目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 3
1 背景及び概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 生物薬剤学試験の概観 4
1.3 分析方法 5
1.3.1 LNP023 濃度 5
1.3.2 PD 指標 7
2 個々の試験結果の要約 8
2.1 食事の影響（X2101 試験） 8
3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
3.1 バイオアベイラビリティ 10
3.1.1 製剤間の相対的バイオアベイラビリティ 10
3.2 食事の影響 10

表 一 覧

Table 1-1 臨床試験で使用した製剤一覧 4
Table 1-2 X2101 試験の概要 5
Table 1-3 臨床試験で使用した LNP023 濃度の分析法一覧 5
Table 1-4 LNP023 濃度のバリデーション試験結果の概要 6
Table 1-5 臨床試験で使用した PD 指標の分析法一覧 7
Table 1-6 PD 指標のバリデーション試験結果の概要 8
Table 2-1 LNP023 の PK パラメータの要約（X2101 試験，PK 解析対象集団） 9
Table 2-2 LNP023 の PK に及ぼす食事の影響の解析結果（X2101 試験，PK 解析対象集団） 10

図 一 覧

Figure 2-1 LNP023 を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験，PK 解析対象集団） 9

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）
Ae	amount excreted in urine	尿中排泄量
AP	alternative pathway	第二経路
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 measurable 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）
BCS	biopharmaceutics classification system	生物薬剤学分類システム
b.i.d.	bis in die/twice a day	1 日 2 回
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
CSF	clinical service form	–
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定（吸着）法
FMI	final market image	–
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
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
T1/2	elimination half life	消失半減期
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
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	試験番号は治験薬記号（LNP023）を省略して記載した（例：CLNP023X1102 試験→X1102 試験）。
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 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

イプタコパン（LNP023）は，補体第二経路（AP）の主要なプロテアーゼである B 因子に特異的に結合する，経口投与可能な新規作用機序の補体阻害薬で，発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬として開発を進めている。

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 を含有する硬ゼラチンカプセル剤（final market image，FMI）を使用した。原薬の結晶形[redacted]及び[redacted]の違いは[redacted]の[redacted]の違いによる。

市販予定製剤（200 mg）には FMI 製剤と同様にイプタコパン塩酸塩水和物（結晶形[redacted]）を使用する。なお，FMI 製剤及び市販予定製剤（200 mg）の違いは，[redacted]の[redacted]のみである。臨床試験で使用した製剤を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 臨床試験で使用した製剤一覧

開発段階	原薬	製剤	試験番号
初期臨床試験	イプタコパン塩酸塩[redacted]（結晶形[redacted]）	5 mg，25 mg，100 mg 硬ゼラチンカプセル剤（CSF 製剤）	X1102 X2101 A2101 A2104 A2105 X2201 X2204
後期臨床試験	イプタコパン塩酸塩水和物（結晶形[redacted]）	10 mg，200 mg 硬ゼラチンカプセル剤（FMI 製剤）	A2107 C12302 C12301

1.2 生物薬剤学試験の概観

In vitro 試験

イプタコパン塩酸塩水和物の水，模擬胃液（pH 1.2），pH 2.0～6.8 の緩衝液，絶食状態の模擬腸液，及び食後状態の模擬腸液での溶解度（37 ± 0.5°C）は，それぞれ 10.78，1.22，4.38～21.35，11.80，及び 12.52 mg/mL である。

Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドライン（令和 2 年 12 月 25 日，薬生薬審発 1225 第 13 号）」に従うと，LNP023 はクラス III（高溶解性，低膜透過性）の化合物に分類される。

***In vivo* 試験**

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（Table 1-2）。

Table 1-2 X2101 試験の概要

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
X2101	外国	安全性 最大耐量 PK 食事の影響	第 I 相 単施設 ランダム化 単回/反復投与：被験者盲検，プラセボ対照，用量漸増 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 反復投与：LNP023 25 mg，50 mg，100 mg，200 mg，プラセボ/b.i.d.経口 食事の影響：LNP023 100 mg 経口	健康被験者

b.i.d.：1 日 2 回

1.3 分析方法

1.3.1 LNP023 濃度

ヒト血漿中，血漿限外濾過液中，及び尿中 LNP023 濃度は，いずれも遊離塩基として液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定した。臨床試験で使用した分析法及びバリデーション試験結果の概要を，それぞれ Table 1-3 及び Table 1-4 に示す。

ヒト血漿中 LNP023 の定量下限（LLOQ）は，いずれの分析施設においても 1.00 ng/mL であった。ヒト血漿中において，LNP023 は−20°C 以下及び−70°C 以下で少なくとも 1010 日間の凍結保存安定性が確認されている。なお，薬物間相互作用試験（A2104 試験）で用いた併用薬（クロピドグレル及びシクロスポリン）との選択性を評価した結果，これらの併用薬は血漿中 LNP023 濃度の分析に影響を及ぼさないことが確認されている（DMPK RCLNP023A2104）。

ヒト血漿限外濾過液中 LNP023 の LLOQ は 0.2 ng/mL であり，−20°C 以下及び−70°C 以下で少なくとも 94 日間の安定性が確認されている。

ヒト尿中 LNP023 の LLOQ は 10.0 ng/mL であり，−20°C 以下及び−70°C 以下で少なくとも 832 日間の安定性が確認されている。

Table 1-3 臨床試験で使用した LNP023 濃度の分析法一覧

マトリックス	バリデーション試験報告書番号	臨床試験番号	DMPK 報告書番号
ヒト血漿	DMPK R1501031	X2101	DMPK RCLNP023X2101
	DMPK R1600743	X2101	DMPK RCLNP023X2101a
		X1102	DMPK RCLNP023X1102
		A2101	DMPK RCLNP023A2101a
		A2104	DMPK RCLNP023A2104

マトリックス	バリデーション試験報告書番号	臨床試験番号	DMPK 報告書番号
		A2105	DMPK RCLNP023A2105
		A2107	DMPK RCLNP023A2107
		X2201	DMPK RCLNP023X2201
		X2204	DMPK RCLNP023X2204
		C12302	DMPK RCLNP023C12302-int
		C12301	DMPK RCLNP023C12301-int
	DMPK R1900470	C12301	DMPK RCLNP023C12301a-int
ヒト血漿限外濾過液	DMPK R2200309	A2105	DMPK RCLNP023A2105a
ヒト尿	DMPK R1600744	X1102	DMPK RCLNP023X1102a
		X2101	DMPK RCLNP023X2101b
		A2104	DMPK RCLNP023A2104a

Table 1-4 LNP023 濃度のバリデーション試験結果の概要

報告書番号	DMPK R1501031	DMPK R1600743 [c]	DMPK R1900470 [d]	DMPK R2200309	DMPK R1600744
マトリックス	血漿	血漿	血漿	血漿限外濾過液	尿
直線性	1.00～2000 ng/mL	1.00～2000 ng/mL	1.00～2000 ng/mL	0.2～599 ng/mL	10.0～10000 ng/mL
重み付け係数	$1/X^2$	$1/X^2$	$1/X^2$	$1/X^2$	$1/X^2$
定量下限	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL	0.2 ng/mL	10.0 ng/mL
分析単位間真度 [a]	−1.6%	3.0%	3.0%	3.5%	0.0%
分析単位間真度 [b]	−2.0%～5.3%	−1.3%～3.3%	1.1%～5.4%	−1.6%～1.4%	−2.6%～6.0%
分析単位間精度 [a]	7.0%	9.7%	4.6%	8.7%	3.5%
分析単位間精度 [b]	2.5%～3.0%	3.3%～5.8%	1.9%～2.6%	3.5%～7.2%	1.9%～3.0%
凍結融解安定性	4 回 ≤ −15°C 及び ≤ −60°C	5 回 −20 ± 5°C 及び −78 ± 8°C	5 回 −30°C～−10°C 及び −80°C～−60°C	5 回 −20 ± 5°C 及び −78 ± 8°C	5 回 −20 ± 5°C 及び −78 ± 8°C
凍結保存安定性	179 日 ≤ −15°C 及び ≤ −60°C	1010 日 −20 ± 5°C 及び −78 ± 8°C	182 日 −30°C～−10°C 及び −80°C～−60°C	94 日 −20 ± 5°C 及び −78 ± 8°C	832 日 −20 ± 5°C 及び −78 ± 8°C
溶血の影響	なし	なし	なし	なし	未評価
脂質の影響	未評価	なし	なし	未評価	未評価

a：定量下限での評価結果

b：定量下限超での評価結果

c：2 施設間クロスバリデーション試験を実施し，両施設において測定濃度は基準内（± 20%以内）であった（DMPK R1501031 及び DMPK R1600743）。

d：2 施設間クロスバリデーション試験を実施し，両施設において測定濃度は基準内（± 15%以内）であった（DMPK R1600743 及び DMPK R1900470）。

1.3.2 PD 指標

臨床試験で使用した PD 指標の分析法及びバリデーション試験結果の概要を，それぞれ Table 1-5 及び Table 1-6 に示す。

ヒト血清中 AP 活性は酵素結合免疫測定（吸着）法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）を用いて測定した。LLOQ は，7.52%であり，−75 ± 10°C で 801 日間の安定性が確認されている。

ヒト血清中 CP 活性は ELISA を用いて測定した。LLOQ は，0.941 CH50 KU Eq/L (kilo unit equivalent per liter) であり，−80°C で 24 ヵ月の安定性が確認されている。

ヒト血漿中 B 因子濃度は， Luminex® xMAP®技術によるサンドイッチイムノアッセイを用いて測定した。LLOQ は，0.15 µg/mL であった。

ヒト血漿中 Bb 濃度は ELISA を用いて測定した。LLOQ は，133 及び 484 ng/mL であり，−75 ± 10°C で 777 日間の安定性が確認されている。

ヒト血漿中 sC5b-9 濃度は ELISA を用いて測定した。LLOQ は，5.80 及び 7.61 ng/mL であり，−80°C で 18 ヵ月の安定性が確認されている。

Table 1-5 臨床試験で使用した PD 指標の分析法一覧

PD	マトリックス	バリデーション試験報告書番号	臨床試験番号	BMD 報告書番号
AP 活性	血清	BMD R1650021	X1102	BMD RCLNP023X1102
			X2101	BMD RCLNP023X2101
			X2201	BMD RCLNP023X2201a
			X2204	BMD RCLNP023X2204a
CP 活性	血清	BMD R1550097	X2101	BMD RCLNP023X2101c
			X2201	BMD RCLNP023X2201d
B 因子濃度	血漿	BMD R1750148e	X2201	BMD RCLNP023X2201e
Bb 濃度	血漿	BMD R1650024, BMD R1750189	X1102	BMD RCLNP023X1102a
		BMD R1650024	X2101	BMD RCLNP023X2101a
		BMD R1650024, BMD R1750189	X2201	BMD RCLNP023X2201b
		BMD R1650024, BMD R1750189	X2204	BMD RCLNP023X2204a
sC5b-9 濃度	血漿	BMD R1650025a	X2101	BMD RCLNP023X2101b
		BMD R1650025a, BMD R1650118	X2201	BMD RCLNP023X2201c
		BMD R1650025a, BMD R1650118	X2204	BMD RCLNP023X2204a

Table 1-6 PD 指標のバリデーション試験結果の概要

報告書番号	BMD R1650021	BMD R1550097	BMD R1750148e	BMD R1650024 [a]	BMD R1750189 [a]	BMD R1650025a [b]	BMD R1650118 [b]
PD	AP 活性	CP 活性	B 因子濃度	Bb 濃度	Bb 濃度	sC5b-9 濃度	sC5b-9 濃度
マトリックス	血清	血清	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
測定法	ELISA	ELISA	サンドイッチイムノアッセイ	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
定量上限	84.2%	273 CH50 KU Eq/L	23.9 µg/mL	13100 ng/mL	26200 ng/mL	912 ng/mL	912 ng/mL
定量下限	7.52%	0.941 CH50 KU Eq/L	0.15 µg/mL	133 ng/mL	484 ng/mL	5.80 ng/mL	7.61 ng/mL
分析単位間真度	−20.7%～9.8%	−12.6%～1%	−8.0%～1.6%	−10.4%～7.7%	−1.7%～10.4% [c]	−4.5% ～9.7%	−3.4%～23.6%
分析単位間精度	7.9%～26.4%	8.7%～12.0%	3.4%～9.0%	2.8%～8.9%	4.6%～11.8% [c]	3.8% ～11.5%	1.0%～6.9%
凍結融解安定性	2 回 −75 ± 10°C	5 回 −20°C 及び−80°C	5 回 −20 ± 6°C 及び−80 ± 10°C	5 回 −20°C 及び−80°C	NA	5 回 −20°C 及び −80°C	NA
凍結保存安定性	801 日 [d] −75 ± 10°C	6 ヵ月 −20°C 24 ヵ月 −80°C	NA	6 ヵ月 −20°C 及び−80°C	777 日 −75 ± 10°C	3 ヵ月 −20°C 18 ヵ月 −80°C	NA

a：2 施設間クロスバリデーション試験を実施し，移管元の値に対する移管先の値の平均真度は基準内（± 30%以内）であり，その平均真度（± 30%以内）を判定基準として 80%以上が判定基準を満たした（BMD R1650024 及び BMD R1750189）。

b：2 施設間クロスバリデーション試験を実施し，移管元の値に対する移管先の値の平均真度は基準内（± 30%以内）であり，その平均真度（± 30%以内）を判定基準として 80%以上が判定基準を満たした（BMD R1650025a 及び BMD R1650118）。

c：分析単位内の結果

d：BMD R1950023a

NA：not applicable

2 個々の試験結果の要約

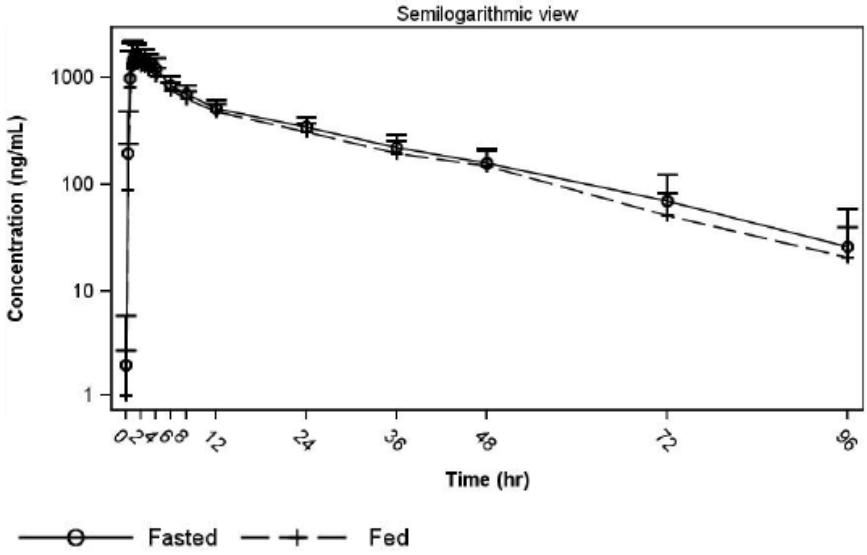
2.1 食事の影響（X2101 試験）

外国人健康被験者に LNP023 100 mg を空腹時又は高脂肪食摂食後（食後）に単回経口投与したときの血漿中 LNP023 濃度推移及び PK パラメータをそれぞれ，Figure 2-1 及び Table 2-1 に示した。LNP023 を食後に投与したときの Tmax（中央値）は空腹時投与に比べ短かった（空腹時：1.76 時間，食後：1.26 時間）。空腹時及び食後投与の T1/2（平均値）は，それぞれ 17.8 時間及び 16.1 時間であった。空腹時及び食後に投与したときの未変化体である LNP023 の投与 48 時間

後までの尿中への回収率は，それぞれ投与量の 14.1%及び 12.6%，CLr は，それぞれ 662 及び 661 mL/h であった。

LNP023 の PK に及ぼす食事の影響を線形固定効果モデルを用いて検討した（Table 2-2）。LNP023 を食後投与したときの AUClast 及び AUCinf は空腹時投与と比較して減少した（食後／空腹時：0.9）。一方，Cmax は空腹時及び食後投与で変化しなかった（食後／空腹時：0.97）。

Figure 2-1　LNP023 を空腹時又は食後に単回経口投与したときの血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-1.1c
平均値 + 標準偏差（n = 12）

Table 2-1　LNP023 の PK パラメータの要約（X2101 試験，PK 解析対象集団）

PK parameter (unit)	Fasted n = 12	Fed n = 12
AUCinf (ng･h/mL)	26900 ± 7720	23600 ± 5430
AUClast (ng･h/mL)	25700 ± 6410	23000 ± 4980
CL/F (mL/h)	3990 ± 1120	4480 ± 1150
Cmax (ng/mL)	1850 ± 501	1820 ± 670
T1/2 (h)	17.8 ± 7.07	16.1 ± 4.63
Tmax (h)	1.76 [0.750, 4.00]	1.26 [0.750, 4.00]
Vz/F (mL)	94800 ± 18500	99900 ± 20600
Ae (ng)	14100000 ± 4240000	12600000 ± 4130000
Urinary Recovery (% of dose)	14.1 ± 4.24	12.6 ± 4.13
CLr (mL/h)	662 ± 216	661 ± 225

Source：X2101 試験-Table 14.2-1.2c
平均値 ± 標準偏差
Tmax：中央値［最小値，最大値］

Table 2-2 LNP023 の PK に及ぼす食事の影響の解析結果（X2101 試験，PK 解析対象集団）

	Adjusted geometric mean		Comparison of adjusted geometric means		
PK parameter (unit)	**LNP023 Fed**	**LNP023 Fasted**	**Ratio: Fed / Fasted**	**(90% CI)**	**p-value**
AUCinf (ng･h/mL)	22958.8	25940.4	0.89	(0.82, 0.96)	0.020
AUClast (ng･h/mL)	22460.3	25015.3	0.90	(0.83, 0.97)	0.025
Cmax (ng/mL)	1726.7	1784.0	0.97	(0.82, 1.14)	0.725

Source：X2101 試験-Table 14.2-1.3c

対数変換した PK パラメータを，線形固定効果モデルを用いて解析し，LNP023 の PK に及ぼす食事の影響を評価した。モデルには，食事（食後又は空腹時），投与順，投与期，及び投与順でネストした被験者を固定効果として含めた。空腹時投与に対する食後投与時の PK パラメータの幾何平均比の点推定値及び 90% CI は元のスケールに逆変換した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 バイオアベイラビリティ

3.1.1 製剤間の相対的バイオアベイラビリティ

CSF 製剤，FMI 製剤，及び市販予定製剤の違いは，カプセルの[redacted]，[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]は[redacted]。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）に従うとき，両剤の生物学的同等性の評価は[redacted]であると判断した。

3.2 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（2.1 項）。

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 5
略号一覧 8
用語の定義一覧 9
1 背景及び概観 10
1.1 概　観 10
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 10
1.1.2 臨床薬理試験の概観 12
2 個々の試験結果の要約 15
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 15
2.1.1 血球移行性及び血漿蛋白結合 15
2.1.2 代謝 15
2.1.3 薬物間相互作用 15
2.2 健康被験者における試験 16
2.2.1 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（X1102 試験） 16
2.2.2 外国人健康被験者を対象とした単回又は反復投与試験及び食事の影響試験（X2101 試験） 24
2.2.3 マスバランス試験（A2101 試験） 34
2.3 患者における試験 38
2.3.1 抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者における試験（X2201 試験） 38
2.3.2 補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者における試験（X2204 試験） 39
2.3.3 抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者における試験（C12302 試験） 40
2.3.4 抗 C5 抗体薬未治療の PNH 患者における試験（C12301 試験） 40
2.4 内因性要因の検討 41
2.4.1 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（A2105 試験） 41
2.5 外因性要因の検討 45
2.5.1 薬物間相互作用試験（A2104 試験） 45
2.6 特別な試験 47
2.6.1 QT/QTc 評価試験（A2107 試験） 47
3 全試験を通しての結果の比較と解析 51
3.1 薬物動態 51
3.1.1 吸収 51

3.1.2 分布 51
3.1.3 代謝 52
3.1.4 排泄 53
3.1.5 用量比例性 54
3.1.6 反復投与 58
3.1.7 母集団薬物動態（PopPK） 60
3.2 薬力学 61
3.2.1 薬力学的指標の評価 61
3.2.2 母集団薬物動態薬力学（PopPKPD） 66
3.3 部分集団における薬物動態・薬力学の比較 71
3.3.1 健康被験者及び PNH 患者 71
3.3.2 性別 71
3.3.3 体重 71
3.3.4 民族的要因 72
3.3.5 高齢者 74
3.3.6 小児 75
3.3.7 腎機能障害 75
3.3.8 肝機能障害 75
3.4 医薬品の相互作用 76
3.4.1 *In vitro* 試験 76
3.4.2 *In vivo* 試験 77
4 特別な試験 78
4.1 QT/QTc 間隔への影響 78

表一覧

Table 1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 及び *in silico* 試験の一覧.....11
Table 1-2 臨床薬理試験一覧.....12
Table 1-3 LNP023 の臨床試験で評価したバイオマーカー.....13
Table 2-1 LNP023 を単回経口投与したときの PK パラメータ（X1102 試験，PK 解析対象集団）.....18
Table 2-2 LNP023 を単回経口投与したときの用量比例性（X1102 試験，PK 解析対象集団）.....19
Table 2-3 LNP023 を単回経口投与したときの PK パラメータ（X2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）.....25
Table 2-4 LNP023 を単回経口投与したときの用量比例性（X2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）.....26
Table 2-5 LNP023 を反復経口投与したときの PK パラメータ（X2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）.....28
Table 2-6 LNP023 を反復経口投与したときの用量比例性（X2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）.....29
Table 2-7 [^{14}C]LNP023 を単回経口投与したときの PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）.....36
Table 2-8 [^{14}C]LNP023 を単回経口投与したときの尿中及び便中総放射能の累積排泄率（A2101 試験，PK 解析対象集団）.....37
Table 2-9 未変化体及び代謝物の尿及び便中への累積排泄率.....38
Table 2-10 LNP023 を単回経口投与したときの血漿中 LNP023 の PK パラメータ（A2105 試験，PK 解析対象集団）.....43
Table 2-11 LNP023 の曝露量に及ぼす肝機能障害の影響（A2105 試験，PK 解析対象集団）.....43
Table 2-12 LNP023 を単回経口投与したときの血漿中非結合型 LNP023 の PK パラメータ（A2105 試験，PK 解析対象集団）.....44
Table 2-13 血漿中非結合型 LNP023 の曝露量に及ぼす肝機能障害の影響（A2105 試験，PK 解析対象集団）.....44
Table 2-14 LNP023 の曝露量に及ぼすクロピドグレル（CYP2C8 阻害薬）の影響（A2104 試験コホート 1，PK 解析対象集団）.....45
Table 2-15 LNP023 の曝露量に及ぼすシクロスポリン（OATP 阻害薬）の影響（A2104 試験コホート 2，PK 解析対象集団）.....46
Table 2-16 ジゴキシン（P-gp 基質）の曝露量に及ぼす LNP023 の影響（A2104 試験コホート 3，PK 解析対象集団）.....46
Table 2-17 ロスバスタチン（OATP 基質）の曝露量に及ぼす LNP023 の影響（A2104 試験コホート 3，PK 解析対象集団）.....47
Table 2-18 LNP023 を単回経口投与したときの PK パラメータ（A2107 試験，PK 解析対象集団）.....48

Table 2-19 線形混合効果モデルによる血漿中 LNP023 濃度とプラセボで調整した ΔQTcF との関連性評価（A2107 試験／X2101 試験，PK-ECG 解析対象集団） 50
Table 3-1 LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの PK パラメータ 59
Table 3-2 最終モデルにおける PK パラメータの推定値及び共変量 60
Table 3-3 PNH 患者における AP 関連バイオマーカーの EC90 71
Table 3-4 PNH 患者における Ctrough 及び AP 関連バイオマーカーの EC90 を超える患者割合 71
Table 3-5 日本人及び外国人健康被験者に LNP023 を単回投与したときの PK パラメータ 73

図一覧

Figure 1-1 PopPK，PopPKPD，及び曝露反応関係解析のデータセット 14
Figure 2-1 LNP023 を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（X1102 試験，PK 解析対象集団） 17
Figure 2-2 LNP023 を単回経口投与したときの fu（X1102 試験，PK 解析対象集団） 20
Figure 2-3 LNP023 を単回経口投与したときの Cb/Cp（X1102 試験，PK 解析対象集団） 21
Figure 2-4 LNP023 を単回経口投与したときの AP 活性（Wieslab assay）のベースラインからの平均変化率推移（X1102 試験，PD 解析対象集団） 22
Figure 2-5 LNP023 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 LNP023 濃度と AP 活性（Wieslab assay）のベースラインからの変化率との関係（X1102 試験，PK/PD 解析対象集団） 22
Figure 2-6 LNP023 を単回経口投与したときの血漿中 Bb 濃度のベースラインからの平均変化率推移（X1102 試験，PD 解析対象集団） 23
Figure 2-7 LNP023 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 LNP023 濃度と血漿中 Bb 濃度のベースラインからの変化率との関係（X1102 試験，PK/PD 解析対象集団） 24
Figure 2-8 LNP023 を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験パート 1，PK 解析対象集団） 25
Figure 2-9 LNP023 を反復経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験パート 2 Day 1，PK 解析対象集団） 27
Figure 2-10 LNP023 を反復経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験パート 2 Day 14，PK 解析対象集団） 28
Figure 2-11 LNP023 を単回経口投与したときの AP 活性（Wieslab assay）のベースラインからの平均変化率推移（X2101 試験パート 1，PD 解析対象集団） 30

Figure 2-12 LNP023 を反復経口投与したときの AP 活性（Wieslab assay）のベースラインからの平均変化率推移（X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）.....30
Figure 2-13 LNP023 を反復経口投与したときの個々の被験者の CP 活性（CH50 assay）のベースラインからの変化率推移（X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）.....31
Figure 2-14 LNP023 を単回経口投与したときの血漿中 Bb 濃度のベースラインからの平均変化量推移（X2101 試験パート 1，PD 解析対象集団）.....32
Figure 2-15 LNP023 を反復経口投与したときの血漿中 Bb 濃度のベースラインからの平均変化量推移（X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）.....32
Figure 2-16 LNP023 を単回経口投与したときの血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの平均変化量推移（X2101 試験パート 1，PD 解析対象集団）.....33
Figure 2-17 LNP023 を反復経口投与したときの血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの平均変化量推移（X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）.....34
Figure 2-18 [^{14}C]LNP023 を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度及び平均血漿中総放射能濃度推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）.....35
Figure 2-19 [^{14}C]LNP023 を単回経口投与したときの尿中及び便中総放射能の平均累積排泄率推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）.....37
Figure 2-20 LNP023 を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（A2105 試験，PK 解析対象集団）.....42
Figure 2-21 LNP023 を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（A2107 試験，PK 解析対象集団）.....48
Figure 2-22 血漿中 LNP023 濃度と ΔQTcF の散布図（A2107 試験／X2101 試験，PK-ECG 解析対象集団）.....50
Figure 3-1 血漿中 LNP023 濃度と fu の関係（X2101 試験／A2105 試験）.....52
Figure 3-2 LNP023 の推定代謝経路.....53
Figure 3-3 LNP023 のクリアランスに対する消失経路及び寄与率.....54
Figure 3-4 日本人健康被験者における用量比例性（単回投与後，X1102 試験，PK 解析対象集団）.....55
Figure 3-5 外国人健康被験者における用量比例性（単回投与後，X2101 試験，PK 解析対象集団）.....56
Figure 3-6 外国人健康被験者における用量比例性（反復投与後，X2101 試験，PK 解析対象集団）.....57
Figure 3-7 LNP023 を反復経口投与したときの用量と用量で補正した Cmax 及び AUCtau の関係（X2101 試験，PK 解析対象集団）.....58
Figure 3-8 健康被験者に LNP023 を反復経口投与したときの平均 Ctrough 推移（X2101 試験，PK 解析対象集団）.....59
Figure 3-9 C3d+PNH 型赤血球（II 型＋III 型）の平均割合の推移（X2201 試験コホート 1，PD 解析対象集団）.....65
Figure 3-10 C3d+PNH 型赤血球（II 型＋III 型）の平均割合の推移（X2201 試験コホート 2，PD 解析対象集団）.....65

Figure 3-11 健康被験者における AP バイオマーカーの曝露反応関係.....68
Figure 3-12 PNH 患者における AP バイオマーカーの曝露反応関係.....70
Figure 3-13 用量補正した LNP023 の曝露量の民族間比較.....74

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）
AP	alternative pathway	第二経路
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
AUC0-24h	area under the drug plasma/blood concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿／血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24時間）
AUC0-48h	area under the drug plasma/blood concentration-time curve (time 0 to 48h)	血漿／血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～48時間）
AUC0-168h	area under the drug plasma/blood concentration-time curve (time 0 to 168h)	血漿／血液中薬物濃度-時間曲線下面積（0～168時間）
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
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BSEP	bile salt export pump	–
b.i.d.	bis in die/twice a day	1 日 2 回
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
Cb/Cp	blood to plasma concentration ratio	血液／血漿濃度比
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
CP	classical pathway	古典経路
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
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EC	effective concentration	有効血漿中濃度
Emax	maximum effect	最大効果
fu	fraction unbound in plasma	血漿中非結合画分
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
Ki	inhibition constant	阻害定数
kinact	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	–
MDR	multidrug resistance	多剤耐性蛋白質
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター

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
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
QTcF	QT interval corrected by 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
T1/2	elimination half life	消失半減期
tau	dosage interval	投与間隔
Tlag	lag-time	ラグ時間
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
TRA	total radioactivity	総放射能
UGT	uridine diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジンジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ
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	試験番号は治験薬記号（LNP023）を省略して記載した（例：CLNP023X1102 試験→X1102 試験）。
薬剤名	イプタコパン塩酸塩水和物及び LNP023 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）。
Day X（Study day）	治験薬投与開始日を Day 1 として，投与開始 X 日目は Day X と表記した。

1 背景及び概観

1.1 概 観

イプタコパン（LNP023）は，補体第二経路（AP）の主要なプロテアーゼである B 因子に特異的に結合する，経口投与可能な新規作用機序の補体阻害薬で，発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬として開発を進めている。LNP023 は B 因子の活性部位に結合してその活性を阻害することにより，C3 転換酵素の活性を阻害して AP 活性化を阻害する。これにより，C3 の増幅回路の活性化及び C3b 生成，C3b による細胞のオプソニン化，並びに膜侵襲複合体の形成等が阻害される。

LNP023 の臨床薬理は，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験並びに薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の検討を含む臨床試験から評価した。なお，本文中で LNP023 と記載されているとき，特別な場合以外は遊離塩基換算値で示す。

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いて，代謝試験，トランスポーター試験，及び分布試験を実施した。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については 2.1 項に要約を，「2.6.4-4.1 項」及び「2.6.4-5.1 項」に詳細を記載した。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び生理学的薬物速度論（PBPK）モデルによる *in silico* 試験の一覧を Table 1-1 に示す。

In vitro 試験において LNP023 の血球移行性，血漿蛋白結合，並びにヒト血漿蛋白成分である，ヒト血清アルブミン，α1-酸性糖蛋白質，及びリポ蛋白質と LNP023 の結合を検討した。

LNP023 のヒト肝細胞及び肝細胞分画における代謝プロファイルを検討した。ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト酵素［チトクローム P450（CYP）分子種及びフラビンモノオキシゲナーゼ分子種］を用いて，LNP023 の酸化的代謝に関与する酵素分子種を同定した。組換えヒト酵素［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］及びヒト肝ミクロソームを用いて，LNP023 の直接的グルクロン酸抱合代謝に関与する酵素分子種を同定した。

ヒト肝ミクロソーム（UGT については組換えヒト酵素も使用）を用いて，LNP023 の CYP 及び UGT 酵素に対する阻害効果を検討した。

ヒト初代培養肝細胞を用いて，LNP023 による CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，及び CYP3A4 の mRNA 発現及び酵素誘導を検討した。

Caco-2 細胞を用いて LNP023 の膜透過性を検討した。ヒト肝細胞を用いて LNP023 の細胞への取込みを検討した。サンドイッチ培養したヒト肝細胞を用いて，LNP023 の肝胆移行動態を検討した。

P-糖蛋白質（P-gp）又は乳癌耐性蛋白質（BCRP）を発現させた細胞系を用いて，LNP023 の輸送能を検討した。多剤耐性関連蛋白質（MRP）2 を過剰発現させた細胞から調製した反転膜小胞を用いて，LNP023 の輸送能を検討した。

有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1 又は OATP1B3 を過剰発現させた細胞系を用いて，LNP023 の輸送能を検討した。有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT2，OAT3，又は有機カチオントランスポーター（OCT）2 を発現させた細胞系を用いて，LNP023 の輸送能を検討した。

P-gp 又は BCRP を過剰発現させた細胞系及びそれらの細胞から調製した膜小胞を用いて，LNP023 による各トランスポーターの輸送活性に対する阻害作用を検討した。MRP2 を過剰発現させた細胞又は bile salt export pump（BSEP）を過剰発現させた細胞から調製した反転膜小胞を用いて，LNP023 による各トランスポーターの輸送活性に対する阻害作用を検討した。OATP1B1 又は OATP1B3 を過剰発現させた細胞を用いて，LNP023 による各トランスポーターの輸送活性に対する阻害作用を検討した。OAT1 又は OAT3 を発現させた細胞，あるいは multidrug and toxin extrusion（MATE）1 又は MATE2-K を発現させた細胞を用いて，LNP023 の輸送活性に対する阻害作用を検討した。OCT1 又は OCT2 を発現させた細胞を用いて，LNP023 による各トランスポーターの輸送活性に対する阻害作用を検討した。

Table 1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 及び *in silico* 試験の一覧

報告書番号	目的
代謝試験	
DMPK R1300641	LNP023 の主要な CYP 酵素の時間依存的阻害作用の評価
DMPK R1500300	肝細胞を用いた[^{14}C]LNP023 の代謝
DMPK R1500516	LNP023 の酸化的代謝に関与する CYP 酵素の同定
DMPK R1600579	LNP023 の酸化的代謝に関与する CYP 酵素の同定
DMPK R1500321	LNP023 による CYP 酵素阻害作用の評価
DMPK R1500936	LNP023 による UGT1A1 酵素阻害作用の評価
DMPK R1600704	肝細胞を用いた LNP023 の薬物代謝酵素誘導作用の評価
DMPK R1600579	LNP023 の酸化的代謝に関与する CYP 酵素の同定
DMPK R1600698	LNP023 の直接グルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種の同定
DMPK R1500514	LNP023 の反応性中間体形成の評価
DMPK R1900589	LNP023 による CYP2B6，CYP2C8，及び CYP2C19 の時間依存的阻害作用の評価
DMPK R1600140	LNP023 の直接グルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種の同定
トランスポーター試験	
DMPK R1500730	消化管 Caco-2 細胞株を用いた LNP023 の腸内輸送の評価
DMPK R1600716	BCRP 及び MDR1 を介した LNP023 の相互作用の評価
DMPK R1600717	OCT1 及び OCT2 を介した LNP023 の相互作用の評価
DMPK R1500958	MRP2 を介した LNP023 の阻害作用の評価
DMPK R1709014	BSEP，OAT1，OAT3，MATE1，及び MATE2-K を介した LNP023 の阻害作用の評価
DMPK R2000210	MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OCT1，及び OCT2 を介した LNP023 の相互作用の評価
DMPK R1500336	肝細胞を用いた LNP023 の細胞内への取込み評価
DMPK R1500532	OATP1B1 及び OATP1B3 を介した LNP023 の阻害作用の評価

報告書番号	目的
DMPK R1500533	BCRP 及び P-gp を介した LNP023 の阻害作用の評価
DMPK R1700975	サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた LNP023 の肝胆移行動態の評価
DMPK R1800300	BCRP，MDR1，MRP2，OATP1B1，及び OATP1B3 を発現させた細胞系を用いた LNP023 の排出及び取込み評価
DMPK R2000245	OAT1，OAT2，OAT3，及び OCT2 を発現させた細胞系を用いた LNP023 の取込み評価
分布試験	
DMPK R1500362	LNP023 の血液／血漿分布及び血漿蛋白結合の評価
DMPK R1600148	ヒト及びマウス（野生型及び Factor B ノックアウト型）の血漿蛋白結合の評価
in silico 試験	
DMPK R2270401	PBPK モデルによる LNP023 の薬物間相互作用の可能性及び PK に及ぼす臓器障害の影響予測

1.1.2 臨床薬理試験の概観

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 を検討した試験（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試験（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試験（A2105 試験），及び外国人健康被験者を対象に QT/QTc 間隔に対する LNP023 の影響を検討した試験（A2107 試験）の 4 試験を評価資料とした。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試験（A2101 試験）及び薬物間相互作用試験（A2104 試験）を参考資料とした。さらに，PNH 患者における PK（X2201 試験，X2204 試験，C12302 試験，及び C12301 試験）及び PD（X2201 試験及び X2204 試験）を検討した。

各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。臨床薬理に関する臨床試験の一覧を Table 1-2 に示す。個々の臨床薬理試験及び PNH 患者における試験の要約は 2.2 項に示す。

Table 1-2 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 PK PD	第 I 相 単施設 ランダム化 被験者盲検 プラセボ対照 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 最大耐量 PK 食事の影響 PD	第 I 相 単施設 ランダム化 単回／反復投与：被験者盲検，プラセボ対照，用量漸増	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 反復投与：LNP023 25 mg，50 mg，100 mg，200 mg，プラセボ/b.i.d.経口 食事の影響：LNP023 100 mg 経口	健康被験者

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
			食事の影響：非盲検，2 群 2 期クロスオーバー		
A2101	外国	吸収，分布，代謝，排泄 安全性	第 I 相 単施設 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 安全性	第 I 相 非盲検 並行群間比較	LNP023 200 mg 経口	肝機能障害者 健康被験者
A2104	外国	薬物間相互作用 安全性	第 I 相 非盲検 2 期 1 投与順	コホート 1： LNP023 100 mg 経口， LNP023 100 mg 経口＋クロピドグレル コホート 2： LNP023 100 mg 経口， LNP023 100 mg 経口＋シクロスポリン コホート 3： ジゴキシン＋ロスバスタチン， 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 安全性 PK	第 I 相 ランダム化 被験者盲検 プラセボ対照 用量漸増	LNP023 400 mg，800 mg，1200 mg，プラセボ経口	健康被験者

PD については，LNP023 を単回又は反復経口投与したときの血清中 AP 活性（Wieslab assay），血清中古典経路（CP）活性（CH50 assay），血漿中 B 因子濃度，血漿中 Bb 濃度，及び血漿中 sC5b-9 濃度への影響を探索的に検討した（Table 1-3），血清中 AP 活性は，AP 依存的に形成される C5b-9 複合体を Wieslab assay により測定した。血清中 CP 活性は，CP 依存的に誘発される抗体感作ヒツジ赤血球の溶血を 50%阻害したときの血清補体価を測定した。

Table 1-3　　LNP023 の臨床試験で評価したバイオマーカー

バイオマーカー	X1102 試験 日本人健康被験者	X2101 試験 外国人健康被験者	X2201 試験 PNH 患者[a]	X2204 試験 PNH 患者[b]
血清中 AP 活性（Wieslab assay）	×	×	×	×
血清中 CP 活性（CH50 assay）		×	×	
血漿中 B 因子濃度			×	
血漿中 Bb 濃度	×	×	×	×
血漿中 sC5b-9 濃度		×	×	×

×：評価したバイオマーカー

a：抗 C5 抗体薬投与中の患者

b：補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の患者

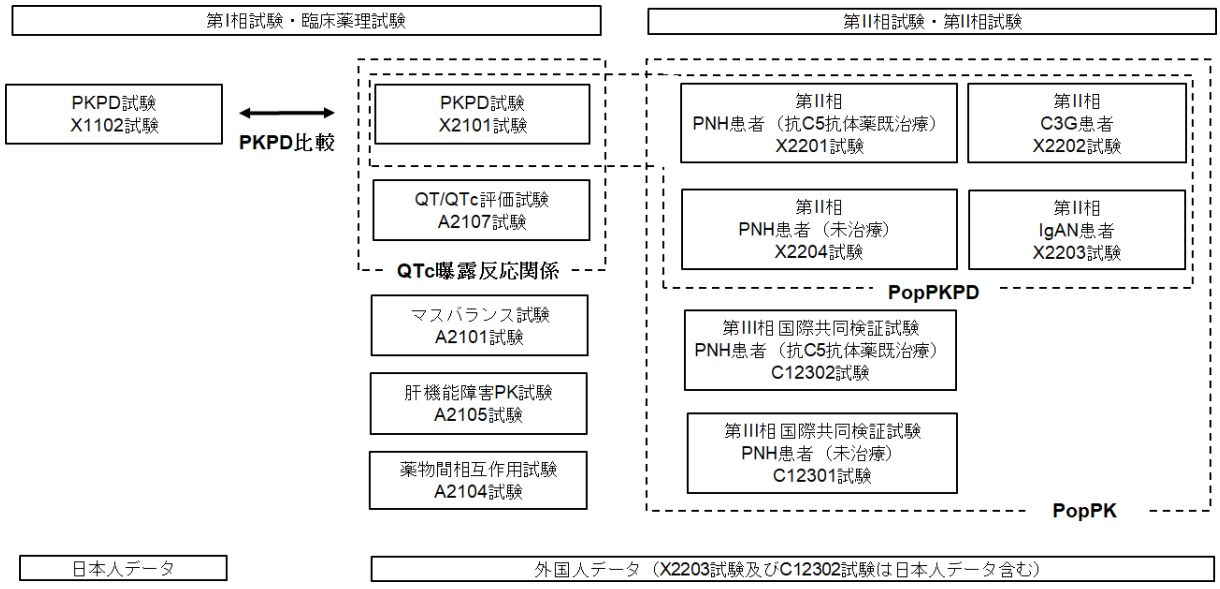
Figure 1-1 に示す試験で，母集団 PK（PopPK）解析，母集団 PKPD（PopPKPD）解析，及び Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の曝露反応関係を解析した。

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（PopPK Report）。

PopPKPD 解析により，LNP023 濃度と血清中 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 1 日 2 回（b.i.d.）投与の設定根拠を補完した。解析には，健康被験者を対象とした X2101 試験，PNH 患者を対象とした X2201 試験及び 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（PopPKPD Report）。

QTcF の曝露反応関係解析により，LNP023 濃度と QTcF 延長リスクとの関係を検討した。解析には，健康被験者を対象とした X2101 試験及び A2107 試験で得られたデータを併合して用いた。

Figure 1-1　　PopPK，PopPKPD，及び曝露反応関係解析のデータセット



X2202 試験及び X2203 試験のデータは PopPK 解析及び PopPKPD 解析にのみ使用し，本申請資料には含まれない。

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については，「2.6.4 薬物動態試験の概要文」及び「2.6.5 薬物動態試験概要表」に詳細を記載した。ここでは要約を記載する。

2.1.1 血球移行性及び血漿蛋白結合

LNP023（10，100，1000，及び 10000 ng/mL）の血液／血漿濃度比（Cb/Cp）及び血漿中非結合画分（fu）はいずれも濃度依存性を示し，Cb/Cp はそれぞれ，0.600，0.649，0.998，及び 2.14，fu はそれぞれ，4.35%，1.23%，7.00%，及び 25.4%であった（DMPK R1500362）。LNP023 のヒト血清アルブミン，α1-酸性糖蛋白質，及びリポ蛋白質への結合に濃度依存性は認められなかった（DMPK R1500362）。Cb/Cp 及び fu 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る。

2.1.2 代謝

ヒト肝細胞における LNP023 の代謝物は，N-脱アルキル化（M1），O-脱エチル化（M2 及び M9），C-酸化（M3，M4，M5，M6，及び M7），水酸化（M4，M5，及び M6），及びグルクロン酸抱合（M8 及び M9）であった。これらの代謝物のうち M1，M2，及び M6 は，ヒト肝細胞における代謝クリアランスを左右する主要な一次酸化代謝物として同定された（DMPK R1500300）。ヒト肝細胞を用いた代謝プロファイルから，生成した代謝物の 50%以上が酸化的代謝物であることが示された（Figure 3-3，DMPK R1500516）。

ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト酵素分子種を用いた試験において，LNP023 の酸化的代謝に関与する主要な CYP 分子種は CYP2C8（寄与率：98%）で，CYP2D6（寄与率：2%）もわずかに関与する（DMPK R1600579）。また，直接的なグルクロン酸抱合代謝に関与する主要な UGT 分子種は UGT1A1 であることが示唆された（DMPK R1600698）。

ヒト血漿中の主代謝物である M8 及び M9 並びにヒト便中の主代謝物である M2（2.2.3 項）の薬理活性の強さは LNP023 と比べて 1/150～1/27 であった（RD-2020-00095，RD-2015-00230）。

2.1.3 薬物間相互作用

臨床における LNP023 の薬物間相互作用を評価するために，LNP023 の吸収，分布及び消失に関わる代謝酵素及びトランスポーターを同定した。*in vitro* 及び *in vivo* を合わせた薬物間相互作用のリスク評価は 3.4 項に記載した。

2.1.3.1 CYP 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いた試験において，LNP023 は最大 100 µmol/L まで，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，及び CYP3A4/5 の可逆的阻害を示さなかった（DMPK R1500321）。LNP023 は最大 100 µmol/L まで，CYP1A2，

CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 の時間依存的な阻害は示さなかったが，CYP2C8 に対しては時間依存的な阻害作用（Ki = 179 µmol/L，kinact = 0.0702 min^{-1}）を示した（DMPK R1300641，DMPK R1900589）。また，ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト UGT 分子種を用いた試験において，LNP023 は最大 100 µmol/L まで UGT1A1 に対して阻害作用を示さなかった（DMPK R1500936）。

2.1.3.2 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を用いた試験において，LNP023 は CYP3A4 に対して弱い誘導作用（100 µmol/L で陽性対照の 20%未満の誘導）を示したが，CYP2B6 及び CYP2C9 を誘導しなかった（DMPK R1600704）。

2.1.3.3 膜透過性評価及びトランスポーターを介した相互作用

ヒトトランスポーター発現細胞又は反転膜小胞を用いた試験により，LNP023 は排出トランスポーターである P-gp，BCRP，及び MRP2，並びに肝取込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示された（DMPK R1800300）。

ヒトサンドイッチ培養肝細胞を用いた試験により，LNP023 は胆汁中に分泌される可能性が示唆された（DMPK R1700975）。一方，OAT1，OAT2，OAT3，及び OCT2 の基質ではなかった（DMPK R2000245）。

2.1.3.4 トランスポーター阻害

ヒトトランスポーター発現細胞又は反転膜小胞を用いた試験により，LNP023 は P-gp（Ki = 27.7 µmol/L），OATP1B1（Ki = 24.9 µmol/L），OATP1B3（Ki ≥ 392.7 µmol/L），OAT3（Ki = 173 µmol/L），MATE1（Ki = 400 µmol/L），OCT1（Ki = 321 µmol/L），及び OCT2（Ki = 359 µmol/L）に対して阻害作用を示した。一方，BCRP，MRP2，BSEP，OAT1，及び MATE2-K に対しては明らかな阻害作用を示さなかった（DMPK R1600716，DMPK R1500532，DMPK R1709014，DMPK R1600717，DMPK R1500958）。30 分間のプレインキュベーションを設定した試験系では，LNP023 は，MATE1（Ki = 327.1 µmol/L），OAT3（Ki = 183.3 µmol/L），及び OCT1（Ki = 396.6 µmol/L）を阻害した。また，OAT1，MATE2-K，及び OCT2 に対しても弱い阻害の可能性が考えられた（DMPK R2000210）。

2.2 健康被験者における試験

2.2.1 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（X1102 試験）

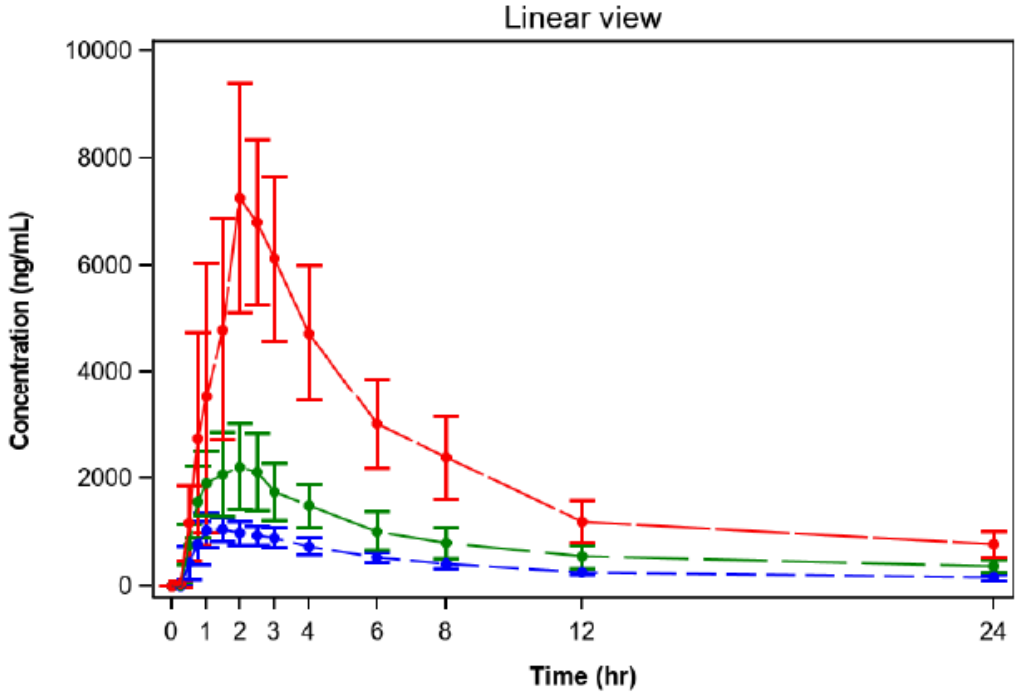
日本人健康男性被験者 30 名（LNP023 群各 8 名，プラセボ群各 2 名）を対象に，LNP023 25，100，及び 400 mg を空腹時に単回経口投与したときの LNP023 の PK 及び PD を検討した。本試験はプラセボを対照とした用量漸増試験であった。

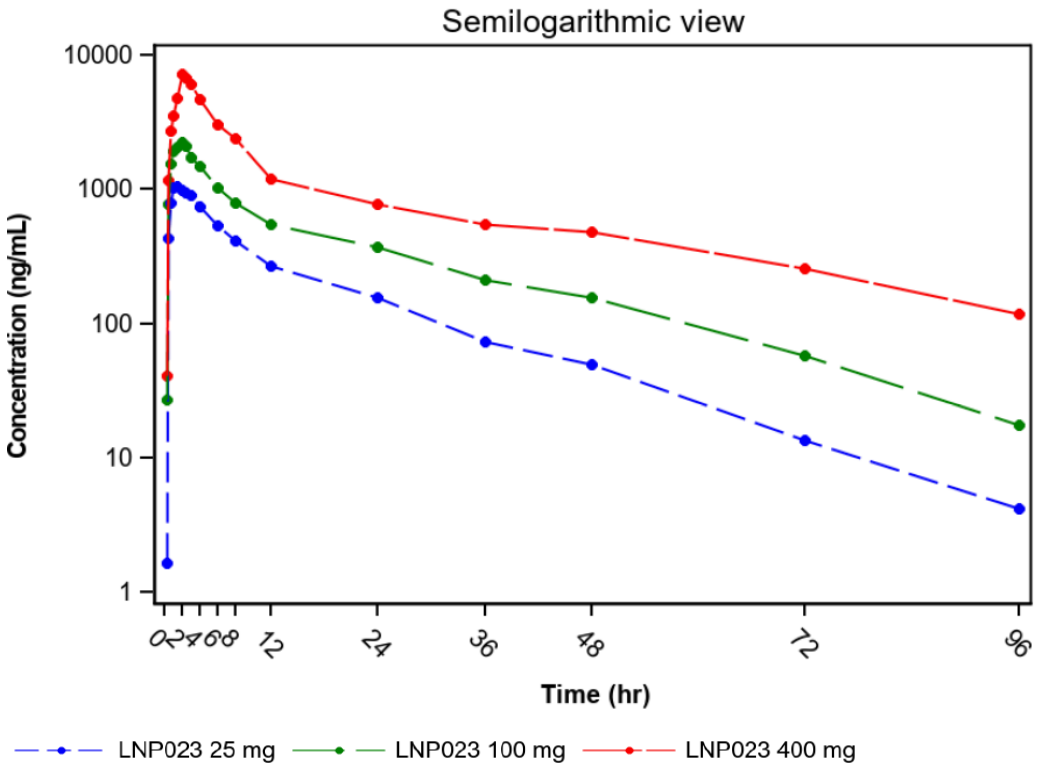
2.2.1.1 薬物動態

LNP023 25～400 mg を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移及び PK パラメータを，それぞれ Figure 2-1 及び Table 2-1 に示す。血漿中 LNP023 濃度は投与後 1.50～2.25 時間（中央値）に Cmax に達した。Cmax 及び AUCs は用量の増加に伴い上昇又は増加した。

