狭窄（各 1 名）が発現した。これら 2 名の被験者の概要を以下に示す。

- 蜂巣炎を発現した被験者は，再生不良性貧血の既往歴があり，バッドキアリ症候群，肝静脈血栓症，食道静脈瘤，鉄欠乏性貧血，肝硬変等を LFG316X2201 試験開始前から合併していた。また，LFG316X2201 試験中の LNP023 投与開始前及び開始後に計 2 回，非重篤の蜂巣炎を発現していた。C12001B 試験中に重篤で高度の蜂巣炎（Day 436～449）を発現した。蜂巣炎の起因菌は特定されなかった。蜂巣炎は薬物療法により回復した。蜂巣炎は治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止や休薬はなかった。
- シャント狭窄を発現した被験者は，高血圧，洞性徐脈，腎機能障害等を LFG316X2201 試験開始前から合併していた。また，LFG316X2201 試験中の LNP023 投与開始前及び開始後に，非重篤のシャント狭窄をそれぞれ複数回発現していた。C12001B 試験中に重篤で高度のシャント狭窄（Day 448～451）を発現した。Day 448 に被験者は入院し，経皮経管的血管形成術（PTA）を受け，シャントが再開通した。Day 451 に被験者は退院した。シャント狭窄は治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止や休薬はなかった。

注目すべき有害事象のうち「莢膜形成細菌による感染症」は，上述の蜂巣炎が 1 名に発現した。過敏症は，湿疹及びアレルギー性鼻炎が各 1 名に発現した。両事象は非重篤かつ軽度で，治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与は継続された。アレルギー性鼻炎は未回復，湿疹は回復した。その他の注目すべき有害事象の発現はなかった。

また，投与中止に至った有害事象，死亡に至った有害事象の発現はなかった。

## 5.7 安全性の結論

PNH 患者に対する LNP023 の安全性を 2 つの第 III 相試験（C12302 試験，C12301 試験）の主要評価期の結果及び PNH 併合データ（両試験を含む 6 試験で LNP023 を 200 mg b.i.d.で投与された被験者）に基づき評価した。PNH 併合データの SAF は 170 名（うち日本人被験者数は 15 名：C12302 試験 9 名，参考資料 6 名），LNP023 200 mg b.i.d.の曝露期間（中央値）は 10.6 ヵ月であった（5.1 項）。

抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者を対象とした C12302 試験の結果，有害事象の発現率は LNP023 群と抗 C5 抗体薬群で同程度であり，重篤な有害事象の発現率は LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて低かった。両群ともに死亡，投与中止に至った有害事象，及び休薬に至った有害事象の報告はなかった。

C12301 試験の結果，補体阻害薬未治療の PNH 患者に LNP023 を投与したときの安全性プロファイルは，補体阻害薬投与中の PNH 患者に投与したとき（C12302 試験）と概ね同様であった。

PNH 併合データで 3 名の死亡が報告された。これら 3 名の死亡に至った有害事象には，既往歴や合併症，関連する有害事象等の交絡因子があった。PNH 併合データで発現率が高かった有害事象は頭痛や感染症（主に COVID-19，上咽頭炎）であり，COVID-19 を除き，既承認の補体阻害薬の安全性プロファイルと一致していた（5.2 項）。

感染症（SOC の感染症および寄生虫症）及び重篤な感染症の発現率は，比較試験（C12302 試験）では LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて低かった（5.2.1 項，5.2.2.2 項）。PNH 併合データで，重篤な「莢膜形成細菌による感染症」は 2 名に細菌性肺炎（いずれも起因菌は同定されず）が発現した。両事象とも治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した。加えて，比較試験（C12302 試験）で各群 1 名（計 2 名）に莢膜形成細菌である緑膿菌による重篤な感染症が認められた。両事象は治験薬の投与継続下で治療され，回復した。髄膜炎菌による感染症の報告はなかった（5.3.1 項）。

他の補体阻害薬と同様に，LNP023 を投与中止した場合に PNH 型赤血球に対する補体阻害効果の消失により重篤な溶血のリスクがあるが，投与中止後の溶血又は血栓症の有害事象の報告はなかった。PNH 併合データで，LNP023 の投与を中止した 3 名（上述の死亡を除く）は，いずれも抗 C5 抗体薬に切り替え，LNP023 を漸減投与後に中止した。3 名とも，漸減投与終了時に貧血の進行（Hb 値が 2 g/dL 以上の減少）を認めたものの，臨床的に管理可能であった（5.3.2.1 項）。