AUCinf，AUClast，及び Cmax の用量比例性をパワーモデル解析した結果を Table 2-2 に示す。いずれの PK パラメータとも，用量に対する傾き及びその 90% CI は判定基準（0.92，1.08）に比べ小さく，検討した用量範囲で用量比を下回った。

Figure 2-1 LNP023 を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（X1102 試験，PK 解析対象集団）





Source：X1102 試験-Figure 14.2-1.1

平均値（n = 8）

Table 2-1　LNP023 を単回経口投与したときの PK パラメータ（X1102 試験，PK 解析対象集団）

PK parameter (unit)	LNP023 25 mg	LNP023 100 mg	LNP023 400 mg
	n = 8	n = 8	n = 8
Tmax (h)	1.50 [1.00, 3.00]	1.75 [1.00, 2.50]	2.25 [1.00, 3.00]
Cmax (ng/mL)	1160 ± 254	2460 ± 735	7990 ± 1360
AUC0-12h (ng･h/mL)	6810 ± 1450	13600 ± 4320	39000 ± 8650
AUCinf (ng･h/mL)	12500 ± 3300	28700 ± 9170	73500 ± 14300 [a]
AUClast (ng･h/mL)	12400 ± 3240	28300 ± 8930	78300 ± 23600
T1/2 (h)	13.2 ± 2.15	15.1 ± 3.64	24.7 ± 15.6
CL/F (L/h)	2.12 ± 0.513	3.80 ± 1.21	5.63 ± 1.10 [a]
Vz/F (L)	39.5 ± 8.34	79.7 ± 21.7	155 ± 47.3 [a]

Source：X1102 試験-Table 14.2-1.2

a：n = 7

平均値 ± 標準偏差

Tmax：中央値［最小値，最大値］

Table 2-2 LNP023 を単回経口投与したときの用量比例性（X1102 試験，PK 解析対象集団）

PK parameter	Slope estimate (90% CI)	Intercept estimate (90% CI)
AUCinf	0.64 (0.56, 0.73)	7.31 (6.92, 7.70)
AUClast	0.66 (0.58, 0.75)	7.23 (6.82, 7.64)
Cmax	0.70 (0.62, 0.78)	4.72 (4.33, 5.10)

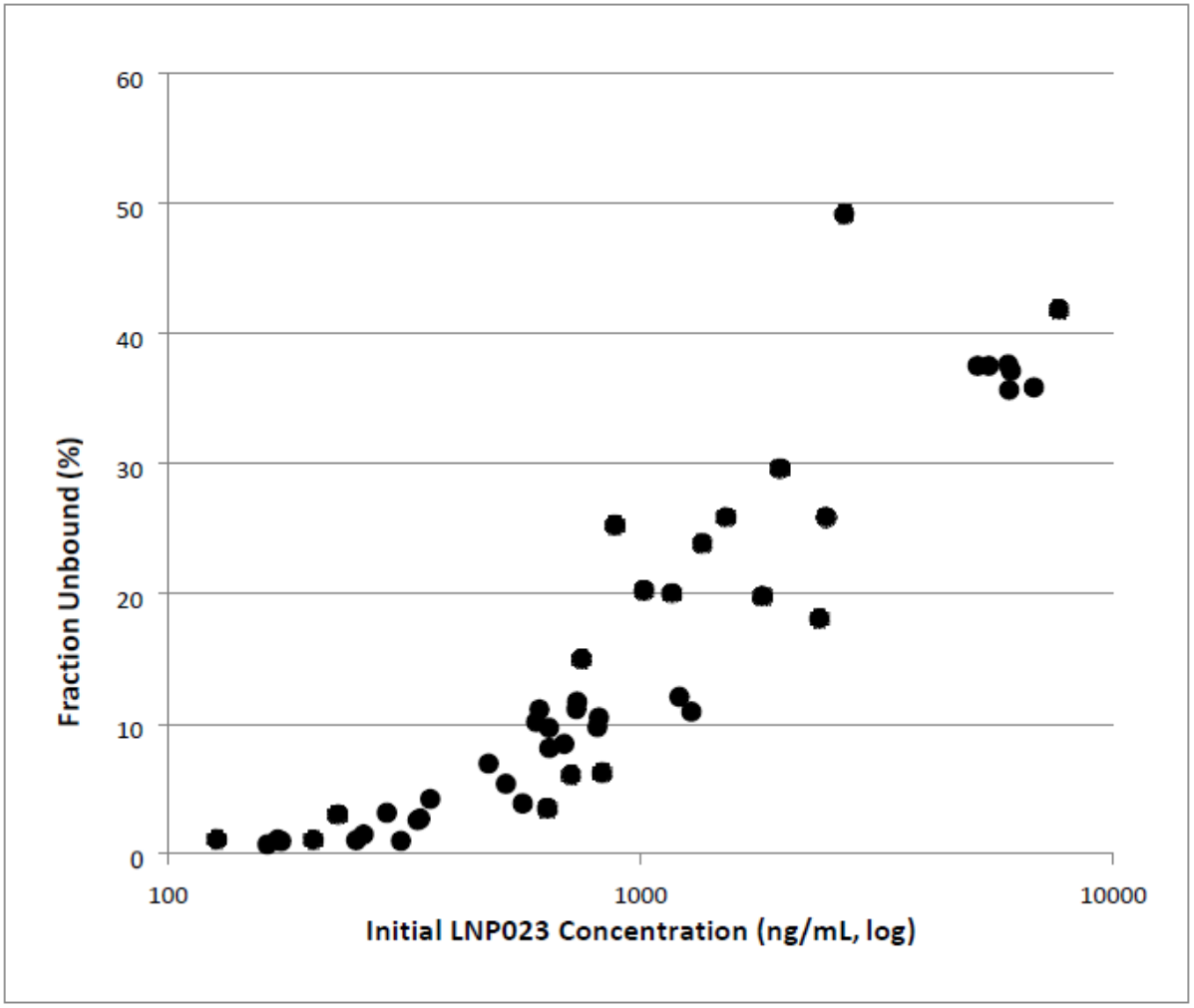
Source：X1102 試験-Table 14.2-1.3
投与量範囲：25～400 mg（用量比 = 16）

LNP023 25，100，及び 400 mg を単回経口投与したときの投与後 96 時間までの LNP023 の尿中排泄率（平均値）は，それぞれ投与量の 16.2%，22.6%，及び 31.9%であり，用量依存性が認められた。同様に，投与後 96 時間での CLr（平均値）にも用量依存性が認められ，それぞれ 0.335，0.841，及び 1.69 L/h であった（Table 14.2-1.2）。

LNP023 25～400 mg を単回経口投与したときの血漿中蛋白結合には濃度依存性が認められ，血漿中 LNP023 濃度が高くなるに従って fu は増加した（Figure 2-2）。投与後 2 時間及び 12 時間の fu は，それぞれ 5.39%～49.2%及び 0.724%～25.9%であった（X1102 試験-CSR Addendum1 Table 4-1）。

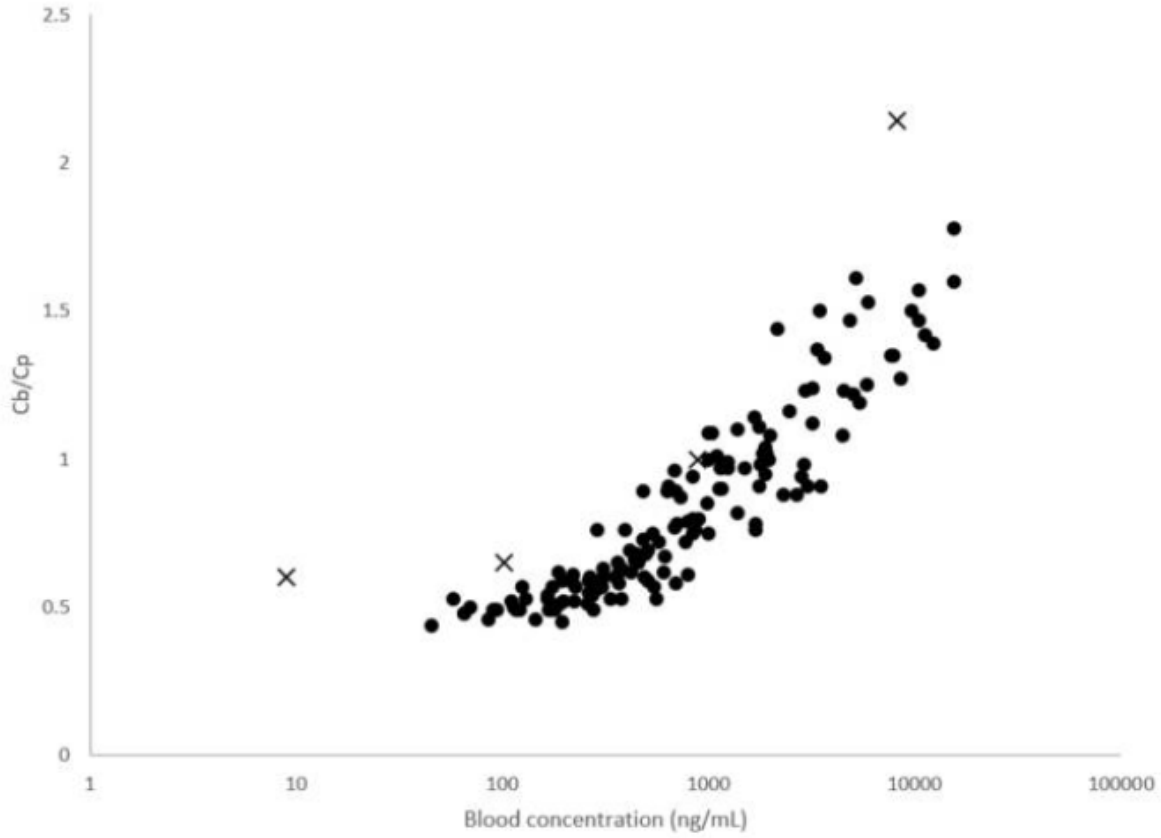
LNP023 25～400 mg を単回経口投与したときの LNP023 の Cb/Cp には濃度依存性が認められ，血液中 LNP023 濃度が高くなるに従って Cb/Cp は増加した（Figure 2-3）。投与後 2 時間及び 12 時間の Cb/Cp は，それぞれ 0.728～1.510 及び 0.507～0.938 であった（X1102 試験-CSR Addendum1 Table 4-2）。

Figure 2-2 LNP023 を単回経口投与したときの fu（X1102 試験，PK 解析対象集団）



Source：X1102 試験-Addendum 1-Figure 4-1

Figure 2-3　LNP023 を単回経口投与したときの Cb/Cp（X1102 試験，PK 解析対象集団）



Source：X1102 試験-Addendum 1-Figure 4-2

●：個々のデータ

×：*in vitro* のデータ（2.1.1 項）

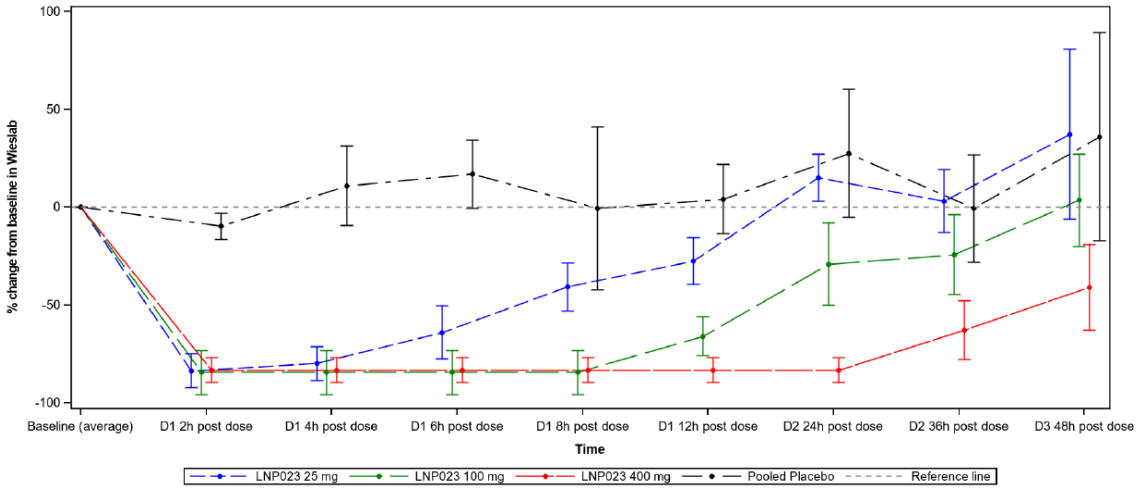
2.2.1.2　薬力学

AP 活性（Wieslab assay）

LNP023 25～400 mg を単回経口投与したときの AP 活性のベースライン（投与前の平均値）からの平均変化率推移を Figure 2-4 に示す。プラセボが投与された被験者では AP 活性はベースラインから変化しなかった。LNP023 が投与された被験者では，すべての用量で投与後 2 時間での AP 活性の変化率は−80%以上であった。投与後 24 時間での AP 活性は，25 mg ではベースラインまで戻ったが，400 mg の変化率は−80%以上を維持していた。投与後 48 時間での AP 活性は，100 mg ではベースラインまで戻ったが，400 mg の変化率は−41%であった。AP 活性がベースラインまでに戻る時間は用量依存的であった。いずれの用量においても AP 活性は血漿中 LNP023

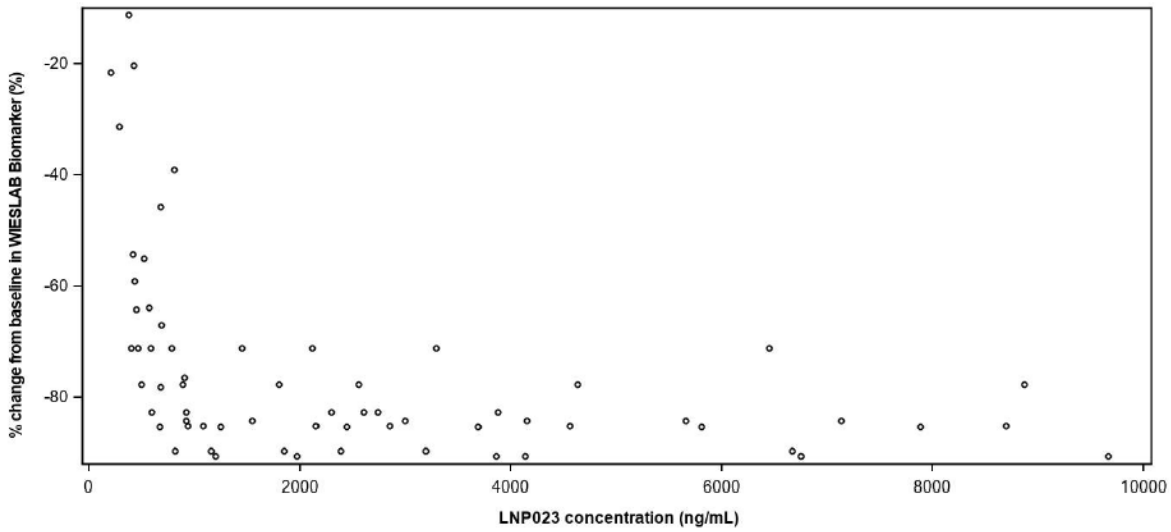
濃度の上昇に伴い阻害された。LNP023 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 LNP023 濃度と AP 活性の関係を Figure 2-5 に示す。

Figure 2-4　LNP023 を単回経口投与したときの AP 活性（Wieslab assay）のベースラインからの平均変化率推移（X1102 試験，PD 解析対象集団）



Source：X1102 試験-Figure 14.2-2.2.1
平均値 ± 標準偏差（LNP023：n = 8，プラセボ：n = 6）

Figure 2-5　LNP023 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 LNP023 濃度と AP 活性（Wieslab assay）のベースラインからの変化率との関係（X1102 試験，PK/PD 解析対象集団）

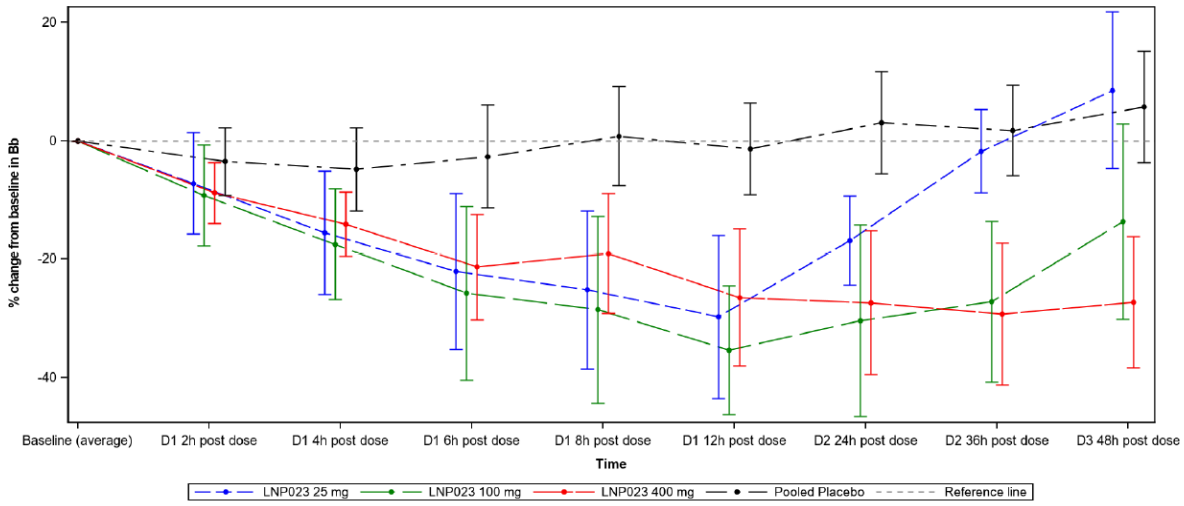


Source：X1102 試験-Figure 14.2-2.5

血漿中 Bb 濃度

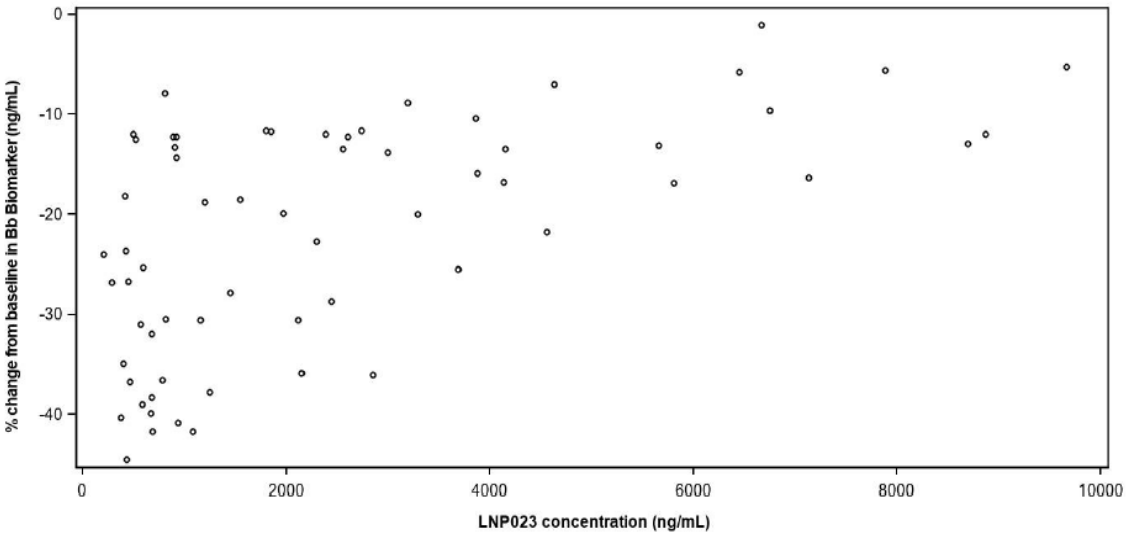
LNP023 を 25～400 mg 単回経口投与したときの血漿中 Bb 濃度のベースライン（投与前の平均値）からの平均変化率推移を Figure 2-6 に示す。プラセボが投与された被験者では血漿中 Bb 濃度はベースラインから変化しなかった。LNP023 が投与された被験者では，投与後 12 時間での血漿中 Bb 濃度の変化率は−26.5%～−35.3%であった。25 mg では投与後 12 時間まで血漿中 Bb 濃度に対する LNP023 の効果が持続し，投与後 36 時間にはベースラインに戻る傾向が認められた。100 mg では投与後 12 時間から血漿中 Bb 濃度に対する LNP023 の効果が減弱し，投与後 48 時間での変化率は−13.7%であった。400 mg の変化率は投与後 12 時間～48 時間まで同程度に推移した。LNP023 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 LNP023 濃度と血漿中 Bb 濃度の変化率との関係を Figure 2-7 に示す。

Figure 2-6　LNP023 を単回経口投与したときの血漿中 Bb 濃度のベースラインからの平均変化率推移（X1102 試験，PD 解析対象集団）



Source：X1102 試験-Figure 14.2-2.4.1
平均値 ± 標準偏差（LNP023：n = 8，プラセボ：n = 6）

Figure 2-7　LNP023 400 mg を単回経口投与したときの血漿中 LNP023 濃度と血漿中 Bb 濃度のベースラインからの変化率との関係（X1102 試験，PK/PD 解析対象集団）



Source：X1102 試験-Figure 14.2-2.5

2.2.2　外国人健康被験者を対象とした単回又は反復投与試験及び食事の影響試験（X2101 試験）

パート 1 はプラセボを対照とした用量漸増単回投与試験であり，外国人健康被験者 56 名（LNP023 群各 6 名，プラセボ群各 2 名）を対象に，LNP023 5，10，25，50，100，200，及び 400 mg を空腹時に単回経口投与したときの LNP023 の PK 及び PD を検討した。

パート 2 はプラセボを対照とした用量漸増反復投与試験であり，外国人健康被験者 32 名（LNP023 群各 6 名，プラセボ群各 2 名）を対象に，LNP023 25，50，100，及び 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの LNP023 の PK 及び PD を検討した。

パート 3 は 2 群 2 期クロスオーバー試験であり，外国人健康被験者 12 名（食後／空腹時群 6 名，空腹時／食後群 6 名）を対象に，LNP023 100 mg を空腹時又は高脂肪食摂食後（食後）に単回経口投与し，LNP023 の PK に及ぼす食事の影響及び尿中排泄を検討した。

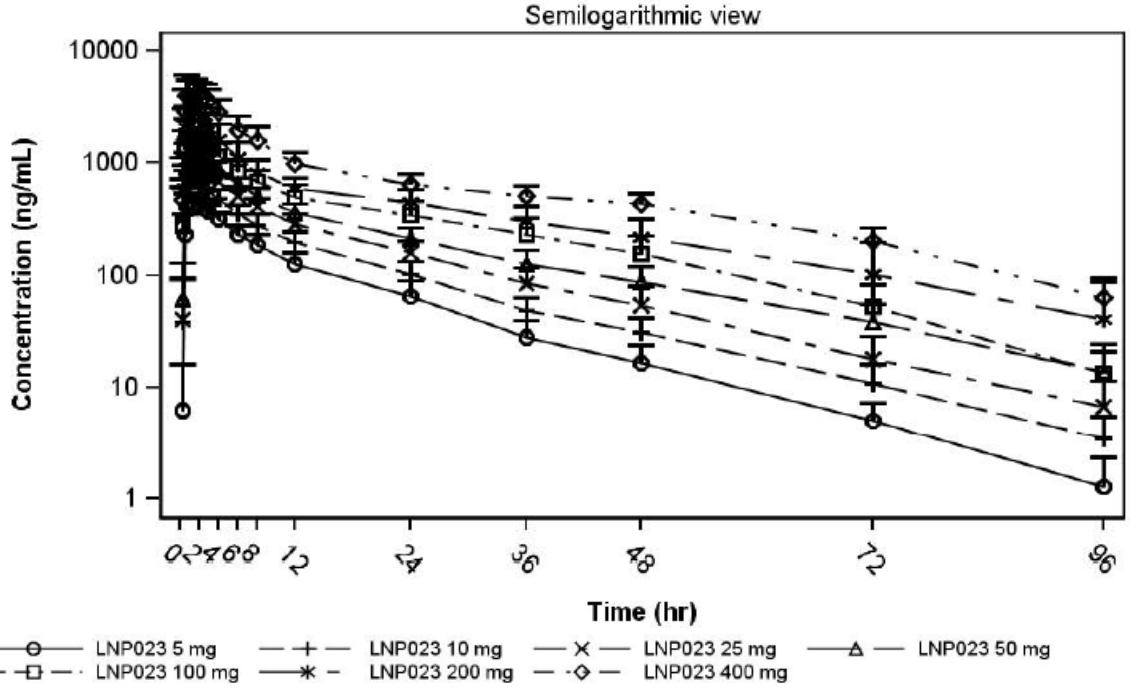
2.2.2.1　薬物動態

単回投与（パート 1）

LNP023 5～400 mg を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移及び PK パラメータを，それぞれ Figure 2-8 及び Table 2-3 に示す。血漿中 LNP023 濃度は投与後 1.00～1.26 時間（中央値）に Cmax に達した。Cmax 及び AUCinf は用量の増加に伴い上昇又は増加した。

AUCinf 及び Cmax の用量比例性をパワーモデル解析した結果を Table 2-4 に示す。いずれのパラメータとも用量に対する傾き及びその 90% CI は判定基準（0.95，1.05）に比べ小さく，検討した用量範囲で用量比を下回った。

Figure 2-8　LNP023 を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-1.1a

平均値 + 標準偏差（n = 6）

Table 2-3　LNP023 を単回経口投与したときの PK パラメータ（X2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）

PK parameter (unit)	LNP023 5 mg n = 6	LNP023 10 mg n = 6	LNP023 25 mg n = 6	LNP023 50 mg n = 6	LNP023 100 mg n = 6	LNP023 200 mg n = 6	LNP023 400 mg n = 6
Tmax	1.01	1.00	1.13	1.26	1.00	1.13	1.25
(h)	[0.767, 2.48]	[0.750, 1.52]	[0.750, 2.50]	[0.733, 3.00]	[0.750, 2.00]	[0.500, 2.50]	[0.750, 2.50]
Cmax	466	714	994	1370	1980	3230	5070
(ng/mL)	± 70.3	± 136	± 211	± 155	± 459	± 844	± 1310
AUCinf	5300	8440	12700	17500	25600	36500	61200
(ng･h/mL)	± 1280	± 2080	± 2910	± 3730	± 8050	± 12100	± 15800
T1/2	14.0	15.2	15.5	18.4	13.5	18.0	17.3
(h)	± 2.37	± 2.21	± 5.18	± 5.12	± 2.58	± 10.0	± 3.05
CL/F	999	1240	2050	2950	4170	6040	6970
(mL/h)	± 274	± 290	± 424	± 532	± 1000	± 2050	± 2040

PK parameter (unit)	LNP023 5 mg n = 6	LNP023 10 mg n = 6	LNP023 25 mg n = 6	LNP023 50 mg n = 6	LNP023 100 mg n = 6	LNP023 200 mg n = 6	LNP023 400 mg n = 6
Vz/F (mL)	20100 ± 7020	26900 ± 5460	46400 ± 22800	78800 ± 29600	79900 ± 20900	138000 ± 38200	170000 ± 37900

Source：X2101 試験-Table 14.2-1.2aa
平均値 ± 標準偏差
Tmax：中央値［最小値，最大値］

Table 2-4　LNP023 を単回経口投与したときの用量比例性（X2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）

PK parameter	Slope estimate (90% CI)	Intercept estimate (90% CI)
AUCinf	0.53 (0.49, 0.58)	7.72 (7.53, 7.90)
Cmax	0.52 (0.48, 0.56)	5.26 (5.10, 5.42)

Source：X2101 試験-Table 14.2-1.3a
投与量範囲：5～400 mg（用量比 = 80）

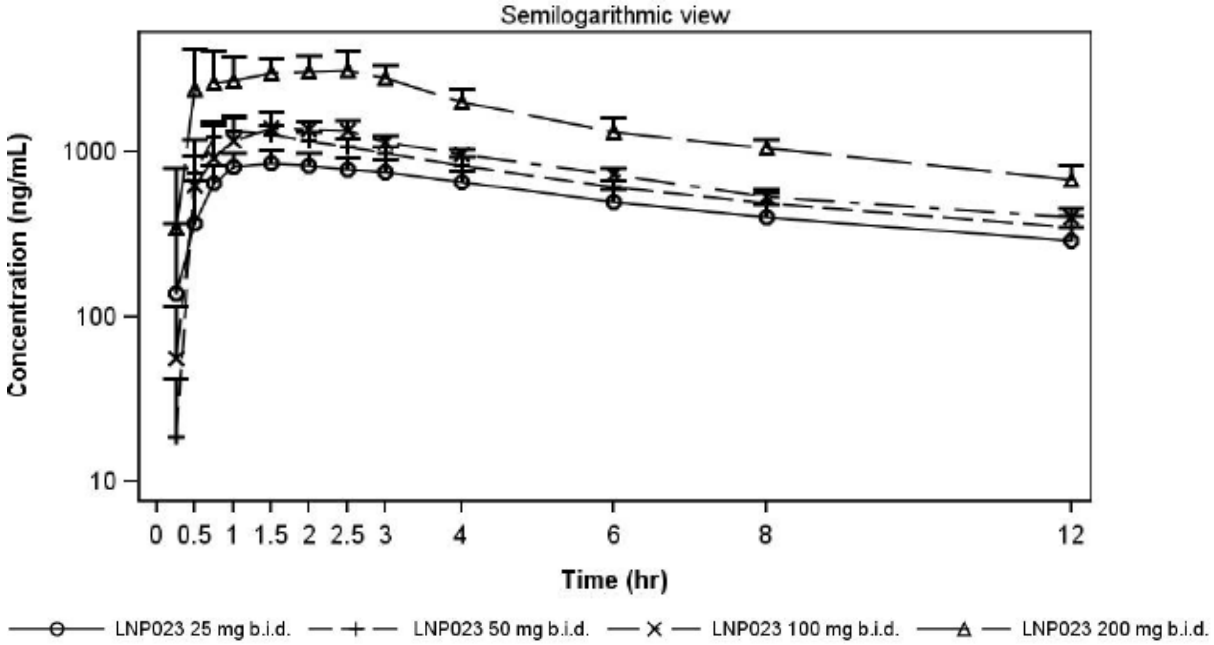
反復投与（パート 2）

LNP023 を 25～200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したときの Day 1 及び Day 14 の平均血漿中 LNP023 濃度推移を，それぞれ Figure 2-9 及び Figure 2-10，PK パラメータを Table 2-5 に示す。Day 14 での血漿中 LNP023 濃度は投与後 1.49～2.02 時間（中央値）に Cmax に達した。Day 1 及び Day 14 とも Cmax 及び AUCtau は用量の増加に伴い上昇又は増加した。

AUCtau 及び Cmax の用量比例性をパワーモデル解析した結果を Table 2-6 に示す。いずれのパラメータとも用量に対する傾き及びその 90% CI は判定基準（0.89，1.11）に比べ小さく，検討した用量範囲で用量比を下回った。

検討した用量範囲において，累積係数（Racc）（平均値）は 1.38～1.63 であった。Day 14 での Tmax（中央値）は 1.49～2.02 時間であり，Day 1 に比べ遅延した（0.875～1.75 時間）。LNP023 を b.i.d.で反復経口投与したとき，初回投与後 5～7 日間で定常状態に達した。

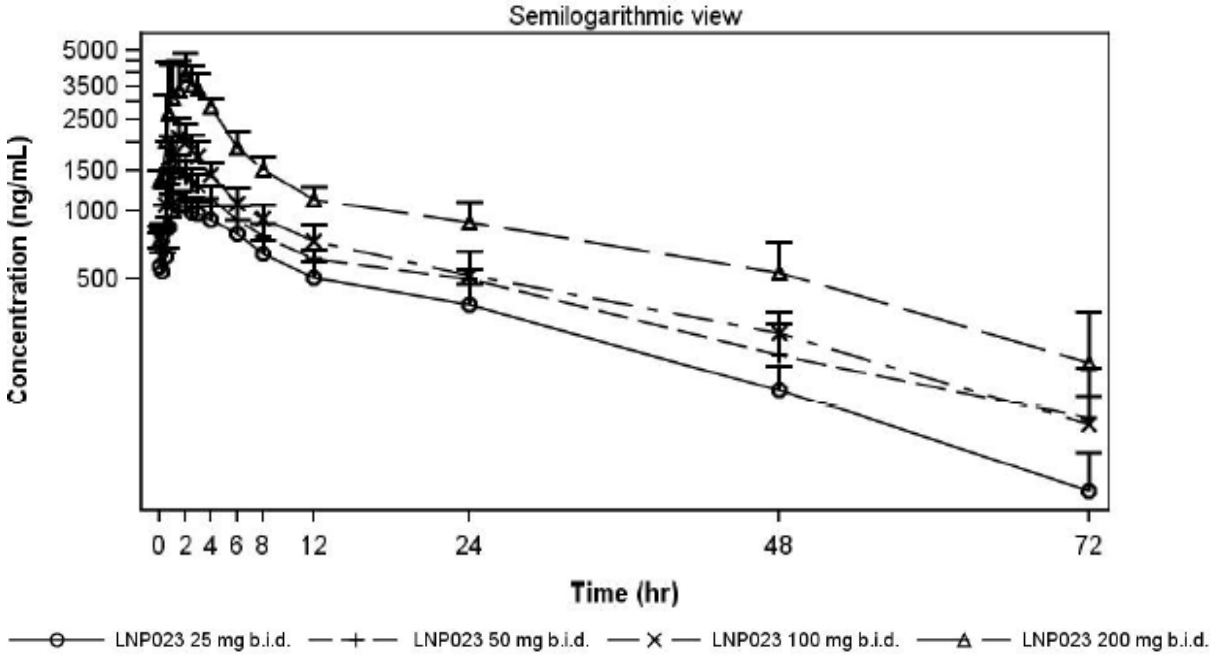
Figure 2-9 LNP023 を反復経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験パート 2 Day 1，PK 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-1.1b

平均値 + 標準偏差（n = 6）

Figure 2-10 LNP023 を反復経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験パート 2 Day 14，PK 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-1.1b

平均値 + 標準偏差（n = 6）

Table 2-5 LNP023 を反復経口投与したときの PK パラメータ（X2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）

PK parameter (unit)	Profile day	LNP023 25 mg b.i.d.	LNP023 50 mg b.i.d.	LNP023 100 mg b.i.d.	LNP023 200 mg b.i.d.
		n = 6	n = 6	n = 6	n = 6
Tmax (h)	1	1.24 [0.983, 2.93]	1.00 [0.733, 1.50]	1.75 [1.48, 2.50]	0.875 [0.500, 2.45]
	14	1.51 [0.983, 2.03]	1.49 [1.00, 3.00]	1.50 [0.750, 2.50]	2.02 [0.750, 3.00]
Cmax (ng/mL)	1	894 ± 162	1400 ± 261	1510 ± 280	3750 ± 1010
	14	1100 ± 167	1530 ± 267	2250 ± 421	4120 ± 1090
AUCtau (ng･h/mL)	1	6140 ± 967	8060 ± 942	8970 ± 1100	19000 ± 3490
	14	9150 ± 1330	11500 ± 1350	14400 ± 1870	25600 ± 4300
T1/2 (h)	1	6.88 ± 1.06	6.88 ± 1.64	5.96 ± 1.26	5.66 ± 2.30
	14	18.4 ± 5.50	23.8 ± 9.77	22.4 ± 2.98	25.0 ± 11.0
CL/F (mL/h)	14	2780 ± 430	4410 ± 558	7020 ± 840	7960 ± 1070
Vz/F (mL)	14	74200 ± 26300	146000 ± 50900	226000 ± 34000	288000 ± 141000
Racc	14	1.51 ± 0.0982	1.44 ± 0.107	1.63 ± 0.148	1.38 ± 0.189

Source：X2101 試験-Table 14.2-1.2ba

平均値 ± 標準偏差

Tmax：中央値［最小値，最大値］

Table 2-6 LNP023 を反復経口投与したときの用量比例性（X2101 試験パート 2, PK 解析対象集団）

PK parameter	Profile day	Slope estimate (90% CI)	Intercept estimate (90% CI)
AUCtau	1	0.50 (0.41, 0.60)	7.01 (6.60, 7.43)
	14	0.48 (0.40, 0.55)	7.51 (7.19, 7.83)
Cmax	1	0.63 (0.50, 0.75)	4.71 (4.17, 5.25)
	14	0.62 (0.53, 0.71)	4.93 (4.54, 5.33)

Source：X2101 試験-Table 14.2-1.3b
投与量範囲：25～200 mg（用量比 = 8）

尿中排泄（パート 3）

LNP023 100 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの投与後 48 時間までの LNP023 の尿中排泄率（平均値）は，それぞれ投与量の 14.1%及び 12.6%，CLr（平均値）は，それぞれ 662 及び 661 mL/h であった。

食事の影響（パート 3）

PK に及ぼす食事の影響については「2.7.1-2.1 項」及び「2.7.1-3.2 項」に詳細を記述した。LNP023 の薬物動態は，食事の影響をほとんど受けないことが示唆された。

2.2.2.2 薬力学

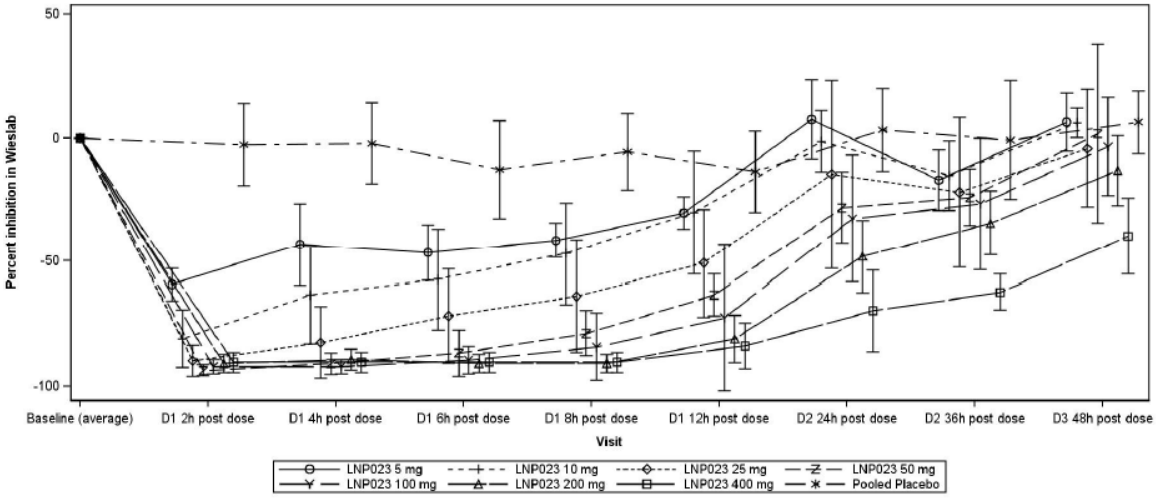
AP 活性（Wieslab assay）

LNP023 5～400 mg を単回経口投与したときの AP 活性のベースライン（投与前の平均値）からの平均変化率推移を Figure 2-11 に示す。プラセボが投与された被験者では AP 活性はベースラインから変化しなかった。LNP023 が投与された被験者では，5 mg を除くすべての用量で，投与後 2 時間での AP 活性の変化率は−81%以上であり（5 mg：−59%），200 及び 400 mg の AP 活性の変化率は投与後 12 時間まで−80%以上を維持していた。100 mg 以下の用量では，投与後 48 時間には AP 活性はベースラインに戻る傾向が認められた。AP 活性がベースラインまで戻る時間及び AP 活性の変化率は用量依存的であった。

LNP023 を 25～200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したときの AP 活性のベースライン（投与前の平均値）からの平均変化率推移を Figure 2-12 に示す。プラセボが投与された被験者では AP 活性はベースラインから変化しなかった。LNP023 が投与された被験者では，すべての用量で初回投与後 2 時間での 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。25 mg の Day 1 及び Day 14 の投与後 12 時間（それぞれ，−55%及び−52%）並びに 50 mg の Day 1 の投与後 12 時間（−46%）を除き，投与期間中の AP 活性の変化率は−60%以上を維持していた。AP 活性は，すべての用量で Day 14 の投与後 12 時間からベースラインに戻り始めたが，投与後

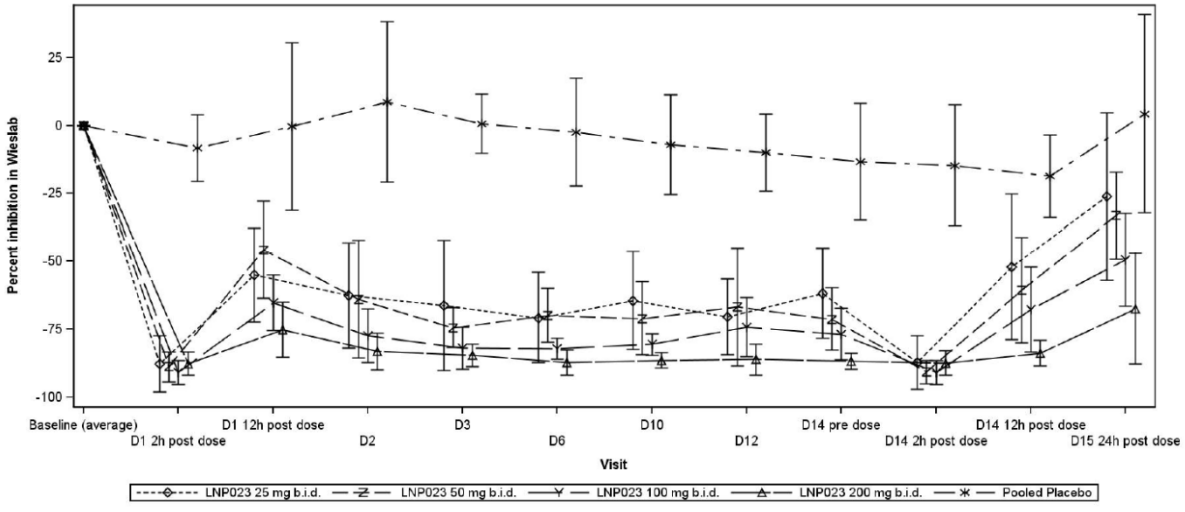
24 時間までは AP 活性の変化率は−26%（25 mg）～−67%（200 mg）であった。AP 活性がベースラインまで戻る時間及び AP 活性の変化率は用量依存的であった。

Figure 2-11 LNP023 を単回経口投与したときの AP 活性（Wieslab assay）のベースラインからの平均変化率推移（X2101 試験パート 1，PD 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-3.3a
平均値 ± 標準偏差（LNP023：n = 6，プラセボ：n = 14）

Figure 2-12 LNP023 を反復経口投与したときの AP 活性（Wieslab assay）のベースラインからの平均変化率推移（X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）

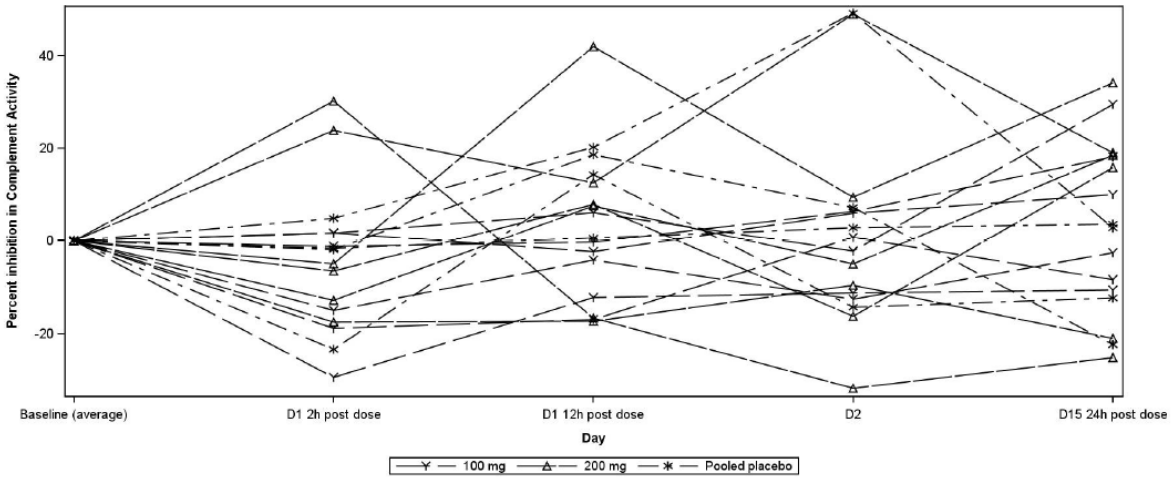


Source：X2101 試験-Figure 14.2-3.3b
平均値 ± 標準偏差（LNP023：n = 6，プラセボ：n = 8）

CP 活性（CH50 assay）

LNP023 を 100 又は 200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したときの個々の被験者における CP 活性のベースライン（投与前の平均値）からの変化率を Figure 2-13 に示す。いずれの用量でも CP 活性の変化率は−32%～49%の範囲内であった。LNP023 又はプラセボを投与された被験者間で CP 活性の変化率及び変動に一定の傾向は認められなかった。

Figure 2-13　LNP023 を反復経口投与したときの個々の被験者の CP 活性（CH50 assay）のベースラインからの変化率推移（X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-4.1b

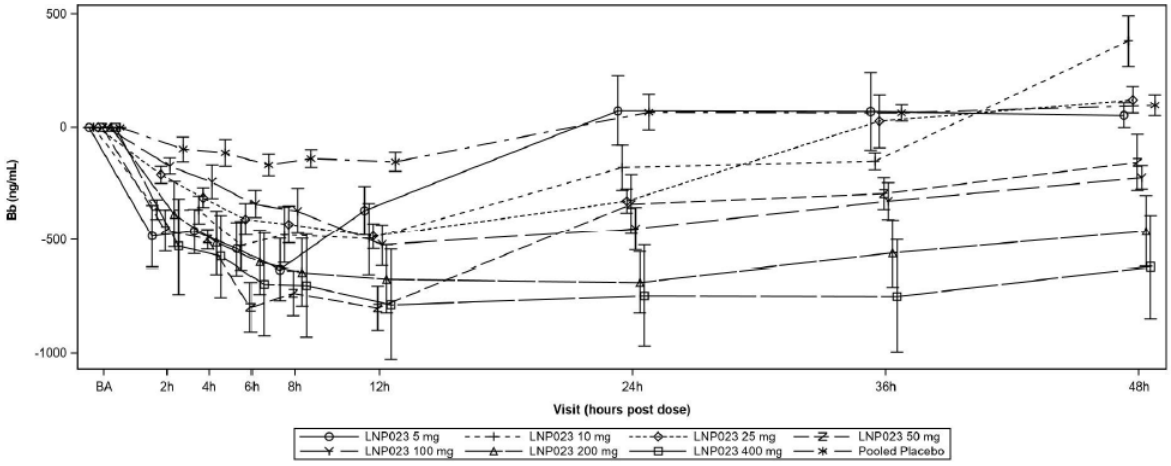
血漿中 Bb 濃度

LNP023 5～400 mg を単回経口投与したときの血漿中 Bb 濃度のベースライン（投与前の平均値）からの平均変化量推移を Figure 2-14 に示す。プラセボが投与された被験者の血漿中 Bb 濃度はベースラインから変化しなかった。LNP023 が投与された被験者では，すべての用量で投与後 2 時間での血漿中 Bb 濃度の変化量は−529.333～−171.333 ng/mL であり，5 mg を除き投与後 12 時間まで減少した（5 mg を除く投与後 12 時間での変化量：−800.667～−484.333 ng/mL）。5～100 mg では，投与後 12 時間から血漿中 Bb 濃度はベースラインに戻り始め，投与後 48 時間にはベースラインに戻る傾向が認められた。200 及び 400 mg では，投与後 24 時間までの血漿中 Bb 濃度の変化量の推移は類似していたが，その後，200 mg では投与後 36 時間，400 mg では投与後 48 時間からベースラインに戻り始めた。

LNP023 を 25～200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したときの血漿中 Bb 濃度のベースライン（投与前の平均値）からの平均変化量推移を Figure 2-15 に示す。プラセボが投与された被験者の血漿中 Bb 濃度はベースラインから変化しなかった。LNP023 が投与された被験者では，14 日間を通して血漿中 Bb 濃度の変化量は 100 mg で最大であった。すべての用量で，血漿中 Bb 濃度の

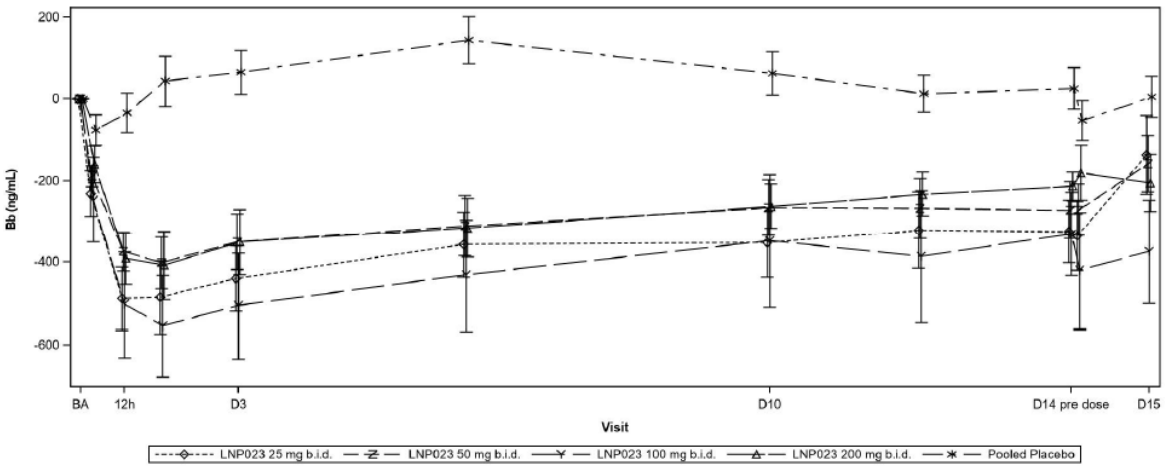
変化量は初回投与後 12 時間～24 時間に最大を示した（25 mg：−488.583 ～−485.583 ng/mL，50 mg：−401.417 ～−373.917 ng/mL，100 mg：−555.917 ～−503.417 ng/mL，200 mg：−408.083 ～−391.250 ng/mL）。すべての用量で Day 3 から血漿中 Bb 濃度はベースラインに戻り始め，100 mg を除き，Day 15 にはベースラインに戻る傾向が認められた。

Figure 2-14　LNP023 を単回経口投与したときの血漿中 Bb 濃度のベースラインからの平均変化量推移（X2101 試験パート 1，PD 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-7.1a
平均値 ± 標準誤差（LNP023：n = 6，プラセボ：n = 14）

Figure 2-15　LNP023 を反復経口投与したときの血漿中 Bb 濃度のベースラインからの平均変化量推移（X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）



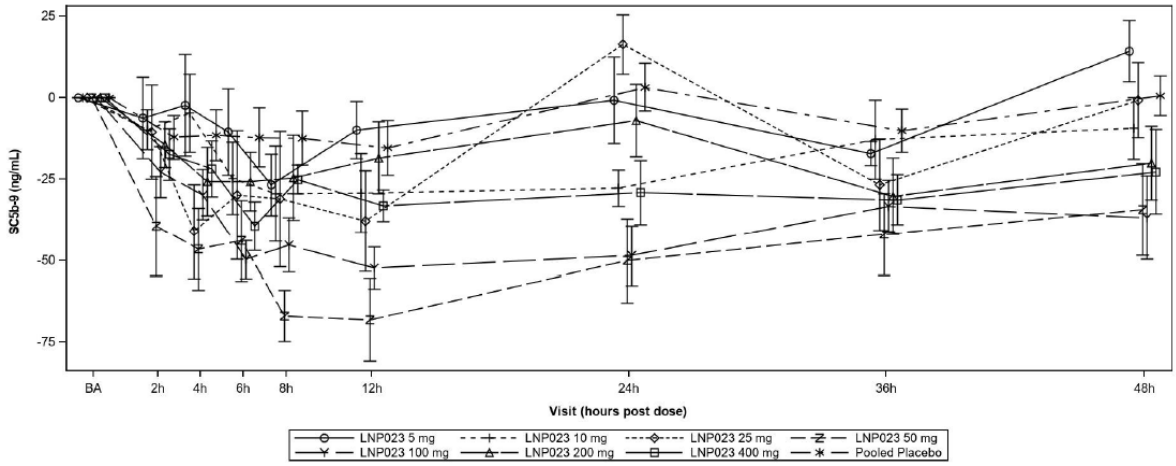
Source：X2101 試験-Figure 14.2-7.1b
平均値 ± 標準誤差（LNP023：n = 6，プラセボ：n = 8）

血漿中 sC5b-9 濃度

LNP023 5～400 mg を単回経口投与したときの血漿中 sC5b-9 濃度のベースライン（投与前の平均値）からの平均変化量推移を Figure 2-16 に示す。血漿中 sC5b-9 濃度の変化量は，ほとんどの用量で投与後 6～8 時間までプラセボを投与された被験者に比べ減少する傾向を示したが，投与後 12 時間以降の血漿中 sC5b-9 濃度の変化量の推移に一定の傾向は認められなかった。

LNP023 を 25～200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したときの血漿中 sC5b-9 濃度のベースライン（投与前の平均値）からの平均変化量推移を Figure 2-17 に示す。血漿中 sC5b-9 濃度の変化量推移は，プラセボを投与された被験者と類似しており，明らかな用量反応は認められなかった。

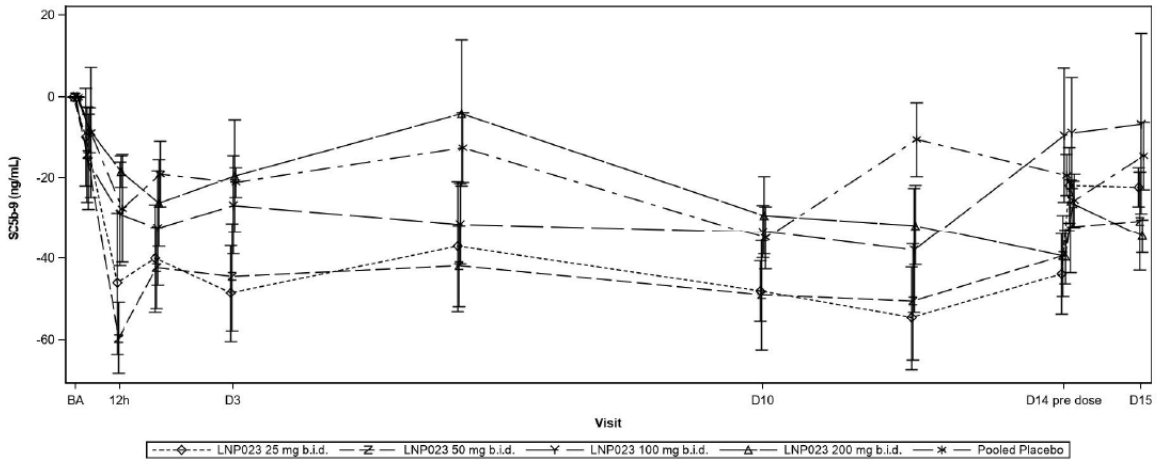
Figure 2-16　LNP023 を単回経口投与したときの血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの平均変化量推移（X2101 試験パート 1，PD 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-7.1a

平均値 ± 標準誤差（LNP023：n = 6，プラセボ：n = 14）

Figure 2-17　LNP023 を反復経口投与したときの血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの平均変化量推移（X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-7.1b
平均値 ± 標準誤差（LNP023：n = 6，プラセボ：n = 8）

2.2.3　マスバランス試験（A2101 試験）

外国人健康男性被験者 6 名を対象に，[^{14}C]LNP023 100 mg（3.68～3.72 MBq）を空腹時に単回経口投与したときのマスバランスを検討した。

2.2.3.1　薬物動態

血漿中 LNP023

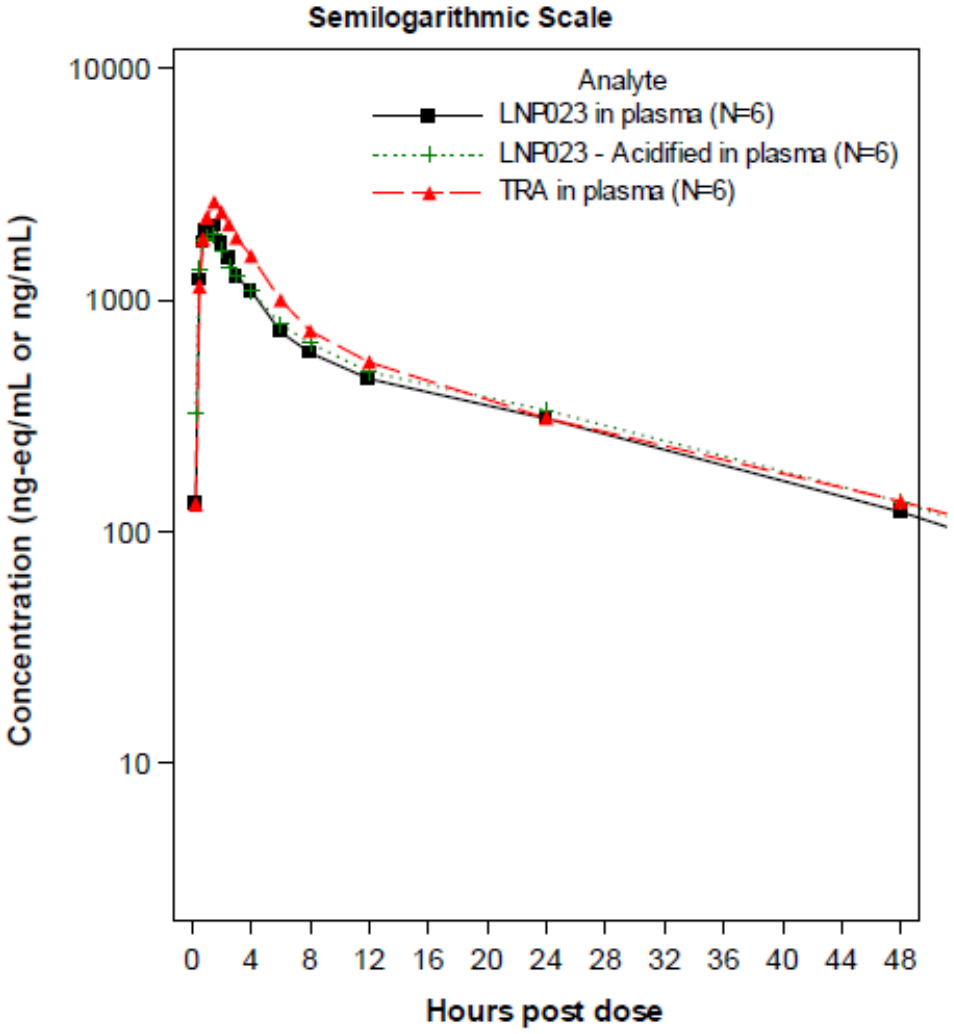
[^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの未処理及び代謝物（アシルグルクロナイド）の安定化のために酸性化処理した平均血漿中 LNP023 濃度推移を Figure 2-18 に示す。未処理又は酸性化処理した血漿中 LNP023 濃度推移は類似していた。血漿中 LNP023 濃度（未処理血漿）から算出した PK パラメータを Table 2-7 に示す。血漿中 LNP023 濃度は投与後 1.51 時間（中央値）に Cmax に達した。なお，未処理及び酸性化処理した血漿から算出した PK パラメータはいずれも類似していた（Table 14.2-2.1）。

血液中及び血漿中総放射能

[^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの血漿中総放射能濃度推移を Figure 2-18 に示す。血液中総放射能濃度及び血漿中総放射能濃度から算出した PK パラメータを Table 2-7 に示す。血液中総放射能濃度及び血漿中総放射能濃度は，それぞれ投与後 1.29 及び 1.51 時間（中央値）に Cmax に達した。

血液中及び血漿中総放射能の AUCinf（平均値）は，それぞれ 18375 及び 27771 ng-eq･h/mL であり，血液に比べ血漿で高かった。Cmax，AUClast，及び AUCinf の Cb/Cp は，それぞれ 0.87，0.63，及び 0.66 であった。

Figure 2-18　[^{14}C]LNP023 を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度及び平均血漿中総放射能濃度推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2101 試験-Figure 14.2-3.1
平均値
TRA：total radioactivity（総放射能）

Table 2-7 [^{14}C]LNP023 を単回経口投与したときの PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）

PK parameter (unit)	血漿中 LNP023	血液中総放射能	血漿中総放射能
	n = 6	n = 6	n = 6
Tmax (h)	1.51 [0.77, 1.55]	1.29 [0.77, 1.55]	1.51 [1.02, 1.55]
Cmax (ng/mL) [a]	2145 ± 247	2336 ± 302	2687 ± 266
AUClast (ng･h/mL) [b]	23278 ± 4285	17187 ± 1691	27226 ± 3299
AUCinf (ng･h/mL) [b]	23317 ± 4279	18375 ± 1972	27771 ± 3130
T1/2 (h)	12.5 ± 2.67	16.1 ± 4.79	14.9 ± 3.19
CL/F (L/h)	4.42 ± 0.844	–	–
Vz/F (L)	77.4 ± 9.76	–	–

Source：A2101 試験-Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.2，Table 14.2-2.3

平均値 ± 標準偏差

Tmax：中央値［最小値，最大値］

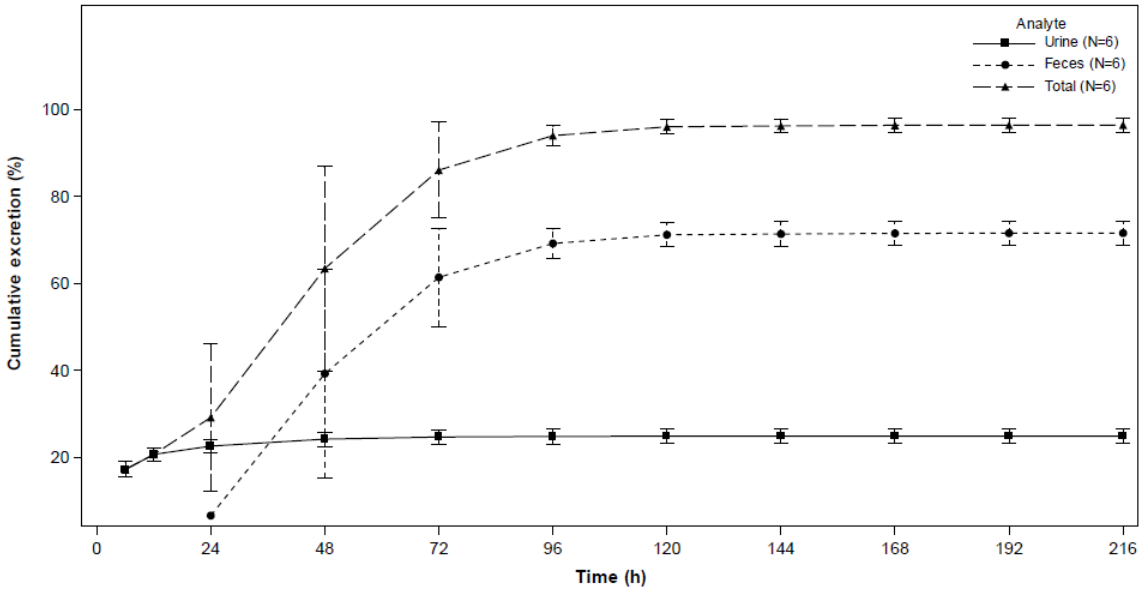
a：総放射能の場合は ng-eq/mL，b：総放射能の場合は ng-eq･h/mL

–：算出せず

2.2.3.2 尿及び便中排泄

[^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの，尿中及び便中への総放射能の累積排泄率並びにそれらの総和を Figure 2-19 及び Table 2-8 に示す。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。総放射能の主な排泄経路は便中であった。

Figure 2-19 [^{14}C]LNP023 を単回経口投与したときの尿中及び便中総放射能の平均累積排泄率推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2101 試験-Figure 14.2-3.3
平均値 ± 標準偏差

Table 2-8 [^{14}C]LNP023 を単回経口投与したときの尿中及び便中総放射能の累積排泄率（A2101 試験，PK 解析対象集団）

	Fraction excreted (% of dose, n = 6)		
	urine (0-216 h)	**feces (0-216 h)**	**total (0-216 h)**
平均値±標準偏差	24.8 ± 1.71	71.5 ± 2.79	96.4 ± 1.63
中央値 [最小値, 最大値]	25.2 [21.9, 27.1]	72.0 [66.9, 74.2]	96.7 [94.0, 98.5]

Source：A2101 試験-Table 14.2-4.2

2.2.3.3 代謝物

[^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの血漿中代謝物を定量した。血漿中の主な成分は未変化体である LNP023 であり，血漿中総放射能の AUC0-48h の 83.0%であった。血漿中の主な代謝物は 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 AUC0-48h の 8.05%及び 5.17%であった。

[^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの投与後 96 時間までに排泄された尿中及び便中の代謝物を検討した（Table 2-9）。尿中には未変化体である LNP023 及び 6 種の代謝物が認められた。尿中には主に LNP023 として投与量の 17.9%が排泄された。主な代謝物は M1（N-脱アルキル化）及び M9 であり，それぞれ投与量の 3.82%及び 1.60%が排泄された。便中には未変化体

である LNP023 及び 6 種の代謝物が認められた。便中には主に M2（O-脱エチル化），LNP023，及び M7（二酸化及び脱水素化）として，それぞれ投与量の 26.7%，16.8%，及び 8.32%が排泄された。

LNP023 及び代謝物が腸内細菌に対して安定であると仮定した場合，尿中累積排泄率（24.8%）及び未変化体を除く便中累積排泄率（45.8%）から LNP023 のヒトでの吸収率は投与量の 70.6%以上と推定される。

Table 2-9　　未変化体及び代謝物の尿及び便中への累積排泄率

	Fraction excreted (% of dose)		
Component	**urine (0-96 h)**	**feces (0-96 h)**	**total (0-96 h)**
P3.1	0.459	N.D.	0.459
M11 : O-deethylation, di-oxygenation and de-hydrogenation	N.D.	2.49	2.49
M1 ([redacted]) : N-dealkylation	3.82	N.D.	3.82
M9 ([redacted]) : O-deethylation, Acyl glucuronidation	1.60	N.D.	1.60
M2 ([redacted]) : O-deethylation	0.268	26.7	27.0
M7 : Di-oxidation and de-hydrogenation (carboxylation)	N.D.	8.32	8.32
M6 ([redacted]) : Hydroxylation	0.359	2.01	2.37
M8 ([redacted]) : Acyl glucuronidation	0.345	N.D.	0.345
LNP023	17.9	16.8	34.8
M12 : O-deethylation + conjugation with unknown component	N.D.	4.22	4.22
M13 : Conjugation with unknown component	N.D.	2.03	2.00
Total detected	24.8	62.7（45.8[a]）	87.4

Source：DMPK RCLNP023A2101-MetID-Table 6-4

6 名の被験者の尿及び便をそれぞれプールして評価した。

a：LNP023 を除いた累積排泄率

2.3　　患者における試験

2.3.1　　抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者における試験（X2201 試験）

抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者を対象に，LNP023 を投与したときの血漿中 LNP023 濃度を測定した。本試験は第 II 相，多施設共同，非盲検，単群試験であり，用量別の 2 つのコホートで構成された。コホート 1 の投与量は LNP023 200 mg b.i.d.とした。コホート 2 は LNP023 50 mg b.i.d.で投与を開始し，Day 15 又はそれ以降（継続投与期終了まで）に血清 LDH 値（溶血マーカー）が基準範囲外又はベースラインから 60%以上の低下が認められない場合は 200 mg b.i.d.へ増量可とした。

LNP023 を 200 mg b.i.d.（コホート 1）及び 50 mg b.i.d.（コホート 2）で反復経口投与したとき，定常状態の Cmax（平均値）は，それぞれ 3500 及び 1770 ng/mL，Ctrough（平均値）は，それぞれ 1190 及び 903 ng/mL，及び AUCtau（平均値）は，それぞれ 24400 及び 14800 ng･h/mL で

あり，いずれも 50 mg b.i.d.に比べ 200 mg b.i.d.で上昇又は増加したが用量比を下回った（Table 14.2-1.2）。

コホート 1（LNP023 200 mg b.i.d.）では AP 活性（Wieslab assay），血漿中 Bb 濃度，CP 活性（CH50 assay），及び血漿中 sC5b-9 濃度を測定した。平均 AP 活性（Wieslab assay）のベースライン（Day 1 投与前）は 32.06%であった。Day 8 及び Day 92 の平均 AP 活性はいずれも 7.55%であり，ベースラインに比べ低下した。血漿中 Bb 濃度のベースラインは 4871.00 ng/mL であった。Day 8 及び Day 92 の平均血漿中 Bb 濃度は，それぞれ 1138.40 及び 1198.40 ng/mL であり，ベースラインに比べ低下した。CP 活性（CH50 assay）のベースラインは 24.83 KU Eq/L であった。Day 8，及び Day 92 の平均 CP 活性は，それぞれ 1.04 及び 1.45 KU Eq/L であり，ベースラインに比べ低下した。血漿中 sC5b-9 濃度のベースライン，Day 8，及び Day 92 の平均濃度は，それぞれ 290.33，204.25，及び 218.40 ng/mL であり，投与期間を通して変化しなかった（Table 14.2-4.1）。

2.3.2 補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者における試験（X2204 試験）

補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者を対象に，LNP023 を投与したときの血漿中 LNP023 濃度を測定した。本試験は第 II 相，多施設共同，ランダム化，非盲検試験であり，被験者を主要評価期開始時（Day 1）に LNP023 25/100 mg 群又は 50/200 mg 群に 1：1 の比でランダム化し，LNP023 の投与を開始した。LNP023 の用法・用量は以下のとおりであった。

- 25/100 mg 群：低用量期に LNP023 25 mg b.i.d.及び高用量期に LNP023 100 mg b.i.d.で反復経口投与した。ただし，Day 15 までに血清 LDH 値がベースラインから 40%以上低下しなかった場合は Day 17 から 100 mg b.i.d.に早期増量することとした。早期増量被験者で Day 29 までの血清 LDH 値もベースラインから 40%以上低下しなかった場合は高用量期には 200 mg を b.i.d.投与することとした。
- 50/200 mg 群：低用量期に LNP023 50 mg b.i.d.及び高用量期に LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与した。ただし，Day 15 までに血清 LDH 値がベースラインから 40%以上低下しなかった場合は Day 17 から 200 mg b.i.d.に早期増量することとした。200 mg b.i.d.以上の増量は不可とした。

LNP023 25，50，100，及び 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの定常状態の Cmax（平均値）は，それぞれ 1240，1800，2640，及び 4520 ng/mL，Ctrough（平均値）は，それぞれ 520，809，931，及び 1510 ng/mL，AUCtau（平均値）は，それぞれ 9630，15200，19800，及び 33300 ng･h/mL であり，いずれも用量の増加に伴って上昇又は増加したが，用量比を下回った（Listing 16.2.5-2.2）。

25/100 mg 群及び 50/200 mg 群のベースライン（Day 1 投与前）の平均 AP 活性（Wieslab assay）は，それぞれ 57.39%及び 68.67%であった。LNP023 25，50，100，及び 200 mg b.i.d.で反

復経口投与したときの平均 AP 活性（Wieslab assay）は，それぞれ 41.51%（Week 4），40.38%（Week 4），15.98%（Week 8），及び 12.56%（Week 8）であり，いずれもベースラインに比べ低下した（Table 14.2-8.1）。

25/100 mg 群及び 50/200 mg 群のベースライン（Day 1 投与前）の平均血漿中 Bb 濃度は，それぞれ 4154.29 及び 4920.00 ng/mL であった。LNP023 25，50，100，及び 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの平均血漿中 Bb 濃度は，それぞれ 2012.57 ng/mL（Week 4），1087.60 ng/mL（Week 4），1241.67 ng/mL（Week 8），及び 1273.20 ng/mL（Week 8）であり，いずれもベースラインに比べ低下した（Table 14.2-8.1）。

25/100 mg 群及び 50/200 mg 群のベースライン（Day 1 投与前）の平均血漿中 sC5b-9 濃度は，それぞれ 123.04 及び 113.23 ng/mL であった。いずれの群においても，投与期間中の血漿中 sC5b-9 濃度にベースラインからの変化は認められなかった（Table 14.2-8.1）。

2.3.3 抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者における試験（C12302 試験）

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 を投与したときの血漿中 LNP023 濃度を測定した。本試験は，LNP023 の有効性及び安全性を評価するための，第 III 相，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。主要評価期に，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，LNP023 群の被験者は，抗 C5 抗体薬の静脈内投与から LNP023 200 mg b.i.d.投与に切り替えた。

個々の被験者の血漿中 LNP023 濃度は，Day 7 までに定常状態に達した。

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。LNP023 群及び抗 C5 抗体薬-LNP023 群の，LNP023 初回投与からの各評価時点（Day 7，Day 28，Day 168，Day 196，及び Day 336）の投与前の LNP023 濃度（平均値）は 1568～1761 ng/mL，投与後 2 時間（平均値）で 3923～4478 ng/mL であった。Day 28 以降の各評価時点の LNP023 濃度の変動係数（CV）は，投与前で 42%～47%，投与後 2 時間で 37%～46%であった（Week 48-Table 14.2-10.2）。

日本人患者について，各評価時点（Day 7，Day 28，Day 168，Day 196，及び Day 336）の投与前の LNP023 濃度（平均値）は 1547～2261 ng/mL，投与後 2 時間（平均値）で 4669～6753 ng/mL であった。非日本人患者では，各評価時点の投与前の LNP023 濃度（平均値）は 1549～1712 ng/mL，投与後 2 時間（平均値）で 3751～4211 ng/mL であった（J-SCE Appendix 1 Table 14.2-10.2aJ, bJ）。なお，日本人は日本在住の日本人と定義した。

2.3.4 抗 C5 抗体薬未治療の PNH 患者における試験（C12301 試験）

補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者を対象に，LNP023 を投与したときの血漿中 LNP023 濃度を測定した。本試験は，LNP023 200 mg b.i.d.投与の有効性と安全性を評価するため

の第 III 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。主要評価期では，被験者には LNP023 200 mg b.i.d.で投与し，主要評価期終了後，継続投与期への移行に同意した被験者には，主要評価期と同じ用法・用量で LNP023 を投与した。

各評価時点（Day 7，Day 28，Day 84，及び Day 168）の血漿中 LNP023 濃度（平均値）は，投与前で 1867～2306 ng/mL，投与後 2 時間で 4616～5386 ng/mL であった。Day 28 以降の各評価時点の LNP023 濃度の変動係数（CV）は，30%～50%であった（Table 14.2-10.1）。

2.4 内因性要因の検討

2.4.1 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（A2105 試験）

外国人肝機能障害患者 22 名［Child-Pugh スコアにより，肝機能障害を軽度 8 名：分類 A（5～6 点），中等度 8 名：分類 B（7～9 点），重度 6 名：分類 C（10～15 点）に分類］を対象に，LNP023 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの PK について，性別，年齢，体重，及び喫煙状況をマッチングさせた外国人健康被験者（正常肝機能被験者）16 名と比較した。

2.4.1.1 薬物動態

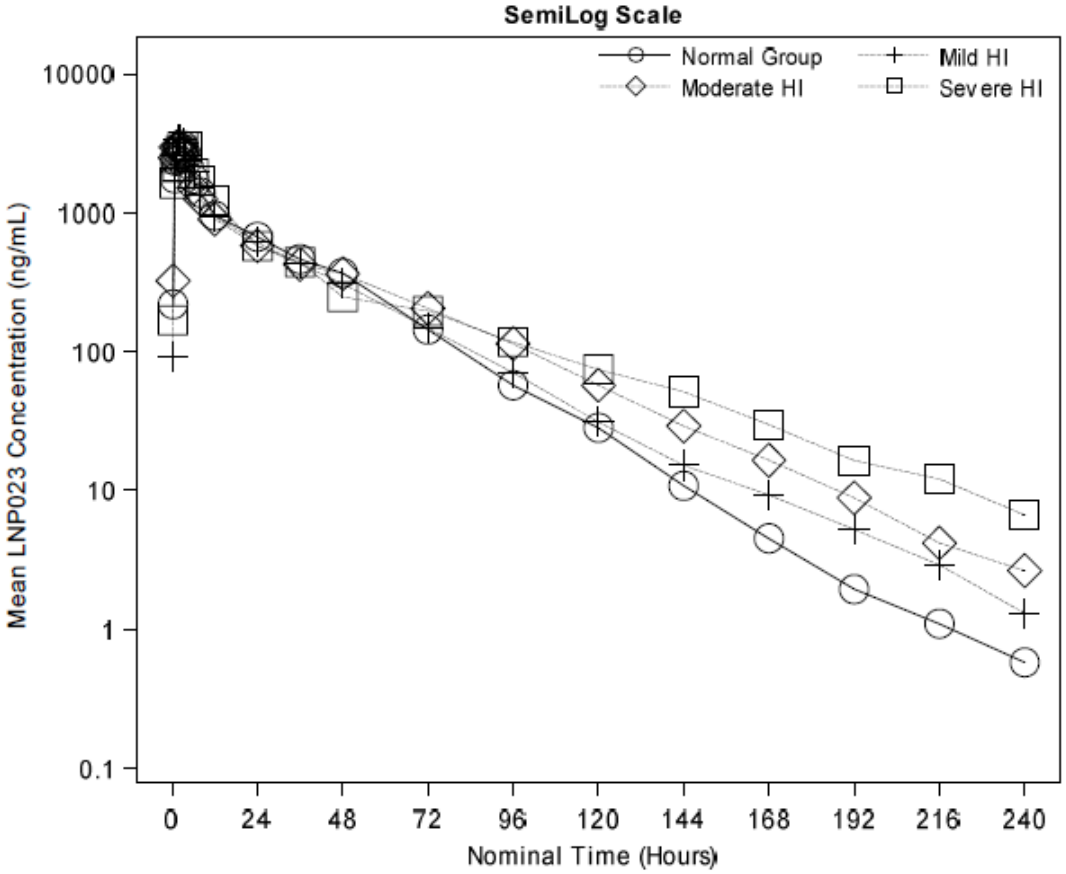
血漿中 LNP023

正常肝機能被験者並びに軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者に，LNP023 200 mg を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移及び PK パラメータを，それぞれ Figure 2-20 及び Table 2-10 に示す。

正常肝機能被験者並びに軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者の Tmax（中央値）は，それぞれ 2.50，1.88，1.50，及び 3.00 時間であった。T1/2（平均値）は，それぞれ 20.6，27.4，25.0，及び 27.1 時間であった。CL/F（平均値）は，それぞれ 3.92，3.95，3.92，及び 3.66 L/h であった。Vz/F（平均値）は，それぞれ 113，152，137，及び 136 L であった。

Cmax，AUClast，AUCinf，及び AUC0-168h に及ぼす肝機能障害の影響を線形モデルにより検討した。正常肝機能被験者及び肝機能障害患者に LNP023 200 mg を単回経口投与したときの LNP023 の各 PK パラメータの幾何平均比の 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（Table 2-11）。

Figure 2-20 LNP023 を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（A2105 試験，PK 解析対象集団）



Source：A2105 試験-Figure 14.2-1.1

HI：肝機能障害患者

Normal：正常肝機能被験者

平均値（Normal：n = 16，Mild HI 及び Moderate HI：n = 8，Severe HI：n = 6）

Table 2-10 LNP023 を単回経口投与したときの血漿中 LNP023 の PK パラメータ（A2105 試験，PK 解析対象集団）

PK parameter (unit)	正常	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	重度肝機能障害
	n = 16	n = 8	n = 8	n = 6
Tmax (h)	2.50 [1.00, 4.00]	1.88 [1.00, 3.00]	1.50 [0.75, 4.00]	3.00 [0.97, 4.00]
Cmax (ng/mL)	3580 ± 812	3750 ± 1260	3310 ± 741	3340 ± 825
AUCinf (ng･h/mL)	53700 ± 12400	53900 ± 14400	55100 ± 17200	61000 ± 19600
AUClast (ng･h/mL)	53600 ± 12400	53800 ± 14400	55000 ± 17000	60700 ± 19400
AUC0-168h (ng･h/mL)	53500 ± 12300	53500 ± 14200	54400 ± 16500	59600 ± 18800
T1/2 (h)	20.6 ± 7.13	27.4 ± 12.5	25.0 ± 6.34	27.1 ± 6.29
CL/F (L/h)	3.92 ± 0.937	3.95 ± 1.07	3.92 ± 1.11	3.66 ± 1.49
Vz/F (L)	113 ± 37.5	152 ± 72.8	137 ± 34.7	136 ± 35.4

Source：A2105 試験-Table 14.2-2.1

平均値 ± 標準偏差

Tmax：中央値［最小値，最大値］

Table 2-11 LNP023 の曝露量に及ぼす肝機能障害の影響（A2105 試験，PK 解析対象集団）

PK Parameter		n / n	geometric mean ratio (90% CI)
Cmax	軽度／正常	8 / 16	1.04 (0.893, 1.22)
	中等度／正常	8 / 16	0.952 (0.816, 1.11)
	重度／正常	6 / 16	0.919 (0.765, 1.10)
AUClast	軽度／正常	8 / 16	1.03 (0.880, 1.21)
	中等度／正常	8 / 16	1.01 (0.861, 1.19)
	重度／正常	6 / 16	1.03 (0.851, 1.25)
AUCinf	軽度／正常	8 / 16	1.03 (0.880, 1.22)
	中等度／正常	8 / 16	1.01 (0.861, 1.19)
	重度／正常	6 / 16	1.03 (0.853, 1.25)
AUC0-168h	軽度／正常	8 / 16	1.03 (0.877, 1.20)
	中等度／正常	8 / 16	1.01 (0.859, 1.18)
	重度／正常	6 / 16	1.02 (0.845, 1.23)

Source：A2105 試験-Table 14.2-3.1

血漿中非結合型 LNP023

正常肝機能被験者並びに軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者に，LNP023 200 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 LNP023 濃度から算出した PK パラメータを Table 2-12 に示す。

正常肝機能被験者並びに軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者の Tmax,u（中央値）は，それぞれ 2.25，1.88，2.25，及び 3.50 時間であった。T1/2,u（平均値）は，それぞれ 14.5，15.2，20.2，及び 19.4 時間であった。

Cmax,u，AUClast,u，及び AUCinf,u に及ぼす肝機能障害の影響を線形モデルにより検討した。正常肝機能被験者に対する軽度，中等度，又は重度の肝機能障害患者の各 PK パラメータの幾何平均比はいずれも 1.25 に比べ大きく，また，幾何平均比の 90% CI はいずれも 1.00 を含まなかった（Table 2-13）。

Table 2-12 LNP023 を単回経口投与したときの血漿中非結合型 LNP023 の PK パラメータ（A2105 試験，PK 解析対象集団）

PK parameter (unit)	正常	軽度肝機能障害	中等度肝機能障害	重度肝機能障害
	n = 16	n = 8	n = 8	n = 6
Tmax,u (h)	2.25 [1.00, 4.00]	1.88 [1.00, 3.00]	2.25 [0.75, 3.00]	3.50 [1.00, 4.00]
Cmax,u (ng/mL)	746 ± 246	1070 ± 647	1150 ± 477	1470 ± 266
AUCinf,u (ng･h/mL)	3930 ± 1050	5980 ± 2740	5990 ± 2600	14300 ± 4180
AUClast,u (ng･h/mL)	3920 ± 1050	5970 ± 2740	5980 ± 2600	14300 ± 4180
T1/2,u (h)	14.5 ± 4.33	15.2 ± 5.50	20.2 ± 5.03	19.4 ± 6.40

Source：A2105 試験-Table 14.2-2.2
平均値 ± 標準偏差
Tmax：中央値［最小値，最大値］

Table 2-13 血漿中非結合型 LNP023 の曝露量に及ぼす肝機能障害の影響（A2105 試験，PK 解析対象集団）

PK Parameter		n / n	geometric mean ratio (90% CI)
Cmax,u	軽度／正常	8 / 16	1.38 (1.11, 1.71)
	中等度／正常	8 / 16	1.67 (1.35, 2.08)
	重度／正常	6 / 16	2.11 (1.63, 2.73)
AUClast,u	軽度／正常	8 / 16	1.48 (1.26, 1.73)
	中等度／正常	8 / 16	1.58 (1.35, 1.85)
	重度／正常	6 / 16	3.72 (3.09, 4.47)
AUCinf,u	軽度／正常	8 / 16	1.48 (1.27, 1.73)
	中等度／正常	8 / 16	1.58 (1.35, 1.85)
	重度／正常	6 / 16	3.71 (3.08, 4.47)

Source：A2105 試験-Table 14.2-3.2

2.5 外因性要因の検討

2.5.1 薬物間相互作用試験（A2104 試験）

コホート 1 では，外国人健康被験者を対象に，投与期 1（18 名）は LNP023 を単独投与，投与期 2（18 名）はクロピドグレル（CYP2C8 阻害薬）を反復投与下に LNP023 を投与し，被相互作用薬としての LNP023 の薬物間相互作用を検討した。

コホート 2 では，外国人健康被験者を対象に，投与期 1（20 名）は LNP023 を単独投与，投与期 2（15 名）はシクロスポリン（OATP 阻害薬）を反復投与下に LNP023 を投与し，被相互作用薬としての LNP023 の薬物間相互作用を検討した。

コホート 3 では，外国人健康被験者を対象に，投与期 1（17 名）はジゴキシン（P-gp 基質）及びロスバスタチン（OATP 基質）を単独投与，投与期 2（17 名）は LNP023 を反復投与下にジゴキシン及びロスバスタチンを投与し，相互作用薬としての LNP023 の薬物間相互作用を検討した。

LNP023 の PK に及ぼすクロピドグレルの影響（コホート 1）

LNP023 100 mg を単独又は CYP2C8 阻害薬であるクロピドグレルと併用して経口投与したときの Tmax（中央値）は，それぞれ 1.51 及び 2.50 時間であった。LNP023 を単独投与したときに対するクロピドグレルと併用投与したときの Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 1.05（0.97, 1.14），1.33（1.26, 1.40），及び 1.36（1.28, 1.45）であり，AUClast 及び AUCinf はクロピドグレルとの併用により，それぞれ 33%及び 36%増加した（Table 2-14）。

Table 2-14 LNP023 の曝露量に及ぼすクロピドグレル（CYP2C8 阻害薬）の影響（A2104 試験コホート 1，PK 解析対象集団）

PK Parameter		n / n	geometric mean ratio (90% CI)
Cmax	クロピドグレル併用／LNP023 単独	18 / 18	1.05 (0.97, 1.14)
AUClast	クロピドグレル併用／LNP023 単独	18 / 18	1.33 (1.26, 1.40)
AUCinf	クロピドグレル併用／LNP023 単独	17 / 18	1.36 (1.28, 1.45)

Source：A2104 試験-Table 14.2-3.1a

LNP023 の PK に及ぼすシクロスポリンの影響（コホート 2）

LNP023 100 mg を単独又は OATP 阻害薬であるシクロスポリンと併用して経口投与したときの Tmax（中央値）は，それぞれ 2.00 及び 2.50 時間であった。LNP023 を単独投与したときに対するシクロスポリンと併用投与したときの Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 1.41（1.35, 1.47），1.46（1.39, 1.52），及び 1.50（1.42, 1.59）であり，AUClast 及び AUCinf はシクロスポリンとの併用により，それぞれ 46%及び 50%増加した（Table 2-15）。

Table 2-15 LNP023 の曝露量に及ぼすシクロスポリン（OATP 阻害薬）の影響（A2104 試験コホート 2，PK 解析対象集団）

PK Parameter		n / n	geometric mean ratio (90% CI)
Cmax	シクロスポリン併用／LNP023 単独	15 / 19	1.41 (1.35, 1.47)
AUClast	シクロスポリン併用／LNP023 単独	15 / 18	1.46 (1.39, 1.52)
AUCinf	シクロスポリン併用／LNP023 単独	13 / 18	1.50 (1.42, 1.59)

Source：A2104 試験-Table 14.2-3.1b

ジゴキシンの PK に及ぼす LNP023 の影響（コホート 3）

P-gp 基質であるジゴキシン 0.25 mg を単独（ロスバスタチン 10 mg を含む）又は LNP023 200 mg b.i.d.と併用して経口投与したときの Tmax（中央値）は，いずれも 1.00 時間であった。ジゴキシンを単独（ロスバスタチンを含む）投与したときに対する LNP023 と併用投与したときの Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 1.08（0.94, 1.24），1.00（0.90, 1.11），及び 1.02（0.93, 1.12）であり，AUClast 及び AUCinf は LNP023 との併用により変化しなかった（Table 2-16）。

Table 2-16 ジゴキシン（P-gp 基質）の曝露量に及ぼす LNP023 の影響（A2104 試験コホート 3，PK 解析対象集団）

PK Parameter		n / n	geometric mean ratio (90% CI)
Cmax	LNP023 併用／ジゴキシン単独	17 / 17	1.08 (0.94, 1.24)
AUClast	LNP023 併用／ジゴキシン単独	17 / 17	1.00 (0.90, 1.11)
AUCinf	LNP023 併用／ジゴキシン単独	16 / 17	1.02 (0.93, 1.12)

Source：A2104 試験-Table 14.2-3.1c

ロスバスタチンの PK に及ぼす LNP023 の影響（コホート 3）

OATP 基質であるロスバスタチン 10 mg を単独（ジゴキシン 0.25 mg を含む）又は LNP023 200 mg b.i.d.と併用して経口投与したときの Tmax（中央値）は，いずれも 4.00 時間であった。ロスバスタチンを単独（ジゴキシンを含む）投与したときに対する LNP023 と併用投与したときの Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 1.00（0.87, 1.15），1.03（0.92, 1.16），及び 1.01（0.91, 1.12）であり，AUClast 及び AUCinf は LNP023 との併用により変化しなかった（Table 2-17）。

Table 2-17 ロスバスタチン（OATP 基質）の曝露量に及ぼす LNP023 の影響（A2104 試験コホート 3，PK 解析対象集団）

PK Parameter		n / n	geometric mean ratio (90% CI)
Cmax	LNP023 併用／ロスバスタチン単独	17 / 17	1.00 (0.87, 1.15)
AUClast	LNP023 併用／ロスバスタチン単独	17 / 17	1.03 (0.92, 1.16)
AUCinf	LNP023 併用／ロスバスタチン単独	17 / 17	1.01 (0.91, 1.12)

Source：A2104 試験-Table 14.2-3.1d

2.6 特別な試験

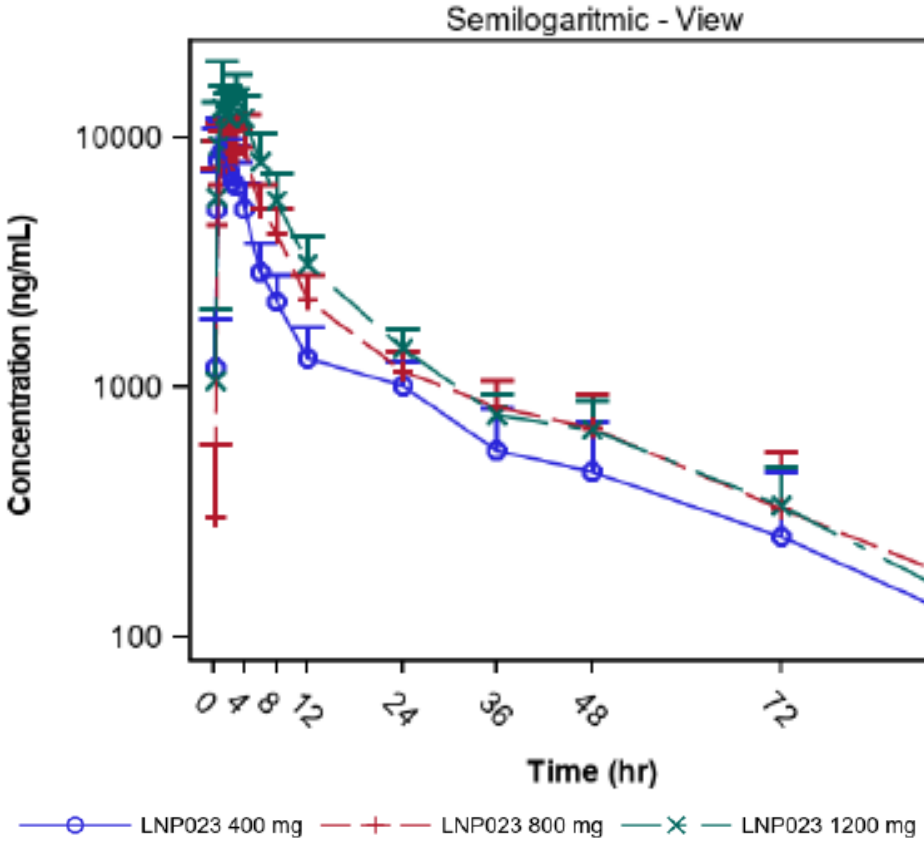
2.6.1 QT/QTc 評価試験（A2107 試験）

外国人健康被験者 32 名を対象に，6 名に LNP023 400 mg（プラセボ 2 名），9 名に LNP023 800 mg（プラセボ 3 名），及び 9 名に LNP023 1200 mg（プラセボ 3 名）を空腹時に単回経口投与したときの PK を検討した。さらに，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。本試験はプラセボを対照とした用量漸増試験であった。

薬物動態

LNP023 400，800，及び 1200 mg を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移及び PK パラメータを，それぞれ Figure 2-21 及び Table 2-18 に示す。Tmax（中央値）は，それぞれ 1.06，2.00，及び 2.52 時間であった。Cmax，AUClast，及び AUCinf の上昇又は増加は用量比を下回ったが，1200 mg での Cmax（幾何平均）は 16600 ng/mL であり，200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの定常状態における Cmax（4020 ng/mL，X2101 試験）の 4 倍以上であった。すべての用量で T1/2 は同程度で，22～25 時間であった。

Figure 2-21 **LNP023 を単回経口投与したときの平均血漿中 LNP023 濃度推移（A2107 試験，PK 解析対象集団）**



Source：A2107 試験-Table 14.2-1.1

平均値 + 標準偏差（n = 6：400 mg，n = 9：800 及び 1200 mg）

Table 2-18 **LNP023 を単回経口投与したときの PK パラメータ（A2107 試験，PK 解析対象集団）**

Parameter (unit)		LNP023 400 mg	LNP023 800 mg	LNP023 1200 mg
		n = 6	n = 9	n = 9
AUCinf (ng･h/mL)	mean (SD)	94200 (31000)	133000 (32400)	168000 (18600)
	geometric mean (CV%)	89900 (34.6)	129000 (24.6)	167000 (11.0)
AUClast (ng･h/mL)	mean (SD)	87600 (25700)	125000 (24700)	163000 (19000)
	geometric mean (CV%)	84600 (29.8)	123000 (20.2)	162000 (11.6)
Cmax (ng/mL)	mean (SD)	10800 (2810)	11600 (1910)	17200 (5210)
	geometric mean (CV%)	10400 (30.6)	11400 (16.6)	16600 (27.0)
Tmax (h)	median [min, max]	1.06 [0.833, 1.98]	2.00 [1.00, 4.05]	2.52 [0.767, 4.00]
CL/F (mL/h)	mean (SD)	4660 (1540)	6360 (1540)	7240 (790)
	geometric mean (CV%)	4450 (34.6)	6190 (24.6)	7200 (11.0)
Vz/F (mL)	mean (SD)	148000 (68900)	186000 (47500)	224000 (71400)
	geometric mean (CV%)	137000 (44.7)	181000 (25.4)	215000 (31.6)

Parameter (unit)		LNP023 400 mg	LNP023 800 mg	LNP023 1200 mg
		n = 6	n = 9	n = 9
T1/2 (h)	mean (SD)	24.8 (17.6)	22.4 (10.8)	21.5 (6.19)
	geometric mean (CV%)	21.3 (59.9)	20.2 (50.1)	20.7 (29.2)

Source：A2107 試験-Table 14.2-1.2

曝露反応関係

血漿中 LNP023 濃度とベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）との関連性を線形混合効果モデルを用いて評価した。LNP023 400，800，及び 1200 mg を単回経口投与したときの Cmax（7130，11400，及び 16600 ng/mL，いずれも幾何平均）における，プラセボで調整した ΔQTcF の平均値及びその 90% CI の下限及び上限を算出した（Table 2-19）。400，800，及び 1200 mg の Cmax（幾何平均）における 90% CI の上限は，それぞれ 2.82，2.94，及び 3.22 msec であり，いずれも 10 msec を下回った。LNP023 を申請用量である 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの定常状態における Cmax（幾何平均）は 4020 ng/mL であり（X2101 試験），申請用量投与時の 4 倍を超える曝露においても QTc 延長リスクはないと考えられた。また，QTcF，PR 間隔（PR），QRS 間隔（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。

血漿中 LNP023 濃度と ΔQTcF との散布図を Figure 2-22 に示す。回帰直線は，ΔQTcF = 0 の水平線に重なっており，上記の線形混合効果モデルの結果と一致した。

Table 2-19 線形混合効果モデルによる血漿中 LNP023 濃度とプラセボで調整した ΔQTcF との関連性評価（A2107 試験／X2101 試験，PK-ECG 解析対象集団）

					90% CI for placebo adjusted ΔQTcF (msec)	
Dose	**Cmax (ng/mL)**		**estimate**	**SE**	**lower**	**upper**
400 mg	90% LCL	5550	1.7348	0.6663	0.6379	2.8318
	geometric mean	7130	1.6070	0.7369	0.3937	2.8202
	90% UCL	9180	1.4411	0.8597	0.0258	2.8564
800 mg	90% LCL	10300	1.3505	0.9371	−0.1924	2.8933
	geometric mean	11400	1.2614	1.0183	−0.4151	2.9380
	90% UCL	12700	1.1562	1.1193	−0.6865	2.9990
1200 mg	90% LCL	14100	1.0430	1.2327	−0.9865	3.0724
	geometric mean	16600	0.8407	1.4436	−1.5360	3.2173
	90% UCL	19600	0.5979	1.7060	−2.2109	3.4067

Source：A2107 試験-Table 14.2-2.1

LCL：下限信頼限界

UCL：上限信頼限界

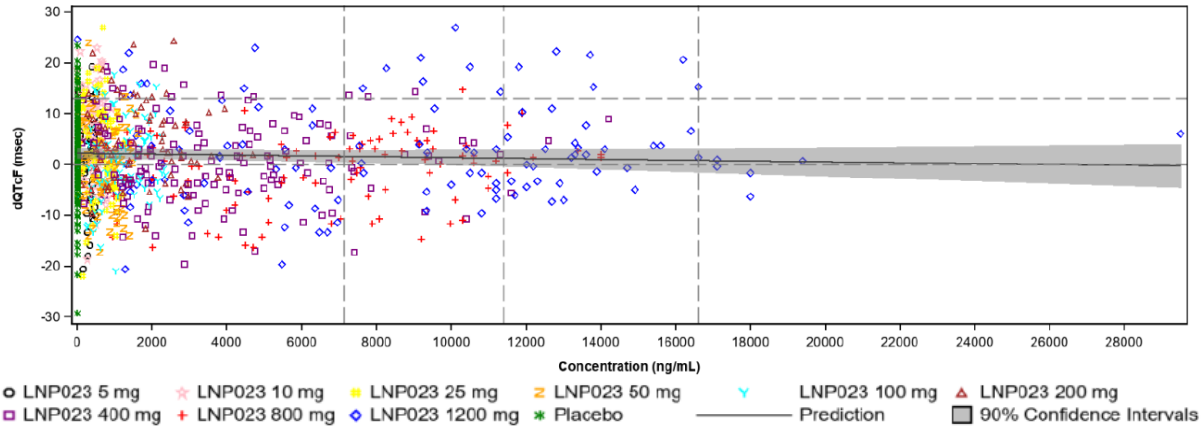
解析対象集団には X2101 試験（パート 1）の 56 名及び A2107 試験の 32 名の被験者を含めた。

88 名の被験者のうち 2 名はベースラインの心電図評価が欠損していたため解析には含めなかった。

400 mg：X2101 試験／A2107 試験

800 及び 1200 mg：A2107 試験

Figure 2-22 血漿中 LNP023 濃度と ΔQTcF の散布図（A2107 試験／X2101 試験，PK-ECG 解析対象集団）



Source：A2107 試験-Figure 14.2-2.2

垂直点線は，LNP023 400，800，及び 1200 mg を単回経口投与したときの Cmax の幾何平均，それぞれ 7130，11400，及び 16600 ng/mL を示す。

n = 86

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収

3.1.1.1 バイオアベイラビリティ

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（24.8%）及び未変化体を除く便中累積排泄率（45.8%）から，LNP023 のヒトでの吸収率は投与量の 70.6%以上と推定される（2.2.3 項）。

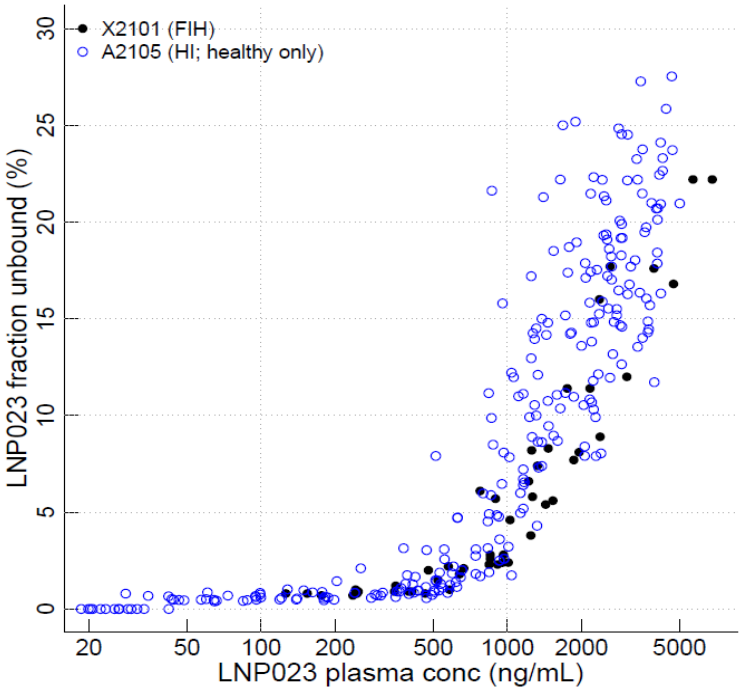
3.1.2 分布

In vitro 試験において，LNP023（10～10000 ng/mL）の Cb/Cp 及び fu はいずれも濃度依存性を示した。一方，LNP023 のヒト血清アルブミン，α1-酸性糖蛋白質，及びリポ蛋白質への結合に濃度依存性は認められなかった（2.1.1 項）。これらの濃度依存性は，血漿中に 143～315 µg/mL（Silva et al. 2012，Zhang et al. 2014）存在している LNP023 の標的分子である B 因子への LNP023 の結合が LNP023 濃度の上昇に伴い飽和し，非結合型 LNP023 の割合が上昇するためと考えられた。

X2101 試験（2.2.2 項）及び A2105 試験（2.4.1 項）を併合し，血漿中 LNP023 濃度と fu の関係を検討した（Figure 3-1）。血漿中 LNP023 濃度が 750～1000 ng/mL を超えると fu が急激に増加し，B 因子がほぼ完全に飽和していることが示唆された。

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（2.2.2 項）。

Figure 3-1　　血漿中 LNP023 濃度と fu の関係（X2101 試験／A2105 試験）



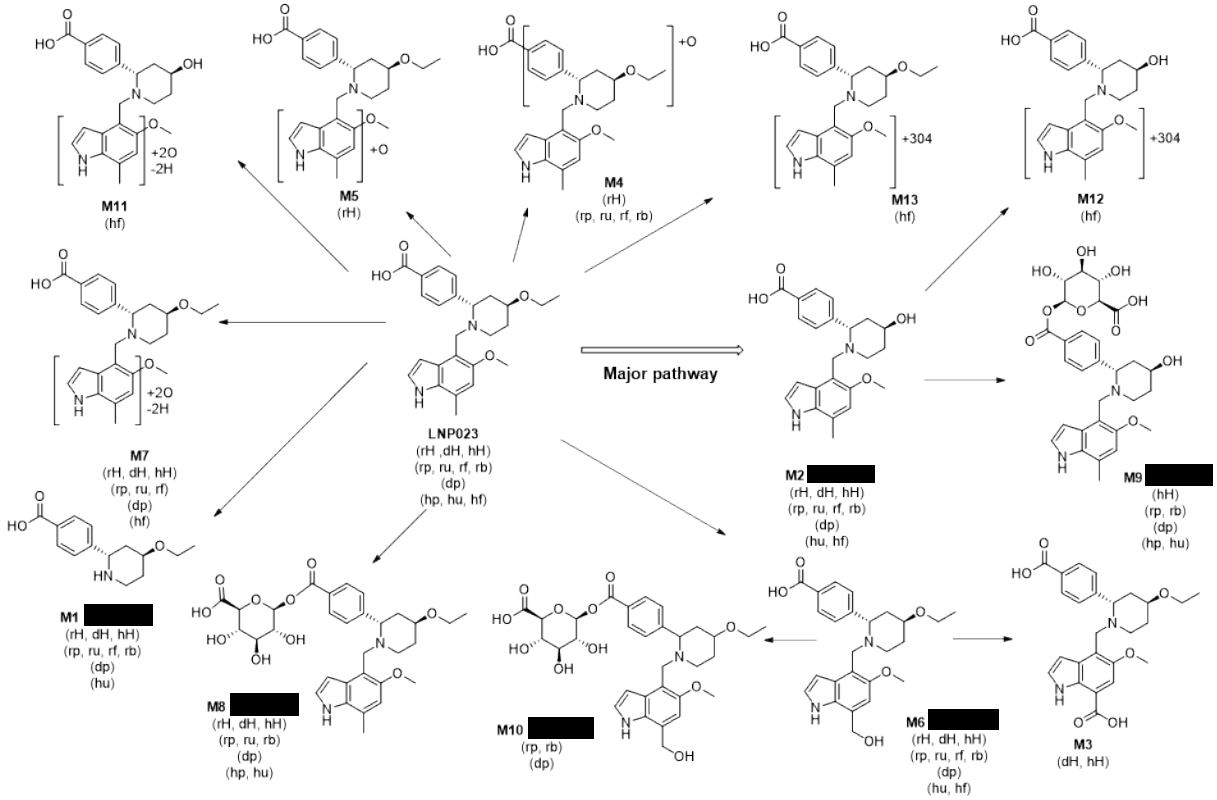
Source：DMPK RCLNP023X2101-PPB-Table 10-2，A2105 試験-Listing 16.2.5-1.3.2
FIH：ヒト初回投与試験
HI：肝機能障害患者を対象とした PK 試験