投与中の「溶血」（PTのブレイクスルー溶血，溶血，及び血管外溶血）の発現率は，比較試験（C12302試験）ではLNP023群で抗C5抗体薬群と比べて低かった。重篤な「溶血」はLNP023群では認められず，抗C5抗体薬群で2名に認められた（1名は上気道感染発現及び髄膜炎菌ワクチン接種の後，1名はCOVID-19発現後）。PNH併合データで，重篤な「溶血」が1名に認められた。本被験者は，COVID-19を発現後，ブレイクスルー溶血及び寒冷凝集素が認められた。ブレイクスルー溶血は，LNP023の投与中止や休薬に至ることなく回復した（5.3.2.2項）。

PNH併合データで，血栓塞栓症の病因による事象は認められなかった。血栓症（SMQの塞栓および血栓，broad）は1名に重篤な一過性脳虚血発作及び非重篤の不全片麻痺が認められた。本被験者の利用可能なデータを医学的にレビューした結果，一過性脳虚血発作は，血栓塞栓症が病因ではなく，同時期に報告された洞結節機能不全の状況下での低心拍出量及び不十分な血流に起因すると判断された（5.3.2.2項）。

血小板数減少に関する有害事象は，PNH併合データで13名に発現した。これら13名は，いずれも抗C5抗体薬の治療歴を有する被験者であった。重篤な事象は2名に発現した。2名とも内出血又は血腫を伴う点状出血が認められたが，重篤な出血はなかった。臨床検査値の評価では，PNH併合データで，ベースライン時にCTCAEグレード1以上の血小板数減少に該当した被験者が4割以上を占めた。シフトテーブルの評価で，投与後に変動が認められた被験者の多くが，ベースラインのグレード0から投与後にグレード1へ変動したものであった（5.3.3項）。

C12302試験の日本人集団の有害事象の発現状況は全体集団と同様であり，日本人に特有の安全性の問題は認められなかった（5.4.3項）。

また，申請後に得られた最新のデータを検討した結果，LNP023の安全性プロファイルに影響を及ぼすような新たな所見は認められなかった（5.6項）。

以上より，既承認の補体阻害薬と同様に，莢膜形成細菌による感染症及び投与中止後の重篤な溶血に注意する必要があるものの，PNH患者に対するLNP023の忍容性及び安全性は良好であった。

# 6 ベネフィットとリスクに関する結論

## 6.1 治療の背景

### 6.1.1 疾患又は症状

PNH は，*PIGA* 遺伝子に後天的な体細胞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ある。赤血球上の補体阻害蛋白 CD55 及び CD59 が欠損し，第二経路が活性化されることにより血管内溶血が起こる。

血管内溶血に伴い，肺高血圧症，末端臓器の障害（肝臓，腎臓，脳，腸管等）といった重大な合併症のほか，貧血，疲労，ヘモグロビン尿，平滑筋ジストニア，腹痛，嚥下障害，勃起不全等の症状がみられ，血栓形成促進状態が生じる。これらの症状の影響に加え，貧血に対して輸血を要することや疲労により，患者は日常活動が制限されて QoL が著しく低下することがある。

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。血栓症や早期死亡のリスクは，LDH 値が 1.5 × ULN 以上の患者で高いことが示されているため，LDH 値を 1.5 × ULN よりも低下させることは，PNH の治療目標の一つとなっている（1.1.1 項）。

### 6.1.2 現行の治療

PNH に対する薬物療法の標準治療は，国内外ともに抗 C5 抗体薬のエクリズマブ及びラブリズマブである。抗 C5 抗体薬は補体活性化経路の終末部分のみを阻害することから，経路の上流にある C3 が PNH 型赤血球の膜上に蓄積（オプソニン化）し，その赤血球が網内系で破壊されることで，血管外溶血が惹起される。他の貧血残存の要因としては，割合は少ないが日本人患者で見られる C5 の遺伝子多型による効果不十分等がある。これらの要因により抗 C5 抗体薬では，多くの患者で貧血が残存して輸血が必要となり，QoL が不良なままである。最近承認されたペグセタコプランは補体活性化経路の上流にある C3 の阻害薬であり，抗 C5 抗体薬投与下で残存する貧血の改善を示したが，それでもなお，一部の患者では輸血が必要であった。ペグセタコプランは，日本では抗 C5 抗体薬で効果不十分な PNH に対して適応があるが，PNH の標準治療は依然として抗 C5 抗体薬である。

これら既承認薬は静脈内点滴投与又は皮下投与を要し，侵襲性，注射部位反応の懸念，自己投与の煩雑さといった投与経路上の負担があり，PNH のような長期にわたり継続的な治療を要する慢性疾患では影響が大きい。

以上により，血管内溶血及び血管外溶血の両方をコントロールし，その結果として貧血を改善して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る（1.1.2 項）。

## 6.2 ベネフィット

LNP023 の主要なベネフィットは，抗 C5 抗体薬の溶血コントロールが血管内溶血のみを標的とすることを考慮して「血管内溶血及び血管外溶血のコントロールによる血液学的及び臨床的アウトカムの改善」，「疲労の改善」としたのに加えて，既存薬での患者の治療負担を考慮して「臨床的 BTH の低発現率」，「経口投与」とした。これらのベネフィットを，抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者を対象とした検証試験である C12302 試験の結果から抗 C5 抗体薬と比較して評価し，その結果との一貫性を，補体阻害薬未治療の PNH 患者を対象とした C12301 試験の結果から評価した（Table 6-1）。

**Table 6-1 PNH に対する LNP023 の主要なベネフィットの要約（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，FAS）**

| | C12302 試験（抗 C5 抗体薬既治療患者） | | | C12301 試験（補体阻害薬未治療患者） |
|---|---|---|---|---|
| 主要なベネフィット | LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 | 抗 C5 抗体薬 N = 35 | 群間比較（LNP023 − 抗 C5 抗体薬）(95% CI), p 値 | LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 (95% CI) |
| **血管内溶血及び血管外溶血のコントロールによる血液学的及び臨床的アウトカムの改善** | | | | |
| 無輸血 a) で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加 b) が認められた被験者の割合 (%) | 82.3 | 2.0 | 80.2 (71.2, 87.6), p < 0.0001 | 92.2 f) (82.5, 100.0) |
| 無輸血 a) で Hb 値 12 g/dL 以上 b) が認められた被験者の割合 (%) | 68.8 | 1.8 | 67.0 (56.4, 76.9), p < 0.0001 | 62.8 (47.5, 77.5) |
| 無輸血 a) の被験者の割合 (%) | 94.8 | 25.9 | 68.9 (51.4, 83.9), p < 0.0001 | 97.6 (92.5, 100.0) |
| Hb 値のベースラインからの変化量 b) の調整平均値 (g/dL) | 3.60 | −0.06 | 3.66 (3.20, 4.12), p < 0.0001 | 4.28 (3.87, 4.70) |
| 網状赤血球数のベースラインからの変化量 b) の調整平均値 ($10^9$/L) | −115.81 | 0.34 | −116.15 (−132.04, −100.26), p < 0.0001 | −82.48 (−89.33, −75.62) |
| LDH 値のベースラインからの変化率 (%) b) | −4.0 d) | −2.0 d) | −1.14 d) (−11.31, 10.19), p = 0.8361 | −83.55 (−84.90, −82.08) |
| **疲労の改善** | | | | |
| FACIT−Fatigue スコアのベースラインからの変化量 b) の調整平均値 | 8.59 | 0.31 | 8.29 (5.28, 11.29), p < 0.0001 | 10.75 (8.66, 12.84) |
| **臨床的 BTH の低発現率** | | | | |
| 臨床的 BTH の年間発現率 c) | 0.07 | 0.67 | 0.10 e) (0.02, 0.61), p = 0.01183 | 0.00 (0.00, 0.17) |

Source: Table 4-4，Table 4-5，4.3.4 項，2.7.3-Table 3-13

いずれの要約指標もモデル推定値。p 値は両側検定より算出した未調整値。
a) Day 14～168，b) Day 126～168 に評価，c) Day 1～168，d) 対ベースライン比から算出（群間比較は対ベースライン比の群間比から算出），e) 群間比，f) LNP023 の治療効果を判定する際の閾値は 15%（エクリズマブで推定される奏効被験者の割合を超える推定値）

### 6.2.1 血管内溶血及び血管外溶血のコントロールによる血液学的及び臨床的アウトカムの改善

LNP023 の主なベネフィットは，血管内溶血及び血管外溶血を抑制することで臨床的に意味のある Hb 値の改善をもたらすことである。抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者を対象とした C12302 試験では，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（無輸血で Hb 値の 2 g/dL 以上の増加，無輸血で Hb 値 12 g/dL 以上）のいずれについても，LNP023 への切替え投与の抗 C5 抗体薬の継続投与に対する優越性が示された。この主要評価項目に関する LNP023 のベネフィットは年齢，性別，罹病期間，輸血歴等の部分集団でも一貫して認められた。他の血液学的又は臨床的副次評価項目（無輸血，Hb 値の変化量，網状赤血球数の変化量）でも主要評価項目と一貫性のある結果が認められており，LNP023 が貧血の改善及び輸血回避において抗 C5 抗体薬に比べて高いベネフィットがあることを支持するものである。Hb 値の正常値に近い値（12 g/dL 以上）への改善を含む 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 値のベースライン時からの抗 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完全に抑えることにより得られたと考える。主要評価項目及びこれらの副次評価項目（無輸血，Hb 値の変化量，網状赤血球数の変化量）のいずれにおいても LNP023 と抗 C5 抗体薬の効果の差は大きく，LNP023 は抗 C5 抗体薬に比べて高い有効性のベネフィットが得られることが示唆される。また，LNP023 の効果発現も早く，Hb 値の増加が投与開始後 7 日には認められ，24 週間維持された（4.3.4.2.3 項）。