3.1.3　　代謝

In vitro 試験において，LNP023 の代謝物として，N-脱アルキル化（M1），O-脱エチル化（M2 及び M9），C-酸化（M3，M4，M5，M6，及び M7），水酸化（M4，M5，及び M6），並びに直接アシルグルクロナイド（M8）及び O-脱エチル化アシルグルクロナイド（M9）が認められた。生成した代謝物の 50%以上が酸化的代謝物であった。LNP023 の酸化的代謝に関与する主要な CYP 分子種は CYP2C8（寄与率：98%）で，CYP2D6（寄与率：2%）もわずかに関与する。直接的なグルクロン酸抱合代謝に関与する主要な UGT 分子種は UGT1A1 であった（2.1.2 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（2.2.3 項），血漿中の主な成分は未変化体である LNP023 であり，血漿中総放射能の AUC0-48h の 83.0%であった。主な血漿中代謝物は M8 及び M9 であり，それぞれ AUC0-48h の 8.05%及び 5.17%であった。
非臨床試験及び A2101 試験で認められた主要代謝物の構造を Figure 3-2 に示す。

Figure 3-2 LNP023 の推定代謝経路



rH：ラット肝細胞，dH：イヌ肝細胞，hH：ヒト肝細胞，rp：ラット血漿，ru：ラット尿，rf：ラット糞，rb：ラット胆汁，dp：イヌ血漿，hp：ヒト血漿，hu：ヒト尿，hf：ヒト糞便

Source：2.6.4-5 項 Figure 5-1

3.1.4 排泄

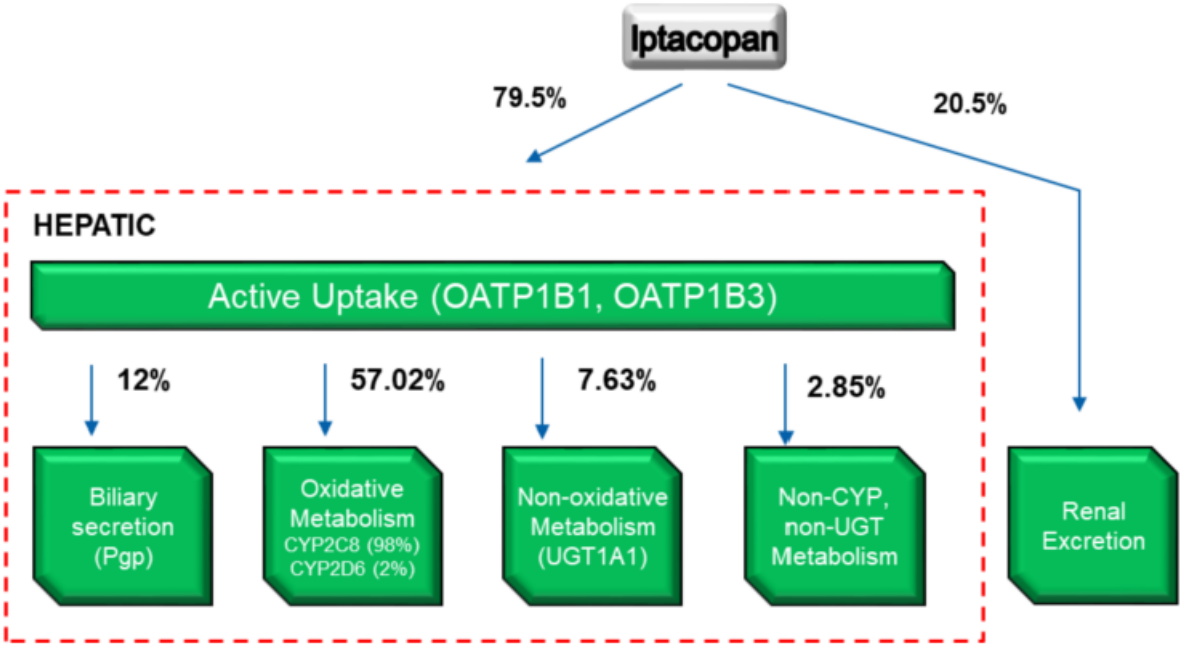
外国人健康被験者に[^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したとき（2.2.3 項），投与後 216 時間までの総放射能の尿中及び便中排泄率（平均値）は，それぞれ投与量の 24.8%及び 71.5%であった。

日本人健康被験者に LNP023 25～400 mg を単回経口投与したとき（2.2.1 項），LNP023 の尿中排泄率（平均値）は投与量の 16.2%～31.9%，CLr（平均値）は 0.335～1.69 L/h であり，いずれも用量依存的に増加した。これは消失に関わる血漿中非結合型 LNP023 の割合が用量の増加に伴って上昇するためと考えられる（3.1.2 項，3.1.5 項）。

外国人健康被験者に LNP023 100 mg を空腹時に単回経口投与したとき（2.2.2 項），LNP023 の尿中排泄率（平均値）は投与量の 14.1%であり，CLr（平均値）は 662 mL/h（11 mL/min）であった。Cmax における fu を 0.18 及びヒトでの平均 GFR を 95 mL/min と仮定すると，LNP023 の CLr は約 17 mL/min と推定された。CLr の実測値と推定値は類似しており，LNP023 が腎臓から能動的に排泄される可能性は低いと考えられた。

非臨床試験及び A2101 試験から推定される，ヒトにおける LNP023 の消失経路及び寄与率を Figure 3-3 に示す。LNP023 の消失には，肝における複数の代謝経路，胆汁中排泄，及び腎排泄が関与していると考えられる。

Figure 3-3　　LNP023 のクリアランスに対する消失経路及び寄与率



Source：PBPK Report-Figure 8-1

3.1.5　　用量比例性

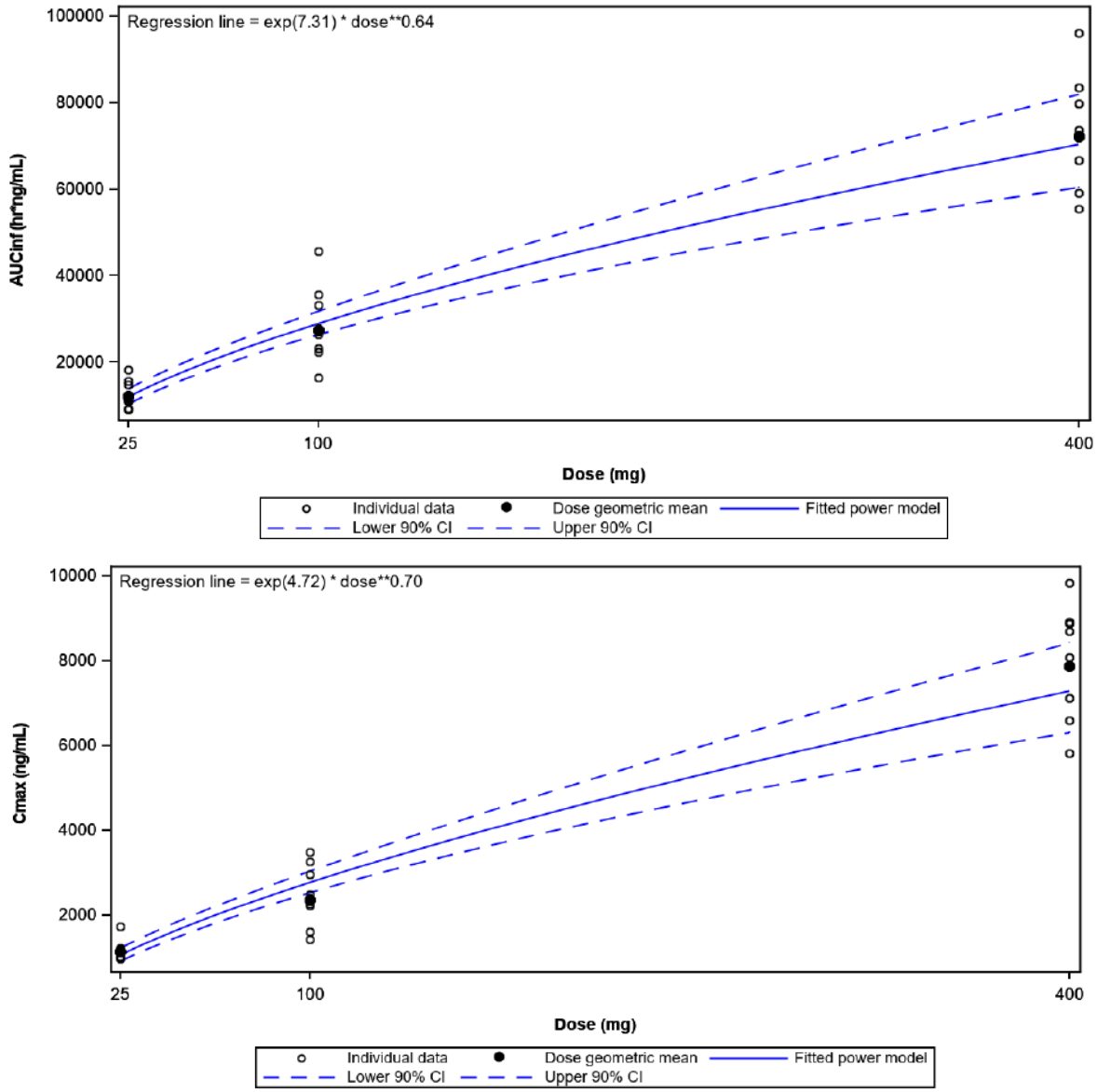
日本人健康被験者に LNP023 25～400 mg を単回経口投与したとき（2.2.1 項）の AUC 及び Cmax と用量の関係を Figure 3-4 に示す。外国人健康被験者に LNP023 5～400 mg を単回経口投与又は LNP023 25～200 mg b.i.d.で反復経口投与したとき（2.2.2 項）の AUC 及び Cmax と用量の関係を，それぞれ Figure 3-5 及び Figure 3-6 に示す。

いずれの試験においても，AUC 及び Cmax の増加又は上昇は用量比を下回った。また，患者における用量比例性を評価した結果，健康被験者と同様に曝露の増加は用量比を下回った（2.3.1 項及び 2.3.2 項）。

AUC 及び Cmax の増加又は上昇が用量比を下回る要因として，LNP023 が血漿中 B 因子に対して高い親和性を示すことにより，血漿中非結合型 LNP023 がより速やかに全身循環から除去されるとともに，B 因子に結合した LNP023 に比べ，より広範囲に分布することに起因すると推察される（3.1.2 項）。外国人健康被験者に LNP023 25～200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したとき（2.2.2 項）の用量と用量で補正した Cmax 及び AUCtau の関係を Figure 3-7 に示す。Cmax 及び AUCtau は，いずれも 100 及び 200 mg b.i.d.間では用量比例性を示した。これは，LNP023 の PK

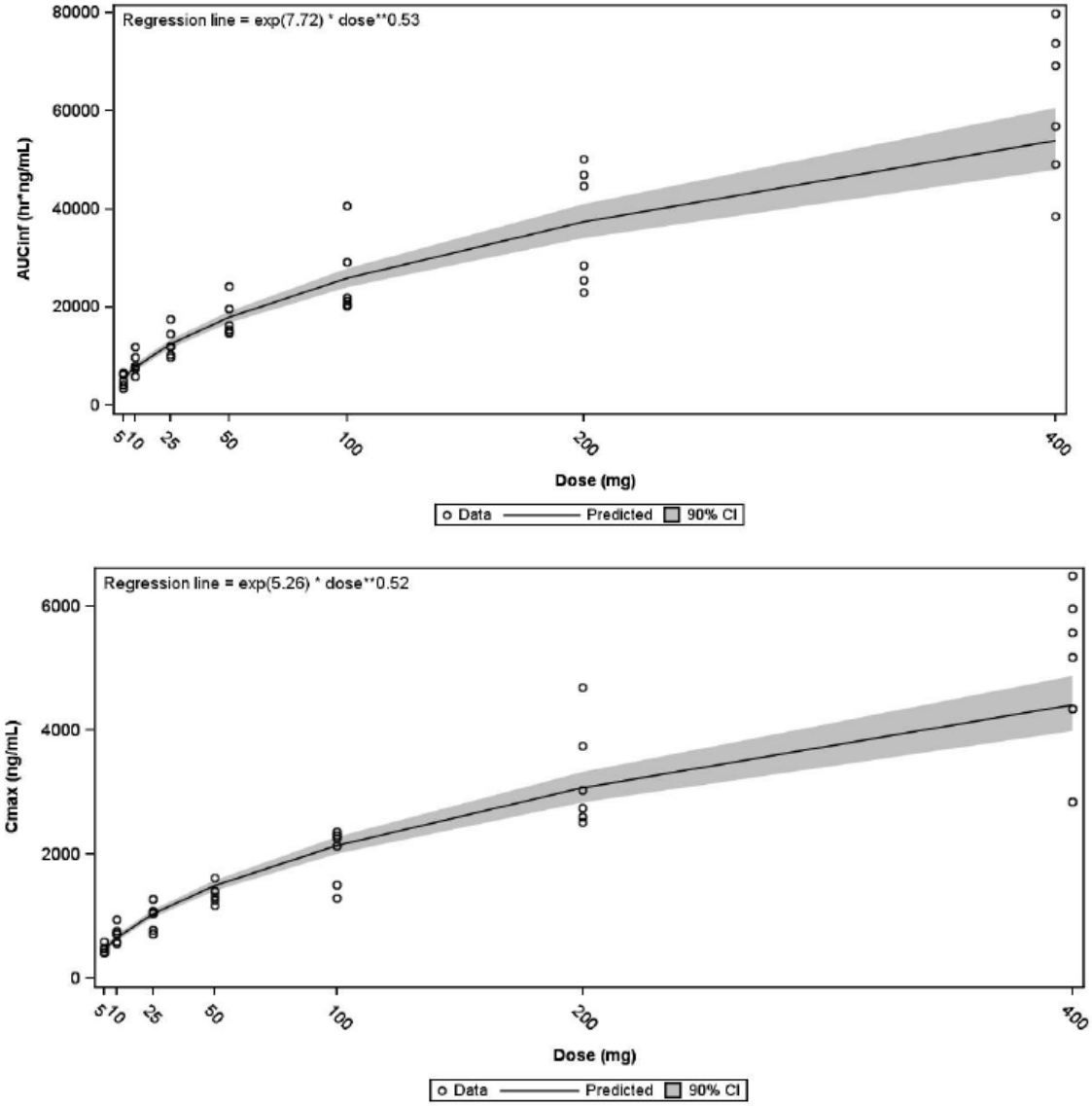
に標的介在性薬物動態（target mediated drug disposition：TMDD，Smith et al. 2018）が関与し，高用量では標的占有率が相対的に大きくなり，LNP023 の見かけの PK が線形に近づくためと推察される。

Figure 3-4　日本人健康被験者における用量比例性（単回投与後，X1102 試験，PK 解析対象集団）



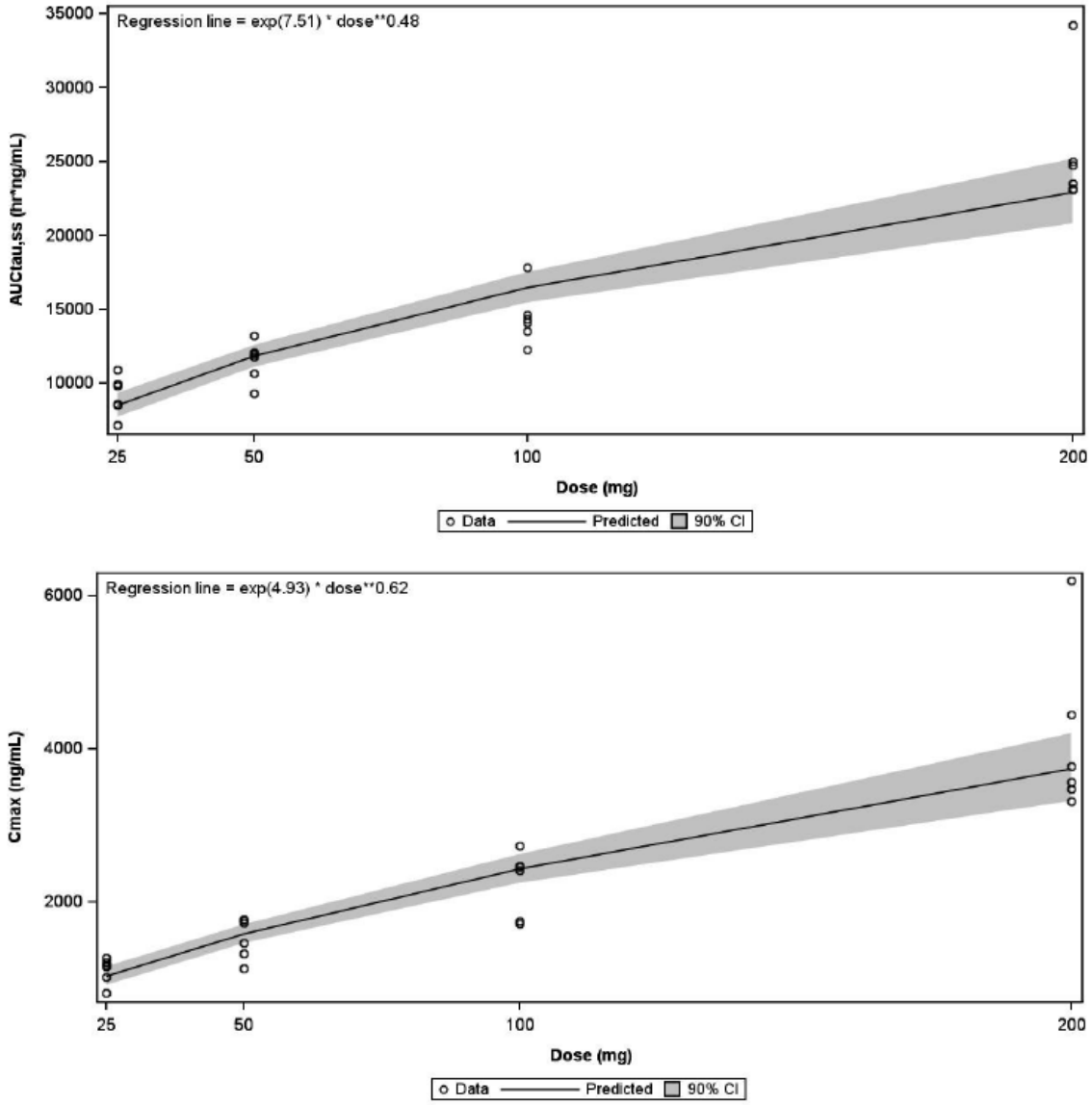
Source：X1102 試験-Figure 14.2-1.3

Figure 3-5 外国人健康被験者における用量比例性（単回投与後，X2101 試験，PK 解析対象集団）



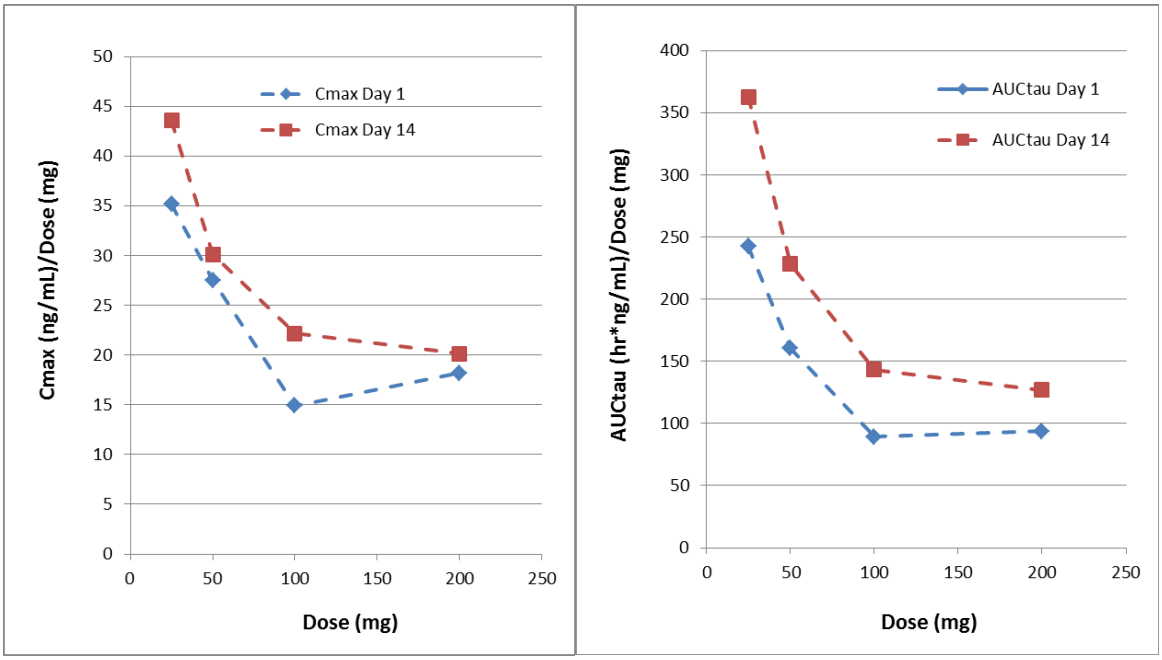
Source：X2101 試験-Figure 14.2-1.5a

Figure 3-6 外国人健康被験者における用量比例性（反復投与後，X2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-1.5b

Figure 3-7　LNP023 を反復経口投与したときの用量と用量で補正した Cmax 及び AUCtau の関係（X2101 試験，PK 解析対象集団）



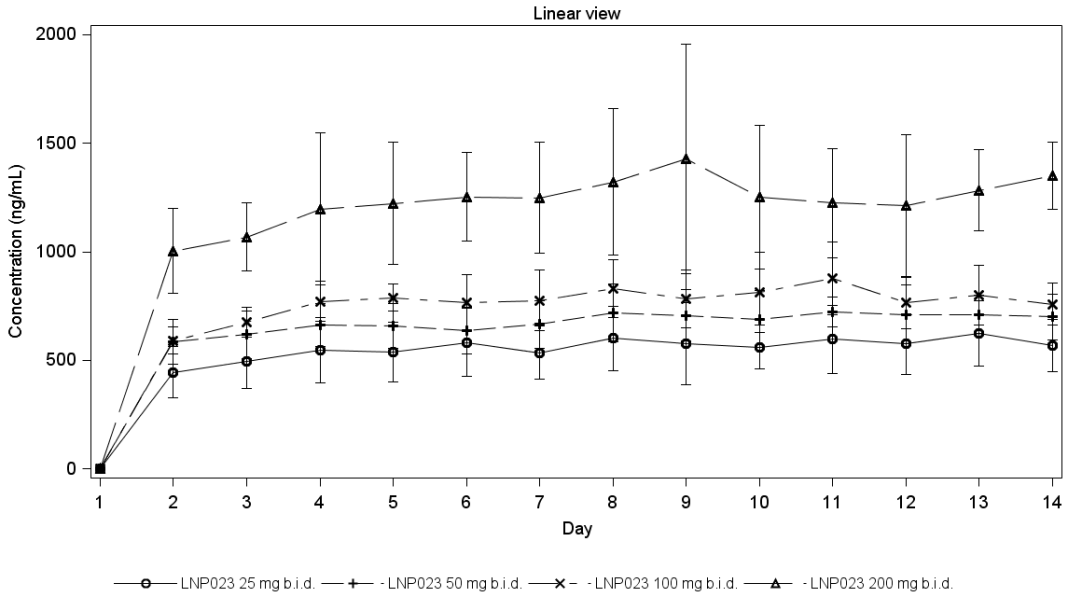
Source：X2101 試験-Table 14.2-1.2ba

3.1.6　反復投与

外国人健康被験者に LNP023 25～200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したとき（2.2.2 項），Ctrough は初回投与後 5～7 日間で定常状態に達し（Figure 3-8），Racc（平均値）は 1.38～1.63 であった。LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの Day 14 の AUCtau（平均値）は 25600 ng・h/mL であり，Cavg（AUCtau/12 時間）は 2133 ng/mL と算出された。

PNH 患者に LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの定常状態での Cmax（平均値）は 3500～5183 ng/mL，Ctrough（平均値）は 1190～2058 ng/mL であった（Table 3-1）。

Figure 3-8　健康被験者に LNP023 を反復経口投与したときの平均 Ctrough 推移（X2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：X2101 試験-Figure 14.2-1.1b

平均値 ± 標準偏差（n = 6）

Table 3-1　LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの PK パラメータ

試験番号	対象	n	Study Day	Cmax (ng/mL)	Ctrough (ng/mL)	T1/2 (h)	Tmax (h)	AUCtau (ng･h/mL)
X2101	HV	6	14	4120 ± 1090	1350 ± 156	25.0 ± 11.0	2.02 [0.750, 3.00]	25600 ± 4300
X2201	PNH [a]	10	29	3500 ± 1340	1190 ± 433	−	2.00 [1.00, 2.00]	24400 ± 8720
X2204	PNH [b]	5	57	4520 ± 1520	1510 ± 416	−	2.00 [1.00, 4.13]	33300 ± 8830
C12302	PNH [a]	58	28	3942.2 ± 1677.34 [c]	1474.4 ± 510.33	−	−	−
C12301	PNH [b]	38	28	5182.9 ± 2696.08 [c]	2058.1 ± 856.24	−	−	−

Source：X2101 試験-Table 11-6，X2201 試験-Table 11-8，X2204 試験-Table 11-11，C12302 試験-Table 11-17，C12301 試験-Table 11-14

平均値 ± 標準偏差

Tmax：中央値［最小値，最大値］

a：抗 C5 抗体薬投与中の患者，b：補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の患者，c：投与後 2 時間の血漿中 LNP023 濃度

−：算出せず

3.1.7 母集団薬物動態（PopPK）

PNH 患者を対象とした試験成績を併合し PopPK 解析を実施した。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 C3G 患者を対象とした X2202 試験及び IgAN 患者を対象とした X2203 試験の計 6 試験を用いた（Figure 1-1）。

被験者の合計は 234 名，内訳は PNH 患者 159 名（68%），IgAN 患者 48 名（21%），及び C3G 患者 27 名（12%）であり，計 2439 ポイントの LNP023 濃度データが利用可能であった（定量下限未満のデータ：11 ポイント）（PopPK Report-Table 7-1，Table 7-2）。なお，C12302 試験及び C12301 試験については，2022 年 7 月 31 日までのデータ（試験完了時の約 87%）を使用した。これら 2 試験では，PK データは Week 1，Week 4，Week 12（C12301 試験のみ），及び Week 24 に採取された。C12302 試験では，データカットオフ時点で解析に利用できた PK データの割合は，Week 1 及び Week 4 でいずれも約 100%及び Week 24 で約 75%であった。同様に，C12301 試験では，Week 1 及び Week 4 で約 100%，Week 12 及び Week 24 で，それぞれ約 75%及び約 20%であった（PopPK Report 5.1.7 項）。

PNH 患者，IgAN 患者，及び C3G 患者に LNP023 を経口投与したときの PK は，吸収のラグ時間（Tlag）がある一次速度過程の吸収及び消失を伴う 1 コンパートメントモデルによって記述した。共変量に関しては，体重，年齢，性別，民族（日本人，中国人，他のアジア人，及びアジア人以外），ベースライン eGFR，疾患／適応症（PNH，IgAN，及び C3G），PNH 患者タイプ（抗 C5 抗体薬既治療の患者，補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の患者，及び非 PNH 患者）を因子として，因子と PK パラメータの個体間変動に関する相関図（診断図）や目的関数値等に基づき探索的に検討した（PopPK Report 6.4 項）。

最終モデルで推定された PK パラメータ及び最終モデルに含まれた共変量を Table 3-2 に示す。検討の結果，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が，体重（中央値：69.5 kg，範囲：34.9～120 kg），民族（中国人），及びベースライン eGFR（平均値：84.8 mL/min/1.73 m^2，範囲：27.45～142.76 mL/min/1.73 m^2）は CL/F に影響することが示された（PopPK Report 7.5.1 項）。

Table 3-2 最終モデルにおける PK パラメータの推定値及び共変量

Parameter	Estimate (RSE)	Shrinkage	p-value
Structural parameter (unit)			
CL/F (L/day)	138 (3%)		
Absorption lag time, (day)：Tlag	0.0132 (12%)		
Vc/F (L)	1.59 (12%)		
Absorption rate constant ka (1/day)	1.53 (4%)		
Inter-individual variability, standard deviation			
IIV on CL/F	0.296 (5%)	13%	
IIV on Tlag	0.645 (14%)	83%	

Parameter	Estimate (RSE)	Shrinkage	p-value
IIV on Vc/F	0.542 (18%)	94%	
IIV on ka	0.529 (6%)	26%	
Covariate effect			
Ethnicity (China) on CL/F	−0.314 (20%)		< 0.001
Ethnicity (other Asian, not China nor Japan) on CL/F	−0.187 (33%)		0.0021
Ethnicity (Japan) on CL/F	−0.15 (64%)		0.12
Baseline eGFR on CL/F	0.345 (14%)		< 0.001
Weight on CL/F	0.278 (34%)		0.0037
Residual variability			
Proportional error	0.307 (2%)		

Source：PopPK Report-Table 7-6

IIV：個体間変動

RSE：相対標準誤差（%）

アジア人以外の人種で，体重が 70 kg，ベースライン eGFR が 66 mL/min/1.73 m^2 の被験者を共変量効果の標準被験者とした。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学的指標の評価

3.2.1.1 B 因子

B 因子は AP の主要なプロテアーゼであり，Bb ドメインにその活性を有している。B 因子は血漿中に豊富に存在し，血漿中濃度は 143～315 µg/mL である（3.1.2 項）。AP において，B 因子はまず C3b に結合し C3bB を形成するが，この状態では不活性型である。C3bB は補体 D 因子によるタンパク分解を受けて，C3b に結合した B 因子から Ba が切断されて C3bBb となりこれが C3 転換酵素として活性を示し，AP が活性化する。これに伴い，C3 の増幅回路が活性化することでさらにカスケード反応が増幅し，B 因子が消費される（Pangburn and Muller-Eberhard 1983）。

PNH 患者におけるベースライン血漿中 B 因子濃度［中央値（最小値，最大値）］は 422.8 µg/mL（201.5，871.2 µg/mL）であった（PopPKPD Report-Table 11-4）。

PNH 患者のベースライン血漿中 B 因子濃度（422.8 µg/mL），B 因子の分子量（90 kDa，Horiuchi et al. 1993），及び典型的な血液量（6 L）から，血液中には約 28 µmol の B 因子が存在すると推定される。一方，LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの Cavg（2133 ng/mL，3.1.6 項），LNP023 の分子量（422.52 Da），及び典型的な血液量（6 L）から，12 時間の投与間隔で血液中には約 30 µmol の LNP023 が存在すると推定される。したがって，LNP023 200 mg b.i.d.は，血液中の B 因子及び LNP023 が等量になる用量であり，十分な B 因子阻害活性が得られると推察される。また，B 因子が高濃度又は産生増加の状態にある場合を想定しても，B 因子に対する防御のためには 200 mg b.i.d.が必要であると考えられた。

3.2.1.2 AP 活性（Wieslab assay）

3.2.1.2.1 健康被験者

日本人健康被験者に LNP023 25～400 mg を単回経口投与したとき（2.2.1 項），投与後 2 時間での AP 活性のベースラインからの平均変化率は−80%以上であった。外国人健康被験者に LNP023 5～400 mg を単回経口投与したとき（2.2.2 項），5 mg を除くすべての用量で，投与後 2 時間での AP 活性の平均変化率は−81%以上であり（5 mg：−59%），200 及び 400 mg の AP 活性の変化率は投与後 12 時間まで−80%以上を維持していた。

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（2.2.2 項），すべての用量で初回投与後 2 時間での AP 活性の平均変化率は−87%以上であり，AP 活性はほぼ完全に阻害された。AP 活性は，すべての用量で Day 14 の投与後 12 時間からベースラインに戻り始めたが，AP 活性がベースラインまで戻る時間及び AP 活性の変化率は用量依存的であった。

3.2.1.2.2 PNH 患者

抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者に LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したとき（2.3.1 項），Day 8 及び Day 92 での平均 AP 活性はいずれも 7.55%であり，ベースライン（32.06%）に比べ低下した。

補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者に LNP023 25，50，100，及び 200 mg b.i.d.で反復経口投与したとき（2.3.2 項），平均 AP 活性は，それぞれ 41.51%（Week 4），40.38%（Week 4），15.98%（Week 8），及び 12.56%（Week 8）であり，いずれもベースライン（57.39%～68.67%）に比べ低下した。

3.2.1.3 血漿中 Bb 濃度

3.2.1.3.1 健康被験者

日本人健康被験者に LNP023 25～400 mg を単回経口投与したとき（2.2.1 項），投与後 12 時間での血漿中 Bb 濃度のベースラインからの平均変化率は−26.5%～−35.3%であった。外国人健康被験者に LNP023 5～400 mg を単回経口投与したとき（2.2.2 項），投与後 2 時間での血漿中 Bb 濃度のベースラインからの変化量は−529.333～−171.333 ng/mL であり，5 mg を除き投与後 12 時間まで減少した。

外国人健康被験者に LNP023 5～200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したとき（2.2.2 項），すべての用量で血漿中 Bb 濃度のベースラインからの平均変化量は初回投与後 12 時間～24 時間に最大を示した（25 mg：−488.583～−485.583 ng/mL，50 mg：−401.417～−373.917 ng/mL，100 mg：−555.917～−503.417 ng/mL，200 mg：−408.083～−391.250 ng/mL）。

3.2.1.3.2 PNH 患者

抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者に LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したとき（2.3.1 項），Day 8 及び Day 92 での平均血漿中 Bb 濃度は，それぞれ 1138.40 及び 1198.40 ng/mL であり，ベースライン（4871.00 ng/mL）に比べ低下した。

補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者に LNP023 25，50，100，及び 200 mg b.i.d.で反復経口投与したとき（2.3.2 項），平均血漿中 Bb 濃度は，それぞれ 2012.57 ng/mL（Week 4），1087.60 ng/mL（Week 4），1241.67 ng/mL（Week 8），及び 1273.20 ng/mL（Week 8）であり，いずれもベースライン（4154.29～4920.00 ng/mL）に比べ低下した。

3.2.1.4 血漿中 sC5b-9 濃度

3.2.1.4.1 健康被験者

外国人健康被験者に LNP023 5～400 mg を単回経口投与したとき（2.2.2 項），血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの平均変化量は，ほとんどの用量で投与後 6～8 時間までプラセボを投与された被験者に比べ減少する傾向を示したが，投与後 12 時間以降の血漿中 sC5b-9 濃度の変化量の推移に一定の傾向は認められなかった。同様に，外国人健康被験者に LNP023 25～200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したとき（2.2.2 項），血漿中 sC5b-9 濃度の平均変化量は，プラセボを投与された被験者と類似しており，明らかな用量反応は認められなかった。

3.2.1.4.2 PNH 患者

抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者に LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したとき（2.3.1 項），ベースライン，Day 8，及び Day 92 の平均血漿中 sC5b-9 濃度は，それぞれ 290.33，204.25，及び 218.40 ng/mL であり，投与期間を通して変化しなかった。

補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者に LNP023 を反復経口投与したとき（2.3.2 項），25/100 mg 群及び 50/200 mg 群のベースラインの平均血漿中 sC5b-9 濃度は，それぞれ 123.04 及び 113.23 ng/mL であった。いずれの群においても，投与期間中の血漿中 sC5b-9 濃度にベースラインからの変化は認められなかった。

3.2.1.5 CP 活性（CH50 assay）

外国人健康被験者に LNP023 100 及び 200 mg b.i.d.で 14 日間反復経口投与したとき（2.2.2 項），個々の被験者の CP 活性のベースラインからの変化率は，いずれの用量でも−32%～49%の範囲内であり一定の傾向は認められなかった。

抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者に LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したとき（2.3.1 項），Day 8 及び Day 92 の平均 CP 活性は，それぞれ 1.04 及び 1.45 KU Eq/L であり，ベースライン（24.83 KU Eq/L）に比べ低下した。

3.2.1.6 C3 蓄積

PNH 型赤血球の補体介在性溶血には，血管内溶血及び血管外溶血がある。血管内溶血は主に膜侵襲複合体である sC5b-9 が PNH 型赤血球上で形成することで生じ，循環血液中で起こる。一方，血管外溶血は C3 フラグメントが PNH 型赤血球に蓄積することで（オプソニン化），網内系で食細胞による貪食作用を受けることで生じる。抗 C5 抗体薬の投与により膜侵襲複合体の形成が阻害されるが，カスケード上流で C3 の増幅回路活性化が生じ，PNH 型赤血球への C3 フラグメント蓄積が生じるため，抗 C5 抗体薬投与でも血管外溶血が継続的に生じやすくなっている（Brodsky 2014）。LNP023 は，膜侵襲複合体の形成を阻害して血管内溶血を阻害することに加え，C3 増幅回路活性化を阻害することで C3 フラグメントの産生を抑制し，PNH 型赤血球への C3 蓄積を阻害して，血管外溶血を抑制すると期待できる。

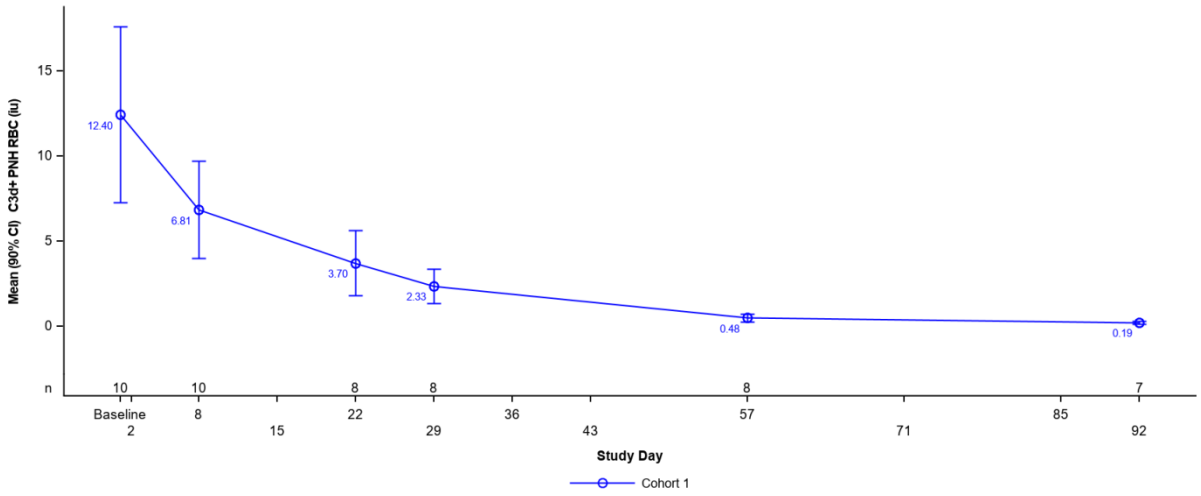
3.2.1.6.1 抗 C5 抗体薬投与中の PNH 患者

貧血を有する PNH 患者を対象に，抗 C5 抗体薬投与下で LNP023 を投与したときの PNH 型赤血球表面への C3 蓄積を検討した（X2201 試験）。コホート 1（LNP023 200 mg b.i.d.）及びコホート 2（LNP023 50 から 200 mg b.i.d.へ増量）における，C3d+PNH 型赤血球（II 型 + III 型）の割合の推移を，それぞれ Figure 3-9 及び Figure 3-10 に示す。

いずれのコホートとも C3 フラグメントが蓄積した PNH 型赤血球は，速やかかつ持続的に減少した。なお，コホート 1 は患者数が多く，また，試験開始時から LNP023 200 mg b.i.d.投与されていることから，より臨床試験における投与量を代表するものと考えられる。C3 が蓄積した PNH 型赤血球の減少は，1 年以上の観察期間中，抗 C5 抗体薬の投与を中止し，LNP023 の単独投与になった後も持続した。

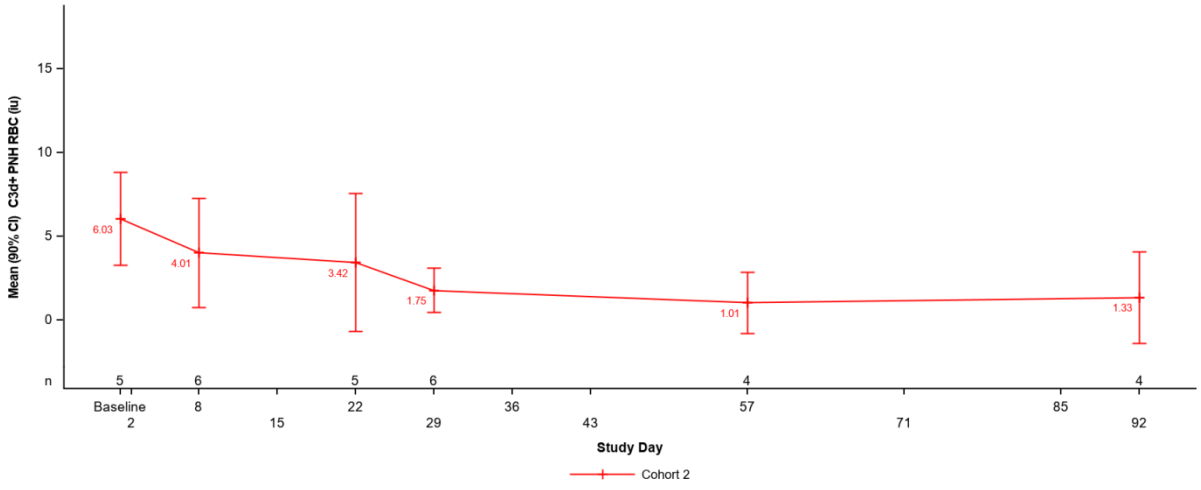
2 つのコホートを併合した全集団では，Day 92 における C3d+PNH 型赤血球の割合のベースラインからの平均変化率（90% CI）は−89.90%（−99.84%，−79.96%）であった。より脆弱な PNH 型赤血球（III 型）に注目すると，Day 92 の C3 蓄積のベースラインからの平均変化率（90% CI）は−93.27%（−100.08%，−86.46%）であった。これらの結果は，LNP023 が，PNH 型赤血球のオプソニン化，すなわち，C3 蓄積を阻害していることを示し，C3 フラグメント産生の低下による AP 活性化の低下と一致していた。

Figure 3-9 C3d+PNH 型赤血球（II 型 + III 型）の平均割合の推移（X2201 試験コホート 1，PD 解析対象集団）



Source：X2201 試験-Table 14.2-3.1
平均値 ± 90% CI（n = 7～10）
1 IU は 1%に相当

Figure 3-10 C3d+PNH 型赤血球（II 型 + III 型）の平均割合の推移（X2201 試験コホート 2，PD 解析対象集団）



Source：X2201 試験-Table 14.2-3.1
平均値 ± 90% CI（n = 4～6）
1 IU は 1%に相当

3.2.1.6.2 補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者

補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の PNH 患者を対象に，LNP023 を投与したときの PNH 型赤血球表面への C3 蓄積を検討した（X2204 試験）。25/100 mg 群及び 50/200 mg 群とも，ベースライン及び投与期間中に C3 フラグメントが蓄積した PNH 型赤血球はほとんど認められなかった。ベースラインで C3 フラグメントが蓄積した PNH 型赤血球が認められなかったのは，未治療の PNH 患者で血管内溶血が優位であったためであり，また，LNP023 投与中に C3 フラグメントが蓄積した PNH 型赤血球が認められなかったのは，LNP023 が血管内溶血及び血管外溶血の両方を阻害するという作用機序に基づいていると推察される。

3.2.1.7 服薬遵守

PNH 患者では，LNP023 の服用を忘れた場合に PNH 型赤血球の溶血の可能性が懸念されることから，LNP023 200 mg b.i.d.の服用中に服用を忘れた場合の溶血に対する影響を検討した。

X2204 試験において，PNH 患者に LNP023 25 mg b.i.d.で反復経口投与したときの Week 2 及び Week 4 の血清 LDH 値は，それぞれベースラインに比べ 76.5%及び 79.8%低下し，低用量の LNP023 においても溶血に対してある程度の保護効果が認められた。なお，LNP023 25 mg b.i.d.で反復経口投与したときの Ctrough（平均値）は 520 ng/mL であった（2.3.2 項）。

X2201 試験及び X2204 試験において，PNH 患者に LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの Ctrough（平均値）は，それぞれ 1190 ng/mL（2.3.1 項）及び 1510 ng/mL（2.3.2 項）であり，平均値は 1350 ng/mL であった。

T1/2（約 24 時間）より，1 回の服用忘れにより 12 時間後の血漿中 LNP023 濃度は中止前の Ctrough の約 71%，2 回の服用忘れにより 24 時間後は約 50%，さらに 3 回の服用忘れにより 36 時間後は約 35%に低下することが予想される。

これらの低下率を LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの Ctrough（1350 ng/mL）に適用すると，1 回，2 回，及び 3 回服用を忘れたときの Ctrough は，それぞれ約 960，約 680，及び約 470 ng/mL と予想される。したがって，溶血に対して保護効果が認められる LNP023 25 mg b.i.d.で反復経口投与したときの Ctrough（520 ng/mL）を考慮すると，LNP023 の服用を忘れた場合の溶血に対する保護期間は，1～1.5 日（2～3 回連続の服用忘れまで）と概算される。

3.2.2 母集団薬物動態薬力学（PopPKPD）

健康被験者及び患者を対象とした試験成績を併合し PopPKPD 解析を実施し，LNP023 濃度とバイオマーカーである AP 活性（Wieslab assay），血漿中 Bb 濃度，及び血漿中 sC5b-9 濃度の変化の定量的評価を行い，LNP023 の申請用量である 200 mg b.i.d.投与の設定根拠の裏付けとした（PopPKPD Report）。解析には，健康被験者を対象とした X2101 試験，PNH 患者を対象とした X2201 試験及び 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 試験の計 5 試験を用いた（Figure 1-1）。

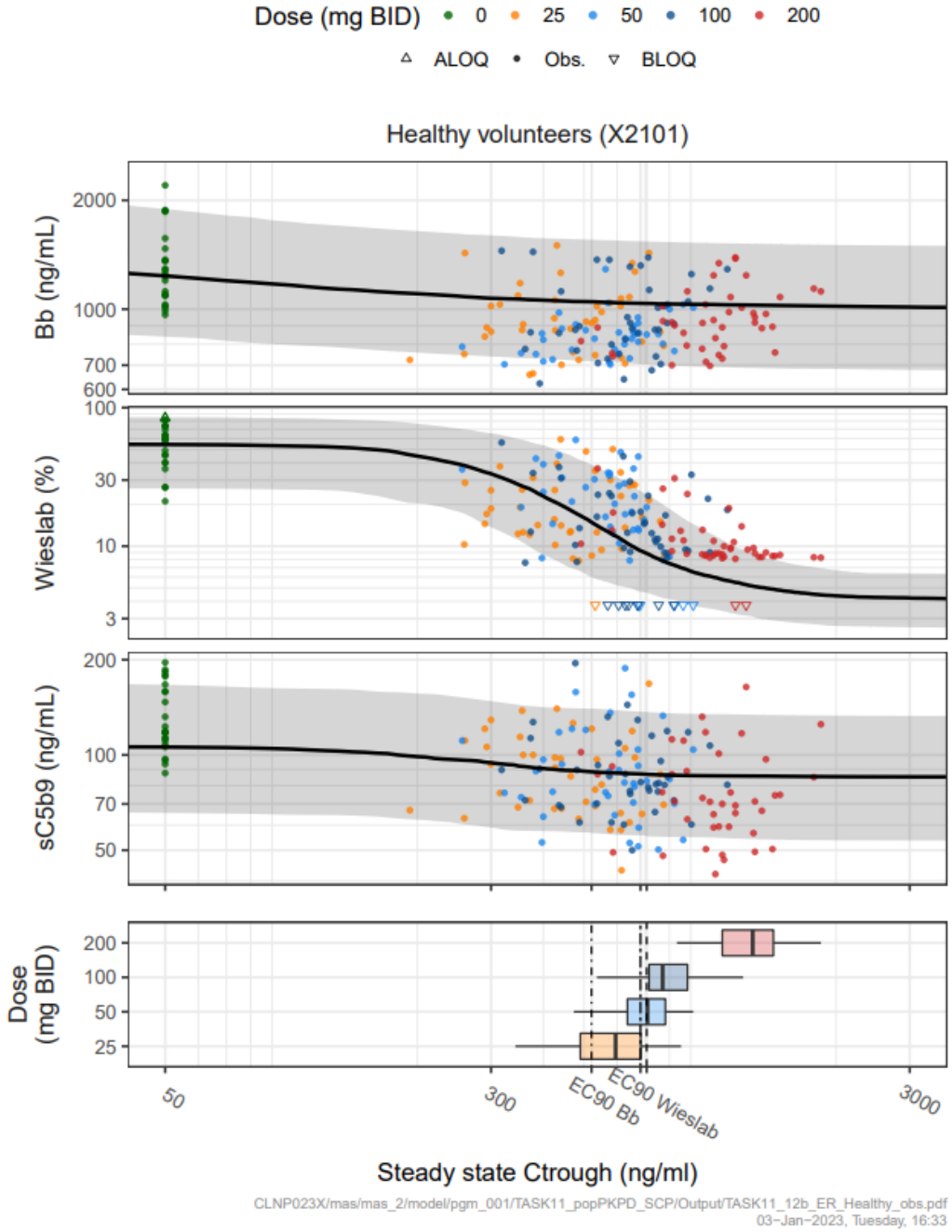
被験者の合計は 247 名で，内訳は健康被験者 88 名（35.6%），IgAN 患者 103 名（41.7%），PNH 患者 29 名（11.7%），及び C3G 患者 27 名（10.9%）であり，AP 活性（Wieslab assay），血漿中 Bb 濃度，及び血漿中 sC5b-9 濃度のデータ数は，それぞれ 2317 ポイント（定量下限未満のデータ：547 ポイント，定量上限超のデータ：202 ポイント），2296 ポイント，及び 2279 ポイントであった（PopPKPD Report- Table 7-2，Table 7-3）。

LNP023 濃度と各バイオマーカーの関係は，いずれもシグモイド最大効果（Emax）モデルを用いて構築した。共変量として，各バイオマーカーのベースライン，疾患タイプ（健康被験者又は疾患，及び補体阻害薬治療の有無で 6 つのタイプにカテゴリー化した），年齢，性別，体重，及び民族を検討した（PopPKPD Report 6.3 項）。各バイオマーカーのベースラインはいずれのモデルでも Emax に有意な影響を示した。疾患タイプも各モデルのパラメータに影響した。その他の共変量は，モデルのパラメータに有意な影響を示さなかったため，年齢，性別，体重及び民族は，LNP023 投与に対するバイオマーカーの反応に大きな影響を及ぼさないと考えられる（PopPKPD Report 7.3.2 項，7.4.2 項，7.5.2 項）。

3.2.2.1 健康被験者

健康被験者における Wieslab assay，血漿中 Bb，及び血漿中 sC5b-9 の曝露反応関係を Figure 3-11 に示す。いずれのバイオマーカーとも，LNP023 投与によりベースラインに比べ低下した。最も用量反応が認められたバイオマーカーは Wieslab assay であった。Wieslab assay，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 706.08，521.17，及び 682.41 ng/mL であった（PopPKPD Report-Table 7-9，Table 7-11，Table 7-13）。