補体阻害薬未治療の PNH 患者を対象とした C12301 試験でも C12302 試験と一貫した有効性が認められ，未治療患者でも LNP023 単独投与のベネフィットが示された。主要評価項目（無輸血で Hb 値の 2 g/dL 以上の増加）の結果は事前に規定した閾値を上回り，LNP023 の効果が示された。この主要評価項目に関するベネフィットは部分集団でも一貫して認められた。無輸血で Hb 値の 12 g/dL 以上への増加（副次評価項目），並びに他の血液学的又は臨床的副次評価項目（無輸血，Hb 値の変化量，網状赤血球数の変化量）でも主要評価項目と一貫性のある結果が認められ，LNP023 のベネフィットの頑健性が示された。これらの評価項目での LNP023 の効果の大きさは C12302 試験の LNP023 群でみられた効果の大きさと類似していた（Table 6-1）。LDH 値はベースラインから大きく減少し，多くの被験者で臨床的意義のある閾値（治療目標の一つ）である 1.5 × ULN 以下となったことから，LNP023 は未治療患者で血管内溶血を良好にコントロールすることが示された。未治療患者でも LNP023 の効果発現は早く，24 週間維持された（4.3.4.2.5 項）。

#### 未治療患者での抗 C5 抗体薬との比較

C12301 試験で LNP023 は多くの被験者で臨床的に意味のある血管内溶血の抑制を示した（LDH ≤ 1.5 × ULN 達成割合：95.0%）（4.3.4.2.5 項）。また，補体活性化経路の上流を阻害するため，血管外溶血の要因となる C3 が蓄積した PNH 型赤血球の増加を防ぎ，貧血を改善した（無

輸血での Hb ≥ 12 g/dL 達成割合：62.8%）。C12301 試験は単群試験であり抗 C5 抗体薬との直接比較はないものの，未治療患者に抗 C5 抗体薬を投与したときの臨床的に意味のある LDH 値の低下についての公表データとしては，ラブリズマブの第 III 相試験では LDH ≤ 1.5 × ULN 達成割合が 90.5%であった（Kulasekararaj et al. 2022）。また，Hb 値改善については，C12301 試験と同様の血液学的反応の評価基準を用いた抗 C5 抗体薬の公表データ［大規模 PNH 患者コホート（160 名）のリアルワールドデータを用いた後方視的研究］ではエクリズマブ投与開始後 6 ヵ月の無輸血での Hb ≥ 12 g/dL 達成割合は 10.2%であった（Debureaux et al. 2021）。LDH 値や Hb 値は客観的指標であることも鑑みると，LNP023 は未治療患者に対して抗 C5 抗体薬と同程度の血管内溶血抑制効果，及び血管外溶血の発現抑制に伴うより高い貧血改善効果を有することが期待される。

さらに，N12002R 試験で欧州の 2 施設のリアルワールドデータを二次利用し，C12301 試験で評価された未治療 PNH 患者集団での抗 C5 抗体薬の血液学的な反応（反事実の効果）を拡張逆確率重み付け推定法により推定した（2.7.6-4.3 項）。この推定値を用いた判定基準により C12301 試験で得られた LNP023 の効果を評価した結果，LNP023 は抗 C5 抗体薬と比べて高い無輸血での Hb 値の改善効果を有することが示された。LDH 値の変化率は抗 C5 抗体薬と同程度であった。本試験はランダム化比較試験ではないため解釈に限界があるものの，LNP023 は抗 C5 抗体薬と同程度の血管内溶血抑制効果及びより高い貧血改善効果を有する可能性が本試験からも支持された。

### 6.2.2 疲労の改善

LNP023 による貧血の改善及び血管内溶血の抑制に伴って，患者報告による疲労が改善した。FACIT-Fatigue スコアを指標とした本ベネフィットの大きさは，C12302 試験で，抗 C5 抗体薬の継続投与に比べて LNP023 への切替え投与で有意に大きく，かつ，事前に規定した閾値を超える臨床的に意味のあるものであった。C12301 試験でも LNP023 により臨床的に意味のある疲労の改善が認められた。いずれの試験でも，LNP023 投与開始後 24 週の FACIT-Fatigue スコアは一般集団（Cella et al. 2002，Montan et al. 2018，Oswald et al. 2021）と同程度にまで改善した（4.3.4.3 項）。