Figure 3-11　健康被験者における AP バイオマーカーの曝露反応関係



Source：PopPKPD Report-Figure 11-32

実線：用量-反応曲線

灰色領域：集団の 90%の個体間変動

垂直線：血漿中 Bb，血漿中 sC5b-9，及び Wieslab assay の EC90

箱ひげ図：X2101 試験の反復投与時の Ctrough

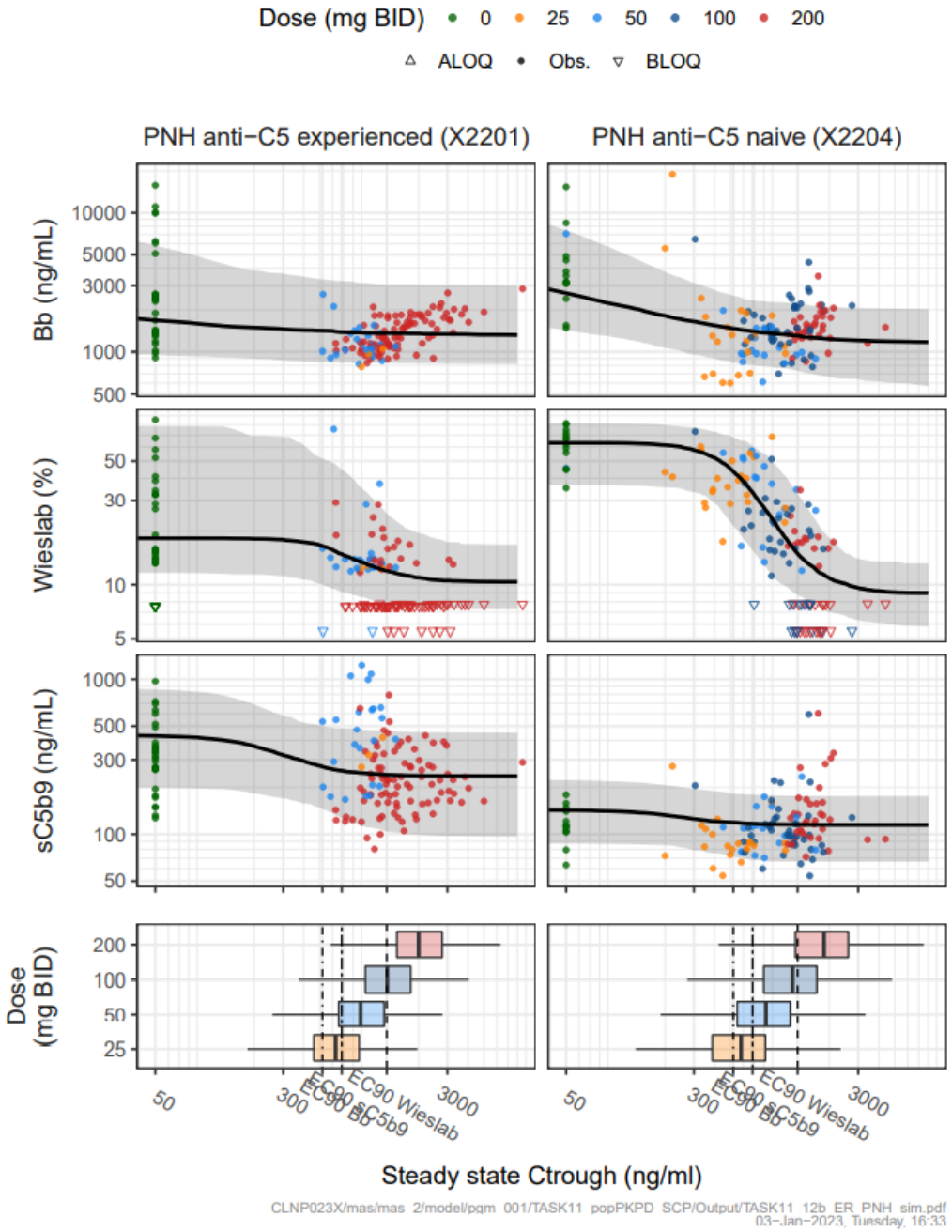
Log スケールのため，投与前の LNP023 濃度は x = 50 として示した。

打ち切りデータは三角形で表示した。上向き三角形は定量上限（ALOQ）を超えるデータ及び下向きの三角形は定量下限未満（BLOQ）のデータを示している。

3.2.2.2 PNH 患者

PNH 患者における Wieslab assay，血漿中 Bb，及び血漿中 sC5b-9 の曝露反応関係を Figure 3-12 に示す。いずれのバイオマーカーとも，LNP023 投与によりベースラインに比べ低下した。最も明確な用量反応が認められたバイオマーカーは Wieslab assay であり，特に補体阻害薬未治療の PNH 患者（X2204 試験）で顕著であった。Wieslab assay，血漿中 Bb，及び血漿中 sC5b-9 の EC90 は，それぞれ 1280.85，521.17，及び 682.41 ng/mL であった（Table 3-3）。LNP023 10～200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの Ctrough 及び EC90 を超える患者割合を Table 3-4 に示す。用量の増加に伴って各バイオマーカーを指標とした EC90 を超える患者割合は上昇した。LNP023 50 mg b.i.d.以上の用量で 50%以上の患者が血漿中 Bb 及び血漿中 sC5b-9 の EC90 を超え，LNP023 200 mg b.i.d.では，約 70%以上の患者がすべてのバイオマーカーの EC90 を超えると推察された。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（3.1.6 項），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る。

Figure 3-12　PNH 患者における AP バイオマーカーの曝露反応関係



Source：PopPKPD Report-Figure 11-33

実線：用量-反応曲線

灰色領域：集団の 90%の個体間変動

垂直線：血漿中 Bb，血漿中 sC5b-9，及び Wieslab assay の EC90

箱ひげ図：PopPK モデルからシミュレートした Ctrough

Log スケールのため，投与前の LNP023 濃度は x = 50 として示した。

打ち切りデータは三角形で表示した。上向き三角形は定量上限（ALOQ）を超えるデータ及び下向きの三角形は定量下限未満（BLOQ）のデータを示している。BLOQ データは y = LOQ/2 に表示した。

Table 3-3 PNH 患者における AP 関連バイオマーカーの EC90

バイオマーカー	EC90（90% CI）（ng/mL）
Wieslab assay	1280.85（1206.98, 1418.13）
血漿中 Bb	521.17（268.11, 912.24）
血漿中 sC5b9	682.41（503.19, 893.84）

Source：PopPKPD Report- Table 7-9, Table 7-11, Table 7-13

Table 3-4 PNH 患者における Ctrough 及び AP 関連バイオマーカーの EC90 を超える患者割合

Dose（mg b.i.d.）	Ctrough（ng/mL）			EC90 を超える患者割合（%）		
	中央値	Q05	Q95	Wieslab	Bb	sC5b9
10	301.01	110.99	673.08	0	14	5
25	506.94	186.92	1133.55	3	48	28
50	718.59	264.95	1606.82	12	72	55
100	1042.97	384.56	2332.16	34	88	78
200	1621.80	597.98	3626.47	67	97	92

Source：PopPKPD Report-Table 7-16

3.3 部分集団における薬物動態・薬力学の比較

3.3.1 健康被験者及び PNH 患者

健康被験者及び PNH 患者に LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの Tmax，Cmax，Ctrough，及び AUCtau は，いずれも健康被験者及び PNH 患者並びに PNH 患者タイプ間で類似していた（Table 3-1）。また，PopPK 解析においても，これらの因子と PK パラメータの個体間変動に相関は認められなかった（PopPK Report-Figure 11-3）。

3.3.2 性別

PopPK 解析により，LNP023 の PK に及ぼす性別の影響を検討した。男性及び女性の割合は，それぞれ 47%及び 53%でほぼ同じであった（PopPK Report 7.1.2 項）。

性別は，LNP023 の CL/F に対して統計的に有意な共変量ではなく（PopPK Report-Table 7-5），LNP023 の PK に影響を及ぼさないと考えられる。

3.3.3 体重

PopPK 解析により，LNP023 の PK に及ぼす体重の影響を検討した。体重（中央値）は 69.5 kg（範囲 34.9～120 kg）であった（PopPK Report 7.1.2 項）。

体重は，LNP023 の CL/F に統計的に有意な共変量であり（Table 3-2），体重の増加に伴い曝露量は減少した。体重の中央値（69.5 kg）の患者と比較すると，100 kg の患者で AUC0-24h は 10%

減少し，35 kg の患者で AUC0-24h は 21%増加する程度であり（PopPK Report-Table 7-8），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る。

3.3.4 民族的要因

日本人（X1102 試験）及び外国人（X2101 試験）健康被験者に LNP023 25，100，及び 400 mg 単回経口投与したときの PK パラメータは，いずれも日本人及び外国人健康被験者で同程度であった（Table 3-5）。C12302 試験において，各評価時点（Day 7，Day 28，Day 168，Day 196 及び Day 336）の投与前及び投与後 2 時間の LNP023 濃度は日本人患者と非日本人患者で同程度であった（2.3.3 項）。

PopPK 解析により，LNP023 の PK に及ぼす民族的要因を検討した。日本人患者は，234 名中 12 名と例数が少なく推定精度が低かったものの，CL/F に対する日本人の影響は有意ではなかった（Table 3-2）。定常状態における Ctrough 及び投与後 2 時間の実測値では，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った（Figure 3-13）。

日本人健康被験者に LNP023 25～400 mg（2.2.1 項）及び外国人健康被験者に LNP023 5～400 mg を単回経口投与（2.2.2 項）したとき，投与後 2 時間での AP 活性（Wieslab assay）のベースラインからの変化率は，いずれも−80%以上（外国人の 5 mg を除く）であった。また，AP 活性がベースラインまで回復する時間は用量依存的で，100 mg では投与 48 時間後（Day 3）の AP 活性はベースラインに戻る傾向が認められたが 400 mg では活性阻害が持続した。全体的に日本人及び外国人の AP 活性の変化率推移は類似していると考えられた。

PopPKPD 解析により，LNP023 の PD に及ぼす民族的要因を検討した。AP 活性（Wieslab assay），血漿中 Bb 濃度，及び血漿中 sC5b-9 濃度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（PopPKPD Report-Figure 11-4，Figure 11-14，Figure 11-24）。

これらの結果から，日本人及び外国人における LNP023 の PK 及び PD は類似しており，民族の影響を考慮した用量調節の必要はないと考えられる。また，外国人において評価された LNP023 の PK 及び PD 特性は，日本人においても外挿可能であると考える。

Table 3-5 日本人及び外国人健康被験者に LNP023 を単回投与したときの PK パラメータ

PK parameter (unit)		n	LNP023 25 mg	LNP023 100 mg	LNP023 400 mg
AUCinf (ng･h/mL)	日本人	8	12500 ± 3300 (26.4%)	28700 ± 9170 (31.9%)	73500 ± 14300 (19.5%) [a]
	外国人	6	12700 ± 2910 (23.0%)	25600 ± 8050 (31.5%)	61200 ± 15800 (25.9%)
CL/F (L/h)	日本人	8	2.12 ± 0.513 (24.2%)	3.80 ± 1.21 (31.8%)	5.63 ± 1.10 (19.5%) [a]
	外国人	6	2.05 ± 0.424 (20.7%)	4.17 ± 1.00 (24.0%)	6.97 ± 2.04 (29.3%)
Cmax (ng/mL)	日本人	8	1160 ± 254 (21.9%)	2460 ± 735 (29.8%)	7990 ± 1360 (17.1%)
	外国人	6	994 ± 211 (21.2%)	1980 ± 459 (23.2%)	5070 ± 1310(25.9%)
T1/2 (h)	日本人	8	13.2 ± 2.15 (16.3%)	15.1 ± 3.64 (24.1%)	24.7 ± 15.6 (63.2%)
	外国人	6	15.5 ± 5.18 (33.5%)	13.5 ± 2.58 (19.0%)	17.3 ± 3.05(17.6%)
Tmax (h)	日本人	8	1.50 [1.00, 3.00]	1.75 [1.00, 2.50]	2.25 [1.00, 3.00]
	外国人	6	1.13 [0.750, 2.50]	1.00 [0.750, 2.00]	1.25 [0.750, 2.50]
Vz/F (L)	日本人	8	39.5 ± 8.34 (21.1%)	79.7 ± 21.7 (27.3%)	155 ± 47.3 (30.6%) [a]
	外国人	6	46.4 ± 22.8 (49.1%)	79.9 ± 20.9 (26.1%)	170 ± 37.9 (22.3)

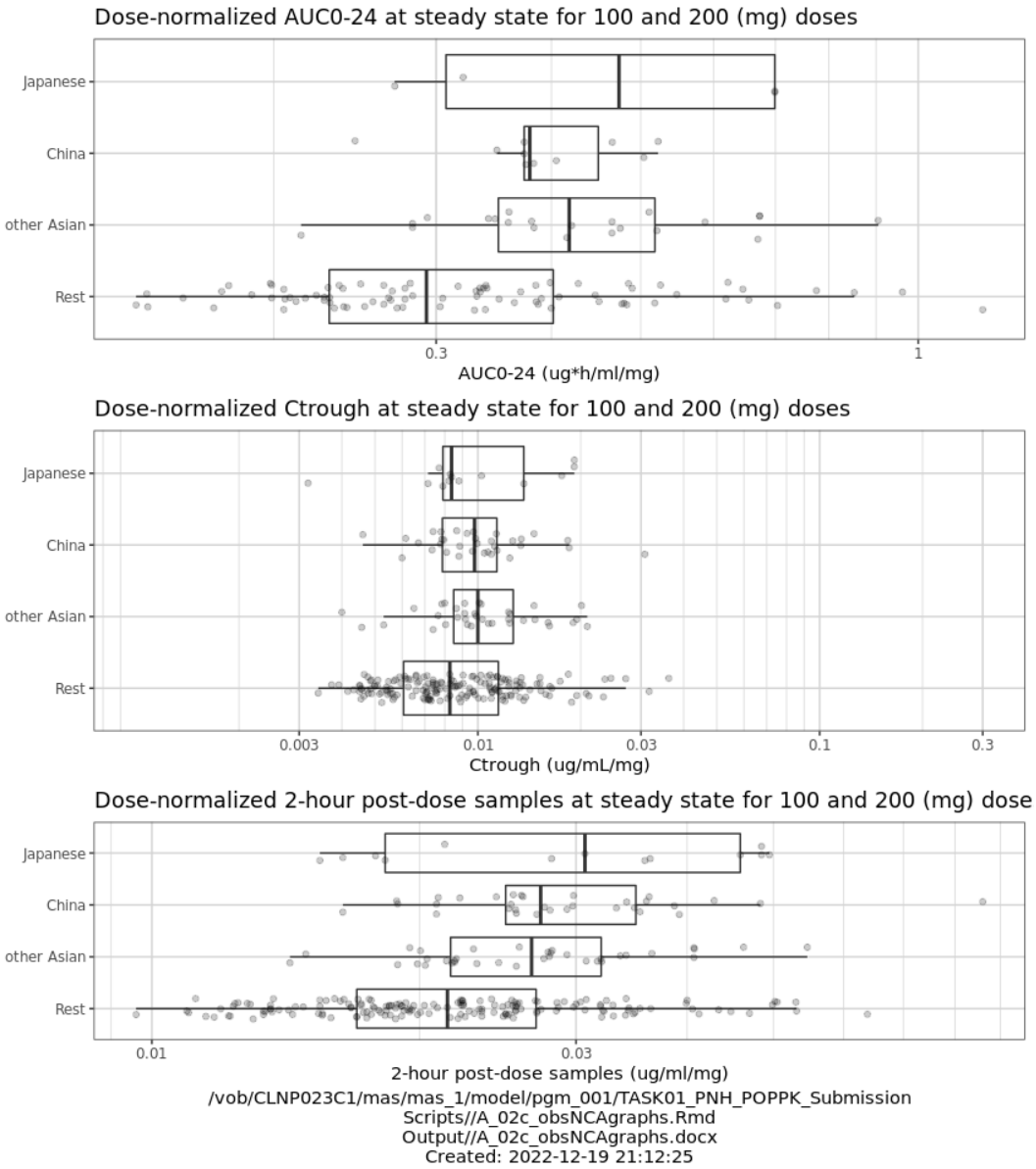
Source：X1102 試験-Table 14.2-1.2，X2101 試験-Table 14.2-1.2aa

a：n = 7

平均値 ± 標準偏差（変動係数）

Tmax：中央値［最小値，最大値］

Figure 3-13　　用量補正した LNP023 の曝露量の民族間比較



Source：PopPK Report-Figure 7-6

3.3.5　　高齢者

PopPK 解析により，LNP023 の PK に及ぼす年齢の影響を検討した。年齢（中央値）は 41 歳（範囲 18～84 歳）であった（PopPK Report 7.1.2 項）。

年齢は，LNP023 の CL/F に対して統計的に有意な共変量ではなく（PopPK Report-Table 7-5），LNP023 の PK に影響を及ぼさず，高齢者に対して用量調節の必要はないと考えられる。

3.3.6 小児

18 歳未満の被験者を対象とした試験は行われていない。

PopPK 解析により，18 歳以上の患者において PK に及ぼす年齢の影響は認められなかった（3.3.5 項）。

3.3.7 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は行われていない。

LNP023 を空腹時及び食後に単回経口投与したときの LNP023 の尿中排泄率は，それぞれ投与量の 14.1%及び 12.6%であった（2.2.2 項）。また，マスバランス試験で[^{14}C]LNP023 を単回経口投与したときの LNP023 の尿中排泄率は投与量の 17.9%であった（2.2.3 項）。これらの結果から，LNP023 の PK における腎排泄の寄与は小さいと考えられる。

PopPK 解析により，LNP023 の PK に及ぼす腎機能の影響を検討した。PopPK 解析に使用した被験者のベースライン eGFR（平均値）は 84.8 mL/min/1.73 m^2（範囲 27.45～142.76 mL/min/1.73 m^2）であり，半数以上の被験者が腎機能障害を有し，その割合は，軽度 27%，中等度 24%，及び重度 3%であった（PopPK Report 7.1.2 項）。

ベースライン eGFR は，LNP023 の CL/F に統計的に有意な共変量であり（Table 3-2），ベースライン eGFR の低下に伴い曝露量は増加した。ベースライン eGFR が 34.3 mL/min/1.73 m^2 の患者（PopPK 解析に使用した被験者の 5 パーセンタイル）の AUC0-24h は，eGFR が 87.5 mL/min/1.73 m^2 の患者（50 パーセンタイル）に比べ 38%大きいと予測される。一方，ベースライン eGFR が 25，75，及び 95 パーセンタイルの患者の AUC0-24h は，いずれも 50 パーセンタイルの患者に比べ 15%未満の変化であり，これらの患者の AUC0-24h に対する eGFR の影響は限定的であった（PopPK Report-Table 7-8）。

PBPK モデルによる解析では，Cmax 及び AUC の幾何平均比（重度腎機能障害患者／正常腎機能被験者）は，それぞれ 1.72 及び 2.14 であった（PBPK Report-Table 7-14）。

これらの結果から，腎機能は LNP023 の PK に臨床的に重要な影響を及ぼさず，軽度及び中等度の腎機能障害患者に対して用量調節の必要はないと考えられる。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。

3.3.8 肝機能障害

非臨床試験及びヒト肝細胞を用いた試験（「2.6.4 薬物動態試験の概要文」）並びにヒトマスバランス試験（2.2.3 項）から，LNP023 の主要な消失機構は肝代謝と考えられる。

軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者並びに背景を合わせた肝機能が正常な被験者に LNP023 を投与したときの PK を検討した（2.4.1 項）。

肝機能が正常な被験者及び肝機能障害患者に LNP023 200 mg を単回経口投与したときの LNP023 の Cmax，AUClast，AUCinf，及び AUC0-168h の幾何平均比（肝機能障害患者／正常肝機能被験者）の 90% CI は，重度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（Table 2-11）。

血漿中非結合型 LNP023 の Cmax 及び AUCinf は，軽度及び中等度肝機能障害患者と正常な被験者間ではいずれも類似していた（Table 2-12）。一方，重度肝機能障害患者と正常な被験者間では，Cmax 及び AUCinf の幾何平均比は，それぞれ 2.11 及び 3.71 であった（Table 2-13）。肝で生成する B 因子は LNP023 の標的分子であり，血漿中での LNP023 の主な結合蛋白質である（3.1.2 項，3.2.1.1 項）。重度肝機能障害患者では，肝での蛋白質生成機能の低下により血清アルブミン濃度が低下するように（A2105 試験-Table 10-4），血漿中 B 因子濃度も低下すると推定される。その結果，血漿中では結合型 LNP023 の割合が低下し，非結合型 LNP023 の割合が上昇すると考えられる。

これらの結果から，特に重度肝機能障害患者では肝機能が正常な被験者に比べ非結合型 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ことから（A2107 試験），肝機能障害を有する患者に対して用量調節の必要はないと考えられる。

3.4 医薬品の相互作用

3.4.1 *In vitro* 試験

3.4.1.1 CYP 阻害

肝ミクロソームを用いた試験において，LNP023 は最大 100 µmol/L まで，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，及び CYP3A4/5 の可逆的阻害を示さなかった（DMPK R1500321）。LNP023 は最大 100 µmol/L まで，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 の時間依存的な阻害は示さなかったが，CYP2C8 に対しては時間依存的な阻害作用を示した（DMPK R1300641，DMPK R1900589）。また，ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト UGT 分子種を用いた試験において，LNP023 は最大 100 µmol/L まで UGT1A1 に対して阻害作用を示さなかった（DMPK R1500936）（2.1.3.1 項）。

3.4.1.2 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞を用いた試験において，LNP023 は CYP3A4 に対して弱い誘導作用（100 µmol/L で陽性対照の 20%未満の誘導）を示したが，CYP2B6 及び CYP2C9 を誘導しなかった（DMPK R1600704）（2.1.3.2 項）。

3.4.1.3 膜透過性評価及びトランスポーターを介した相互作用

LNP023 は P-gp，BCRP，MRP2，OATP1B1，及び OATP1B3 の基質であることが示された（DMPK R1800300）（2.1.3.3 項）。

P-gp 及び BCRP は LNP023 800 µmol/L 並びに MRP2 は LNP023 400 µmol/L まで飽和しないことが示されている（DMPK R1800300）。LNP023 のヒトでの吸収率は投与量の 70.6%以上と推定され（3.1.1 項），腸内の P-gp，BCRP 及び MRP2 が完全に阻害されるような条件下においても，LNP023 の吸収率が顕著に増加する可能性は低いと考えられた。また，肝細胞への取込みデータから，OATP1B1 及び OATP1B3 が完全に阻害された場合，LNP023 の曝露の増加は 2 倍未満と予想される。

3.4.1.4 トランスポーター阻害

LNP023 は P-gp（Ki = 27.7 µmol/L）を阻害した（DMPK R1600716）（2.1.3.4 項）ことから，LNP023 により腸内 P-gp が阻害される可能性が考えられる。

LNP023 は，OATP1B1，OATP1B3，OAT3，MATE1，OCT1，及び OCT2 を阻害した（DMPK R1600716，DMPK R1500532，DMPK R1709014，DMPK R1600717）。また，30 分間のプレインキュベーションを設定した試験系では，LNP023 は，MATE1，OAT3，及び OCT1 を阻害した（DMPK R2000210）（2.1.3.4 項）。阻害が認められたトランスポーターの Ki（24.9～400 µmol/L）はいずれも PNH 患者に LNP023 200 mg b.i.d.で反復経口投与したときの定常状態での Cmax（8～12 µmol/L）に比べ大きく，臨床濃度でこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた。

3.4.2 *In vivo* 試験

外国人健康被験者を対象に，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 の影響を検討した（2.5.1 項）。

LNP023 100 mg を単独又は CYP2C8 阻害薬であるクロピドグレルと併用して経口投与したとき，AUClast 及び AUCinf はクロピドグレルとの併用により，それぞれ 33%及び 36%増加した（Table 2-14）。また，LNP023 100 mg を単独又は OATP 阻害薬であるシクロスポリンと併用して経口投与したとき，AUClast 及び AUCinf はシクロスポリンとの併用により，それぞれ 46%及び 50%増加した（Table 2-15）。

P-gp 基質であるジゴキシンを単独又は LNP023 200 mg b.i.d.と併用して経口投与したとき，ジゴキシンの AUClast 及び AUCinf は LNP023 との併用により変化しなかった（Table 2-16）。また，OATP 基質であるロスバスタチンを単独又は LNP023 200 mg b.i.d.と併用して経口投与したとき，ロスバスタチンの AUClast 及び AUCinf は LNP023 との併用により変化しなかった（Table 2-17）。

LNP023 の曝露量は，CYP2C8 阻害薬又は OATP 阻害薬により 30%～50%増加したが，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（A2107 試験），曝露量の増加は臨床的に重要ではないと考えられる。一方，LNP023 と P-gp 基質及び OATP 基質との薬物間相互作用は認められなかった。

これらの結果から，CYP2C8 阻害薬，OATP 阻害薬，P-gp 基質，及び OATP 基質との併用投与時に LNP023 の用量調節の必要性はないと考えられる。

4 特別な試験

4.1 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（A2107 試験）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（2.6.1 項）。LNP023 の曝露量に民族の影響がないこと（3.3.4 項），及び医薬品規制調和国際会議 E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」（平成 21 年 10 月 23 日）に記載されているとおり，民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられていることも踏まえ，A2107 試験／X2101 試験を日本人のリスク評価に用いることは可能と判断した。

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。

以上の結果から，日本人においても LNP023 は心再分極に影響を及ぼさないと考える。

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 5
略号一覧 7
用語の定義一覧 9
1 背景及び概観 10
1.1 有効性評価の計画 10
1.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略 10
1.2 有効性の評価方法 16
1.2.1 評価項目 16
1.2.2 解析対象集団 19
1.2.3 解析方法 19
1.2.4 部分集団の検討 31
2 個々の試験結果の要約 31
3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
3.1 試験対象集団 32
3.1.1 選択・除外基準の比較 32
3.1.2 被験者の内訳 33
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 35
3.1.4 COVID-19 流行の影響 39
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 40
3.2.1 国際共同第 III 相試験（C12302 試験，C12301 試験） 40
3.2.2 外国第 II 相試験（X2201 試験，X2204 試験） 62
3.3 部分集団における結果の比較 66
3.3.1 全被験者での部分集団結果 66
3.3.2 日本人被験者での有効性（C12302 試験） 70
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 76
4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠 76
4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠 76
5 効果の持続，耐薬性 79
5.1 効果の持続（外国第 II 相試験） 79
5.1.1 長期有効性（X2201 試験） 79
5.1.2 長期有効性（X2204 試験） 82
5.2 申請後に得られた最新の有効性データ（第 III 相試験） 85
5.2.1 被験者の内訳 85
5.2.2 長期有効性（C12302 試験） 86

5.2.3 長期有効性（C12301 試験） 95
5.2.4 日本人被験者での長期有効性（C12302 試験） 99
6 付録 101

表一覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧 11
Table 1-2 本書に提示した有効性評価項目 16
Table 1-3 臨床的ブレイクスルー溶血の定義（C12302 試験，C12301 試験） 18
Table 1-4 解析対象集団の定義 19
Table 1-5 有効性 estimand のカテゴリー（C12302 試験，C12301 試験） 20
Table 1-6 主要 estimand の構成要素（C12302 試験） 21
Table 1-7 主要評価項目の感度分析・補足的解析・補助的解析（C12302 試験） 23
Table 1-8 副次 estimand の構成要素（C12302 試験） 24
Table 1-9 主要 estimand の構成要素（C12301 試験） 27
Table 1-10 主要評価項目の感度分析・補足的解析（C12301 試験） 28
Table 1-11 副次 estimand の構成要素（C12301 試験） 29
Table 1-12 検討した部分集団（C12302 試験，C12301 試験） 31
Table 3-1 主な選択基準 32
Table 3-2 主な除外基準 33
Table 3-3 被験者の内訳（C12302 試験・主要評価期，FAS） 34
Table 3-4 被験者の内訳（C12301 試験・主要評価期，FAS） 34
Table 3-5 人口統計学的特性及び疾患特性（C12302 試験，FAS） 35
Table 3-6 人口統計学的特性及び疾患特性（C12301 試験，FAS） 37
Table 3-7 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） 41
Table 3-8 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） 42
Table 3-9 無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加及び Hb 値 12 g/dL 以上に基づく奏効が得られた被験者の解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Treatment policy estimand 43
Table 3-10 主要評価項目の感度分析・補助的解析の要約（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Treatment policy estimand 44
Table 3-11 無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加及び Hb 値 12 g/dL 以上に基づく奏効が得られた被験者の解析（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Treatment policy estimand 45
Table 3-12 血液学的奏効の評価項目の感度分析・補足的解析の要約（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Treatment policy estimand 45

Table 3-13 無輸血の被験者の解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Treatment policy estimand 46
Table 3-14 Hb 値のベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Direct efficacy estimand 48
Table 3-15 網状赤血球数のベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand 51
Table 3-16 LDH 値の対ベースライン比（対数変換値）の MMRM 解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand 54
Table 3-17 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand 57
Table 3-18 臨床的ブレイクスルー溶血の発現率（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand 59
Table 3-19 Hb 値，網状赤血球数，LDH 値，FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の要約（X2201 試験・X2204 試験，PD 解析対象集団） 64
Table 3-20 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） 71
Table 5-1 被験者の内訳（C12302 試験・試験終了時，FAS） 86
Table 5-2 主な評価項目の結果（C12302 試験・試験終了時，FAS 及び長期 FAS） 87
Table 5-3 輸血の有無を問わず Hb 値 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（C12302 試験・試験終了時，長期 FAS） 88
Table 5-4 LNP023 投与開始後に無輸血の被験者の割合（C12302 試験・試験終了時，長期 FAS） 89
Table 5-5 Hb 値のベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・試験終了時，FAS） 90
Table 5-6 網状赤血球数のベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・試験終了時，FAS） 91
Table 5-7 LDH 値の対ベースライン比（対数変換値）の MMRM 解析（C12302 試験・試験終了時，FAS） 92
Table 5-8 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・試験終了時，FAS） 93
Table 5-9 主な評価項目の結果（C12301 試験・試験終了時，FAS） 95
Table 5-10 輸血の有無を問わず Hb 値 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（C12301 試験・試験終了時，FAS） 96
Table 5-11 日本人被験者の主な結果（C12302 試験・試験終了時，長期 FAS） 100

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（C12302 試験） 12
Figure 1-2 試験デザイン（C12301 試験） 14
Figure 3-1 Hb 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均 +/- 95% CI）の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Direct efficacy estimand 48
Figure 3-2 Hb 値（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including post-transfusion data 49
Figure 3-3 Hb 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の推移（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Direct efficacy estimand 50
Figure 3-4 網状赤血球数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 51
Figure 3-5 網状赤血球数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の推移（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand 52
Figure 3-6 LDH 値の対ベースライン比（最小二乗幾何平均）の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand 54
Figure 3-7 LDH 値のベースラインからの変化率（最小二乗平均 +/- 95% CI）の推移（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand 55
Figure 3-8 LDH 値（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Including post-transfusion data 56
Figure 3-9 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 57
Figure 3-10 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（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand 58
Figure 3-11 Forest plot：部分集団別の無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加に基づく奏効が得られた被験者の解析（C12302 試験・主要評価期，FAS） 67
Figure 3-12 Forest plot：部分集団別の無輸血で Hb 値 12 g/dL 以上に基づく奏効が得られた被験者の解析（C12302 試験・主要評価期，FAS） 68
Figure 3-13 Forest plot：部分集団別の無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加に基づく奏効が得られた被験者の解析（C12301 試験・主要評価期，FAS） 69
Figure 3-14 Spaghetti plot：被験者別の Hb 値のベースラインからの変化量（C12302 試験・主要評価期，FAS，日本人被験者） 73
Figure 3-15 Spaghetti plot：被験者別の Hb 値の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS，日本人被験者） 73
Figure 5-1 LDH 値の被験者別及び平均値（90% CI）の推移（X2201 試験・Week 176 まで，PD 解析対象集団） 80
Figure 5-2 Hb 値の被験者別及び平均値（90% CI）の推移（X2201 試験・Week 176 まで，PD 解析対象集団） 81

Figure 5-3 LDH 値の被験者別及び平均値（90% CI）の推移（X2204 試験，PD 解析対象集団） 83
Figure 5-4 Hb 値の被験者別及び平均値（90% CI）の推移（X2204 試験，PD 解析対象集団） 84
Figure 5-5 Hb 値（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS） 89
Figure 5-6 網状赤血球数（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS） 90
Figure 5-7 LDH 値（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS） 91
Figure 5-8 FACIT-Fatigue スコア（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS） 93
Figure 5-9 Hb 値（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・試験終了時，FAS） 97
Figure 5-10 網状赤血球数（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・試験終了時，FAS） 97
Figure 5-11 LDH 値（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・試験終了時，FAS） 98
Figure 5-12 FACIT-Fatigue スコア（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・試験終了時，FAS） 99
Figure 6-1 Spaghetti plot：被験者別の Hb 値のベースラインからの変化量（C12302 試験・試験終了時，FAS，日本人被験者） 101
Figure 6-2 Spaghetti plot：被験者別の Hb 値の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS，日本人被験者） 102

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)
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
b.i.d.	bis in die/twice a day	1 日 2 回
Bb	fragment Bb of Factor B	B 因子のフラグメント Bb
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
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
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
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
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
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
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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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
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
MAC	membrane attack complex	膜侵襲複合体
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
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
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
SAAWP	Severe Aplastic Anemia Working Party	重症再生不良性貧血ワーキング部会
SAF	safety set	安全性解析対象集団
sC5b-9	soluble C5b-9	可溶性 C5b-9

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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
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 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者に対するイプタコパン（開発コード LNP023，以下，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 5.2 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，試験成績の要約を本書に，その詳細を第 5 部に添付した試験総括報告書に示した。

有効性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧

試験番号	デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 a)	投与期間	主要評価項目	資料区分
C12302 (国際共同)	第 III 相 多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	主要評価期： LNP023 200 mg b.i.d.経口 抗 C5 抗体薬（エクリズマブ又はラブリズマブ） 継続投与期： LNP023 200 mg b.i.d.経口	LNP023 200 mg: 62 [6] 抗 C5 抗体薬: 35 [3]	48 週： 主要評価期 24 週 継続投与期 24 週	無輸血 c)で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加の維持 d) 無輸血 c)で Hb 値 12 g/dL 以上の維持 d)	評価
C12301 (国際共同)	第 III 相 多施設共同 非盲検 非対照	LNP023 200 mg b.i.d.経口	40 [0] b)	48 週： 主要評価期 24 週 継続投与期 24 週	無輸血 c)で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加の維持 d)	評価
X2201 (外国)	第 II 相 多施設共同 非盲検 非対照	LNP023 200 mg b.i.d.経口 + エクリズマブ LNP023 50 mg b.i.d.経口 + エクリズマブ，LNP023 は Day 15 から 200 mg b.i.d.へ増量可	16	最長 176 週： 主要評価期 13 週， 継続投与期 最長 163 週	LDH 値で評価する，慢性的な溶血の抑制	参考
X2204 (外国)	第 II 相 多施設共同 ランダム化 非盲検 非対照	LNP023 25 mg b.i.d.経口，Day 30 から 100 mg b.i.d. LNP023 50 mg b.i.d.経口，Day 30 から 200 mg b.i.d.	13	108 週： 主要評価期 12 週， 継続投与期 96 週	LDH 値の奏効に基づく，PNH に関連する溶血の抑制	参考

Source：CTD 5.2
C12302 試験及び C12301 試験は，本承認申請時点で進行中である。本申請資料では，主要評価期終了時解析のデータカットオフまでのデータを提示した（データカットオフ日：C12302 試験は 2022 年 9 月 26 日，C12301 試験は 2022 年 11 月 2 日）。また，申請後に得られた最新のデータとして，試験終了時解析のデータを提示した（最後の被験者の最終来院日：C12302 試験は 2023 年 3 月 6 日，C12301 試験は 2023 年 4 月 18 日）。
b.i.d. = 1 日 2 回，PNH = 発作性夜間ヘモグロビン尿症
a) [ ]は日本人（日本在住の日本人）被験者数。C12302 試験及び C12301 試験は FAS の被験者数，X2201 試験及び X2204 試験は PD 解析対象集団の被験者数。
b) C12301 試験は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。
c) Day 14～168 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い場合と定義
d) Day 126～168 に測定する 4 時点のうち 3 時点以上

以下に，各試験の概要及びデザインの設定根拠（評価資料のみ）を示す。評価資料の評価項目の設定根拠は 1.2.1 項，被験者数の設定根拠は 1.2.3 項，用法・用量の設定根拠は 4.1 項に示す。

1.1.1.1 国際共同第 III 相試験（C12302 試験）

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 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。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。本試験は，スクリーニング期（最長 8 週間，組入れに必要なワクチン接種のための期間延長は可），主要評価期（24 週間），継続投与期（24 週間）の 3 期で構成された（Figure 1-1）。

スクリーニング期に，前治療として，被験者は本試験への組入れ前に投与されていた抗 C5 抗体薬の静脈内投与を同一の用法・用量で継続し，ランダム化前 6 ヵ月間以上にわたり一定の用法・用量で投与されていることとした。また，選択基準（Table 3-1）に従いワクチン接種を完了することとした。目標被験者数は 91 名（LNP023 群 56 名，抗 C5 抗体薬群 35 名）とし，すべての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。

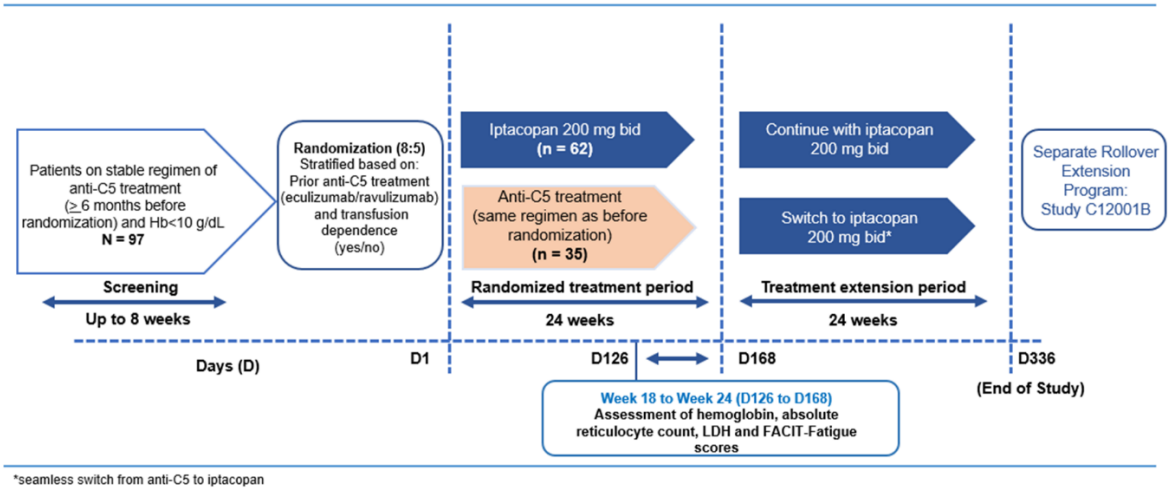
主要評価期に，LNP023 群の被験者は，抗 C5 抗体薬の静脈内投与から LNP023 200 mg カプセル 1 日 2 回（b.i.d.，400 mg/日）の経口投与に切り替えた。LNP023 の投与開始日（Day 1）は，前治療がエクリズマブ（2 週間隔投与）の被験者はその最終投与の 7～8 日後，前治療がラブリズマブ（8 週間隔投与）の被験者はその最終投与の 41～43 日後とした。抗 C5 抗体薬群の被験者は，ランダム化後の抗 C5 抗体薬の初回投与日を Day 1 とし，ランダム化前と同じ一定の用法・用量で投与を継続した。

主要評価期終了後，継続投与期への移行に同意した両群の被験者には，主要評価期の LNP023 群と同じ用法・用量で LNP023 を投与した。

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 1-1　　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

1.1.1.1.1 試験デザインの設定根拠

対照薬として，PNH の慢性的な溶血に対して国内外で標準治療として用いられている抗 C5 抗体薬（エクリズマブ又はラブリズマブ）を選択した。エクリズマブとラブリズマブの有効性及び安全性は同様であり，実診療下では通院状況等を考慮して患者ごとにいずれかの薬剤が選択されることから，本試験では対照薬をエクリズマブ又はラブリズマブのいずれかとし，前治療と同じ一定の用法・用量で投与することとした。

非盲検デザインは，投与経路が異なる（LNP023 は経口投与，抗 C5 抗体薬は静脈内投与）ことから選択した。非盲検試験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臨床検査値（Hb 値，LDH 値，網状赤血球数）による客観的指標を用いた。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。

1.1.1.2 国際共同第 III 相試験（C12301 試験）

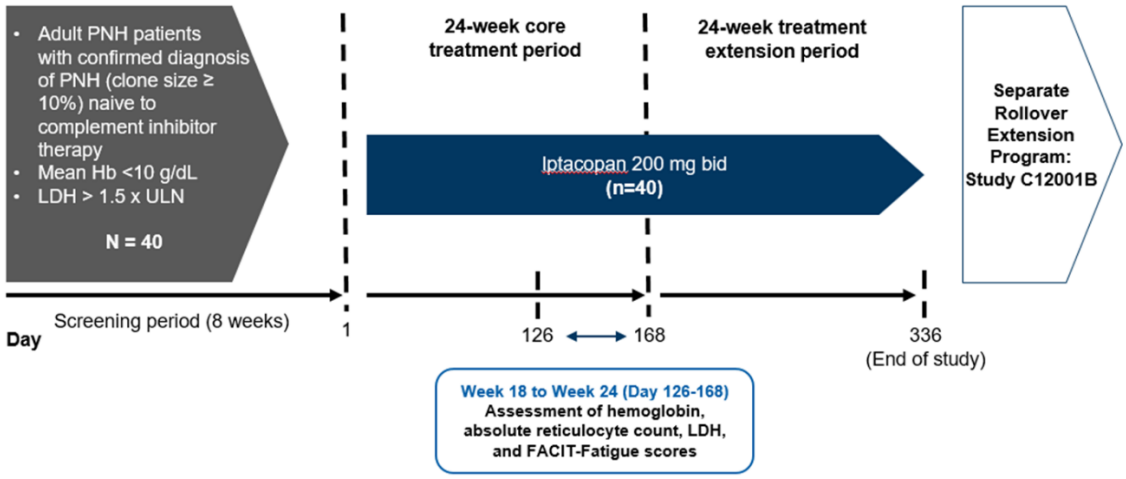
C12301 試験は，補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療で溶血［LDH > 1.5 × 基準値上限（ULN）］及び貧血（Hb < 10 g/dL）を有する PNH 患者を対象に，LNP023 の有効性及び安全性を評価することを目的とした，多施設共同，非盲検，単群試験である。主要目的は，奏効が得られた被験者の割合を指標に LNP023 の効果を評価することとし，主要評価項目は，「無輸血で Day 126～168 に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加」と定義する奏効の有無とした。本試験は，スクリーニング期（最長 8 週間，組入れに必要なワクチン接種のための期間延長は可），主要評価期（24 週間），継続投与期（24 週間）の 3 期で構成された（Figure 1-2）。

スクリーニング期に，選択基準（Table 3-1）に従いワクチン接種を完了することとした。目標被験者数は 40 名とし，すべての適格性が確認された被験者は，主要評価期に移行し，Day 1 に LNP023 200 mg b.i.d.（400 mg/日）の経口投与を開始した。主要評価期終了後，継続投与期への移行に同意した被験者には，主要評価期と同じ用法・用量で LNP023 を投与した。

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 1-2　　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

1.1.1.2.1 試験デザインの設定根拠

C12301 試験は単群試験として実施した。本試験は，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試験である。そのため，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。単群試験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臨床検査値（Hb 値，LDH 値，網状赤血球数）による客観的指標を用いた。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。

1.1.1.3　外国第 II 相試験（X2201 試験，X2204 試験）

1.1.1.3.1 X2201 試験

X2201 試験は，抗 C5 抗体薬（エクリズマブ）投与下で活動性溶血（コホート 1：LDH ≥ 1.5 × ULN，コホート 2：LDH ≥ 1.25 × ULN かつ Hb < 10.5 g/dL）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する，多施設共同，非盲検，単群試験である。主要評価項目は，Week 13 の LDH 値であった。本試験は用量別の 2 つのコホートで構成された。両コホートとも，スクリーニング期，主要評価期（13 週間），継続投与期（約 2～3 年間），漸減期，追跡調査期の 5 期で構成された（X2201 試験-Figure 9-1）。

スクリーニング期に，前治療として，被験者は本試験への組入れ前に投与されていた抗 C5 抗体薬の静脈内投与を同一の用法・用量で継続し，LNP023 の投与開始前 3 ヵ月間以上にわたり一定の用法・用量で投与されていることとした。また，選択基準（Table 3-1）に従いワクチン接種を完了することとした。すべての適格性が確認された被験者は主要評価期へ移行した。

主要評価期に，LNP023 の経口投与を開始（Day 1）した。LNP023 の用法・用量は以下のとおりであった。

- コホート 1：200 mg を b.i.d.（400 mg/日）投与
- コホート 2：50 mg を b.i.d.（100 mg/日）投与で開始，Day 15 又はそれ以降（継続投与期終了まで）に LDH 値が基準範囲外又はベースラインから 60%以上の減少が認められない場合は 200 mg b.i.d.へ増量可

主要評価期に LNP023 投与のベネフィット（溶血マーカーの改善と定義）が得られた被験者は継続投与期へ移行し，主要評価期と同じ用法・用量で LNP023 の投与を継続した。LNP023 の投与開始 2 年後以降は，いつでも継続投与期を完了でき，継続試験（C12001B 試験）へ移行できることとした。

抗 C5 抗体薬（静脈内投与）の用法・用量は，LNP023 の投与開始の 3 ヵ月前から 6 ヵ月後まで変更不可とした。LNP023 の投与開始から 6 ヵ月後以降は，活動性溶血がみられず安定した被験者では抗 C5 抗体薬の減量又は中止を可とした。

1.1.1.3.2 X2204 試験

X2204 試験は，LNP023 投与開始前 3 ヵ月以内に補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）による治療歴がない活動性溶血（LDH ≥ 1.5 × ULN）及び貧血（Hb < 10.5 g/dL）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する，多施設共同，ランダム化，非盲検試験である。主要評価項目は，Week 12 までの奏効（LDH 値のベースラインから 60%以上の減少又は ULN 未満への減少）の有無であった。本試験は，スクリーニング期，主要評価期（低用量期：4 週間，高用量期：8 週間），継続投与期（96 週間），漸減期，及び追跡調査期の 5 期で構成された（X2204 試験-Figure 9-1）。

スクリーニング期に，選択基準（Table 3-1）に従いワクチン接種を完了することとした。すべての適格性が確認された被験者を，主要評価期開始時（Day 1）に LNP023 25/100 mg 群又は 50/200 mg 群に 1：1 の比でランダム化し，LNP023 の経口投与を開始した。LNP023 の用法・用量は以下のとおりであった。

- LNP023 25/100 mg 群：低用量期に 25 mg b.i.d.（50 mg/日），高用量期（Day 30～）に 100 mg b.i.d.（200 mg/日）投与した。
- LNP023 50/200 mg 群：低用量期に 50 mg b.i.d.（100 mg/日），高用量期（Day 30～）に 200 mg b.i.d.（400 mg/日）投与した。

主要評価期に LNP023 投与のベネフィット（溶血マーカーの改善と定義）が得られた被験者は継続投与期へ移行し，高用量期と同じ用法・用量で LNP023 を投与した。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。

1.2 有効性の評価方法

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。本書で示した有効性評価項目を Table 1-2 に示す。

Table 1-2 本書に提示した有効性評価項目

	C12302 試験		C12301 試験		X2201 試験	X2204 試験
	主要評価期終了時	試験終了時 [a]	主要評価期終了時	試験終了時 [a]		
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 [b] で Day 126～168 [c] 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	◎	—	◎	—	—	—
無輸血 [b] で Day 126～168 [c] に Hb 値 12 g/dL 以上と定義する奏効の有無	◎	—	○	—	—	—
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	—	▲	—	▲	—	—
輸血の有無を問わず Hb 値 12 g/dL 以上の有無	—	▲	—	▲	—	—
輸血回避	○ [b]	▲ [d]	○ [b]	▲ [e]	○	●
Hb 値のベースラインからの変化量	○ [f]	▲	○ [f]	▲	○	○
網状赤血球数のベースラインからの変化量	○ [f]	▲	○ [f]	▲	○	○
LDH 値						
ベースラインからの変化率／対ベースライン比	○ [f]	▲	○ [f]	—	—	—
ベースラインからの変化量	—	—	—	▲	—	—
Week 13 の LDH 値，ベースラインからの変化量	—	—	—	—	◎	—
Week 12 までの奏効（LDH 値のベースラインから 60%以上の減少又は ULN 未満への減少）の有無，ベースラインからの変化率／変化量	—	—	—	—	—	◎
疲労の改善						
FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量	○ [f]	▲	○ [f]	▲	●	●
臨床的ブレイクスルー溶血（BTH）						
臨床的 BTH の発現 [g]	○ [h]	▲	○ [h]	▲	△	△
その他の溶血マーカー						
赤血球数，ビリルビン値 [i]	●	▲	●	▲	—	—
主要血管イベント（MAVE）						
MAVE の発現	○ [h]	▲	○ [h]	▲	△	△
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	●	—	●	—	○	○

	C12302 試験		C12301 試験		X2201 試験	X2204 試験
	主要評価期終了時	試験終了時 a)	主要評価期終了時	試験終了時 a)		
PNH クローンサイズ j)	●	—	●	—	○	○

◎：主要評価項目，○：副次評価項目，●：探索的評価項目，△：安全性評価項目の有害事象として収集したデータを提示，▲：継続投与期の評価項目
a) 試験終了時の結果は 5.2 項に提示した。
b) 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。
c) Day 126～168 に測定する 4 時点のうち 3 時点以上
d) LNP023 投与開始日以降（LNP023 群：LNP 投与 Day 1～336，抗 C5 抗体薬-LNP023 群：LNP023 投与 Day 1～168）に無輸血，及び 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。
e) Day 14～336 に無輸血
f) Day 126～168 の来院時の平均をとったベースラインからの変化量又は変化率／対ベースライン比
g) C12302 試験及び C12301 試験の臨床的 BTH の定義は Table 1-3 に示す。
h) Day 1～168
i) 試験終了時はビリルビン値のみ
j) C12302 試験及び C12301 試験は白血球及び赤血球，X2201 試験及び X2204 試験は赤血球の結果を提示した。

血液学的奏効及び関連する評価項目

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。なお，ベースライン時点で Hb が低値（例：7 g/dL 未満）で，主要評価期の最初の 2 週間に赤血球輸血が必要となる被験者がいる可能性を考慮し，無輸血の定義に最初の 2 週間の輸血を含めなかった。

- 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，治験薬投与開始日（Day 1）から基準を適用した。
  - 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。

疲労の改善（FACIT-Fatigue）

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale（FACIT-Fatigue）を使用して患者報告アウトカム（PRO）を評価した。FACIT-Fatigueは，疲労と日常活動及び機能に及ぼす疲労の影響を自己評価する 13 項目からなる質問票である。PNH 患者を対象として FACIT-Fatigue を使用した複数の公表文献によると，FACIT-Fatigue は疾患の状態の変化に対する感度が高い（C12302 試験-9.5.2.4 項，C12301 試験-9.5.2.4 項）。一般集団での妥当性及び信頼性は裏付けられており（Yellen et al. 1997，Webster et al. 2003），PNH 患者での内容的妥当性も検証されている（Weitz et al. 2012）。

FACIT-Fatigue の 13 項目の各スコアは 0～4，総スコアは 0～52 の範囲で，スコアが高いほど健康状態が良好である（疲労症状の重症度が低い，又は生活の質が高い）ことを示す。一般集団でのスコアは平均で 40.5～43.6 と報告されている（Cella et al. 2002，Montan et al. 2018，Oswald et al. 2021）。

臨床的ブレイクスルー溶血（BTH）

BTH は，補体阻害により溶血がコントロールされていた患者での血管内溶血の再出現で，LDH の顕著な増加，Hb の急激な減少，ヘモグロビン尿等の所見が認められる（Risitano et al. 2019，Brodsky et al. 2021）。評価の標準化のため，Risitano et al.（2019）に基づき，臨床的 BTH を Table 1-3 に示す 2 つの臨床基準（Hb 値，徴候又は症状）のいずれかを満たし，かつ血管内溶血の臨床検査基準（LDH 値）を満たす場合と定義した。

Table 1-3　　臨床的ブレイクスルー溶血の定義（C12302 試験，C12301 試験）

臨床基準		臨床検査基準
Hb 値	徴候又は症状	LDH 値
2 g/dL 以上の減少（直近の評価，又は 15 日以内の評価との比較）	肉眼的ヘモグロビン尿，疼痛発作，嚥下障害，又は PNH に関連するその他の重大な臨床的徴候又は症状	ULN の 1.5 倍を超え，かつ直近の 2 回の評価と比較して増加している場合

Source：C12302 試験-Table 9-4，C12301 試験-Table 9-5

臨床的ブレイクスルー溶血は，2 つの臨床基準（Hb 値，徴候又は症状）のいずれかを満たし，かつ臨床検査基準（LDH 値）を満たす場合と定義

主要血管イベント（MAVE）

血栓塞栓症は PNH に特徴的な合併症であり，PNH の主な死因の 1 つである。抗 C5 抗体薬の臨床試験データに基づくと，LNP023 の第 III 相試験での MAVE の発現はまれであると予想されたが，新規の補体阻害薬で MAVE の発現状況を評価することは重要であると考えた。MAVE の定義は試験総括報告書に示す（C12302 試験-9.5.2.6 項，C12301 試験-9.5.2.6 項）。