### 6.2.3 臨床的 BTH の低発現率

抗 C5 抗体薬投与下では PNH 型赤血球が蓄積し，感染症（COVID-19 感染を含む）やワクチン接種等を誘因とした補体系の活性化により急性の溶血発作（BTH）が生じることがある（Risitano et al. 2019，PNH 診療の参照ガイド 2023）。C12302 試験で臨床的 BTH の年間発現率は抗 C5 抗体薬群と比較して LNP023 群で有意に低かった。発現した臨床的 BTH のうち高度の事象は抗 C5 抗体薬群のみで 1 名に認められたのに対し，LNP023 群ではいずれも軽度又は中等度と重症度が低かったことは臨床的意義がある（4.3.4.4 項）。C12301 試験の 24 週間の主要評価期に臨床的 BTH を発現した被験者はいなかった。

### 6.2.4 経口投与

既承認薬はいずれも注射剤であるため，経口剤は PNH 患者の治療負担を軽減し得る新たな利便性の高い治療選択肢である。現在の標準治療であるエクリズマブは 2 週間隔，ラブリズマブは 8 週間隔の静脈内投与を要する。最近承認されたペグセタコプランは自己投与が可能ではあるが，シリンジポンプを用いた週 2 回の皮下投与であり，教育訓練や頻回投与の管理といった煩雑性がある。自己投与ができない場合は投与のために頻回通院を要する。また，注射部位反応の懸念もある（1.1.2 項）。LNP023 は経口剤であるため，投与経路による頻回通院，投与自体に伴う局所部位反応も含めた患者の治療負担を軽減し，QoL を向上し得る治療選択肢である。このような利便性の高い治療選択肢は，PNH 患者の治療負担が生涯にわたることが多いことを鑑みると重要である。

C12302 試験の日本人では被験者数が少ないものの，全体集団と同様に LNP023 投与によって血液学的及び臨床的アウトカムの改善，疲労の改善，臨床的 BTH の低発現率が一貫して示され，PKPD の結果は全体集団と類似したことから（4.4.2 項，3.1.3.2 項），日本人患者でも全体集団と同様のベネフィットが示された。また，抗 C5 抗体薬既治療の集団と未治療の集団で曝露反応関係に大きな違いはなかったことから（4.2 項），日本人未治療患者でも全体集団と同様のベネフィットが期待できる。さらに，投与開始後 24 週までに認められた LNP023 の治療効果は投与開始後 48 週まで維持されたことから（4.6 項），LNP023 のベネフィットは長期にわたって期待できる。

## 6.3 リスク

抗C5抗体薬投与下で貧血を有する PNH患者を対象とした C12302試験の結果，有害事象の発現率は LNP023 群と抗 C5 抗体薬群で同程度で，重篤な有害事象の発現率は LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて低かった。両群ともに死亡，投与中止に至った有害事象，及び休薬に至った有害事象の報告はなく，LNP023 の忍容性及び安全性は良好であった。また，C12301 試験の結果から，補体阻害薬未治療の PNH 患者に LNP023 を投与したときの安全性プロファイルは，補体阻害薬投与中の PNH 患者に投与したとき（C12302 試験）と概ね同様であった。

LNP023 の主要なリスクは，作用機序及び補体阻害薬で既知のリスクに基づき「莢膜形成細菌による感染症」及び「本剤投与中止後の重篤な溶血」とした。これらのリスクを，C12302試験及び C12301 試験の主要評価期の結果並びに PNH 併合データ（両試験を含む 6 試験で LNP023 を 200 mg b.i.d.で投与された被験者）に基づき評価した。LNP023 の主要なリスクの要約を Table 6-2 及び以降の項に示す。

**Table 6-2 PNH 患者での LNP023 の主要なリスクの要約（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF）**

| | C12302 試験・主要評価期 | | C12301 試験・主要評価期 | PNH 併合 |
|---|---|---|---|---|
| 主要なリスク | LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%) | 抗 C5 抗体薬 N = 35 n (%) | LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%) | LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%) |
| 莢膜形成細菌による感染症 | 1 (1.6) | 0 | 1 (2.5) | 7 (4.1) |
| 本剤投与中止後の重篤な溶血 a) | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: Table 5-2，5.3.2.1 項

a) 本リスクは主要評価期及び併合 SAF を対象に集計したが，治験薬投与を中止した被験者（死亡を除く）は C12302 試験の主要評価期で LNP023 群 1 名，抗 C5 抗体薬群 0 名，C12301 試験の主要評価期で 0 名，PNH 併合で 3 名であった。