バイオマーカー

PNH 型赤血球（II 型＋III 型）表面への C3 フラグメント蓄積［C3d 陽性（C3d+）PNH 型赤血球の割合］を評価し，C3 介在性血管外溶血の存在と C3d+PNH 型赤血球の減少により血管外溶血の抑制を確認した。さらに，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］及び白血球（顆粒球）の PNH クローンサイズを評価し，溶血の抑制の結果として起こるクローンサイズの増加を確認した。なお，フローサイトメトリー法により細胞表面に GPI アンカー蛋白を部分欠損している PNH 型赤血球が II 型，完全欠損している PNH 型赤血球が III 型である。

1.2.2 解析対象集団

本書に示した解析対象集団の定義を Table 1-4 に示す。

Table 1-4 解析対象集団の定義

解析対象集団	試験	定義
最大の解析対象集団（FAS）	C12302	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	適格性が確認されて治験薬を割り当てられた全被験者
	X2204	治験薬を 1 回以上投与された全被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
薬力学（PD）解析対象集団	X2201，X2204	利用可能な PD データが 1 つ以上あり，治験薬を 1 回以上投与され，PD データに影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がない全被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
安全性解析対象集団（SAF）	X2201	治験薬を 1 回以上投与された全被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。
LNP023 長期最大の解析対象集団（長期 FAS）	C12302	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。

1.2.3 解析方法

本項では，評価資料とした C12302 試験及び C12301 試験の主要評価項目及び副次評価項目の解析方法を示す。その他の評価項目の解析方法，並びに参考資料とした X2201 試験及び X2204 試験の解析方法の詳細は，各試験の試験総括報告書に示す。また，C12302 試験及び C12301 試験の試験終了時の解析方法の要約をそれぞれ 1.2.3.1.5 項及び 1.2.3.2.4 項に，その詳細を試験総括報告書に示す。

C12302 試験及び C12301 試験の有効性 estimand を以下の 3 つのカテゴリーで示す（Table 1-5）。

Table 1-5 有効性 estimand のカテゴリー（C12302 試験，C12301 試験）

Estimand label	Estimand の説明
Treatment policy estimand	中間事象（治療薬の投与中止，BTH，MAVE 等）発現の有無にかかわらない治療効果を評価する。 輸血は評価項目の主要な構成要素である（Day 14～168 に輸血を受けた又は輸血基準に該当した被験者は奏効の基準を満たさないと判定）。 すべてのデータを解析に含める。
Direct efficacy estimand	輸血により得られる効果を含めずに，LNP023 の治療効果を抗 C5 抗体薬と比較する（C12302 試験），又は LNP023 で 24 週間治療後の治療効果を評価する（C12301 試験）。 解析アプローチにより輸血の影響を排除する。
Including-transfusion estimand	輸血を治療ストラテジーの一部と考え輸血により得られる効果を含めて，LNP023 の治療効果を抗 C5 抗体薬と比較する（C12302 試験），又は LNP023 で 24 週間治療後の治療効果を評価する（C12301 試験）。 すべてのデータを解析に含める。

Source：C12302 試験-8.1.1 項，C12301 試験-8.1.1 項

1.2.3.1 国際共同第 III 相試験（C12302 試験）

主要評価期終了時解析の有効性の解析対象集団は FAS とした。主要評価項目及び副次評価項目の主たる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。ベースラインは，以下に示す Hb 値及び FACIT-Fatigue スコアを除き，Day 1 の治験薬投与開始前の最終測定値とした。

- Hb 値：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。
- FACIT-Fatigue スコア：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。

1.2.3.1.1 主要評価項目

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 1-6 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 1-6 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 • 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。 • 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 • 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）］ • 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。 • 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。 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：C12302 試験-8.1.1 項，Table 8-1，Table 9-7
a) Estimand label の説明は 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

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

（π_{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。

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（1.2.3.1.4 項）。

中間事象に関連しない欠測データの取扱い

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されることから，当該被験者でのその後の Hb データの欠測は主要解析に影響を及ぼさない。上記以外の被験者が試験を中止したことによる Hb データの欠測は，pattern mixture models に基づいて補完した。具体的には，試験中止による欠測データは，LNP023 群では copy reference を用いて，抗 C5 抗体薬群では missing at random（MAR）に従って補完した。間欠的な欠測データは，両投与群とも MAR に従って補完した。さらに，補完後の Hb 値が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下で症状の情報が欠測の場合は，臨床徴候又は症状が認められるものと仮定し，輸血基準を満たすと判断することとした。

感度分析，補足的解析，補助的解析

主要評価項目の感度分析，補足的解析，及び補助的解析として，Table 1-7 に示す解析を実施した。

Table 1-7 主要評価項目の感度分析・補足的解析・補助的解析（C12302 試験）

解析の種類	解析の内容
感度分析	• 主要 estimand の Hb の欠測データの取扱いに基づく結果の安定性を評価するための，tipping point analysis を用いる感度分析 • 中央検査機関による Hb データが欠測の場合，同一 visit の実施医療機関による Hb データを用いる感度分析 • Hb の欠測データの取扱いの安定性を評価する事後感度分析。この解析では，補完後の Hb 値が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下で症状の情報が欠測の被験者では，輸血の実施が妥当な臨床徴候又は症状が認められないものと仮定し，輸血基準を満たさないと判断（すなわち，補完後の Hb 値が 7 g/dL 以下の場合にのみ輸血基準を満たすと判断）した。 • 「無輸血」を観察データに基づき決定する事後感度分析。この解析では，実際に輸血を受けた又は観察データが輸血基準に該当した場合にのみ輸血が必要と判断した。
補足的解析	• 主要 estimand で規定した治療不成功に加えレスキュー治療（血栓症等の重篤な合併症又は重大な BTH に対する治療）の使用も治療不成功とみなした補足的解析
補助的解析	• 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の，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する補助的解析 • Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて仮説検定を行う補助的解析

Source：C12302 試験-9.7.4.5～9.7.4.7 項，Table 9-7，9.8.3 項

1.2.3.1.2 被験者数の設定根拠

目標ランダム化被験者数は 91 名（LNP023 群 56 名，抗 C5 抗体薬群 35 名）と設定した。

2 つの主要評価項目に対する検出力は，仮説検定に使用する要約指標（比較する 2 群での奏効被験者の割合に対応するオッズ比）に基づき決定される。被験者数が少なく，ランダム化の各層内の観察数が少なくなる可能性があるため，仮説検定は直接確率法で行う。検定統計量の分布は両側の棄却域が非対称であることから，被験者数は，有意水準 0.025 に対応した Fisher's exact test の片側棄却域に基づき算出した。

主要変数 1「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」に対し，奏効被験者の割合を LNP023 群 50%，抗 C5 抗体薬群 16%と仮定し，LNP023 群 56 名，抗 C5 抗体薬群 35 名と設定すると，片側有意水準 0.0125 での検出力は 83.2%となる。同様に，主要変数 2「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」に対し，奏効被験者の割合を LNP023 群 35%，抗 C5 抗体薬群 5%と仮定すると，片側有意水準 0.0125 での検出力は 89.1%となる。

1.2.3.1.3 副次評価項目

有効性の副次評価項目について，LNP023 群の抗 C5 抗体薬群に対する優越性を検証した。副次目的に基づき Table 1-8 に示す副次 estimand を設定した。その構成要素は，対象集団及び関心のある治療は主要 estimand と同じである。中間事象は，それ自体が評価項目である場合を除き，主要 estimand と同じく輸血，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。輸血の取扱いは Table 1-8 に記載し，その他の中間事象は治療方針ストラテジーを用いて対応した。

各評価項目の解析方法は，試験成績の図表の脚注及び試験総括報告書に示す（C12302 試験-9.7.5 項）。

Table 1-8 副次 estimand の構成要素（C12302 試験）

副次 estimand	副次 estimand の構成要素	Estimand label [a)]
輸血回避	• 変数：無輸血（Day 14～168 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い場合と定義）の該当の有無 • 要約指標：無輸血の被験者の割合。治療間の比較にはオッズ比を用いた。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，各群の無輸血の被験者の割合と群間の割合の差及び比を推定した。	Treatment policy estimand
Hb 値のベースラインからの変化量	• 変数：Day 126～168 の Hb 値のベースラインからの変化量（Day 126～168 来院の平均） • 輸血の取扱い：いずれの治療でも被験者は赤血球輸血を受けなかったという仮想的状況下での比較を行った（仮想ストラテジー）。輸血後 30 日間の Hb 値は欠測とみなし，欠測データの取扱い（C12302 試験-Appendix 16.1.9）に基づき欠測値を補完した。 • 要約指標：Day 126～168 の Hb 値のベースラインからの平均変化量の投与群間差	Direct efficacy estimand
FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量	• 変数：Day 126～168 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（Day 126～168 来院の平均） • 輸血の取扱い：輸血に対し治療方針ストラテジーを適用した。 • 要約指標：Day 126～168 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量の投与群間差	Including-transfusion estimand
網状赤血球数のベースラインからの変化量	• 変数：Day 126～168 の網状赤血球数のベースラインからの変化量（Day 126～168 来院の平均） • 輸血の取扱い：輸血に対し治療方針ストラテジーを適用した。 • 要約指標：Day 126～168 の網状赤血球数のベースラインからの平均変化量の投与群間差	Including-transfusion estimand
LDH 値のベースラインからの変化率／対ベースライン比	• 変数：Day 126～168 の LDH 値のベースラインからの変化率又は対ベースライン比（Day 126～168 来院の平均） • 輸血の取扱い：輸血に対し治療方針ストラテジーを適用した。 • 要約指標：Day 126～168 の LDH 値の対ベースライン比（対数変換値）の平均値の投与群間比	Including-transfusion estimand
臨床的 BTH の発現	• 変数：Day 1～168 の臨床的 BTH の発現 • 輸血の取扱い：輸血に対し治療方針ストラテジーを適用した。 • 要約指標：Day 1～168 の臨床的 BTH の年間発現率の投与群間差及び比	Including-transfusion estimand
MAVE の発現	• 変数：Day 1～168 の MAVE（血栓症を含む）の発現 • 輸血の取扱い：輸血に対し治療方針ストラテジーを適用した。 • 要約指標：Day 1～168 の MAVE（血栓症を含む）の年間発現率の投与群間差及び比	Including-transfusion estimand

Source：C12302 試験-Table 8-2，Table 9-8
a) Estimand label の説明は Table 1-5 に示す。

感度分析，補助的解析

副次評価項目の感度分析及び補助的解析として，試験総括報告書（C12302 試験-Table 9-8，9.8.3 項）に示す解析を実施した。

1.2.3.1.4 検定の多重性の調整

主要評価項目に対する仮説を H1 及び H2，副次評価項目に対する仮説を H3，H41～43，及び H51～53 で表す。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（C12302 試験-Figure 9-2）。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（α = 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 1/2α とし，一方の仮説が棄却された場合に，1/2α の 10%を他方の仮説に分配できた。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，副次評価項目のうち 4 つの仮説（H3 及び H41～43）を検定できることとした（C12302 試験-9.7.4.2 項）。

1.2.3.1.5 試験終了時解析

試験終了時解析の有効性の解析対象集団は FAS 又は長期 FAS とした。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。

長期 FAS を対象とした解析では，LNP023 初回投与日を LNP023 投与 Day 1 とした。LNP023 群のベースラインは，主要評価期終了時解析と同じとした。抗 C5 抗体薬群にランダム化され継続投与期に LNP023 投与に切り替えた被験者（以下，抗 C5 抗体薬-LNP023 群）のベースラインは，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とした。

解析にはすべての観察データを含めた。したがって，Estimand は設定しなかったが，実質的には治験薬の投与中止，BTH，MAVE，及び輸血を中間事象とし治療方針ストラテジーを用いたことに相当した。すべての推測統計量は探索的な目的で算出し，多重性の調整は行わなかった。

試験終了時解析では，主要評価期の評価項目に対応する評価項目について，全試験期間，すなわち Week 48（Day 336）又は試験終了時までのデータに対し解析を実施した。各評価項目の解析方法は，試験成績の図表の脚注及び試験総括報告書に示す（C12302 試験 Week 48-9.7.5 項）。

1.2.3.1.6 主要評価期終了時解析後のデータ更新

C12302 試験で，試験終了時（48 週時点）の最終データベースのデータ固定後に，LNP023 群の被験者 1 名が 24 週間の主要評価期に受けた赤血球輸血のデータが主要評価期終了時のデータベースに含まれていなかったことが判明した。電子的データ授受システム（EDC）にデータが記録さ

れていたものの，実施医療機関で誤って記録が無効化されていたことが原因であった。このため，最終データベースのデータ固定を解除し，データを更新した。また，本試験は主要評価期終了時解析後も進行中であったことから，データの再固定に伴い軽微なデータの更新もあった。

データ更新による数値の変更はわずかで，その影響は限定的であり，全体的な有効性の結論に変更はない。本書では，報告書（C12302 試験 Supplementary Report）に基づき，以下の項目について最新のデータを提示する。

- ベースラインの疾患特性（3.1.3.1 項）
- 奏効が得られた被験者の解析（主要評価項目），主要評価項目の感度分析・補助的解析，及び試験総括報告書（C12302 試験-9.7.4.7.1 項）の部分集団解析（Table 3-7，3.2.1.2.1 項，3.3.1.1 項）
- 輸血回避（副次評価項目）及びその事後感度分析（Table 3-7，3.2.1.2.2 項）
- Hb 値のベースラインからの変化量（副次評価項目）及びその感度分析・補助的解析（Table 3-7，3.2.1.2.3 項）
- 網状赤血球数のベースラインからの変化量（副次評価項目）及びその感度分析・補助的解析（Table 3-7，3.2.1.2.4 項）
- LDH 値のベースラインからの変化率／対ベースライン比（副次評価項目）及びその感度分析・補助的解析（Table 3-7，3.2.1.2.5 項）

1.2.3.2 国際共同第 III 相試験（C12301 試験）

有効性の解析対象集団は FAS とした。主要評価項目及び副次評価項目の主たる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。ベースラインは，以下に示す Hb 値，FACIT-Fatigue スコア，及び LDH 値を除き，Day 1 の治験薬投与開始前の最終測定値とした。

- Hb 値：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。
- FACIT-Fatigue スコア：Day 1 前の最初の測定値と Day 1 の値の平均値とした。
- LDH 値：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。

1.2.3.2.1 主要評価項目

主要 estimand の構成要素を Table 1-9 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 1-9 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 • 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 • 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 • 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。 • 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：C12301 試験-8.1.1 項，Table 8-1，Table 9-8
a) Estimand label の説明は Table 1-5 に示す。

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

閾値とした 15%は，エクリズマブが用いられた以下 2 試験（投与 26 週間）のデータに基づき設定した。補体阻害薬未治療の PNH 患者を対象とした ALXN1210-PNH-301 試験（Lee et al. 2019，Brodsky et al. 2021）及びエクリズマブの最初のピボタル試験である TRIUMPH 試験（Hillmen et al. 2006，Dmytrijuk et al. 2008）の患者レベルの Hb データは未公表で，無輸血で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加が得られる被験者（C12301 試験の主要評価項目での奏効被験者）の割合を直接推定することはできなかった。シミュレーションを用いた間接的なアプローチにより奏効被験者（輸血の有無を問わず Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加が認められる被験者）となる確率を算出した結果，その確率は ALXN1210-PNH-301 試験で 14.7%（95% CI：5.0，21.1），TRIUMPH 試験で 4.49%（95% CI：0.5，11.0）と推定された。以上より，これらの推定値を超える 15%を閾値に設定し，この閾値以上であった場合に，溶血及び貧血がみられる補体阻害薬未治療の PNH 患者で LNP023 の治療効果が示されたと判定した。

中間事象に関連しない欠測データの取扱い

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されることから，当該被験者でのその後の Hb データの欠測は主要解析に影響を及ぼさない。上記以外の被験者が試験を中止したことによる Hb データの欠測は，pattern mixture models に基づいて補完した。具体的には，試験中止による欠測データは return to pre-treatment（Hb のベースライン値の分布）を用いて補完し，間欠的な欠測データは MAR に従って補完した。さらに，補完後の Hb 値が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下（中国人被験者では 6 g/dL 超 8 g/dL 以下）で症状の情報が欠測の場合は，臨床徴候又は症状が認められるものと仮定し，輸血基準を満たすと判断することとした。

感度分析，補足的解析

主要評価項目の感度分析及び補足的解析として，Table 1-10 に示す解析を実施した。

Table 1-10　主要評価項目の感度分析・補足的解析（C12301 試験）

解析の種類	解析の内容
感度分析	• 中央検査機関による Hb データが欠測の場合，同一 visit の実施医療機関による Hb データを用いる感度分析 • 補完後の Hb 値が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下（中国人被験者では 6 g/dL 超 8 g/dL 以下）で症状の情報が欠測の被験者では，輸血の実施が妥当な臨床徴候又は症状が認められないものと仮定し，輸血基準を満たさないと判断する感度分析。すなわち，補完後の Hb 値が 7 g/dL 以下（中国人被験者では 6 g/dL 以下）の場合にのみ輸血基準を満たすと判断した。 • 「無輸血」を観察データに基づき決定する感度分析。この解析では，実際に輸血を受けた又は観察データが輸血基準に該当した場合にのみ輸血が必要と判断した。
補足的解析	• 主要 estimand で規定した治療不成功に加えレスキュー治療（血栓症等の重篤な合併症又は重大な BTH に対する治療）の使用も治療不成功とみなした補足的解析

Source：C12301 試験-9.7.5.5 項，9.7.5.6 項，Table 9-8

1.2.3.2.2 被験者数の設定根拠

目標組入れ被験者数は 40 名と設定した。

被験者数は，主要評価項目の要約指標である奏効被験者の割合の両側 95% CI の半値幅（推定値の許容誤差）に基づき算出した。設定した被験者数 40 名は，目標とする絶対許容誤差（0.155 以下）を達成するのに十分である。

被験者数を 40 名と設定し，観察される奏効被験者の割合を 40%と仮定すると，両側 95% CI の下限値が 15%の閾値以上となる確率は 96.4%となる。

1.2.3.2.3 副次評価項目

副次目的に基づき Table 1-11 に示す副次 estimand を設定した。その構成要素は，対象集団及び関心のある治療は主要 estimand と同じである。中間事象は，それ自体が評価項目である場合を除き，主要 estimand と同じく輸血，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。輸血の取扱いは Table 1-11 に記載し，その他の中間事象は治療方針ストラテジーを用いて対応した。

各評価項目の解析方法は，試験成績の図表の脚注及び試験総括報告書に示す（C12301 試験-9.7.6 項）。

Table 1-11 副次 estimand の構成要素（C12301 試験）

副次 estimand	副次 estimand の構成要素	Estimand label [a]
血液学的奏効 (Hb ≥ 12 g/dL + 無輸血)	• 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 12 g/dL 以上」と定義する奏効の有無 • 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
輸血回避	• 変数：無輸血（Day 14～168 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い場合と定義）の該当の有無 • 要約指標：対象集団で標準化された無輸血の被験者の割合	Treatment policy estimand
Hb 値のベースラインからの変化量	• 変数：Day 126～168 の Hb 値のベースラインからの変化量（Day 126～168 来院の平均） • 輸血の取扱い：被験者は赤血球輸血を受けなかったという仮想的状況下での比較を行った（仮想ストラテジー）。輸血後 30 日間の Hb 値は欠測とみなし，欠測データの取扱い（C12301 試験-Appendix 16.1.9）に基づき欠測値を補完した。 • 要約指標：Day 126～168 の Hb 値のベースラインからの平均変化量	Direct efficacy estimand
FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量	• 変数：Day 126～168 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（Day 126～168 来院の平均） • 輸血の取扱い：輸血に対し治療方針ストラテジーを適用した。 • 要約指標：Day 126～168 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの平均変化量	Including-transfusion estimand
網状赤血球数のベースラインからの変化量	• 変数：Day 126～168 の網状赤血球数のベースラインからの変化量（Day 126～168 来院の平均） • 輸血の取扱い：輸血に対し治療方針ストラテジーを適用した。 • 要約指標：Day 126～168 の網状赤血球数のベースラインからの平均変化量	Including-transfusion estimand
LDH 値のベースラインからの変化率	• 変数：Day 126～168 の LDH 値のベースラインからの変化率（Day 126～168 来院の平均） • 輸血の取扱い：輸血に対し治療方針ストラテジーを適用した。 • 要約指標：Day 126～168 の LDH 値のベースラインからの平均変化率	Including-transfusion estimand
臨床的 BTH の発現	• 変数：Day 1～168 の臨床的 BTH の発現 • 輸血の取扱い：輸血に対し治療方針ストラテジーを適用した。 • 要約指標：Day 1～168 の臨床的 BTH の年間発現率	Including-transfusion estimand
MAVE の発現	• 変数：Day 1～168 の MAVE（血栓症を含む）の発現 • 輸血の取扱い：輸血に対し治療方針ストラテジーを適用した。 • 要約指標：Day 1～168 の MAVE（血栓症を含む）の年間発現率	Including-transfusion estimand

Source：C12301 試験-Table 8-2，Table 9-9
a) Estimand label の説明は Table 1-5 に示す。

感度分析，補助的解析

副次評価項目の感度分析及び補助的解析として，試験総括報告書（C12301 試験-9.7.6.11 項，9.7.6.12 項，Table 9-9）に示す解析を実施した。

1.2.3.2.4 試験終了時解析

試験終了時解析の有効性の解析対象集団は FAS とした。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。ベースラインの定義は主要評価期終了時解析と同じとした。

解析にはすべての観察データを含めた。したがって，Estimand は設定しなかったが，実質的には治験薬の投与中止，BTH，MAVE，及び輸血を中間事象とし治療方針ストラテジーを用いたことに相当した。

試験終了時解析では，主要評価期の評価項目に対応する評価項目について，全試験期間，すなわち Week 48（Day 336）又は試験終了時までのデータに対し解析を実施した。各評価項目の解析方法は，試験成績の図表の脚注及び試験総括報告書に示す（C12301 試験 Week 48-9.7.5 項，9.7.9 項）。

1.2.4 部分集団の検討

C12302試験及びC12301試験では，主要評価項目について，Table 1-12に示す部分集団別に解析した。C12302試験の日本人部分集団では，主要評価項目及び副次評価項目について検討し，その結果を3.3.2項に示す。なお，C12301試験では，日本人は治験薬投与に至らなかった。

Table 1-12 検討した部分集団（C12302試験，C12301試験）

部分集団	C12302試験	C12301試験
年齢	45歳未満，45歳以上 65歳未満，65歳以上 a)	45歳未満，45歳以上
人種	白人，白人以外 a)	NE
地域	アメリカ，アジア，ヨーロッパ a), b)	中国，中国以外
性別	男性，女性	男性，女性
ベースラインのHb値	9 g/dL未満，9 g/dL以上	8 g/dL未満，8 g/dL以上
ベースラインのLDH値	1.5 × ULN以下，1.5 × ULN超	NE
ベースラインの血小板数	100 × 10^6/mL未満，100 × 10^6/mL以上 a)	NE
診断からの期間	5年未満，5年以上	3年未満，3年以上
MAVEの既往歴（スクリーニング前）	あり，なし	あり，なし
抗C5抗体薬の投与歴（ランダム化前6ヵ月）	エクリズマブ，ラブリズマブ	NA
抗C5抗体薬の投与期間	12ヵ月未満，12ヵ月以上	NA
輸血歴 c)	あり，なし	あり，なし
輸血回数 d)	2回未満，2回以上	2回未満，2回以上

NA = 該当なし，NE = 評価せず
Source：C12302試験-9.7.4.7.1項，C12301試験-9.7.5.7項
a) SCE Appendix 1での解析
b) 地域のカテゴリーの詳細は以下のとおり：アメリカ（ブラジル，米国），アジア（日本，韓国，台湾），ヨーロッパ（チェコ，フランス，ドイツ，ハンガリー，オランダ，イタリア，スペイン，イギリス）
c) C12302試験はランダム化前6ヵ月間の輸血歴，C12301試験は治験薬投与開始前6ヵ月間の輸血歴
d) C12302試験はランダム化前6ヵ月間の輸血回数，C12301試験は治験薬投与開始前6ヵ月間の輸血回数

2 個々の試験結果の要約

有効性の評価対象とした各試験の結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

各試験の主な選択・除外基準の一覧を Table 3-1 及び Table 3-2 に示す。

Table 3-1 主な選択基準

	補体阻害薬既治療		補体阻害薬未治療	
選択基準	C12302 試験	X2201 試験	C12301 試験	X2204 試験
年齢，性別	18 歳以上の男女	18 歳以上 80 歳以下の男女	18 歳以上の男女	18 歳以上の男女
PNH の診断	高感度フローサイトメトリーで赤血球及び白血球（顆粒球又は単球）の PNH クローンサイズが 10%以上であることにより PNH と確定診断された患者	フローサイトメトリーで，GPI を欠損する赤血球又は顆粒球（PNH 型血球）のクローンサイズが 10%以上であることにより PNH と確定診断された患者	高感度フローサイトメトリーで赤血球及び白血球（顆粒球又は単球）の PNH クローンサイズが 10%以上であることにより PNH と確定診断された患者	フローサイトメトリーで，GPI を欠損する赤血球又は顆粒球（PNH 型血球）のクローンサイズが 10%以上であることにより PNH と確定診断された患者
ベースラインの Hb 値	< 10 g/dL	Cohort 2 のみ: < 10.5 g/dL	< 10 g/dL	< 10.5 g/dL
ベースラインの LDH 値	—	Cohort 1: ≥ 1.5 × ULN Cohort 2: ≥ 1.25 × ULN	> 1.5 × ULN	≥ 1.5 × ULN
ベースラインの治療	ランダム化前 6 ヵ月間以上にわたり一定のレジメン（用量及び投与間隔）で抗 C5 抗体薬（エクリズマブ又はラブリズマブ）の投与を受けている患者	LNP023 の投与開始前 3 ヵ月間以上にわたり一定のレジメンで抗 C5 抗体薬の投与を受けている患者	補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の患者	LNP023 の投与開始前 3 ヵ月以内に補体阻害薬による治療歴がない患者
ワクチン接種	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を，治験薬初回投与の 2 週間以上前に接種している患者（肺炎球菌及びインフルエンザ菌は各国又は地域で使用可であれば接種）。ワクチン接種から 2 週間以内に 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。	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を，LNP023 投与開始の 4 週間以上前に接種している患者（髄膜炎菌・血清型 A，C，Y，W-135，肺炎球菌，インフルエンザ菌は必須，髄膜炎菌・血清型 B は各国又は地域で使用可であれば接種）。ワクチン接種から 4 週間以内に 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。	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を，LNP023 投与開始の 2 週間前まで又は投与開始の 2 週間後まで [a]に接種している患者（肺炎球菌及びインフルエンザ菌は各国又は地域で使用可であれば接種）。LNP023 投与開始がワクチン接種から 2 週間以内又はワクチン接種前である場合は，抗生物質の予防投与を行うこと。	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を，LNP023 投与開始の 4 週間以上前に接種している患者。ワクチン接種から 4 週間以内に 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。

Source：C12302 試験-9.3 項，C12301 試験-9.3 項，X2201 試験-9.3 項，X2204 試験-9.3 項
GPI：グリコシルホスファチジルイノシトール，—：規定なし
a) 治験実施計画書の改訂に基づく

Table 3-2 主な除外基準

	補体阻害薬既治療		補体阻害薬未治療	
除外基準	C12302 試験	X2201 試験	C12301 試験	X2204 試験
補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）による治療歴	—	—	○	○ LNP023 の投与開始前 3 ヵ月以内
骨髄不全を示す臨床検査所見	網状赤血球数 100×10^9/L 未満，血小板数 30×10^9/L 未満，又は好中球数 0.5×10^9/L 未満	網状赤血球数 60×10^9/L 未満，血小板数 30×10^9/L 未満，又は好中球数 1×10^9/L 未満	網状赤血球数 100×10^9/L 未満，血小板数 30×10^9/L 未満，又は好中球数 0.5×10^9/L 未満	網状赤血球数 60×10^9/L 未満，血小板数 50×10^9/L 未満，又は好中球数 1×10^9/L 未満
遺伝性の補体欠損症が判明している又は疑われる	○	○	○	○
造血幹細胞移植の既往	○	○	○	○
反復する侵襲性感染症の既往歴	莢膜形成細菌による反復する侵襲性感染症の既往歴がある患者	反復する髄膜炎，ワクチン接種後の髄膜炎菌感染症，又は反復する重度の細菌感染症の既往歴がある患者	莢膜形成細菌による反復する侵襲性感染症の既往歴がある患者	反復する髄膜炎，ワクチン接種後の髄膜炎菌感染症，又は反復する重度の細菌感染症の既往歴がある患者
活動性の感染症	治験薬投与開始前 14 日以内に活動性かつ全身性の細菌，ウイルス（COVID-19 を含む），又は真菌感染症に罹患していた患者	治験薬投与開始前 2 週間以内に活動性感染症に罹患していた又は罹患が疑われた患者	治験薬投与開始前 14 日以内に活動性かつ全身性の細菌，ウイルス（COVID-19 を含む），又は真菌感染症に罹患していた患者	治験薬投与開始前 2 週間以内に活動性感染症に罹患していた又は罹患が疑われた患者
免疫抑制剤又は副腎皮質ステロイドの併用	免疫抑制剤，又は血液学的状態に対して使用する全身性副腎皮質ステロイド（1 mg/kg 未満）の用法・用量が，スクリーニング前のそれぞれ 8 週間，4 週間に一定でない患者	免疫抑制剤を LNP023 投与開始前 8 週間以内に使用した患者（ただし，用法・用量が LNP023 投与開始前 3 ヵ月間一定であれば組入れ可） 全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以上）を LNP023 投与開始前 4 週間以内に使用した患者	免疫抑制剤，又は血液学的状態に対して使用する全身性副腎皮質ステロイド（0.25 mg/kg/日未満）の用法・用量が，スクリーニング前のそれぞれ 8 週間，4 週間に一定でない患者	免疫抑制剤を LNP023 投与開始前 8 週間以内に使用した患者（ただし，用法・用量が LNP023 投与開始前 3 ヵ月間一定であれば組入れ可） 全身性副腎皮質ステロイドを使用している患者（ただし，用量がランダム化前 4 週間以上一定であれば組入れ可）

Source：C12302 試験-9.3 項，C12301 試験-9.3 項，X2201 試験-9.3 項，X2204 試験-9.3 項
○：被験者は除外される，—：被験者は除外されない

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 C12302 試験

C12302 試験では，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，以下同順），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（Table 3-3）。

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（C12302 試験-Table 14.1-2.1）。

Table 3-3 被験者の内訳（C12302 試験・主要評価期，FAS）

内訳／理由	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	抗 C5 抗体薬 N = 35 n (%)	全体 N = 97 n (%)
治験薬投与完了	61 (98.4)	35 (100.0)	96 (99.0)
治験薬投与中止	1 (1.6)	0	1 (1.0)
中止理由			
妊娠	1 (1.6)	0	1 (1.0)
主要評価期完了	62 (100.0)	35 (100.0)	97 (100.0)
主要評価期中止	0	0	0

Source：C12302 試験-Table 14.1-1.1
N = FAS の被験者数
n：各列カテゴリーの非欠測観察値の数
割合（%）は FAS の被験者数に基づき算出

3.1.2.2 C12301 試験

C12301 試験には 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（Table 3-4）。

治験薬を投与された 40 名全員が FAS に含まれた（C12301 試験-Table 14.1-2.1）。

Table 3-4 被験者の内訳（C12301 試験・主要評価期，FAS）

内訳／理由	LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%)
治験薬投与完了	40 (100)
主要評価期完了	40 (100)

Source：C12301 試験-Table 14.1-1.1
N = FAS の被験者数
n：各列カテゴリーの非欠測観察値の数
割合（%）は FAS の被験者数に基づき算出

3.1.2.3 外国第 II 相試験（X2201 試験，X2204 試験）

X2201 試験

X2201 試験では，コホート 1（LNP023 200 mg b.i.d.投与で開始）に 10 名，コホート 2（LNP023 50 mg b.i.d.投与で開始）に 6 名が組み入れられた。計 16 名全員に治験薬が投与され，主要評価期を完了した。16 名のうち 13 名が継続投与期を完了し，残る 3 名（いずれもコホート 1）が死亡のため継続投与期に本試験を中止した（2.7.4-2.1.2 項）。治験薬を投与された 16 名が SAF 及び PD 解析対象集団に含まれた（X2201 試験-Table 14.1-1.1，Listing 16.2.1-1.1，Table 14.1-2.1）。

X2204 試験

X2204 試験では，LNP023 25/100 mg 群に 7 名，50/200 mg 群に 6 名がランダム化された。13 名全員に治験薬が投与され，このうち 11 名が投与を完了し，試験を完了した。残る 2 名が投与を中止した。主な中止理由は，LNP023 25/100 mg 群の 1 名が医師判断，50/200 mg 群の 1 名が有害事象で

あった。治験薬を投与された 13 名が FAS 及び PD 解析対象集団に含まれた（X2204 試験-10.1 項，Table 14.1-1.1，Listing 16.2.1-1.1，Table 14.1-2.1）。

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1 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いた。

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，BMI は 25.61（16.2～51.1） kg/m^2 であった（Table 3-5，C12302 試験-Table 14.1-3.1）。

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，その輸血回数は 3.4（1～19）回，輸血単位数は 5.6（1～26）単位であった。ベースラインの 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。ベースラインの血清 LDH 値は 270.4（133～562） U/L で，ULN の 1.5 倍超の被験者の割合は 7.2%であった。ベースラインの網状赤血球数は 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（Table 3-5，C12302 試験 suppl-Table 14.1-3.2_u，C12302 試験 -Table 14.1-3.6）。

Table 3-5 人口統計学的特性及び疾患特性（C12302 試験，FAS）

特性 カテゴリー／統計量	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62	抗 C5 抗体薬 N = 35	全体 N = 97
年齢（歳）			
平均（SD）	51.7 (16.94)	49.8 (16.69)	51.0 (16.79)
年齢カテゴリー（歳）- n (%)			
18 - < 65 歳	44 (71.0)	27 (77.1)	71 (73.2)
65 - < 75 歳	12 (19.4)	7 (20.0)	19 (19.6)
≥ 75 歳	6 (9.7)	1 (2.9)	7 (7.2)
性別 - n (%)			
男性	19 (30.6)	11 (31.4)	30 (30.9)
女性	43 (69.4)	24 (68.6)	67 (69.1)
人種 - n (%)			
白人	48 (77.4)	26 (74.3)	74 (76.3)
黒人又はアフリカ系米国人	2 (3.2)	2 (5.7)	4 (4.1)
アジア人	12 (19.4)	7 (20.0)	19 (19.6)
日本人	7 (11.3) [a)]	3 (8.6)	10 (10.3)
中国人	2 (3.2)	1 (2.9)	3 (3.1)
韓国人	2 (3.2)	0	2 (2.1)
インド人	0	1 (2.9)	1 (1.0)
欠測	1 (1.6)	2 (5.7)	3 (3.1)

特性 カテゴリー／統計量	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62	抗 C5 抗体薬 N = 35	全体 N = 97
罹病期間（年）[b]			
平均（SD）	11.88 (9.813)	13.54 (10.947)	12.48 (10.211)
抗 C5 抗体薬の投与歴（ランダム化前 6 ヵ月）- n (%)			
エクリズマブ	40 (64.5)	23 (65.7)	63 (64.9)
ラブリズマブ	22 (35.5)	12 (34.3)	34 (35.1)
抗 C5 抗体薬の投与期間（年）[c]			
平均（SD）	3.80 (3.567)	4.23 (3.868)	3.96 (3.665)
エクリズマブ投与量（mg）			
n	40	23	63
中央値（範囲）	900.0 (900 - 1200)	900.0 (900 - 1500)	900.0 (900 - 1500)
ラブリズマブ投与量（mg）			
n	22	12	34
中央値（範囲）	3300.0 (3000 - 3600)	3300.0 (3000 - 3600)	3300.0 (3000 - 3600)
Hb 値（ベースライン）- n (%)			
< 9 g/dL	32 (51.6)	18 (51.4)	50 (51.5)
≥ 9 g/dL	30 (48.4)	17 (48.6)	47 (48.5)
Hb 値（ベースライン）（g/dL）			
平均（SD）	8.927 (0.7038)	8.850 (0.8949)	8.899 (0.7745)
範囲	6.80 - 9.95	6.20 - 9.90	6.20 - 9.95
LDH 値（ベースライン）- n (%)			
≤ 1.5 × ULN	58 (93.5)	32 (91.4)	90 (92.8)
> 1.5 × ULN	4 (6.5)	3 (8.6)	7 (7.2)
LDH 値（ベースライン）（U/L）			
平均（SD）	269.1 (70.14)	272.7 (84.80)	270.4 (75.34)
中央値	267.5	261.0	263.0
範囲	150 - 539	133 - 562	133 - 562
輸血歴（ランダム化前 6 ヵ月）- n (%)			
有	35 (56.5)	21 (60.0)	56 (57.7)
無	27 (43.5)	14 (40.0)	41 (42.3)
輸血回数（ランダム化前 6 ヵ月）- n (%)			
< 2	38 (61.3)	21 (60.0)	59 (60.8)
≥ 2	24 (38.7)	14 (40.0)	38 (39.2)
輸血歴を有する被験者における輸血回数（ランダム化前 6 ヵ月）			
n	35	21	56
平均（SD）	3.1 (2.58)	4.0 (4.34)	3.4 (3.34)
範囲	1 - 13	1 - 19	1 - 19
血小板数（末梢血）（× 10^9/L）			
平均（SD）	160.2 (63.83)	147.3 (77.01)	155.6 (68.77)
範囲	33 - 348	39 - 355	33 - 355
網状赤血球数（末梢血）（× 10^9/L）			
平均（SD）	193.22 (83.637)	190.59 (80.922)	192.27 (82.254)
範囲	51.0 - 562.8	90.3 - 411.6	51.0 - 562.8
FACIT-Fatigue 総スコア（ベースライン）			
平均（SD）	34.7 (9.82)	30.8 (11.45)	33.4 (10.52)
範囲	11 - 52	10 - 50	10 - 52

特性 カテゴリー／統計量	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62	抗 C5 抗体薬 N = 35	全体 N = 97
MAVE の既往歴 - n (%)			
有	12 (19.4)	10 (28.6)	22 (22.7)
無	50 (80.6)	25 (71.4)	75 (77.3)

Source：C12302 試験-Table 14.1-3.1，C12302 試験 suppl-Table 14.1-3.2_u
a) 海外在住の日本人 1 名を含む。
b) 罹病期間は病歴に記録された PNH の発現日からスクリーニング日までで算出
c) 抗 C5 抗体薬の投与期間は，用法・用量にかかわらず，投与終了日 − 投与開始日 + 1 として算出
n：各列カテゴリーにおける非欠測観察値の数
割合（%）は，各投与群又は全体の FAS の被験者数に基づき算出

3.1.3.2 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，BMI は 24.662（18.86～35.72） kg/m^2 であった（Table 3-6，C12301 試験-Table 14.1-3.1）。

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，その輸血回数は 3.1（1～8）回，輸血単位数は 5.68（2.0～15.5）単位であった。ベースラインの 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。ベースラインの血清 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%（8.97～92.87）であった。5 名（12.5%）の被験者が MAVE の既往歴を有していた（Table 3-6，C12301 試験-Table 14.1-3.2，Table 14.1-3.4，Table 14.1-3.6）。

Table 3-6 人口統計学的特性及び疾患特性（C12301 試験，FAS）

特性 カテゴリー／統計量	LNP023 200 mg b.i.d. N = 40
年齢（歳）	
平均（SD）	42.1 (15.85)
年齢カテゴリー（歳）- n (%)	
18 - < 65 歳	37 (92.5)
65 - < 75 歳	2 (5.0)
≥ 75 歳	1 (2.5)
性別 - n (%)	
男性	23 (57.5)
女性	17 (42.5)
人種 - n (%)	
白人	12 (30.0)
黒人又はアフリカ系米国人	1 (2.5)
アジア人	27 (67.5)

特性 カテゴリー／統計量	LNP023 200 mg b.i.d. N = 40
罹病期間（年）[a)]	
平均（SD）	4.699 (5.5379)
Hb 値（ベースライン）- n (%)	
< 8 g/dL	15 (37.5)
≥ 8 g/dL	25 (62.5)
Hb 値（ベースライン）- n (%)	
< 6 g/dL	2 (5.0)
≥ 6 g/dL	38 (95.0)
Hb 値（ベースライン）（g/dL）	
平均（SD）	8.155 (1.0871)
中央値（範囲）	8.050 (5.80 - 10.00)
LDH 値（ベースライン）（U/L）	
平均（SD）	1698.8 (683.33)
中央値（範囲）	1581.5 (522 - 3244)
輸血歴（治験薬投与開始前 6 ヵ月）- n (%)	
有	28 (70.0)
無	12 (30.0)
輸血回数（治験薬投与開始前 6 ヵ月）- n (%)	
< 2	19 (47.5)
≥ 2	21 (52.5)
輸血歴を有する被験者における輸血回数（治験薬投与開始前 6 ヵ月）	
n	28
平均（SD）	3.1 (2.09)
中央値（範囲）	2.0 (1 - 8)
血小板数（末梢血）（× 10^9/L）	
平均（SD）	159.4 (61.09)
中央値（範囲）	150.5 (35 - 316)
網状赤血球数（末梢血）（× 10^9/L）	
平均（SD）	154.33 (63.666)
中央値（範囲）	139.20 (59.4 - 324.8)
FACIT-Fatigue 総スコア（ベースライン）	
平均（SD）	32.78 (10.170)
中央値（範囲）	34.25 (13.0 - 50.5)

Source：C12301 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2
a) 罹病期間は病歴に記録された PNH の発現日からスクリーニング日までで算出
n：各列カテゴリーにおける非欠測観察値の数
割合（%）は FAS の被験者数に基づき算出

3.1.3.3 外国第 II 相試験（X2201 試験，X2204 試験）

X2201 試験

SAFに含まれた 16名（男性 10名，女性 6名）の年齢の中央値（範囲，以下同様）は 45.0（24～78）歳で，体重は 76.9（50～120） kg，BMI は 24.8（20～40） kg/m^2 であった。人種はほとんどが白人（15 名）であった（X2201 試験-Table 14.1-3.1）。

PNH の罹病期間は 9.8（1.2～29.3）年であった。ほとんどの被験者（14 名）がベースライン前の 1 年間に赤血球輸血を受け，その輸血回数は 5.5（0～27）回，輸血単位数は 9.5（0～40）単位であった。ベースラインの LDH 値は 424.0（259～1169） U/L，Hb 値は 9.55（7.40～12.30） g/dL，網状赤血球数は 202.20（79.6～416.1）× 10^9/L であった。Day 1（投与前）の赤血球の PNH クローンサイズ（II型＋III型）の平均値（範囲）は 51.87%（6.9～99.2）であった。エクリズマブの用量は，900 mg が 11 名，1200 mg が 4 名，1500 mg が 1 名であった（X2201 試験-Table 14.1-3.2，Table 14.2-3.1，Table 14.3-8.1）。

X2204 試験

FAS の 13名（男性6名，女性7名）の年齢の中央値（範囲，以下同様）は 35.0（20～62）歳で，体重は 57.2（35～83） kg，BMI は 21.8（16～29） kg/m^2 であった。人種は全員がアジア人であった（X2204 試験-Table 14.1-3.1）。

ほとんどの被験者（11 名）がベースライン前の 1 年間に赤血球輸血を受け，その輸血回数は 3.0（0～19）回，輸血単位数は 2.0（0～52，2 名欠測）単位であった。ベースラインの LDH 値は 1686.00（1008.0～3761.0） U/L，Hb 値は 8.650（6.80～10.70） g/dL，網状赤血球数は 209.00（30.0～352.0）× 10^9/L，赤血球の PNH クローンサイズ（II 型＋III 型）は 39.80%（3.4～85.1）であった（X2204 試験-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2）。

3.1.4 COVID-19 流行の影響

第 III 相試験の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。

評価試験で報告された COVID-19 流行に関連する逸脱の概要を以下に示す。

C12302 試験・主要評価期

COVID-19 流行に関連する逸脱は抗 C5 抗体薬群の 2 名に報告され，LNP023 群では報告されなかった（C12302 試験-10.2 項）。Hb データの欠測はわずかであった（C12302 試験-9.8.4 項）。

C12301 試験・主要評価期

COVID-19流行に関連する逸脱は 11名（全員中国の被験者）に 47件報告された。いずれもロックダウンの影響で規定どおりに来院又は評価できないというもので，いずれの被験者も電話での安全性確認及び中央検査機関の評価に代えて実施医療機関の評価を実施した（C12301 試験-10.2 項，Listing 16.2.2-1.1）。中国での 2022 年のロックダウンの影響で，40 名中 6 名で主要評価項目の解析に必要な中央検査機関データが欠測となり，欠測データの取扱い（1.2.3.2.1 項）に基づき

欠測値を補完した。また，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計画し実施した（C12301 試験-9.8.4 項）。

第 II 相試験の試験結果に対する COVID-19 流行の影響は軽微であり，解析計画の変更もなかった。いずれの試験でも COVID-19 流行に関連する逸脱が報告されたが，全体的な有効性評価及び結論への影響はなかった（X2201 試験-10.2 項，X2204 試験-10.2 項）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 国際共同第 III 相試験（C12302 試験，C12301 試験）

3.2.1.1 試験別の結果の概要

3.2.1.1.1 C12302 試験

C12302 試験の検定ストラテジー（C12302 試験-Figure 9-2）に基づく仮説検定の結果を Table 3-7 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 3-7 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）	LNP023 (N = 62) 判定基準を満たした被験者数 e)	Anti-C5 (N = 35) 判定基準を満たした被験者数 e)	LNP023 vs anti-C5 treatment effect (95% CI) adjusted for covariates Difference, % *	Unadjusted two-sided p-value	Stat. sig. under testing strategy
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) (treatment policy estimand)	51/60	0/35	80.2 (71.2, 87.6)	< 0.0001	Yes
無輸血 a)で Hb 値 12 g/dL 以上 b) (treatment policy estimand)	42/60	0/35	67.0 (56.4, 76.9)	< 0.0001	Yes
副次評価項目					
輸血回避 (無輸血) a) (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 c) (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 c) (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 c) (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 d) (including-transfusion estimand)	2	6	0.10 (0.02, 0.61)	0.01183	Yes
MAVE の発現 d) (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 c) (including-transfusion estimand)	0.96	0.98	0.99 (0.89, 1.10)	0.8361	No

Source：C12302 試験 suppl-Table 14.2-1.1_u，Table 14.2-3.1_u，Table 14.2-4.1_u，Table 14.2-5.1_u，Table 14.2-6.1_u，Table 14.2-7.1_u，Table 14.2-8.1_u，Table 14.2-9.1_u，Listing 16.1.9-1.1_u
N = FAS の被験者数，* モデルに基づく推定値
a) Day 14～168，b) Day 126～168 に評価（規定された 4 回のうち 3 回以上），c) Day 126～168 来院の平均，d) Day 1～168
e) 分母は非欠測／評価可能被験者数

3.2.1.1.2 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 3-8 に示し，各評価項目の詳細は次項以降に示す。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。

Table 3-8 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）	要約指標	
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) (treatment policy estimand)	Marginal proportion (95% CI)	92.2% (82.5, 100.0)
副次評価項目		
無輸血 a)で Hb 値 12 g/dL 以上 b) (treatment policy estimand)	Marginal proportion (95% CI)	62.8% (47.5, 77.5)
輸血回避 (無輸血) a) (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 c) (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 c) (including-transfusion estimand)	Percentage change from baseline (%) (95% CI)	−83.55 (−84.90, −82.08)
臨床的 BTH の発現 d) (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 c) (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 c) (including-transfusion estimand)	Adjusted mean (95% CI)	10.75 (8.66, 12.84)
MAVE の発現 d) (including-transfusion estimand)	Adjusted annual MAVE rate (95% CI)	0.00 (0.00, 0.17)

Source：C12301 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-2.1，Table 14.2-3.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-6.1，Table 14.2-7.1，Table 14.2-8.1，Table 14.2-9.1
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又は補完後の Hb 値が 9 g/dL 超（中国人被験者では 8 g/dL 超）の場合を指す。
b) Day 126～168 に評価（規定された 4 回のうち 3 回以上），c) Day 126～168 来院の平均，d) Day 1～168

3.2.1.2 血液学的奏効及び関連する評価項目

3.2.1.2.1 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）を以下に示す（Table 3-9）。

- 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：80.2%（95% CI：71.2，87.6）（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：67.0%（95% CI：56.4，76.9）（未調整の両側 p 値 < 0.0001）

無輸血での Hb 値 2 g/dL 以上の増加について，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，LNP023 群で 82.3%（95% CI：73.4，90.2），抗 C5 抗体薬群で 2.0%（95% CI：1.1，4.0）であった。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，LNP023 群で 60 名中 51 名，抗 C5 抗体薬群で 35 名中 0 名であった（Table 3-9）。

無輸血での Hb 値 12 g/dL 以上について，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，LNP023 群で 68.8%（95% CI：58.4，78.9），抗 C5 抗体薬群で 1.8%（95% CI：0.9，

4.0）であった。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，LNP023 群で 60 名中 42 名，抗 C5 抗体薬群で 35 名中 0 名であった（Table 3-9）。

LNP023 群の無輸血の評価可能被験者 57 名のうち，Hb 値 12 g/dL 以上が認められなかった 15 名中 9 名で Hb 値 2 g/dL 以上の増加が認められた（C12302 試験-Listing 16.2-6.1，C12302 試験 suppl-1 章）。

Table 3-9　無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加及び Hb 値 12 g/dL 以上に基づく奏効が得られた被験者の解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Treatment policy estimand

					多重性に関して未調整	
奏効の基準 投与群	n/M	周辺割合 (95% CI) [a)]	周辺割合の差 (95% CI) [a)]	周辺割合の比 (95% CI) [a)]	オッズ比 (95% CI) [b)]	p 値 [b)]
無輸血（#）で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加（$）：						
LNP023 200 mg b.i.d. N = 62	51/60	82.3 (73.4, 90.2)	80.2 (71.2, 87.6)	40.20 (20.73, 74.82)	338.25 (25.07, 4564.14)	< 0.0001
抗 C5 抗体薬 N = 35	0/35	2.0 (1.1, 4.0)				
無輸血（#）で Hb 値 12 g/dL 以上（$）：						
LNP023 200 mg b.i.d. N = 62	42/60	68.8 (58.4, 78.9)	67.0 (56.4, 76.9)	38.22 (16.87, 78.63)	495.74 (24.41, 10066.53)	< 0.0001
抗 C5 抗体薬 N = 35	0/35	1.8 (0.9, 4.0)				

Source：C12302 試験 suppl-Table 14.2-1.1_u
N = モデルに含めた投与群の被験者総数（共変量が欠測した被験者は含まれない）
n = 非欠測データに基づき奏効が得られた被験者数
M = 奏効に関する変数が非欠測である投与群の被験者数（評価可能な被験者数）
a) 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。
b) 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
#：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。
$：Day 126～168 に評価（規定された 4 回のうち 3 回以上）

主要評価項目の感度分析・補助的解析・補足的解析

Table 1-7 に示す感度分析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（Table 3-10）。

Hb データの欠測は間欠的で，評価期間である Day 126～168 の欠測はわずかであったことから，欠測データの取扱いに関する感度分析の結果への欠測の影響はほとんどなかった（C12302 試験-Figure 14.2-1.3.5，Figure 14.2-1.3.6）。

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は，主要評価期にレスキュー薬の投与又はレスキュー処置を受けた被験者はいなかったことから，解析結果は主解析の結果と同じであった（C12302 試験-Table 14.3-1.7a）。

Table 3-10 主要評価項目の感度分析・補助的解析の要約（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Treatment policy estimand

評価項目	主解析／感度分析／補助的解析	LNP023 vs anti-C5 treatment effect (95% CI) 周辺割合(%)の差	Unadjusted two-sided p-value
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)	主解析	80.2 (71.2, 87.6)	< 0.0001
	Tipping point analysis を用いる感度分析（LNP023 群で補完する Hb 値を delta= 2 g/dL 低く設定）c)	76.8 (66.9, 85.4)	Not provided
	実施医療機関の Hb データを用いる感度分析	80.3 (71.2, 87.6)	< 0.0001
	CMH 検定を用いて仮説検定を行う補助的解析	NA	< 0.0001
	補完後の Hb 値が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下で症状の情報が欠測の被験者では，臨床徴候又は症状が認められないものと仮定し，輸血基準を満たさないと判断する事後感度分析	80.3 (71.3, 87.6)	< 0.0001
	無輸血を観察データに基づき決定する事後感度分析	80.3 (71.3, 87.6)	< 0.0001
無輸血 a)で Hb 値 12 g/dL 以上 b)	主解析	67.0 (56.4, 76.9)	< 0.0001
	Tipping point analysis を用いる感度分析（LNP023 群で補完する Hb 値を delta = 2 g/dL 低く設定）c)	64.1 (52.9, 74.0)	Not provided
	実施医療機関の Hb データを用いる感度分析	67.0 (56.4, 76.8)	< 0.0001
	CMH 検定を用いて仮説検定を行う補助的解析	NA	< 0.0001
	補完後の Hb 値が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下で症状の情報が欠測の被験者では，臨床徴候又は症状が認められないものと仮定し，輸血基準を満たさないと判断する事後感度分析	67.0 (56.4, 76.9)	< 0.0001
	無輸血を観察データに基づき決定する事後感度分析	67.0 (56.4, 76.9)	< 0.0001

Source：C12302 試験 suppl-Table 14.2-1.1_u，Table 14.2-1.1.1_u～Table 14.2-1.1.4_u，Table 14.2-2.1_u
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel
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) 主解析と同じ方法で各群の Hb 欠測値を補完したが，その際，LNP023 群でのみ補完値を delta 分低くする調整を加えた。Delta の値を 0 g/dL（主解析と同じ補完）から 2 g/dL（臨床的に意義があると考えられる変化量）の範囲で設定した。

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（1.2.1 項）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。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（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。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（Table 3-11）。

Table 3-11 無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加及び Hb 値 12 g/dL 以上に基づく奏効が得られた被験者の解析（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Treatment policy estimand

奏効の基準	治療	n/M	周辺割合 (95% CI) [a)]
無輸血（#）で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加（$）	LNP023 200 mg b.i.d. N = 40	31/33	92.2 (82.5, 100.0)
無輸血（#）で Hb 値 12 g/dL 以上（$）	LNP023 200 mg b.i.d. N = 40	19/33	62.8 (47.5, 77.5)

Source：C12301 試験-Table 14.2-1.1，Table-14.2-2.1
N = モデルに含めた被験者総数（共変量が欠測した被験者は含まれない）。ただし，モデルが収束しなかったため同総数で単純割合による評価を実施した。
n = 非欠測データに基づき奏効が得られた被験者数
M = 奏効に関する変数が非欠測である被験者数（評価可能な被験者数）
a) 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。
#：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又は補完後の Hb 値が 9 g/dL 超（中国人被験者では 8 g/dL 超）の場合を指す。
$：Day 126～168 に評価（規定された 4 回のうち 3 回以上）

血液学的奏効の評価項目（主要評価項目，副次評価項目）の感度分析・補足的解析

Table 1-10及び 1.2.3.2.3 項に示す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（Table 3-12）。

Table 3-12 血液学的奏効の評価項目の感度分析・補足的解析の要約（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Treatment policy estimand

評価項目	主解析／感度分析／補足的解析	n/M	周辺割合 (95% CI) [c)]
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)]	主解析	31/33	92.2% (82.5, 100.0)
	実施医療機関の Hb データを用いる感度分析	35/37	94.1% (85.0, 100.0)
	補完後の Hb 値が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下（中国人被験者では 6 g/dL 超 8 g/dL 以下）で症状の情報が欠測の被験者では，臨床徴候又は症状が認められないものと仮定し，輸血基準を満たさないと判断する感度分析	31/33	94.6% (87.5, 100.0)
	無輸血を観察データに基づき決定する感度分析	31/33	94.6% (87.5, 100.0)
	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 [d)]	31/33	92.2% (82.5, 100.0)
副次評価項目			
無輸血 [a)]で Hb 値 12 g/dL 以上 [b)]	主解析	19/33	62.8% (47.5, 77.5)
	実施医療機関の Hb データを用いる感度分析	23/38	62.5% (47.5, 77.5)
	補完後の Hb 値が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下（中国人被験者では 6 g/dL 超 8 g/dL 以下）で症状の情報が欠測の被験者では，臨床徴候又は症状が認められないものと仮定し，輸血基準を満たさないと判断する感度分析	19/33	62.8% (47.5, 77.5)
	無輸血を観察データに基づき決定する感度分析	19/33	62.8% (47.5, 77.5)

Source：
Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加：C12301 試験-Table 11-3，Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.1.2～Table 14.2-1.1.4，Table 14.2-1.4
Hb 値 12 g/dL 以上：C12301 試験-Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.1.1～Table 14.2-2.1.3

n = 非欠測データに基づき奏効が得られた被験者数
M = 奏効に関する変数が非欠測である被験者数（評価可能な被験者数）
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又は補完後の Hb 値が 9 g/dL 超（中国人被験者では 8 g/dL 超）の場合を指す。
b) Day 126～168 に評価（規定された 4 回のうち 3 回以上）
c) 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。
d) 主要評価期にレスキュー薬の投与又はレスキュー処置を受けた被験者はいなかったため，解析結果は主解析の結果と同じであった。

3.2.1.2.2 輸血回避

「無輸血」の定義は 1.2.1 項に示す。

C12302 試験（副次評価項目）

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）（Table 3-13），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。

観察データに基づくと，評価可能被験者のうち無輸血の被験者は，LNP023 群で 62 名中 59 名，抗 C5 抗体薬群で 35 名中 14 名であった（Table 3-13）。なお，LNP023 群で輸血を必要とした 3 名中 1 名は，妊娠により主要評価期に LNP023 の投与を中止した被験者であり，LNP023 の漸減投与を開始時に抗 C5 抗体薬（エクリズマブ）の再投与を開始した。本被験者は漸減投与終了時に，Hb 値が漸減投与開始時から 3.8 g/dL 減少し，輸血を受けた（2.7.4-2.1.5.2.1 項）。

Table 3-13 無輸血の被験者の解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Treatment policy estimand

					多重性に関して未調整	
奏効の基準 投与群	n/M	周辺割合 (95% CI) [a)]	周辺割合の差 (95% CI) [a)]	周辺割合の比 (95% CI) [a)]	オッズ比 (95% CI) [b)]	p 値 [b)]
無輸血（#）						
LNP023 200 mg b.i.d. N = 62	59/62	94.8 (88.1, 100.0)	68.9 (51.4, 83.9)	3.70 (2.23, 8.17)	108.41 (17.25, 681.24)	< 0.0001
抗 C5 抗体薬 N = 35	14/35	25.9 (11.6, 42.4)				

Source：C12302 試験 suppl-Table 14.2-3.1_u

N = モデルに含めた投与群の被験者総数（共変量が欠測した被験者は含まれない）
n = Day 14～168 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数（CRF の「Transfusion - During the Study」ページに基づく）
M = 奏効に関する変数が非欠測である投与群の被験者数（評価可能な被験者数）
a) 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。
b) 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）を因子とする条件付きロジスティック回帰モデル
：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。

事後感度分析

副次評価項目の無輸血の被験者の解析では，補完後の Hb 値が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下で症状の情報が欠測の場合は，臨床徴候又は症状が認められるものと仮定し，輸血基準を満たすと判断した。しかし，この欠測データの取扱いでは，抗 C5 抗体薬群の輸血を必要とした被験者の割合を過大評価していた可能性があることから，輸血回避の副次評価項目について，1.2.3.1.3 項に示す 2 つの事後感度分析を実施した。1 つ目の感度分析では，補完後の Hb 値が 7 g/dL 超 9 g/dL 以下で症状の情報が欠測の場合，臨床徴候又は症状が認められないものと仮定し，輸血基準を満たさないと判断した。2 つ目の感度分析では，「無輸血」を観察データに基づき決定した（すなわち，この解析では，実際に輸血を受けた又は観察データが輸血基準に該当した場合にのみ輸血が必要と判断した）。いずれも主解析（Table 3-13）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（C12302 試験 suppl-Table 14.2-3.1.2_u，Table 14.2-3.1.3_u）。

C12301 試験（副次評価項目）

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。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（C12301 試験-Table 14.2-3.1）。

輸血回避の副次評価項目について，1.2.3.2.3 項に示す事前に規定した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（C12301 試験-Table 14.2-3.1.1，Table 14.2-3.1.2，Table 14.2-3.1.3）。

3.2.1.2.3 Hb 値のベースラインからの変化量

C12302 試験（副次評価項目）

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）（Table 3-14），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。この解析では，輸血の影響を排除するため，被験者が主要評価期に輸血を受けた場合，輸血後 30 日間の Hb 値は欠測とみなし，欠測データの取扱い（C12302 試験-Appendix 16.1.9）に基づき欠測値を補完した。

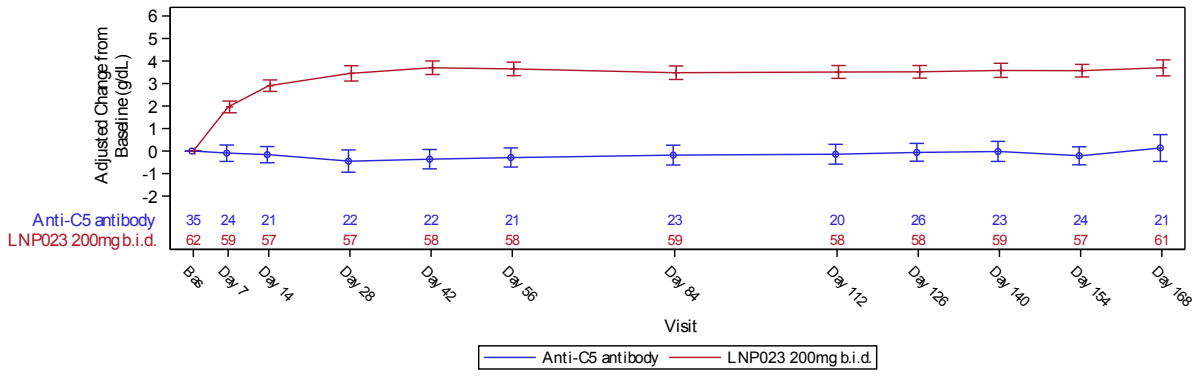
Table 3-14 Hb 値のベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Direct efficacy estimand

Visit	投与群	n	Adjusted mean (g/dL) (95% CI)	LNP023 200 mg b.i.d. vs. 抗 C5 抗体薬 Adjusted mean diff. (g/dL) (95% CI)	LNP023 200 mg b.i.d. vs. 抗 C5 抗体薬 Unadjusted two-sided p-value
Day 126 - Day 168	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62	62	3.60 (3.33, 3.88)	3.66 (3.20, 4.12)	< 0.0001
	抗 C5 抗体薬 N = 35	29	−0.06 (−0.45, 0.34)		

Source：C12302 試験 suppl-Table 14.2-4.1_u
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）
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 Hb 値，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 Hb 値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。
輸血の影響を排除するため，被験者が主要評価期に輸血を受けた場合，輸血後 30 日間の Hb 値は欠測とみなし，欠測データの取扱い（C12302 試験-Appendix 16.1.9）に基づき欠測値を補完した。

LNP023 群では早期から Hb 値が増加し，ベースラインからの変化量の調整平均値は Day 7 で 1.97（95% CI：1.71，2.23） g/dL となり，その後さらに増加して Day 28 以降 Day 168 まで 3 g/dL 超で維持された。抗 C5 抗体薬群では，主要評価期を通じて変化はみられなかった（Figure 3-1，C12302 試験 suppl-Table 14.2-4.1_u）。

Figure 3-1 Hb 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均 +/- 95% CI）の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Direct efficacy estimand



Source：C12302 試験-Figure 14.2-4.1

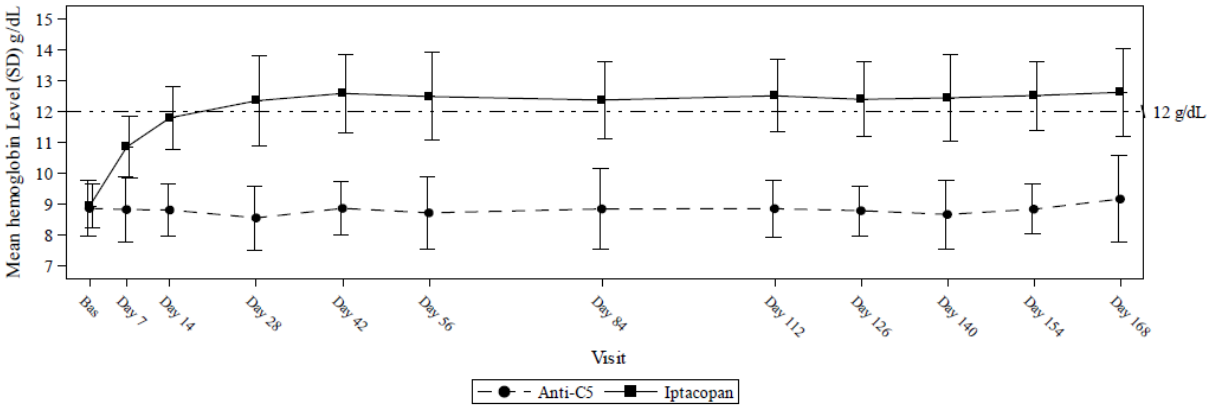
Bas = Baseline
n = 非欠測の被験者数（中間事象の取扱い方針に従って補完された被験者は含まれない）
ベースラインからの変化量は，ランダム化の層，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），性別，投与群，ベースラインの Hb 値，時点を固定効果，投与群と時点及び時点とベースラインの Hb 値を交互作用項とした反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。非構造化共分散行列を用いて，被験者内の時点間の相関をモデル化した。
輸血後 30 日間の Hb 値は欠測とみなし，欠測データの取扱い（C12302 試験-Appendix 16.1.9）に基づき欠測値を補完した。
エラーバーは 95% CI を示す。

抗 C5 抗体薬群で輸血を必要としなかった被験者で，主要評価期を通じて，Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加は 1 名の 1 時点（Day 7）を除き認められず，Hb 値 12 g/dL 以上が認めら

れた被験者はいなかった（C12302 試験-Figure 14.2-1.3.1，Figure 14.2-1.3.2，C12302 試験 suppl-Table 14.2-1.3.4_u）。

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 の治療効果は早期の Day 7 にはみられ，Day 168 まで維持された（Figure 3-2）。

Figure 3-2　Hb 値（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including post-transfusion data



Source：Updates to C12302 analyses Appendix 1-Figure 14.2-1.12
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。

ベースラインの Hb の平均値（SD，以下同様）は，LNP023 群で 8.93（0.704） g/dL，抗 C5 抗体薬群で 8.85（0.895） g/dL であった（Table 3-5）。Day 168 の Hb 値は，LNP023 群で 12.61（1.432） g/dL，抗 C5 抗体薬群で 9.15（1.407） g/dL であった（C12302 試験 suppl-Table 14.2-1.3.4_u）。

Hb 値のベースラインからの変化量の副次評価項目について，1.2.3.1.3 項に示す感度分析及び補助的解析を実施した結果，いずれも主解析（Table 3-14）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（C12302 試験 suppl-Table 14.2-4.1.1_u，Table 14.2-4.1.2_u）。

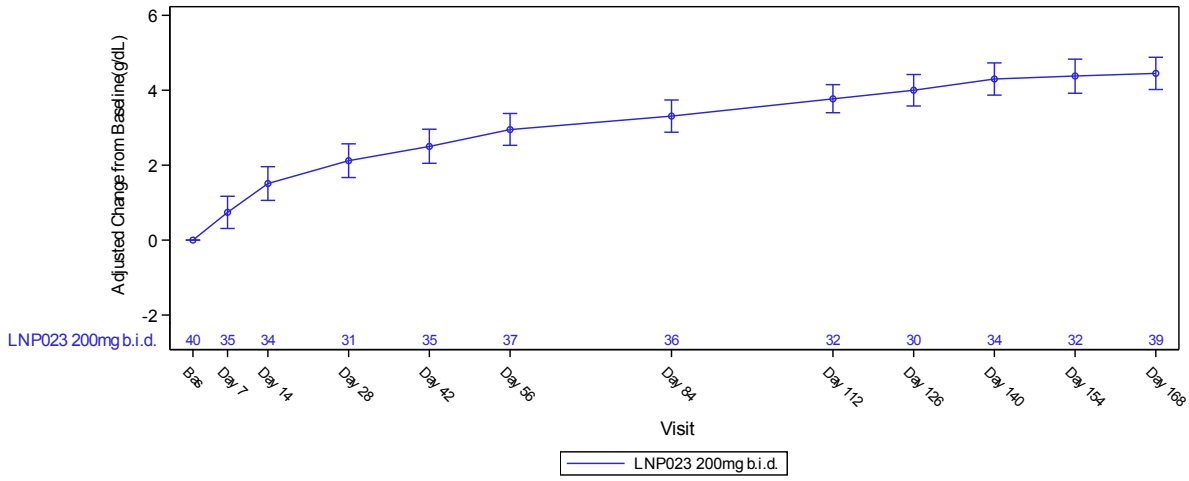
C12301 試験（副次評価項目）

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（C12301 試験-Table 14.2-4.1）。

Hb 値は早期から増加し，ベースラインからの変化量の調整平均値は Day 7 で 0.74 g/dL となり，Day 140（4.30 g/dL）までさらに持続的に増加し，その後は Day 168（4.45 g/dL）まで維持された（Figure 3-3，C12301 試験-Table 14.2-4.1）。

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（SCE Appendix 1-Figure 14.2-1.10）。

Figure 3-3 Hb 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の推移（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Direct efficacy estimand



Source：C12301 試験-Figure 14.2-4.1
Bas = Baseline
輸血後 30 日間の Hb 値は欠測とみなし，欠測データの取扱い（C12301 試験-Appendix 16.1.9）に基づき欠測値を補完した。
ベースラインからの変化量は，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），性別，治験薬投与開始前の輸血歴（有無），時点，ベースラインの Hb 値を固定効果，時点とベースラインの Hb 値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。
エラーバーは 95% CI を示す。

ベースラインの Hb の平均値（SD，以下同様）は 8.155（1.0871）g/dL であった（Table 3-6）。Hb 値は顕著に増加し，Day 168 では 12.56（1.486） g/dL であった（C12301 試験-Table 14.2-1.3.3）。

Hb 値のベースラインからの変化量の副次評価項目について，1.2.3.2.3 項に示す感度分析（中央検査機関のデータが欠測の場合に実施医療機関のデータを用いた解析）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，副次評価項目の主解析の結果の頑健性が確認された（C12301 試験-Table 14.2-4.1，Table 14.2-4.1.1，Table 14.2-4.1.2）。

3.2.1.2.4 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）（Table 3-15），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。

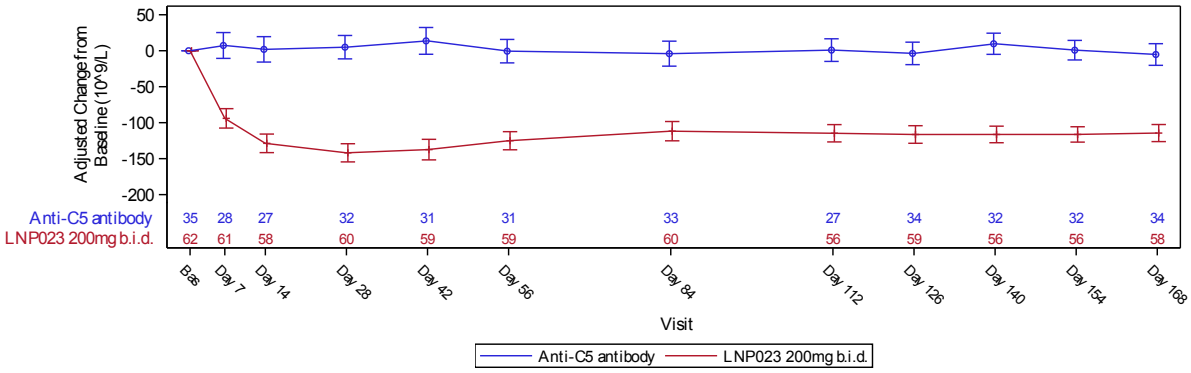
Table 3-15 網状赤血球数のベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand

Visit	投与群	n	Adjusted mean ($\times 10^9$/L) (95% CI)	LNP023 200 mg b.i.d. vs. 抗 C5 抗体薬 Adjusted mean diff ($\times 10^9$/L). (95% CI)	LNP023 200 mg b.i.d. vs. 抗 C5 抗体薬 Unadjusted two-sided p-value
Day 126 - Day 168	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62	62	−115.81 (−126.40, −105.23)	−116.15 (−132.04, −100.26)	< 0.0001
	抗 C5 抗体薬 N = 35	35	0.34 (−13.04, 13.72)		

Source：C12302 試験 suppl-Table 14.2-6.1_u
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）
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，ベースラインの網状赤血球数，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網状赤血球数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。

LNP023 群では早期から網状赤血球数が減少し，ベースラインからの変化量の調整平均値は Day 7 で−94.05（95% CI：−107.51，−80.59）× 10^9/L となり，Day 28 までさらに減少して最大［−141.91（95% CI：−154.51，−129.30）× 10^9/L］となった。Day 42 以降は Day 168 まで −111 × 10^9/L 超で維持された。抗 C5 抗体薬群では，主要評価期を通じてほぼ変化はみられなかった（Figure 3-4，C12302 試験 suppl-Table 14.2-6.1_u）。

Figure 3-4 網状赤血球数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：C12302 試験-Figure 14.2-6.1
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，ベースラインの網状赤血球数，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網状赤血球数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% CI を示す。

ベースラインの網状赤血球数の平均値（SD，以下同様）は，LNP023 群で 193.22（83.637）× 10^9/L，抗 C5 抗体薬群で 190.59（80.922）× 10^9/L と，両群で ULN（123 × 10^9/L）を上回り，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

（Table 3-5）。Day 168 の網状赤血球数は，LNP023 群で 73.61（42.757）× 10^9/L，抗 C5 抗体薬群で 178.11（81.070）× 10^9/L と，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（J-SCE Appendix 3-Table 14.2-6.2_u）。

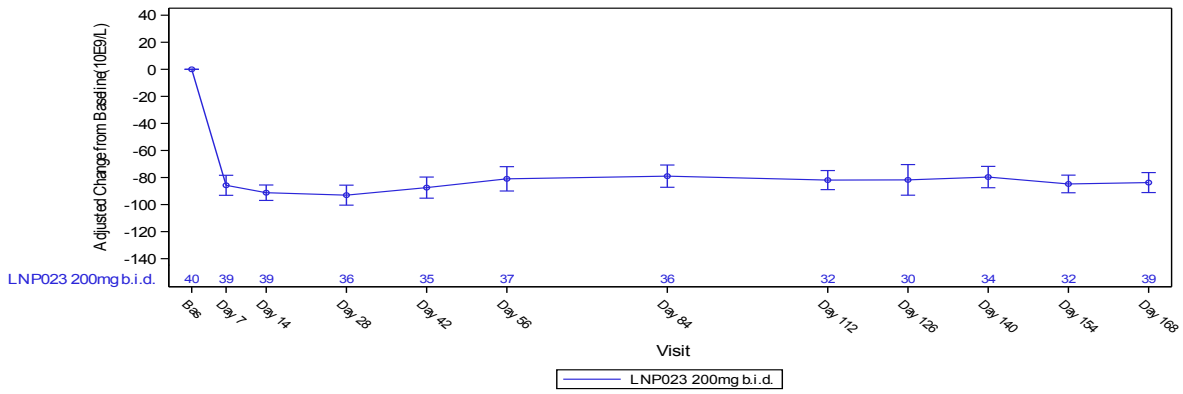
網状赤血球数の平均値は，LNP023 群では Day 7 から Day 168 まで基準範囲内（13.5～123 × 10^9/L）であったのに対し，抗 C5 抗体薬群では主要評価期を通じて ULN を上回った。基準範囲内であった被験者の割合はベースライン時に同程度であったが（LNP023 群：19.4%，抗 C5 抗体薬群：17.1%），LNP023 群では，Day 7 以降 Day 168 まで 80%超の被験者が網状赤血球数の正常化を達成した。Day 168 に正常化を達成した被験者の割合は，LNP023 群 88.7%（55/62 名），抗 C5 抗体薬群 34.3%（12/35 名）であった（J-SCE Appendix 3-Table 14.2-6.2_u，Table 14.2-6.3_u）。

網状赤血球数のベースラインからの変化量の副次評価項目について，1.2.3.1.3 項に示す感度分析及び補助的解析を実施した結果，いずれも主解析（Table 3-15）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（C12302 試験 suppl-Table 14.2-6.1.1_u，Table 14.2-6.1.2_u）。

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。C12302 試験と同様に，網状赤血球数は速やかに減少し，ベースラインからの変化量の調整平均値は Day 7 に−85.75（95% CI：−93.16，−78.35）× 10^9/L となった後，Day 168［−83.74（95% CI：−91.12，−76.35）× 10^9/L］まで維持された（Figure 3-5，C12301 試験-Table 14.2-6.1）。

Figure 3-5　網状赤血球数のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の推移（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand



Source：C12301 試験-Figure 14.2-6.1
Bas = Baseline
ベースラインからの変化量は，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），性別，治験薬投与開始前の輸血歴（有無），時点，ベースラインの網状赤血球数を固定効果，時点とベースラインの網状赤血球数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。
エラーバーは 95% CI を示す。

ベースラインの網状赤血球数の平均値（SD）は 154.33（63.666）× 10^9/L と ULN（123 × 10^9/L）を上回り，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（Table 3-6）。網状赤血球数は減少し，Day 168 に 69.05（22.137）× 10^9/L と 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（C12301 試験-Table 14.2-6.2）。

網状赤血球数の平均値は Day 7 から Day 168 まで基準範囲内（13.5～123 × 10^9/L）であった。基準範囲内であった被験者の割合は，ベースラインの 45.0%（18/40 名）から，Day 7 に 97.5%（39/40 名）となった後，Day 168 まで大半の時点で 85%（34/40 名）以上であった（C12301 試験-Table 14.2-6.2，Table 14.2-6.3）。

網状赤血球数のベースラインからの変化量の副次評価項目について，1.2.3.2.3 項に示す感度分析（中央検査機関のデータが欠測の場合に実施医療機関のデータを用いた解析）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，副次評価項目の主解析の結果の頑健性が確認された（C12301 試験-Table 14.2-6.1，Table 14.2-6.1.1，Table 14.2-6.1.2）。

3.2.1.2.5 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（Table 3-5）。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 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）（Table 3-16），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。この結果から，LNP023 投与により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。

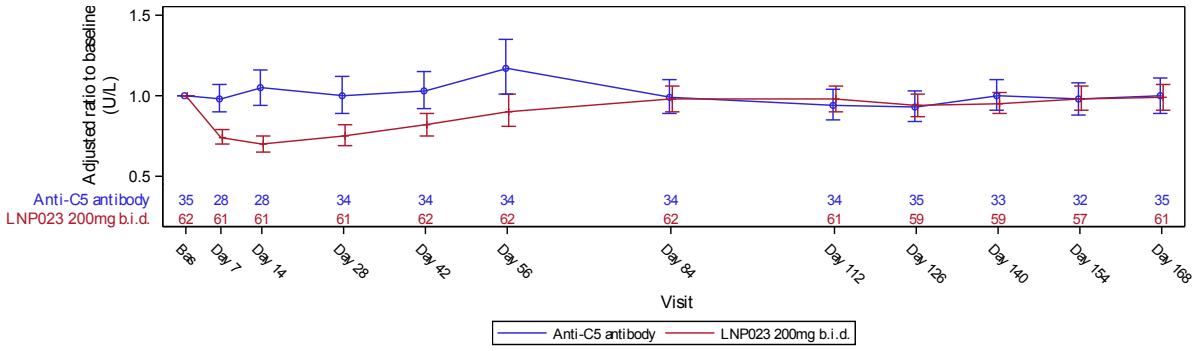
Table 3-16 LDH 値の対ベースライン比（対数変換値）の MMRM 解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand

			LNP023 200 mg b.i.d. vs. 抗 C5 抗体薬			
Visit	投与群	n	Geometric adjusted mean (95% CI)	Geometric mean ratio (95% CI)	% Reduction (95% CI)	Unadjusted two-sided p-value
Day 126 - Day 168	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62	62	0.96 (0.90, 1.03)	0.99 (0.89, 1.10)	1.14 (−10.19, 11.31)	0.8361
	抗 C5 抗体薬 N = 35	35	0.98 (0.89, 1.07)			

Source：C12302 試験 suppl-Table 14.2-7.1_u
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）
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）
対ベースライン比（対数変換値）は，ランダム化の層で層別化し，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），性別，投与群，対数変換したベースラインの LDH 値，時点を固定効果，投与群と時点及び時点と対数変換したベースラインの LDH 値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。
対数変換は自然対数（底 e）に変換する方法を採用した。結果は逆対数変換し，幾何平均値で示した。

LNP023 群では早期の Day 14 にベースラインから最大の LDH 値減少が認められ，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は 0.67 であった。Day 84 から Day 168 までの期間では，推移が両群で重なり，群間差は認められなかった（Figure 3-6，C12302 試験 suppl-Table 14.2-7.1_u）。

Figure 3-6 LDH 値の対ベースライン比（最小二乗幾何平均）の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand



Source：C12302 試験-Figure 14.2-7.1
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）
対ベースライン比（対数変換値）は，ランダム化の層で層別化し，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），性別，投与群，対数変換したベースラインの LDH 値，時点を固定効果，投与群と時点及び時点と対数変換したベースラインの LDH 値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。
対数変換は自然対数（底 e）に変換する方法を採用した。結果は逆対数変換し，幾何平均値で示した。
エラーバーは 95% CI を示す。

Day 168 の LDH の中央値（範囲）は，LNP023 群で 251.0（150～859） U/L，抗 C5 抗体薬群で 242.0（142～815） U/L であった（J-SCE Appendix 3-Table 14.2-7.2_u）。

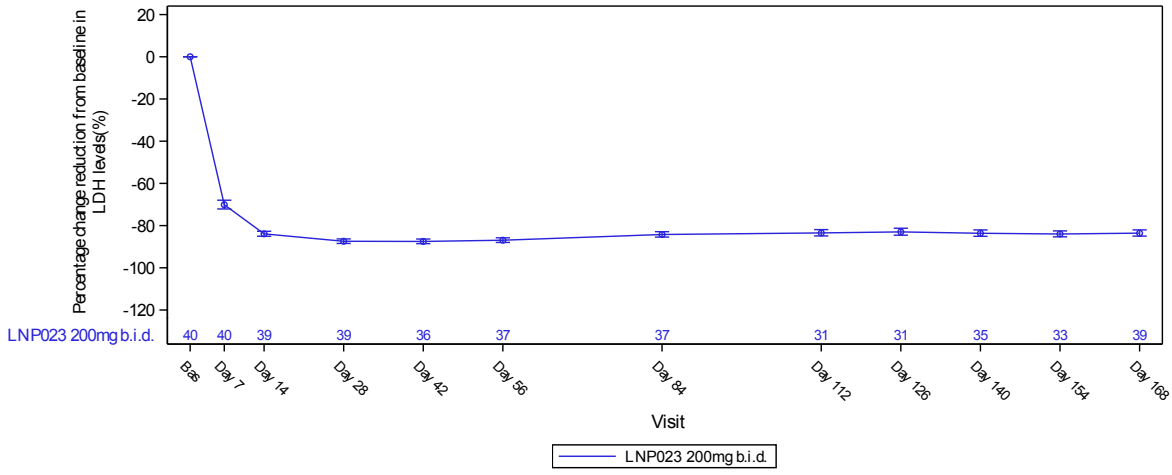
ベースライン時に臨床的に意味のある血管内溶血（LDH > 1.5 × ULN）が残存していた被験者は極めて少なく（Table 3-5），Day 168 でも同様であった。LDH 値が ULN の 1.5 倍以下の被験者の割合は，ベースライン（LNP023 群 93.5%，抗 C5 抗体薬群 91.4%，以下同順）で高く，両群で同程度であり，Day 168（93.5%，85.7%）でも同様であった（J-SCE Appendix 3-Table 14.2-1.8_u）。

LDH 値のベースラインからの変化率の副次評価項目について，1.2.3.1.3 項に示す感度分析及び補助的解析を実施した結果，いずれも主解析（Table 3-16）と一貫した結果が得られた（J-SCE Appendix 3-Table 14.2-7.1.1_u，Table 14.2-7.1.2_u）。

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。LDH 値は速やかに減少し，ベースラインからの変化率の調整平均値は Day 7 に−70.11%（95% CI：−72.11，−67.97）であり，以降の評価時点では主要評価期を通じて−82.99%（95% CI：−84.55，−81.26）より大きかった（Figure 3-7，C12301 試験-Table 14.2-7.1）。

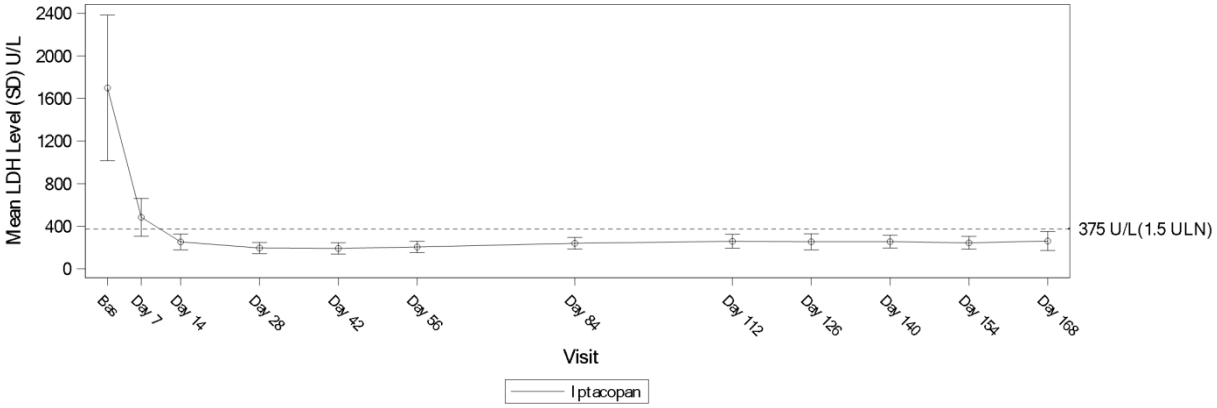
Figure 3-7　LDH 値のベースラインからの変化率（最小二乗平均 +/- 95% CI）の推移（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand



Source：C12301 試験-Figure 14.2-7.1
Bas = Baseline
ベースラインからの変化率は，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），性別，治験薬投与開始前の輸血歴（有無），時点，ベースラインの LDH 値を固定効果，時点とベースラインの LDH 値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。
対数変換は自然対数（底 e）に変換する方法を採用した。結果は逆対数変換し，幾何平均値で示した。
エラーバーは 95% CI を示す。

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。LDH 値は速やかに減少し，Day 7 には治療効果が認められ，Day 168 まで維持された。Day 14 以降 Day 168 まで，LDH 値は ULN の 1.5 倍以下であった（Figure 3-8）。

Figure 3-8 LDH 値（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Including post-transfusion data



Source：SCE Appendix 1-Figure 14.2-1.11
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。

ベースラインの LDH の中央値（範囲）は 1581.5（522～3244） U/L であり，活動性の血管内溶血を示す集団の値として矛盾しなかった（Table 3-6）。Day 168 の LDH 値は 255.0（122～666） U/L であり，ULN（250 U/L）に近く，ULN の 1.5 倍以下であった（C12301 試験-Table 14.2-7.2）。

試験の選択基準で規定したとおり，ベースライン時に全被験者が臨床的に意味のある血管内溶血（LDH > 1.5 × ULN）を有していた。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 （ SCE Appendix 1-Table 14.2-1.9）。

LDH 値のベースラインからの変化率の副次評価項目について，1.2.3.2.3 項に示す感度分析（中央検査機関のデータが欠測の場合に実施医療機関のデータを用いた解析）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，副次評価項目の主解析の結果の頑健性が確認された（C12301 試験-Table 14.2-7.1，Table 14.2-7.1.1，Table 14.2-7.1.2）。

3.2.1.3 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）

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）（Table 3-17），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。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）であった（Table 3-17）。

Table 3-17 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand

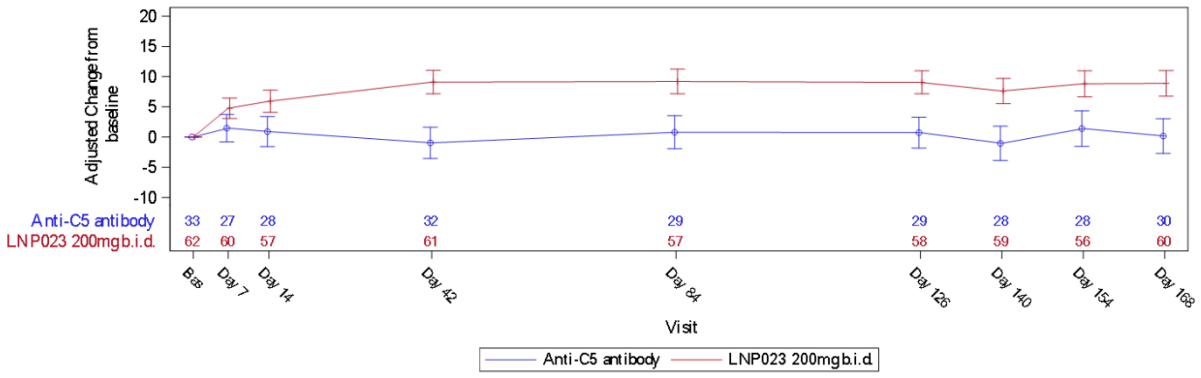
				LNP023 200 mg b.i.d. vs. 抗 C5 抗体薬	
Visit	投与群	n	Adjusted mean (95% CI)	Adjusted mean diff. (95% CI)	Unadjusted two sided p-value
Day 126 - Day 168	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62	62	8.59 (6.72, 10.47)	8.29 (5.28, 11.29)	< 0.0001
	抗 C5 抗体薬 N = 33	31	0.31 (−2.20, 2.81)		

Source：C12302 試験-Table 14.2-5.1
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）
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。

LNP023 群では早期の Day 7 には FACIT-Fatigue スコアが増加し，Day 42 までさらに増加し，その後は Day 168 まで維持された。Day 42 以降 Day 168 まで，ベースラインからの変化量の調整平均値の群間差は 7.43～10.06 の範囲で推移した（Figure 3-9，C12302 試験-Table 14.2-5.1）。

ベースラインの FACIT-Fatigue スコアの平均値（SD，以下同様）は，LNP023 群で 34.7（9.82），抗C5抗体薬群で 30.8（11.45）であった（Table 3-5）。Day 168の FACIT-Fatigueスコアは LNP023 群で 43.2（7.85），抗 C5 抗体薬群で 31.1（12.71）であった（C12302 試験-Table 14.2-5.2）。

Figure 3-9 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：C12302 試験-Figure 14.2-5.1
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% CI を示す。

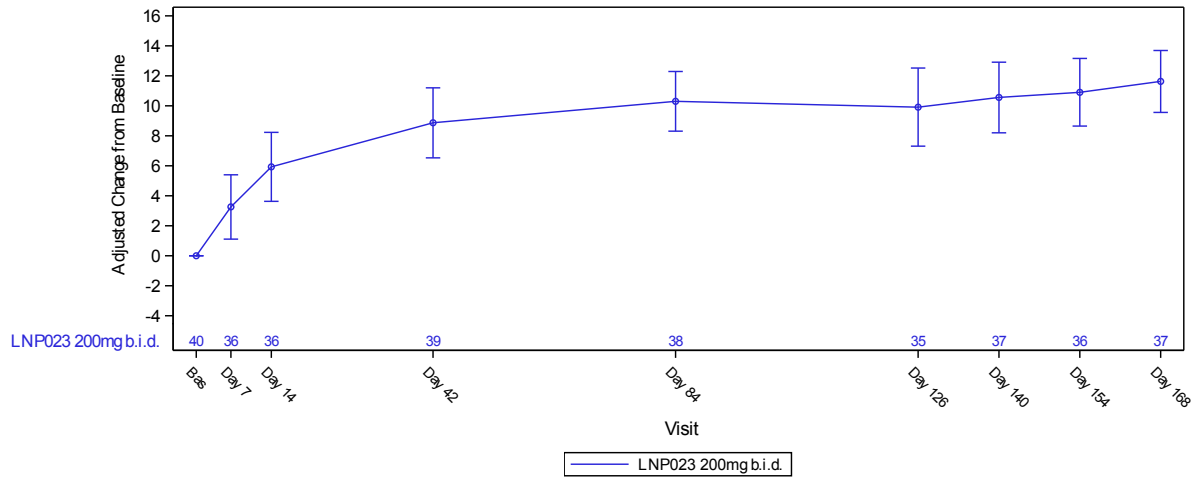
FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の副次評価項目について，輸血後 30 日間のスコアを欠測とみなし補完する（Direct efficacy estimand）補助的解析（1.2.3.1.3 項）を実施した結果，主解析（Table 3-17）と一貫した結果が得られた。補助的解析での調整平均値の群間差は+8.21（95% CI：5.03，11.40）であった（未調整の両側 p 値＜0.0001）（C12302 試験-Table 14.2-5.1.1）。

C12301 試験（副次評価項目）

FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は Day 7（+3.26）から Day 84（+10.30）まで増加した。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）であった（Figure 3-10，C12301 試験-Table 14.2-5.1）。

FACIT-Fatigue スコアの平均値（SD）は，ベースライン時に 32.8（10.17）（Table 3-6），Day 168 に 43.9（6.24）であった（C12301 試験-Table 14.2-5.2）。

Figure 3-10 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（C12301 試験・主要評価期，FAS）- Including-transfusion estimand



Source：C12301 試験-Figure 14.2-5.1
Bas = Baseline
ベースラインからの変化量は，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），性別，治験薬投与開始前の輸血歴（有無），時点，ベースラインの FACIT-Fatigue スコアを固定効果，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。
エラーバーは 95% CI を示す。

FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の副次評価項目について，輸血後 30 日間のスコアを欠測とみなし補完する（Direct efficacy estimand）補助的解析（1.2.3.2.3 項）を実施した結果，主解析と一貫した結果が得られた。補助的解析での調整平均値は+10.63（95% CI：8.52，12.73）であった（C12301 試験-Table 14.2-5.1，Table 14.2-5.1.1）。

3.2.1.4 臨床的ブレイクスルー溶血（BTH）

臨床的 BTH の定義は 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（Table 3-18，C12302 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

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）（Table 3-18），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。

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。LNP023 群の 1 名は 2 単位の輸血を 1 回受け，抗 C5 抗体薬群の 5 名では，被験者あたりの輸血回数及び輸血単位数の平均値（SD）はそれぞれ 1.4（0.89）回及び 3.4（3.21）単位であった（C12302 試験-Table 14.2-8.3.2）。

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。1 つ以上の徴候又は症状が認められた被験者は，LNP023 群で 2 名中 1 名，抗 C5 抗体薬群で 6 名中 6 名であった（C12302 試験-Table 14.2-8.1，Listing 16.2.7-1.1）。

臨床的BTHにより治験薬投与を中止した被験者はおらず，レスキュー治療を要した被験者もいなかった。

Table 3-18 臨床的ブレイクスルー溶血の発現率（C12302 試験・主要評価期，FAS）-Including-transfusion estimand

			Adjusted annual BTH rate (95% CI)		LNP023 200 mg b.i.d. vs. 抗 C5 抗体薬		
臨床的 BTH	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	抗 C5 抗体薬 N = 35 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d.	抗 C5 抗体薬	Rate diff. (95% CI)	Rate ratio (95% CI)	Unadjusted two-sided p-value
イベント発現被験者数	2 (3.2)	6 (17.1)	0.07 (0.02, 0.31)	0.67 (0.26, 1.72)	−0.60 (−1.24, 0.04)	0.10 (0.02, 0.61)	0.01183

Source：C12302 試験-Table 14.2-8.1
各群でイベントを複数回発現した被験者は，その群で 1 回のみカウントした。
臨床的ブレイクスルー溶血の調整年間発現率は負の二項モデルを用いて算出した。
モデルには，要因として投与群を，オフセット変数として log［Day 1 から試験終了時点又は主要評価期終了時点のいずれか早い時点までの期間（年）］を含めた。

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（C12301 試験-Table 14.2-9.1）。

3.2.1.5 その他の溶血マーカー（赤血球数，ビリルビン値）

3.2.1.5.1 C12302 試験

赤血球数

ベースラインの赤血球数の平均値（SD，以下同様）は両群で同程度［LNP023 群 2.500（0.3436）× 10^{12}/L，抗 C5 抗体薬群 2.429（0.4084）× 10^{12}/L］で，基準値下限（LLN）を下回った（基準範囲：男性4.1～5.9 × 10^{12}/L，女性3.8～5.5 × 10^{12}/L）。Hb値の推移（改善）と一致して，LNP023群では赤血球数が早期の Day 7［3.033（0.3501）× 10^{12}/L］から Day 42［3.749（0.4454）× 10^{12}/L］まで増加した後，Day 168［3.718（0.5012）× 10^{12}/L］まで維持された。抗 C5 抗体薬群では Day 168 まで一貫して低いままであった（C12302 試験-Table 14.2-14.2）。

ビリルビン値

ベースラインの総ビリルビンの平均値（SD，以下同様）は両群で同程度［LNP023 群 31.6（30.51） μmol/L，抗 C5 抗体薬群 31.8（20.33） μmol/L］で，ULN を上回った（基準範囲：≤21 μmol/L）。LNP023群では総ビリルビン値が速やかに減少し，Day 7に 10.9（8.44） μmol/L となった後，Day 168［12.5（9.83） μmol/L］まで基準範囲内で維持された。抗 C5 抗体薬群では Day 168［31.4（30.97） μmol/L］まで一貫して高いままであった。間接ビリルビンの結果も同様であった（C12302 試験-Table 14.2-14.1）。

3.2.1.5.2 C12301 試験

赤血球数

ベースラインの赤血球数の平均値（SD）は 2.600（0.5983）× 10^{12}/L で，LLN を下回った。赤血球数は主要評価期を通じて持続的に増加し，Day 168には基準範囲内の 4.156（0.6099）× 10^{12}/L となった（C12301 試験-Table 14.2-16.1）。

ビリルビン値

ベースラインの総ビリルビンの平均値（SD）は 28.7（14.92） μmol/L で，ULN を上回った。総ビリルビン値は速やかに減少し，Day 7 に 8.9（4.48） μmol/L となった後，Day 168［10.7（4.96） μmol/L］まで基準範囲内で維持された。間接ビリルビンの結果も同様であった（C12301 試験-Table 14.2-1.7）。

3.2.1.6 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）（2.7.4-

2.1.5.2.2 項）。Day 1～168 の MAVE の調整年間発現率は，LNP023 群で 0.03（95% CI：0.00，0.25），抗 C5 抗体薬群で 0 であった。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，群間差は（LNP023 群－抗 C5 抗体薬群）は 0.03（95% CI：−0.03，0.10）であり（未調整の両側 p 値 = 0.31731）（C12302 試験-Table 14.2-9.1），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。

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（C12301 試験-Table 14.2-8.1）。

3.2.1.7 バイオマーカー

3.2.1.7.1 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

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。

ベースラインの C3d+PNH 型赤血球の割合の平均値（SD，以下同様）は，LNP023 群［19.2280%（16.12831）］で抗 C5 抗体薬群［17.4984%（12.18622）］に比べ若干高かった。その割合は，LNP023 群で継続的に減少し，Day 168 には 0.3305%（1.20318）となり C3 フラグメント（C3d）が蓄積した PNH 型赤血球はほぼ消失したが，抗 C5 抗体薬群では Day 168 に 13.4729%（9.42537）であった。PNH 型赤血球全体で III 型赤血球の割合が通常高いことから，C3d+PNH 型赤血球（III 型）も II 型 + III 型と同様の結果であった（C12302 試験-Table 14.2-12.1，Figure 11-10）。LNP023 投与により PNH 型赤血球表面への C3 フラグメント蓄積が抑制され，血管外溶血が抑制されたことが示唆された。

PNH クローンサイズ

白血球

顆粒球の総 PNH クローンサイズの平均値（SD）は，ベースライン時に両群で高く同程度であり［LNP023 群 94.3677%（8.81234），抗 C5 抗体薬群 93.1057%（7.86452），以下同順］，両群とも Day 168 まで概ね一定であった［95.3436%（8.26675），93.7880%（6.94727）］（C12302 試験-Table 14.2-12.1）。

赤血球

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（SD，以下同様）は，ベースライン時に LNP023 群で抗 C5 抗体薬に比べ若干高かった［LNP023 群 64.645%（27.4543），抗 C5 抗体薬群 57.391%（29.7258）］。赤血球の総 PNH クローンサイズは，LNP023 群で Day 112 まで増加した後，Day 168［93.172%（10.7181）］までほぼ一定で推移し，白血球の

PNH クローンサイズと同程度になった。抗 C5 抗体薬群では主要評価期を通じて概ね一定で推移し，Day 168［59.680%（26.7095）］も白血球の PNH クローンサイズに比べ低いままであった。PNH 型赤血球（III 型）も II 型＋III 型と同様の結果であった（C12302 試験-Table 14.2-12.1，Figure 11-12）。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。

3.2.1.7.2 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，ベースラインの C3d+PNH 型赤血球（II 型＋III 型）の割合の平均値（SD）は低く［0.6731%（0.41900）］，Day 168 まで低いままであった［0.1077%（0.11489）］。C3d+PNH 型赤血球（III 型）も II 型＋III 型と同様の結果であった（C12301 試験-Table 14.2-12.1，Figure 11-8，Figure 11-9）。LNP023 投与により PNH 型赤血球表面への C3 フラグメント蓄積が抑制され，血管外溶血の発現が抑制されたことが示唆された。

PNH クローンサイズ

白血球

顆粒球の総 PNH クローンサイズの平均値（SD）は，ベースライン時に 86.1254%（18.55105）であり，主要評価期に 89.4190%（9.80050）～92.6447%（7.77649）（Day 168）の範囲で推移した（C12301 試験-Table 14.2-12.1）。

赤血球

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（SD，以下同様）は，ベースライン時に 42.706%（21.2276）であり，Day 28 から Day 168［+43.186%（18.8780）］まで増加がみられた。Day 168 に 87.063%（9.8929）であり，白血球の PNH クローンサイズに近い値となった（C12301 試験-Table 14.2-12.1，Figure 11-10）。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。

3.2.2 外国第 II 相試験（X2201 試験，X2204 試験）

有効性の解析対象集団は PD 解析対象集団とした。

3.2.2.1 血液学的な反応

3.2.2.1.1 LDH 値（主要評価項目）

X2201 試験で，LDH 値の臨床的に意味のある減少が認められ，試験の主要目的（1.1.1.3.1 項）が達成された。反復測定混合効果モデル（MMRM）で推定した Week 13 の LDH 値の最小二乗平均値は，コホート 1（LNP023 200 mg b.i.d.＋抗 C5 抗体薬を 6 ヵ月以上投与後，LNP023 200 mg b.i.d.単独投与）で 189（95% CI：−15.8，394.7） U/L，コホート 2（LNP023 50 mg 又は 200 mg

b.i.d.＋抗 C5 抗体薬を 6 ヵ月以上投与後，LNP023 200 mg b.i.d.単独投与）で 391（95% CI：106.4, 674.8） U/L であった（X2201 試験-11.1.1 項，Table 14.2-2.2，Figure 14.2-2.3）。全体で，Week 13 の LDH 値のベースラインからの変化量の平均値は−251.43（90% CI：−361.88，−140.98） U/L であった（X2201 試験-Table 14.2-2.1）。

X2204 試験で，主要評価項目の解析の対象となった 12 名全員（LNP023 25/100 mg 群 7 名，50/200 mg 群 5 名）で Week 12 までに奏効（1.1.1.3.2 項）が認められた。奏効被験者の内訳は，LDH 値のベースラインから 60%以上の減少が 12 名全員，ULN 未満への減少が 9 名（LNP023 25/100 mg 群 5 名，50/200 mg 群 4 名）であった（X2204 試験-Table 14.2-2.1，Listing 16.2.6-1.1）。Week 12 の LDH 値のベースラインからの変化率の平均値は LNP023 25/100 mg 群で−86.17%（90% CI：−93.49，−78.85），50/200 mg 群で−85.92%（90% CI：−96.52，−75.31）であった（X2204 試験-Figure 14.2-3.2c，Table 14.2-3.2）。

両試験の LDH 値の要約を Table 3-19 に示す。

3.2.2.1.2 Hb 値

X2201 試験で，Hb 値の速やかかつ持続的な増加が認められた。全体で，Hb の平均値はベースラインで 9.455（90% CI：8.983，9.927） g/dL，Week 13 で 12.660（90% CI：11.886，13.434） g/dL であり，3.204 g/dL の増加がみられた。この増加は Week 176 まで維持された（X2201 試験-11.2.1.1 項，Table 14.2-3.1b）。

X2204 試験で，Hb 値の顕著な増加が両群で認められた。Week 12 の Hb 値のベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は，LNP023 25/100 m 群及び 50/200 mg 群でそれぞれ 2.336 g/dL 及び 3.711 g/dL であった。Hb 値は，ベースラインから Week 12 で，LNP023 25/100 m 群で 8.855（90% CI：7.862，9.848） g/dL から 11.517（90% CI：10.564，12.470）g/dL に，50/200 mg 群で 7.687（90% CI：6.485，8.888） g/dL から 10.900（90% CI：5.890，15.910） g/dL に増加した。この増加は両群で Week 108 まで維持された（X2204 試験-11.2.1.1 項，Table 14.2-4.4）。