### 6.3.1 莢膜形成細菌による感染症

補体阻害薬は，その作用機序から莢膜形成細菌（髄膜炎菌，肺炎球菌，インフルエンザ菌等）による感染症のリスクがある（1.2.2 項）。細菌に対する補体を介した感染防御プロセスは細菌ごとに異なるため，補体阻害薬はその標的部位により感染症のリスクのプロファイルが異なる。髄膜炎菌は菌体上での MAC 形成，肺炎球菌はオプソニン化による貪食が主たる殺菌プロセスである。インフルエンザ菌については MAC 形成とオプソニン化のいずれの寄与が大きいかは明らかになっていない（2.4-3.2 項）。LNP023 は補体第二経路の上流を阻害し，MAC 形成及び C3 を介したオプソニン化の両方を抑制するため，これらの菌を含む莢膜形成細菌に対する感染リスクがある。一方で，LNP023 のように補体活性化経路のうち 1 経路のみを標的とする薬剤は感染時の宿主防御への影響が C5 又は C3 阻害薬のような 3 経路すべてを標的とする薬剤より比較的小さい可能性はある。

LNP023 の臨床試験において，莢膜形成細菌による感染症又はその可能性の高い感染症の発現は少なく，PNH 併合データでは 7 名であった。そのうち重篤例は 2 名で，いずれも細菌性肺炎であった。起因菌は同定されなかったものの，細菌性肺炎の起因菌としては肺炎球菌やインフルエンザ菌の頻度が高いことが知られている。髄膜炎菌による感染症の報告はなかった。すべての莢膜形成細菌による感染症又はその可能性の高い感染症は LNP023 の投与継続下で治療され，回復した。さらに，すべての重篤な感染症について起因菌をマニュアルで評価した結果，莢膜形成細菌である緑膿菌による感染症が C12302 試験の LNP023 群で 1 名で新たに特定されたが，治験薬の投与継続下で治療され，回復した。緑膿菌は莢膜形成細菌ではあるものの，補体欠損患者で感染リスクが増大した細菌としての報告は乏しい（Skattum et al. 2011）。

莢膜形成細菌による感染症は LNP023 投与ではまれであったが，LNP023 の臨床試験は各試験の治験実施計画書に基づき髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌のワクチン接種下で実施したため，感染症の発現率，臨床経過に影響を与えた可能性があることに注意が必要である。なお，臨床試験におけるワクチン接種規定は，上述の LNP023 の作用機序，及び補体 B 因子欠損患者で

髄膜炎菌及び肺炎球菌による反復する感染の報告があること（Slade et al. 2013，Gauthier et al. 2021）を踏まえ，さらに治験実施国／地域におけるワクチン接種可能状況も考慮して設定した。

以上を踏まえると，補体阻害薬投与患者で莢膜形成細菌による感染症への感受性が上がることは臨床的に考慮すべきである。莢膜形成細菌による重篤な感染症リスクを軽減するために，PNH治療での他の補体阻害薬と同様に添付文書（案）で適切に情報提供し，ワクチン接種による予防，感染症が疑われた場合には直ちに適切な処置を行うことを注意喚起する。

### 6.3.2 本剤投与中止後の重篤な溶血

他の補体阻害薬と同様に，LNP023 を投与中止した場合に PNH 型赤血球に対する補体阻害効果が消失することにより溶血が生じるリスクがある。

LNP023 の投与中止は C12302 試験の主要評価期で 1 名（中止理由：妊娠），加えて PNH 併合で 2 名（死亡の 3 名を除く。中止理由：妊娠，医師判断が各 1 名）にみられ，C12301 試験の主要評価期ではみられなかった。投与中止被験者数が限られており中止後の重篤な溶血のリスクの評価には限界があるものの，中止した 3 名で中止後の溶血の有害事象は報告されなかった。3 名全員が抗 C5 抗体薬に切り替え，LNP023 は漸減投与後に中止した。3 名とも漸減投与終了時に貧血の進行（Hb 値が 2 g/dL 以上減少）を認めたものの，臨床的に管理可能であった（5.3.2.1 項）。

本剤投与中止後の重篤な溶血のリスクを軽減するために，投与中止後は溶血の徴候及び症状に注意するよう，添付文書（案）で注意喚起する。

日本人での安全性を C12302 試験及び PNH 併合データを用いて評価した結果，有害事象の発現状況は全体集団と同様であり，日本人に特有の安全性の問題は認められなかった。

## 6.4 ベネフィット・リスク評価

### 推奨する使用法

推奨する使用法は，抗C5抗体薬投与下で貧血を有する PNH患者を対象とした C12302試験及び補体阻害薬未治療の PNH 患者を対象とした C12301 試験の成績に主に基づき，以下のように設定した。これらの設定根拠の詳細は CTD1.8 に示した。

| | |
|---|---|
| 効能・効果 | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| 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。 |

### 総合的なベネフィットとリスク

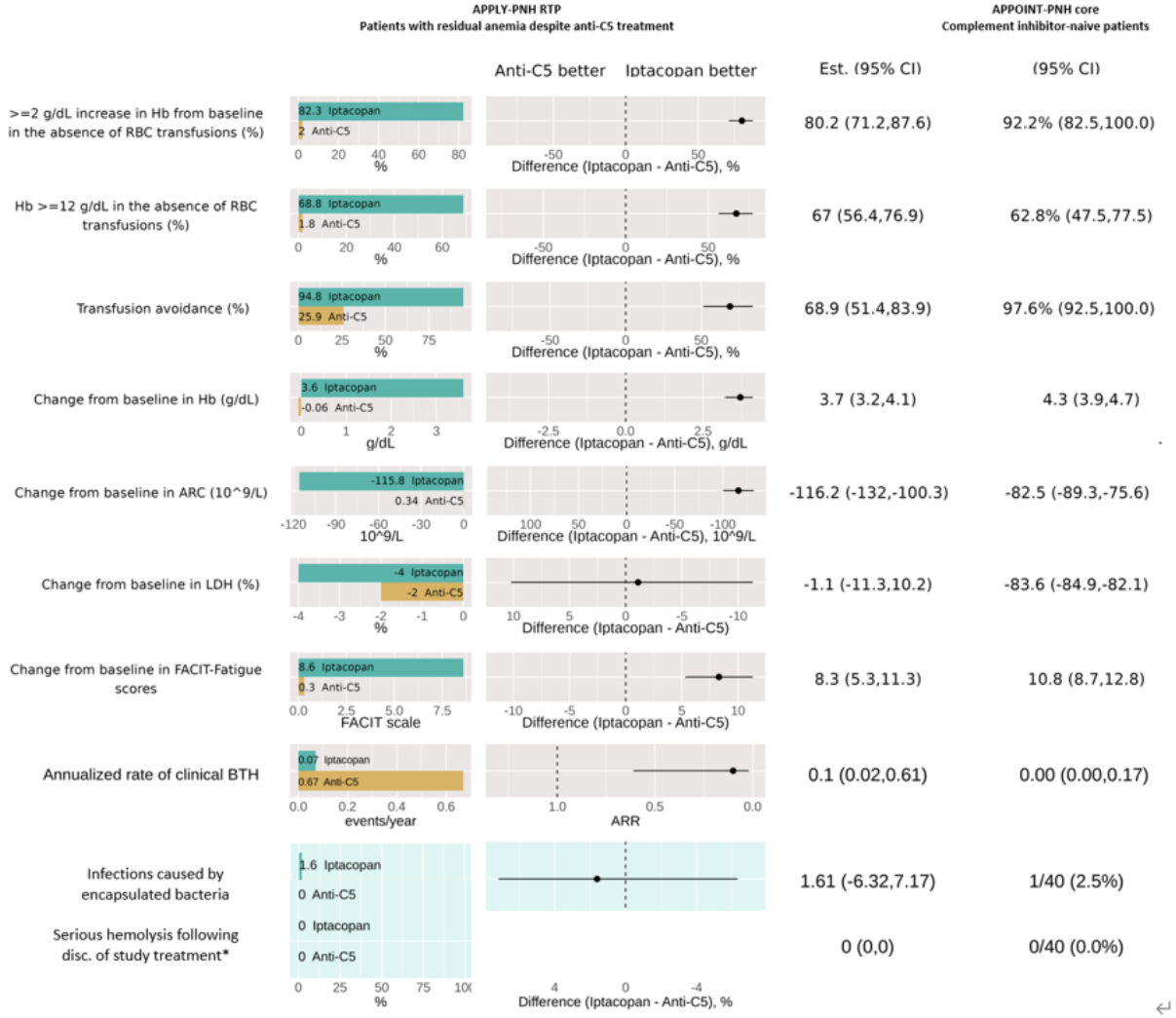
PNH は無治療では致死的になり得る疾患である。標準治療である抗 C5 抗体薬の導入により PNH 患者の予後は改善したが，血管内溶血のみならず血管外溶血も速やかかつ持続的にコントロールすることで貧血を改善し，輸血の必要性や疲労を軽減するとともに，侵襲性が低く利便性の高い投与経路をもつ，新たな治療選択肢が望まれている（6.1 項）。

LNP023 は新規作用機序の選択的補体 B 因子阻害薬で，PNH 治療で初の経口投与のみの治療法である。抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者を対象とした C12302 試験で，LNP023 を 24 週間単独投与したときに，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 抗体薬によるベースラインの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。以上より，LNP023 を PNH 患者に投与したときの血管内溶血及び血管外溶血のコントロールによる血液学的及び臨床的アウトカムの改善のベネフィットが示された。加えて，両試験の結果から，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（Figure 6-1，6.2 項）。

PNH 患者での LNP023 の忍容性及び安全性は良好であった。既承認の補体阻害薬で既知のリスクである莢膜形成細菌による感染症及び投与中止後の重篤な溶血は，C12302 試験及び C12301 試験ではまれ及び報告なしであった。既承認の補体阻害薬と同様に，両リスクに注意する必要があるものの，添付文書（案）での注意喚起により最小化できると考える（Figure 6-1，6.3 項）。

以上より，PNH 患者に対する LNP023 の期待されるベネフィットは予測されるリスクを上回る。

**Figure 6-1　主要なベネフィット及び主要なリスクの結果（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，FAS 又は SAF）**




Source: Table 6-1，Table 6-2，SCS Appendix 1-Table 2.1-13a

APPLY-PNH RTP = C12302 試験の主要評価期，APPOINT-PNH core = C12301 試験の主要評価期，ARR = 年間発現率の群間比，Est = 群間比較の推定値

* C12302 試験の主要評価期に治験薬の投与を中止した被験者は LNP023 群で 1 名，抗 C5 抗体薬群で 0 名であった。C12301 試験の主要評価期に治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

# 7 参考文献

[Brodsky RA (2014)] Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood; 124(18):2804-11.

[Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, et al. (2021)] Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Hematol Transfus Cell Ther; 43(3):341-8.

[Cella D, Lai JS, Chang CH, et al. (2002)] Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer; 94(2):528-38.

[Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, et al. (2021)] Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. Bone Marrow Transplant; 56(10):2600-2.

[Devos T, Meers S, Boeckx N, et al. (2018)] Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. Eur J Haematol; 101(6):737-49.

[Fattizzo B, Pasquale R, Bellani V, et al. (2021)] Complement mediated hemolytic anemias in the COVID-19 era: Case series and review of the literature. Front Immunol; 12:791429.

[Gauthier A, Wagner E, Thibeault R, et al. (2021)] A novel case of complement factor B deficiency. J Clin Immunol; 41(1):277-9.

[Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, et al. (2017)] Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers; 3:17028.

[Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. (2021)] Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med; 384(11):1028-37.

[Ispasanie E, Muri L, Schubart A, et al. (2021)] Alternative complement pathway inhibition does not abrogate meningococcal killing by serum of vaccinated individuals. Front Immunol; 12:747594.

[Jang JH, Kim JS, Yoon SS, et al. (2016)] Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. J Korean Med Sci; 31(2):214-21.

[Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. (2011)] Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood; 117(25):6786-92.

[Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. (2019)] Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood; 133(6):540-9.

[Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al. (2022)] Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. Eur J Haematol; 109(3):205-14.

[Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. (2013)] Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. Int J Hematol; 97(6):749-57.

[Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. (2019)] Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood; 133(6):530-9.

[Montan I, Löwe B, Cella D, et al. (2018)] General population norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. Value Health; 21(11):1313-21.

[Muri L, Ispasanie E, Schubart A, et al. (2021)] Alternative complement pathway inhibition abrogates pneumococcal opsonophagocytosis in vaccine-naïve, but not in vaccinated individuals. Front Immunol; 12:732146.

[Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. (2004)] Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine; 83(3):193-207.

[Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. (2014)] Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. N Engl J Med; 370:632-9.

[Oswald LB, Venditti A, Cella D, et al. (2021)] Fatigue in newly diagnosed acute myeloid leukaemia: general population comparison and predictive factors. BMJ Support Palliat Care; (Online) doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002312.

[Parker C, Omine M, Richards S, et al. (2005)] Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood; 106(12):3699-709.

[Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. (2019)] Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. Front Immunol; 10:1157.

[Sahin F, Akay OM, Ayer M, et al. (2016)] Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. Am J Blood Res; 6(2):19-27.

[Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, et al. (2020)] Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Ann Hematol; 99(7):1505-14.

[Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. (2019)] Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. Proc Natl Acad Sci U S A; 116(16):7926-31.

[Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, et al. (2011)] Complement deficiency states and associated infections. Mol Immunol; 48(14):1643-55.

[Slade C, Bosco J, Unglik G, et al. (2013)] Deficiency in complement factor B. N Engl J Med; 369(17):1667-9.

[Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. (2018)] ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). Clin Microbiol Infect; 24 Suppl 2:S21-S40.

[大野良之 (2000)] 特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班. 平成11年度研究業績集-最終報告書- (Internet) Available from: <https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/1999/000126/199900599A/199900599A0001.pdf> (Accessed 23 Jun 2023)

[特発性造血障害に関する調査研究班 (2023)] 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド令和4年度改訂版 (Internet) Available from:<http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Paroxysmal_nocturnal_hemoglobinuria.pdf> (Accessed 23 Jun 2023)

[難病情報センター (2021)] 令和3年度衛生行政報告例 (Internet) Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2023/02/koufu20221.pdf> (Accessed 23 Jun 2023)