両試験の Hb 値の要約を Table 3-19 に示す。

3.2.2.1.3 輸血回避

第 II 相試験では第 III 相試験（1.2.1 項）とは異なり，輸血回避を評価項目として定義せず，実際の輸血の有無に基づき評価した。

X2201 試験では，全体で，16 名中 14 名がベースライン前の 1 年間に赤血球輸血を受けていた（3.1.3.3 項）。Week 13 までの主要評価期に大部分（16 名中 14 名）の被験者が赤血球輸血を受けず，コホート 1 で 1 名が Day 1 に，コホート 2 で 1 名が Day 2 に輸血を受けた。全体で，Week 176 の試験終了時までに 4 名が輸血を受け，Week 13 以降 Week 176 までに輸血を受けたのは 3 名であった（X2201 試験-11.2.2 項，Table 14.2-7.2，Listing 16.2.6-1.6）。

X2204 試験では，全体で，13 名中 11 名がベースライン前の 1 年間に赤血球輸血を受けていた（3.1.3.3 項）。Week 12 までの主要評価期を完了した 12 名のうち，LNP023 50/200 mg 群の 1 名

（5.1.2 項）を除く 11 名が輸血を受けなかった。Week 108 の試験終了時までに，試験を完了した 11 名中 10 名が輸血を受けなかった（X2204 試験-11.3.1 項，Listing 16.2.6-4.1）。

3.2.2.1.4 網状赤血球数

両試験の網状赤血球数の要約を Table 3-19 に示す。両試験とも，ベースラインから主要評価期終了時までに網状赤血球数（平均値）は減少した。

3.2.2.2 疲労の改善（FACIT-Fatigue）

両試験の FACIT-Fatigue スコアの要約を Table 3-19 に示す。両試験とも，ベースラインから主要評価期終了時までに FACIT-Fatigue スコアは増加し，疲労が改善した。

Table 3-19 Hb 値，網状赤血球数，LDH 値，FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の要約（X2201 試験・X2204 試験，PD 解析対象集団）

	X2201 [a)] Cohort 1 200 mg b.i.d. + anti-C5 N = 10	X2201 [a)] Cohort 2 50 or 200 mg b.i.d. + anti-C5 N = 6	X2204 [b)] 25 mg/100 mg b.i.d. N = 7	X2204 [b)] 50 mg/200 mg b.i.d. N = 6
Hb 値 (g/dL)				
ベースライン 平均 (SD) (90% CI)	9.77 (1.049) (9.16, 10.37)	8.94 (0.995) (8.12, 9.76)	8.86 (1.352) (7.86, 9.85)	7.69 (1.26) (6.49, 8.89)
Week 13/12 平均 (SD) (90% CI)	12.95 (1.830) (11.89, 14.01)	12.08 (1.408) (10.74, 13.42)	11.52 (1.158) (10.56, 12.47)	10.90 (2.972) (5.89, 15.91)
ベースラインからの変化量 平均 (SD) (90% CI)	3.19 (1.454) (2.34, 4.03)	3.24 (1.458) (1.85, 4.63)	2.34 (1.438) (1.15, 3.52)	3.71 (2.617) (−0.70, 8.12)
網状赤血球数 ($\times 10^9$/L)				
ベースライン 平均 (SD) (90% CI)	194.07 (71.153) (152.82, 235.31)	226.05 (108.813) (136.53, 315.56)	217.57 (66.912) (168.43, 266.72)	211.08 (95.738) (132.33, 289.84)
Week 13/12 平均 (SD) (90% CI)	83.53 (36.413) (62.42, 104.64)	96.86 (18.987) (78.76, 114.96)	130.83 (46.619) (92.48, 169.18)	104.75 (33.410) (65.44, 144.06)
ベースラインからの変化量 平均 (SD) (90% CI)	−110.54 (62.638) (−146.84, −74.23)	−150.02 (105.893) (−250.97, −49.06)	−93.00 (93.425) (−169.86, −16.14)	−84.92 (123.408) (−230.13, 60.30)
LDH 値 (U/L)				
ベースライン 中央値 (範囲) (90% CI)	457.0 (355.3-1169.3) (410.75, 706.18)	416.7 (259.0-459.7) (316.28, 446.50)	2041.3 (1129.0-3413.7) (1483.99, 2835.15)	2351.7 (1299.0-2895.3) (1561.91, 2783.25)
Week 13/12 中央値 (範囲) (90% CI)	231.0 (177.0-324.0) (207.94, 262.51)	264.0 (222.0-289.0) (237.82, 288.58)	203.0 (162.0-392.0) (165.40, 312.27)	228.5 (176.0-352.0) (158.32, 334.18)
ベースラインからの変化量 中央値 (範囲) (90% CI)	−215.0 (−943.3 - −130.3) (−488.02, −173.01)	−164.0 (−184.3 - 25.0) (−196.69, −21.45)	−1573.8 (−3116.7 - −882.3) (−2614.2, −1029.1)	−1867.3 (−2665.3 - −947.0) (−2907.2, −766.34)
FACIT-Fatigue スコア(points)				
ベースライン 平均 (範囲)	32.2 (12 - 49)	40.5 (26 - 51)	37.6 (8 - 49)	38.2 (27 - 50)
Week 13/12 平均 (範囲)	42.8 (24 - 52)	48.8 (45 - 52)	46.8 (29 - 52)	48.6 (43 - 50)

Source：X2201 試験-Table 14.2-2.1c，Table 14.2-3.1，Table 14.2-5.1，X2204 試験-Table 14.2-3.2，Table 14.2-4.4，Table 14.2-7.1
a) X2201 試験：LDH 値のベースラインは治験薬投与開始前の直近 3 回の測定値の平均値とした。FACIT-Fatigue スコアのベースラインは Day 1 の値とした。

b) X2204 試験：Hb 値及び網状赤血球数のベースラインは治験薬投与開始前のすべての値の平均値とした。LDH 値のベースラインはランダム化前の直近 3 回のスクリーニング値の平均値とした。FACIT-Fatigue スコアのベースラインは治験薬投与開始前の最終測定値とした。

3.2.2.3 臨床的ブレイクスルー溶血及び MAVE

第 II 相試験では，臨床的 BTH 及び MAVE を有効性評価項目として定義しておらず，安全性評価項目の有害事象として収集したデータを提示した。

X2201 試験では，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（X2201 試験-12.7 項）。

X2204 試験では，注目すべき有害事象の「PNH 溶血及び血栓症」に該当する有害事象 3 件が 13 名中 2 名（いずれも LNP023 25/100 mg 群）に報告された。内訳は，溶血及びブレイクスルー溶血（いずれも LNP023 の投薬欠落後に発現）が 1 名，血中クレアチニン増加が 1 名であった。試験期間中，血栓塞栓性事象は報告されなかった（X2204 試験-12.3.2 項，Table 14.3.1-1.12，Listing 16.2.7-1.2）。

3.2.2.4 バイオマーカー

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

X2201 試験では，C3 フラグメントが蓄積した PNH 型赤血球（II 型 + III 型）が早期から持続的に減少した。全体で，C3d+PNH 型赤血球の割合の平均値は，ベースラインの 10.28%（90% CI：6.67，13.89）から Week 13 に 0.61%（90% CI：−0.16，1.37）に減少し，平均変化率は−89.90%（90% CI：−99.84，−79.96）であった（X2201 試験-11.2.1.6 項，Table 14.2-3.1b）。

X2204 試験では，補体阻害薬未治療の患者で想定されたとおり，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，LNP023 投与期間を通じて変化はみられなかった（X2204 試験-11.2.1.7 項，Table 14.2-8.1）。

3.2.2.4.2 赤血球の PNH クローンサイズ

X2201 試験では，両コホートで，Week 13 までの主要評価期を通じて，赤血球の総 PNH クローンサイズの顕著かつ持続的な増加が認められた。全体で，平均値は Day 1 の 51.87%（90% CI：37.63，66.11）から Week 13 に 87.73%（90% CI：80.31，95.15）に増加し，試験終了時に 90.87%（90% CI：79.66，102.07）であった（X2201 試験-11.2.1.5 項，Figure 11-12，Table 14.2-3.1b）。

X2204 試験では，両群で，Week 12 までの主要評価期を通じて，早期から赤血球の総 PNH クローンサイズの顕著かつ持続的な増加が認められた。平均値（SD）は，LNP023 25/100 mg 群でベースラインの 33.63%（18.149）から Week 12 に 82.87%（11.903）に，LNP023 50/200 mg 群でベースラインの 49.13%（29.701）から Week 12 に 91.08%（7.842）に増加した。総 PNH クローンサイズの増加は評価可能な全被験者で Week 108 まで維持された（X2204 試験-11.2.1.6 項，Figure 11-11，Figure 11-12，Table 14.2-8.1）。

3.3 部分集団における結果の比較

C12302 試験及び C12301 試験の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別の結果を 3.3.1 項に，C12302 試験の日本人部分集団の結果を 3.3.2 項に示す。

なお，C12301 試験には，日本からは目標被験者数 3 名で 3 施設が参加したが，治験薬投与には至らなかった。複数の候補患者がいたものの，組入れ基準を満たさない等の理由により同意取得に至ったのは 1 名のみであった。その 1 名もベースラインの Hb 値の基準を満たさず，スクリーニング期に脱落した。

3.3.1 全被験者での部分集団結果

本項では，C12302 試験及び C12301 試験の Table 1-12 に示す部分集団別の主要評価項目の結果を示す。

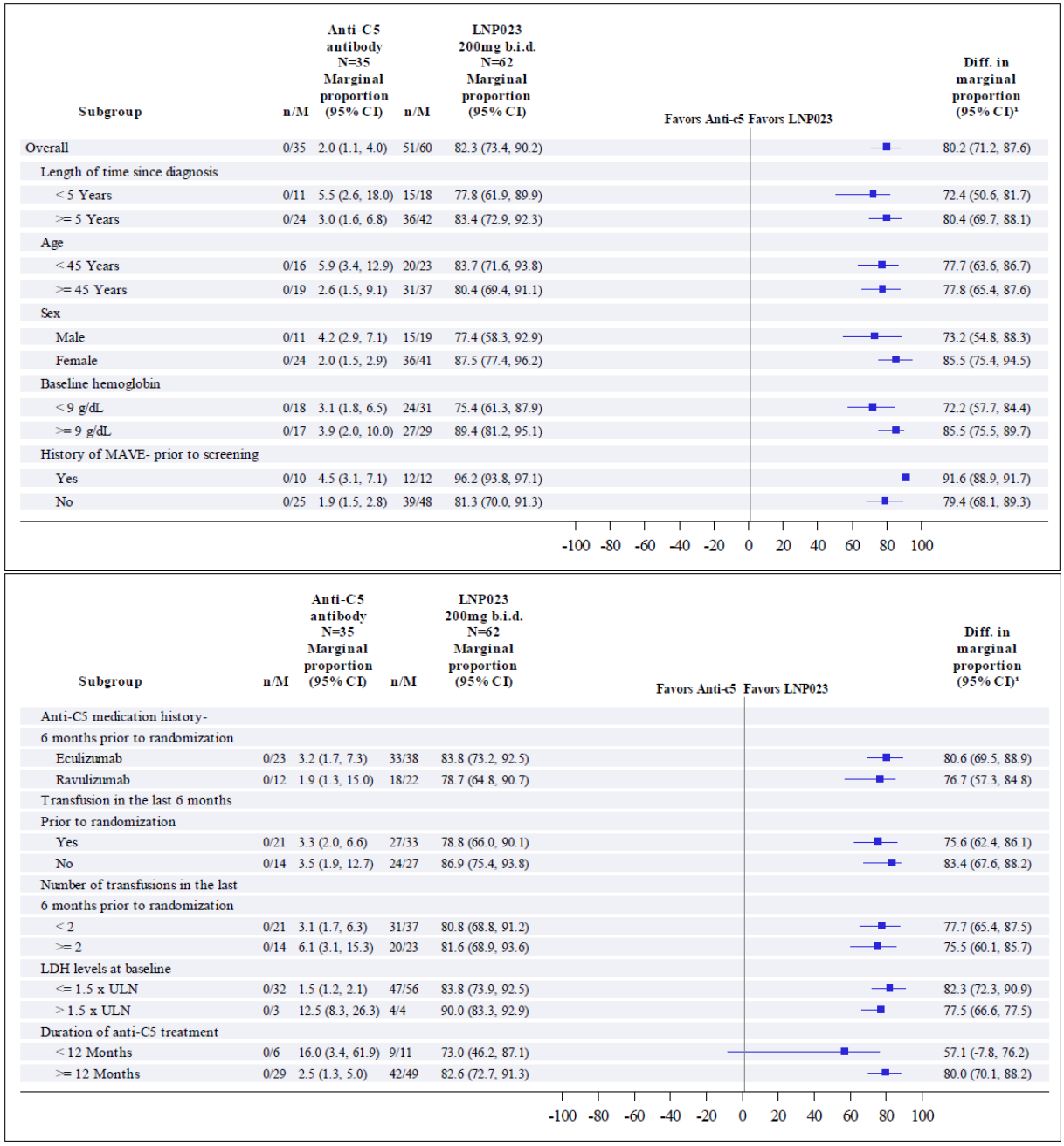
3.3.1.1 C12302 試験

主要評価項目（1.2.1 項）に対し部分集団別の解析（Table 1-12，C12302 試験-9.7.4.7.1 項）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（Figure 3-11，Figure 3-12）。

事前に規定した SCE Appendix 1 での部分集団別の解析（Table 1-12）でも，両評価項目についてすべての部分集団で，LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて一貫した治療効果がみられた（SCE-Appendix 1-Figure 14.2-1.1，Figure 14.2-1.2）。

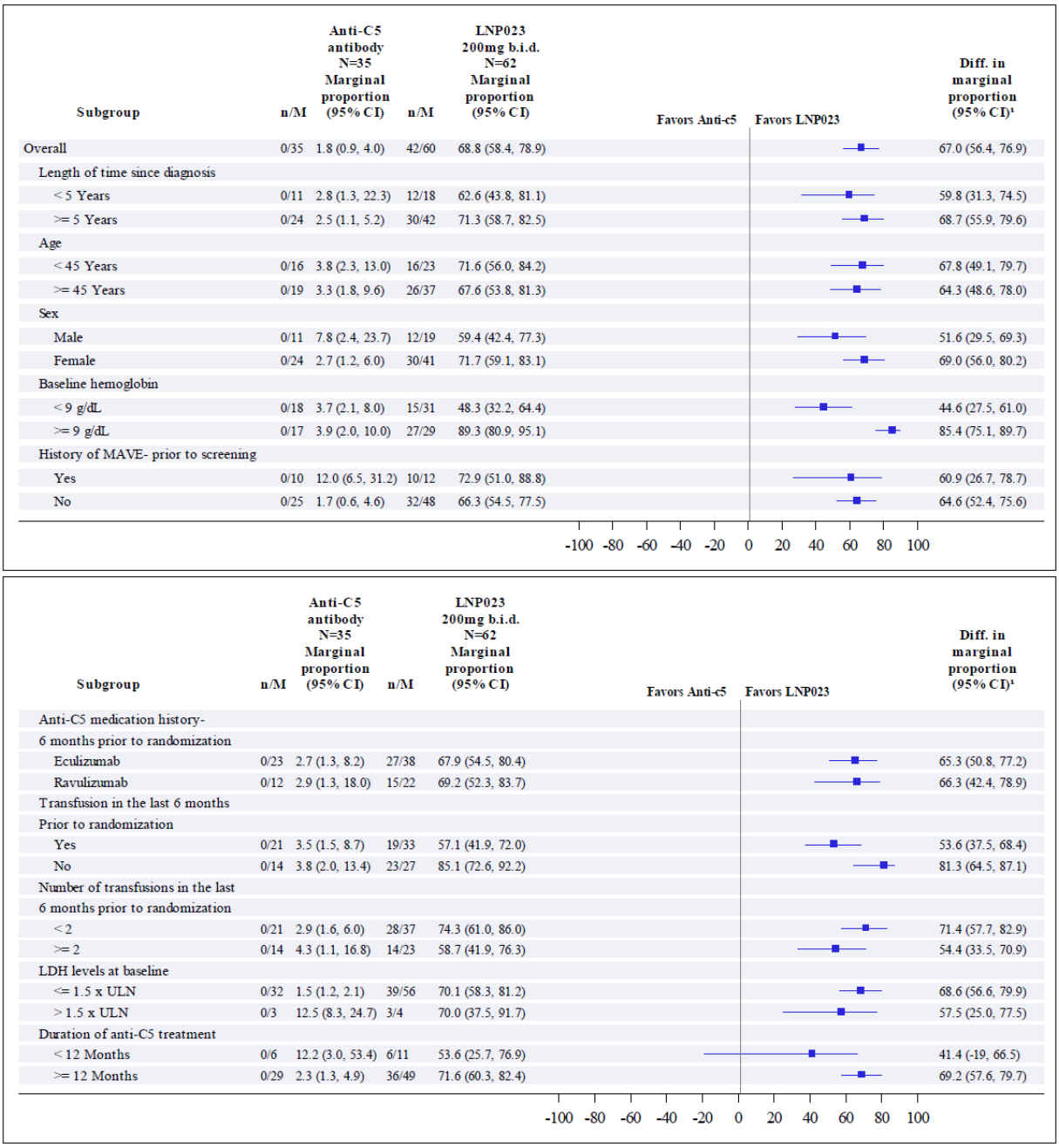
なお，部分集団解析の周辺割合は Firth’s penalized maximum likelihood method を用いたロジスティック回帰モデルより得られている。Firth 補正では保守的に治療効果が推定され，この傾向は被験者数が少ない場合に特に顕著となる。そのため，抗 C5 抗体薬の投与期間 12 ヵ月未満等，被験者数が少ない一部の部分集団カテゴリーで抗 C5 抗体薬群の周辺割合が観察データに基づく割合よりも明らかに高い値となっている（C12302 試験-11.1.2 項）。

Figure 3-11 Forest plot：部分集団別の無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加に基づく奏効が得られた被験者の解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）



Source：C12302 試験 suppl-Figure 14.2-1.4.1_u
N = モデルに含めた投与群の被験者総数（共変量が欠測した被験者は含まれない）
n = 中間事象発現前に奏効が得られた被験者数
M = 奏効に関する変数が非欠測である投与群の被験者数（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）
1：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。

Figure 3-12 Forest plot：部分集団別の無輸血で Hb 値 12 g/dL 以上に基づく奏効が得られた被験者の解析（C12302 試験・主要評価期，FAS）

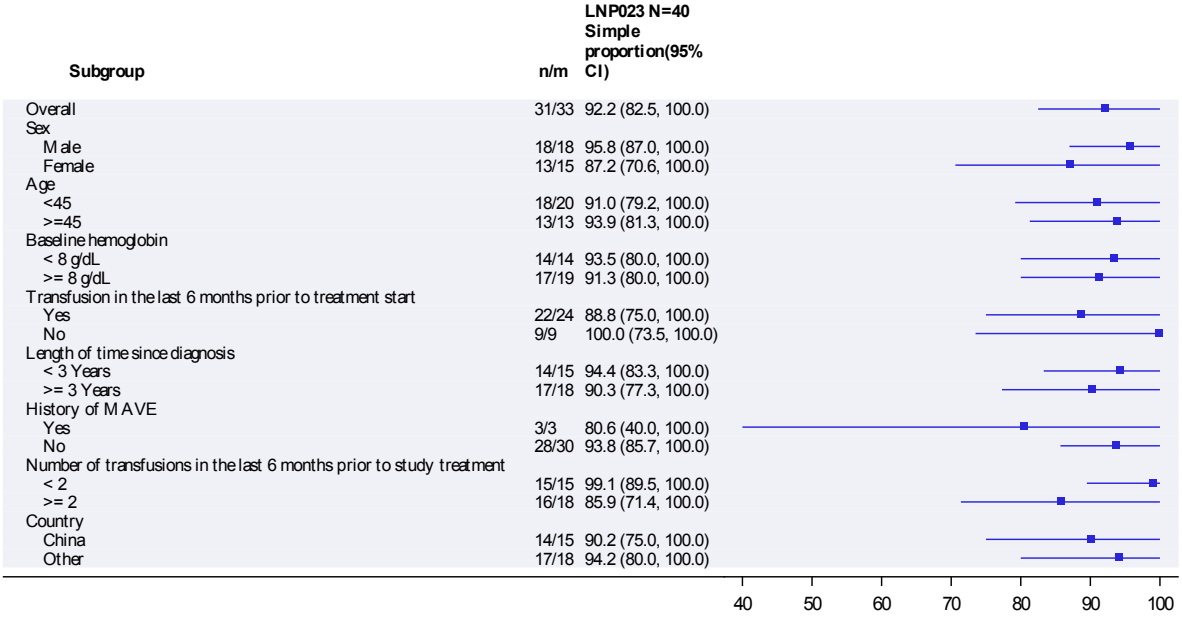


Source：C12302 試験 suppl-Figure 14.2-1.4.2_u
N = モデルに含めた投与群の被験者総数（共変量が欠測した被験者は含まれない）
n = 中間事象発現前に奏効が得られた被験者数
M = 奏効に関する変数が非欠測である投与群の被験者数（中間事象の取扱い方針に従って補完された被験者は含まれない）
1：ランダム化の層，性別，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），ベースラインの Hb 値（9 g/dL 以上か否かの指示変数）を因子とする Firth 補正を用いた共通の切片を持つロジスティック回帰モデル。95% CI は bootstrap 法を用いて算出した。

3.3.1.2 C12301 試験

主要評価項目（1.2.1 項）に対し部分集団別の解析（Table 1-12，C12301 試験-9.7.5.7 項）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。MAVE の既往歴別では，既往歴ありの被験者数が少ないため 95% CI が広く解釈には注意を要するものの，下限値は閾値 15%を上回った。地域別の解析でも一貫した治療効果がみられ，奏効被験者の割合は中国で 90.2%（95% CI：75.0，100.0），中国以外で 94.2%（95% CI：80.0，100.0）であった（Figure 3-13）。

Figure 3-13 Forest plot：部分集団別の無輸血で Hb 値 2 g/dL 以上の増加に基づく奏効が得られた被験者の解析（C12301 試験・主要評価期，FAS）



Source：C12301 試験-Figure 14.2-1.5
N = モデルに含めた被験者総数（共変量が欠測した被験者は含まれない）。ただし，モデルが収束しなかったため同総数で単純割合による評価を実施した。
n = 非欠測データに基づき奏効が得られた被験者数
m = 奏効に関する変数が非欠測である被験者数（評価可能な被験者数）
奏効被験者の単純割合は補完された全データセットから得られた奏効被験者の割合の平均値であり，95% CI は bootstrap 法を用いて算出した。補完されたデータセットの結果がすべて同じ場合，その部分集団では bootstrap 法ではなく正確な信頼区間を算出した。

3.3.2 日本人被験者での有効性（C12302 試験）

本項では，日本人部分集団を対象に，人口統計学的特性及びその他の特性を示した上で，主要評価項目及び副次評価項目の検討結果を示す。

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（J-SCS Appendix 1-Table 14.1-1.1J，Table 14.1-2.1J）。

3.3.2.1 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（3.1.3.1 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，BMI は 21.74（17.7～25.6） kg/m^2 であった（J-SCS Appendix 1-Table 14.1-3.1J）。

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（900～900 mg）が 2 名，ラブリズマブ（3000～3300 mg）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 4 単位の赤血球輸血を 1 回受けていた。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（J-SCS Appendix 1-Table 14.1-3.2J）。

3.3.2.2 主要及び副次評価項目の結果の概要

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た（Table 3-20）。

Table 3-20 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. N = 6	抗 C5 抗体薬 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]			
ベースライン	平均 (SD)	8.73 (0.246)	9.18 (0.675)
	範囲	8.4 - 9.0	8.5 - 9.9
Day 168	平均 (SD)	11.70 (1.037)	8.97 (1.210)
	範囲	10.3 - 13.1	7.6 - 9.9
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]			
ベースライン	平均 (SD)	148.08 (38.871)	133.27 (25.702)
	範囲	86.4 - 199.8	103.6 - 148.8
Day 168	平均 (SD)	61.60 (16.963)	129.40 (35.351)
	範囲	36.0 - 84.0	98.6 - 168.0
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]			
ベースライン	平均 (SD)	229.8 (72.85)	268.7 (89.65)
	中央値	199.5	231.0
	範囲	174 - 359	204 - 371
Day 168	平均 (SD)	237.0 (42.42)	275.7 (91.27)
	中央値	251.0	226.0
	範囲	162 - 279	220 - 381
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]			
ベースライン	平均 (SD)	46.7 (4.39)	42.0 (9.01)
	範囲	40 - 52	32 - 50
Day 168	平均 (SD)	47.5 (3.02)	44.3 (11.55)
	範囲	44 - 52	31 - 51
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 [c] - n (%)		0	0
MAVE の発現 [c] - n (%)		0	0

Source：J-SCE Appendix 1-Table 14.2-1.3.1J，Table 14.2-3.3.2J，Table 14.2-1.3.3J～Table 14.2-1.3.6J，Table 14.2-8.1J，Table 14.2-9.1J
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

3.3.2.3 血液学的奏効及び関連する評価項目

3.3.2.3.1 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 3-20）。

3.3.2.3.2 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 3-20）。

3.3.2.3.3 Hb 値のベースラインからの変化量

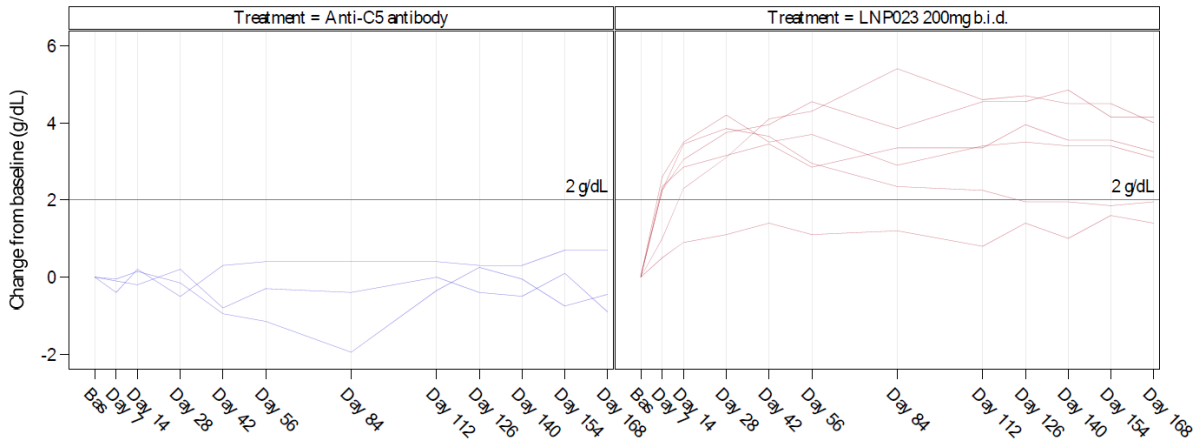
Day 168 の Hb 値のベースラインからの変化量の平均値（以下同様）は，LNP023 群で +2.98 g/dL，抗 C5 抗体薬群で−0.22 g/dL であり，LNP023 群で全体集団と同様に臨床的に意味のある Hb 値の増加（1.2.1 項）がみられた。

LNP023 群では早期から Hb 値が増加し，ベースラインからの変化量は Day 7 で 1.83 g/dL となり，その後さらに増加して Day 28 以降 Day 168 まで約 3 g/dL で維持された。抗 C5 抗体薬群では，主要評価期を通じて変化はみられなかった（Table 3-20，J-SCE Appendix 1-Table 14.2-1.3.3J）。

被験者別の Hb 値のベースラインからの変化量の推移を Figure 3-14 に，Hb 値の推移を Figure 3-15 に示す。

Figure 3-14 Spaghetti plot：被験者別の Hb 値のベースラインからの変化量（C12302 試験・主要評価期，FAS，日本人被験者）

Day 14～168 に無輸血の被験者

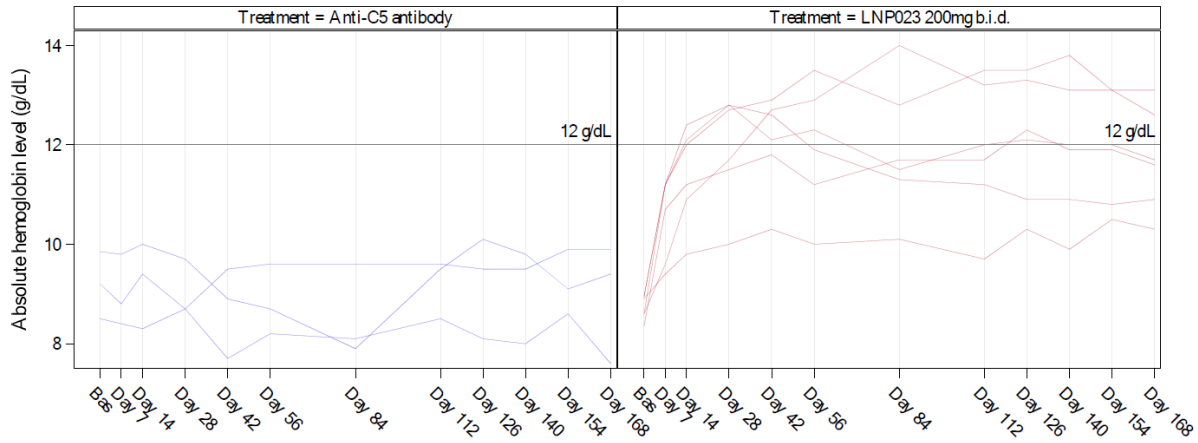


Source：J-SCE Appendix 1-Figure 14.2-1.3.1J

主要評価期を通じて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。

Figure 3-15 Spaghetti plot：被験者別の Hb 値の推移（C12302 試験・主要評価期，FAS，日本人被験者）

Day 14～168 に無輸血の被験者



Source：J-SCE Appendix 1-Figure 14.2-1.3.2J

主要評価期を通じて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。

3.3.2.3.4 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（以下同様）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。

LNP023 群では早期から網状赤血球数が減少し，ベースラインからの変化量は Day 7 で−73.18 × 10^9/L となり，Day 28 までさらに減少して最大（−105.07 × 10^9/L）となった。Day 42 以降は Day 168 まで−80 × 10^9/L 超で維持された。抗 C5 抗体薬群では主要評価期を通じて大きな変化はみられなかった。

ベースラインの網状赤血球数は，LNP023 群で 148.08 × 10^9/L，抗 C5 抗体薬群で 133.27 × 10^9/L と，両群で ULN（123 × 10^9/L）を上回り，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。Day 168 の網状赤血球数は，LNP023 群で 61.60 × 10^9/L，抗 C5 抗体薬群で 129.40 × 10^9/L と，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。

網状赤血球数は，LNP023 群で Day 7 から Day 168 まで基準範囲内（13.5〜123 × 10^9/L）であったのに対し，抗 C5 抗体薬群では 1 時点を除き主要評価期を通じて ULN を上回った（Table 3-20, J-SCE Appendix 1-Table 14.2-1.3.5J）。

3.3.2.3.5 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 投与により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。

LNP023 群では LDH 値の若干の減少が早期の Day 7〜28（Day 7 に最大）に認められた後，Day 42〜168 までベースラインから若干の増加で推移した。抗 C5 抗体薬群では，主要評価期を通じて大きな変化はみられなかった。

Day 168 の LDH 値は，LNP023 群で 251.0 U/L，抗 C5 抗体薬群で 226.0 U/L であった。ベースライン時に臨床的に意味のある血管内溶血（LDH > 1.5 × ULN）が残存していた被験者はおらず，Day 168 でも抗 C5 抗体薬群の 1 名のみであった（Table 3-20，J-SCE Appendix 1-Table 14.2-1.3.6J，C12302 試験-Listing 16.2.8-1.2）。

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

Day 168 の FACIT-Fatigue スコア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+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。LNP023 群では主要評価期を通じてスコアにほぼ変化はみられず，抗 C5 抗体薬群では−0.7〜+6.3 の範囲で推移した（Table 3-20，J-SCE Appendix 1-Table 14.2-1.3.4J）。

3.3.2.5 臨床的ブレイクスルー溶血（BTH）

主要評価期に臨床的 BTH を発現した日本人被験者はいなかった（Table 3-20，J-SCE Appendix 1-Table 14.2-8.1J）。

3.3.2.6 MAVE

主要評価期に MAVE を発現した日本人被験者はいなかった（Table 3-20，J-SCE Appendix 1-Table 14.2-9.1J）。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・用量（案）

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。

4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠

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母集団 PKPD（PopPKPD）解析の結果に基づき 200 mg b.i.d.とした（C12302 試験-16.1.1-4.2 項，C12301 試験-16.1.1-4.2 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 相の 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（2.7.2-3.3.4項，2.7.6-2.1.1項，2.7.6-2.1.2項）。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。

4.2 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（3.2.1 項），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（2.7.4），第 II 相試験の有効性及び安全性成績（3.2.2 項，2.7.6-4.2.2 項，2.7.6-4.2.3 項），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（3.2.1.7 項）を踏まえて設定した。さらに，以下に要約する第二経路活性のバイオマーカーの結果や，投与忘れの影響，部分集団での検討，曝露反応関係からも，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。

第二経路活性のバイオマーカー

健康被験者，PNH 患者，C3 腎症患者，及び IgA 腎症患者を対象とした LNP023 の第 I 相及び第 II 相の 5 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，PopPKPD 解析を実施した。検討した LNP023 用量は 10～200 mg b.i.d.で，バイオマーカーは Wieslab assay，血漿中 Bb 濃度，及び血漿中 sC5b-9 濃度であった。いずれのバイオマーカーでも，最大効果の 90%の効果が得られる血漿中 LNP023 トラフ濃度（EC90）に到達する PNH 患者の割合は 200 mg b.i.d.のときに最大であり，個体間変動は最小であった。また，200 mg b.i.d.によって 12 時間の投与間隔中も EC90 が維持されることが確認された（2.7.2-3.2.2.2 項）。

さらに，血漿中 LNP023 濃度と血漿中 B 因子濃度の実測値から，B 因子が高濃度又は産生増加の状態にある場合でも，B 因子に対する防御のためには 200 mg b.i.d.が必要であると考えられた（2.7.2-3.2.1.1 項）。

投与忘れの影響

LNP023 の投与中断により PNH 型赤血球の溶血が生じるリスクがあるが，血漿中 LNP023 トラフ濃度と LDH 値の実測値並びに LNP023 の半減期から，200 mg b.i.d.のときは投与忘れが 2～3 回続いても溶血に対して臨床的に意味のある抑制が得られると推測された（2.7.2-3.2.1.7 項）。

部分集団での検討

PopPK 解析の結果，性別，体重，年齢，人種（日本人），腎機能が LNP023 の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはなかった。肝機能障害者及び健康被験者に LNP023 200 mg を単回投与した A2105 試験の結果，非結合型 LNP023 の曝露は，重度の肝機能障害者で Cmax が健康被験者の 2.11 倍，AUCinf が 3.71 倍であったが，安全性上の問題は認められず，肝機能は LNP023 の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2-3.3 項）。

曝露反応関係

抗 C5 抗体薬既治療の PNH 患者を対象とした C12302 試験及び X2201 試験，補体阻害薬未治療の PNH 患者を対象とした C12301 試験及び X2204 試験の 4 試験で得られたデータを用いて，PNH

患者での血漿中 LNP023 濃度と LDH 値又は Hb 値の関係についてモデルを構築し，曝露反応解析を実施した（検討した LNP023 用量：25 mg，50 mg，100 mg，200 mg）。解析には 161 名の LDH 値及び Hb 値データを含めた。以下に結果を要約する。

- LDH 値のモデルとして LNP023 が LDH 生成を阻害する間接反応モデルを構築した。Hb 値のモデルとして LNP023 が Hb の消失を阻害する間接反応モデルを構築した。民族は曝露反応モデルの共変量として選択されなかった。
- 血漿中 LNP023 濃度の増加に伴って LDH 値は減少（既治療患者では正常値を維持），Hb 値は増加し，曝露反応性が認められた（Exposure-Response Report-Figure 7-32 及び Figure 7-33）。
- LDH 値を指標とした曝露反応モデルでは，25 mg b.i.d.であっても全患者で EC90（予測値：268 ng/mL，最大効果：LDH 値 ≤ 1.5 × ULN）に達すると推測された。最大効果が得られる患者の割合は 200 mg b.i.d.のときに最大であると推測された（200 mg b.i.d.で 86%，25 mg b.i.d.で 84%）（Exposure-Response Report-Table 7-11 及び Table 7-21）。ただし，LDH 値は血管内溶血の抑制を反映するマーカーであるものの貧血の大幅な改善の指標にはならない。
- Hb 値を指標とした曝露反応モデルでは，200 mg b.i.d.のみで患者の大部分（89%）で EC90（予測値：1968 ng/mL，最大効果：Hb 値 ≥ 12 g/dL）に達すると推測された。最大効果が得られる患者の割合は 200 mg b.i.d.のときに最大であると推測された（200 mg b.i.d.で 70%，25 mg b.i.d.で 48%）（Exposure-Response Report-Table 7-17 及び Table 7-21）。Hb 値は PNH に対する治療効果の指標として臨床的に重要であり，Hb 値増加は血管内溶血及び血管外溶血の抑制を反映する。
- 抗 C5 抗体薬既治療の集団と未治療の集団（以下同順）の間で，LNP023 200 mg b.i.d.投与により LDH 値 ≤ 1.5 × ULN となる患者の割合（88%，84%），Hb 値 ≥ 12 g/dL となる患者の割合（68%，71%）に大きな違いはなかった（Exposure-Response Report-Table 7-12 及び Table 7-18）。抗 C5 抗体薬による LDH 値正常化傾向は，LNP023 に切り替えた後も維持されることが示唆された。

以上より，抗C5抗体薬の治療歴の有無を問わず，PNH患者にLNP023を推奨用法・用量で投与したときに，LDH値，Hb値ともに最大効果が得られると考えられる。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続（外国第 II 相試験）

5.1.1 長期有効性（X2201 試験）

X2201 試験では，主要評価期に LNP023 投与のベネフィット（溶血マーカーの改善と定義）が得られた被験者は継続投与期（約 2～3 年）へ移行し，主要評価期と同じ用法・用量で LNP023 の投与を継続した。なお，抗 C5 抗体薬の用法・用量は，LNP023 の投与開始 6 ヵ月後まで変更不可であったが，6 ヵ月後以降は，治験担当医師の判断で抗 C5 抗体薬の減量又は中止が可能であった（1.1.1.3.1 項）。以下に，長期有効性の結果を示す。

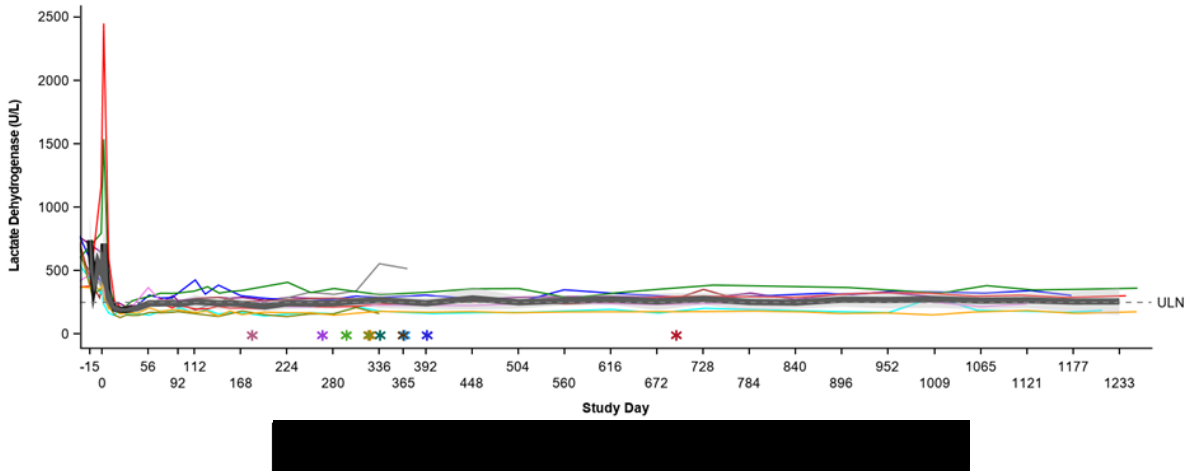
16 名中 13 名（コホート 1：7/10 名，コホート 2：6/6 名）が試験を完了し，このうち Week 176 の評価を実施したのは 5 名（いずれもコホート 1）であった。SAF の 16 名の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲，以下同様）は，全体で 128.1（52.9～185.0）週間であった。コホート別では，コホート 1（LNP023 200 mg b.i.d. + 抗 C5 抗体薬を 6 ヵ月以上投与後，LNP023 200 mg b.i.d.単独投与）で 166.6（52.9～185.0）週間，コホート 2（LNP023 50 mg 又は 200 mg b.i.d. + 抗 C5 抗体薬を 6 ヵ月以上投与後，LNP023 200 mg b.i.d.単独投与）で 116.7（104.4～129.9）週間であった。コホート 2 の 6 名中 5 名が LNP023 200 mg b.i.d.へ増量し，残る 1 名は試験終了時まで 50 mg b.i.d.を投与した（X2201 試験-10.1 項，Figure 10-1，Table 14.3-6.1，Listing 16.2.5-1.1）。

抗 C5 抗体薬（エクリズマブ）の曝露期間の中央値（範囲）は，全体で 43.2（22.3～99.4）週間であった。コホート別では，コホート 1 で 47.3（26.0～99.4）週間，コホート 2 で 30.2（22.3～44.1）週間であった。試験中にエクリズマブを中止した被験者は 15 名（コホート 1：9/10 名，コホート 2：6/6 名，以下同順）であった。このうち 14 名（8 名，6 名）が LNP023（用量を問わない）の単独投与を，13 名（8 名，5 名）が LNP023 200 mg b.i.d.の単独投与を 1 年以上受けた（X2201 試験-Figure 10-1，Table 14.3-6.1，Listing 16.2.5-1.2）。

Week 13 で認められた LDH 値のベースラインからの減少（3.2.2.1.1 項）が Week 176 まで維持された。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（Figure 5-1，X2201 試験-Table 14.2-2.1c）。

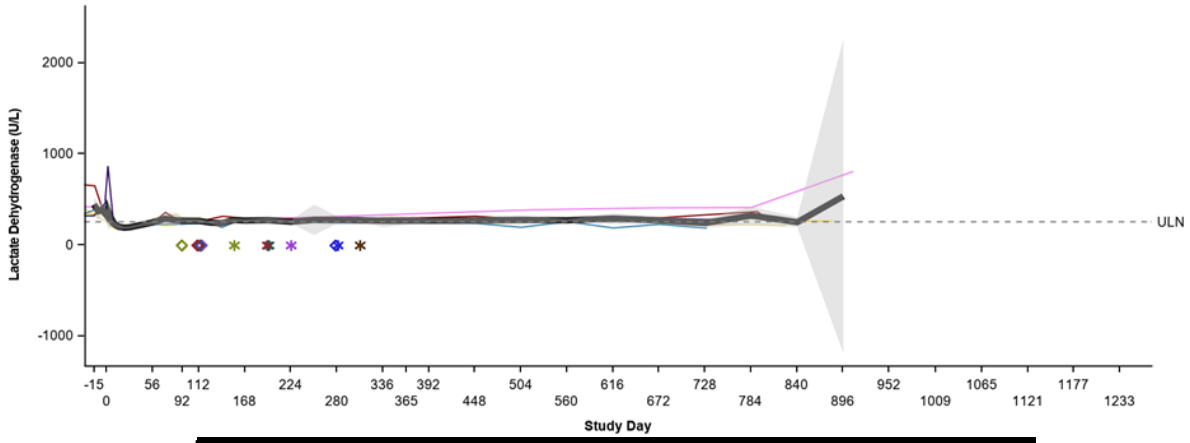
Figure 5-1　LDH 値の被験者別及び平均値（90% CI）の推移（X2201 試験・Week 176 まで，PD 解析対象集団）

コホート 1



[redacted]

コホート 2



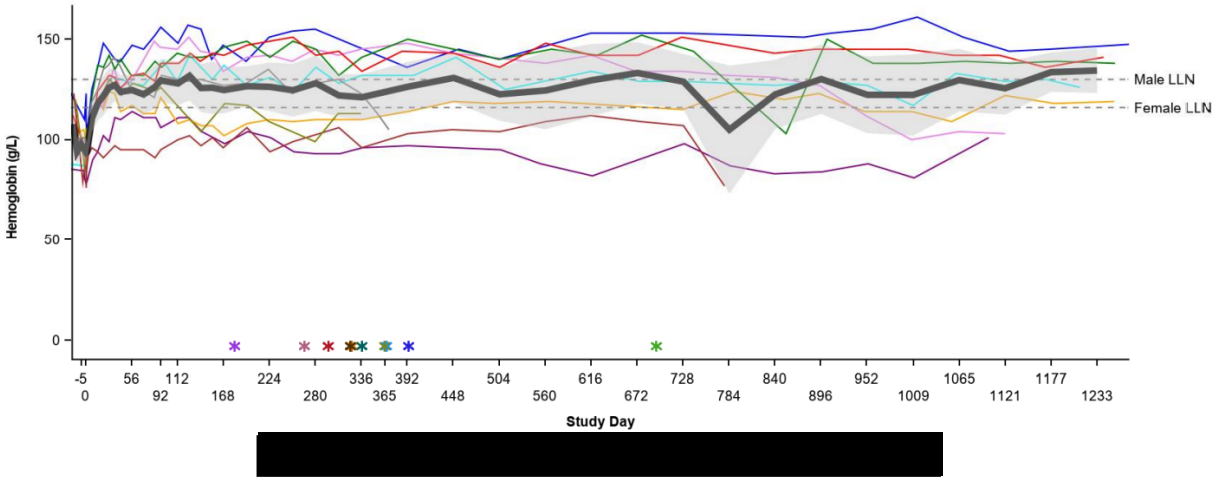
[redacted]

Source：X2201 試験-Figure 14.2-2.1c
LLOQ 未満の LDH 値はすべて LLOQ/2 として補完した。
反復測定データは解析から除外した。
全被験者の算術平均値を黒線で示す。
アスタリスク（*）は抗 C5 抗体薬の投与中止日，ダイヤ（◇）は LNP023 200 mg b.i.d.への増量を示す。

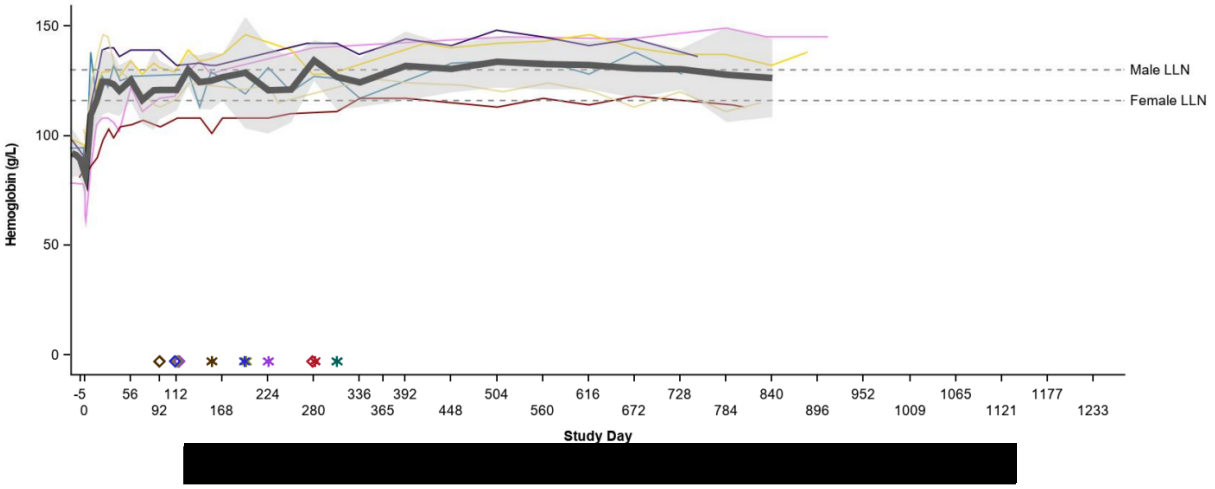
Week 13 で認められた Hb 値のベースラインからの増加（3.2.2.1.2 項）が Week 176 まで概ね安定して維持された。全体で，Week 176 のベースラインからの変化量（平均値）は+3.308（90% CI：2.336，4.280） g/dL，Hb 値は 13.440（90% CI：12.323，14.557） g/dL であった（Figure 5-2，X2201 試験-Table 14.2-3.1b）。

Figure 5-2　Hb 値の被験者別及び平均値（90% CI）の推移（X2201 試験・Week 176 まで，PD 解析対象集団）

コホート 1



コホート 2



Source：X2201 試験-Figure 14.2-3.1b
反復測定データは解析から除外した。
被験者別のラインは実測日，平均値（90% CI）のラインは予定日を示す。
アスタリスク（*）は抗 C5 抗体薬の投与中止日，ダイヤ（◇）は LNP023 200 mg b.i.d.への増量を示す。
Hb 値の単位：g/L

効果の持続を支持するその他の主要な結果を以下に示す。

- **輸血回避**：全体で，継続投与期に移行した 16 名のうち継続投与期に輸血を受けたのは 3 名のみであった。全試験期間では 4 名が輸血を受けた。コホート 1 の 1 名が Day 1 に，コホート 2 の 1 名が Day 2 に輸血を受け，残る 2 名の初回輸血は治験薬投与開始の約 2 年後であった（X2201 試験-11.2.2.1 項，Listing 16.2.6-1.6）。

- **網状赤血球数**：Week 13 で認められたベースラインからの減少（3.2.2.1.4 項）が Week 176 まで安定して維持された。全体で，Week 176 のベースラインからの変化量（平均値）は −123.40（90% CI：−190.67，−56.13）× 10^9/L，網状赤血球数は 91.36（90% CI：37.33，145.39）× 10^9/L であった（X2201 試験-11.2.1.2 項，Table 14.2-3.1b）。
- **FACIT-Fatigue**：FACIT-Fatigue スコアの平均値（範囲）は，全体で，ベースラインの 35.53（12.0～51.0）から Week 13 に 44.80（24.0～52.0）に増加した。スコアの増加（疲労の改善）は長期間維持され，Week 176 に 49.75（45.0～52.0）であった（X2201 試験-Table 14.2-5.1）。

LNP023 の Week 13 以降 Week 176 までの効果の持続は，ビリルビン値の減少（X2201 試験-11.2.1.3 項），赤血球の PNH クローンサイズの増加（X2201 試験-11.2.1.5 項），PNH 型赤血球表面への C3 フラグメント蓄積の減少（X2201 試験-11.2.1.6 項）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（X2201 試験-12.7 項）。

5.1.2 長期有効性（X2204 試験）

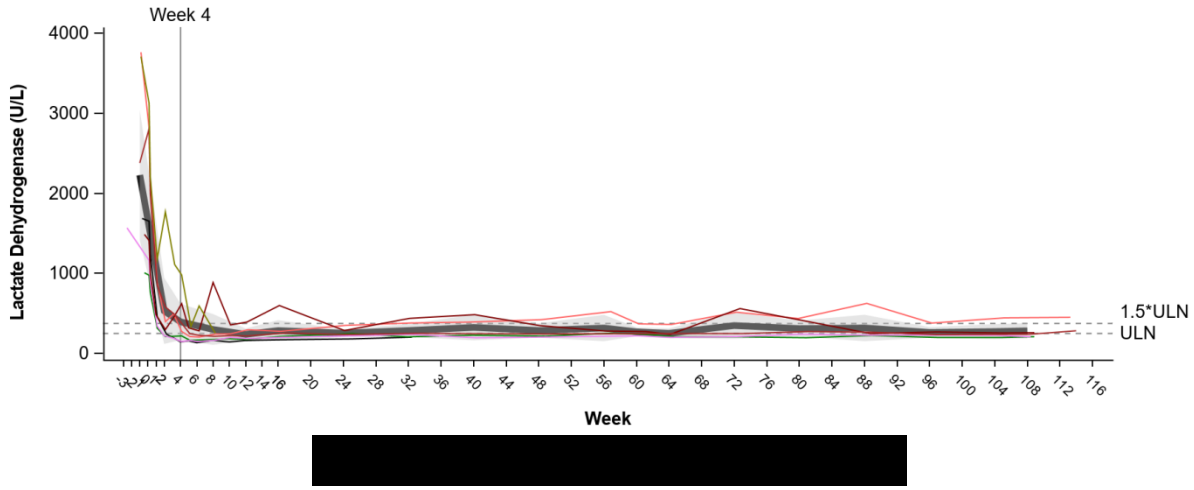
X2204 試験では，主要評価期に LNP023 投与のベネフィット（溶血マーカーの改善と定義）が得られた被験者は継続投与期（96 週間）へ移行し，高用量期と同じ用法・用量で LNP023 を約 2 年間投与した（1.1.1.3.2 項）。以下に，長期有効性の結果を示す。

13 名中 11 名（LNP023 25/100 mg 群：6/7 名，50/200 mg 群：5/6 名）が試験を完了し，LNP023 の投与を約 2 年間受けた。FAS の 13 名の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は，全体で 108.9（0.3～114.3）週間であった。群別では，LNP023 25/100 mg 群で 108.9（14.0～114.0）週間，50/200 mg 群で 108.6（0.3～114.3）週間であった（X2204 試験-10.1 項，Figure 10-1，Table 14.1-4.1）。

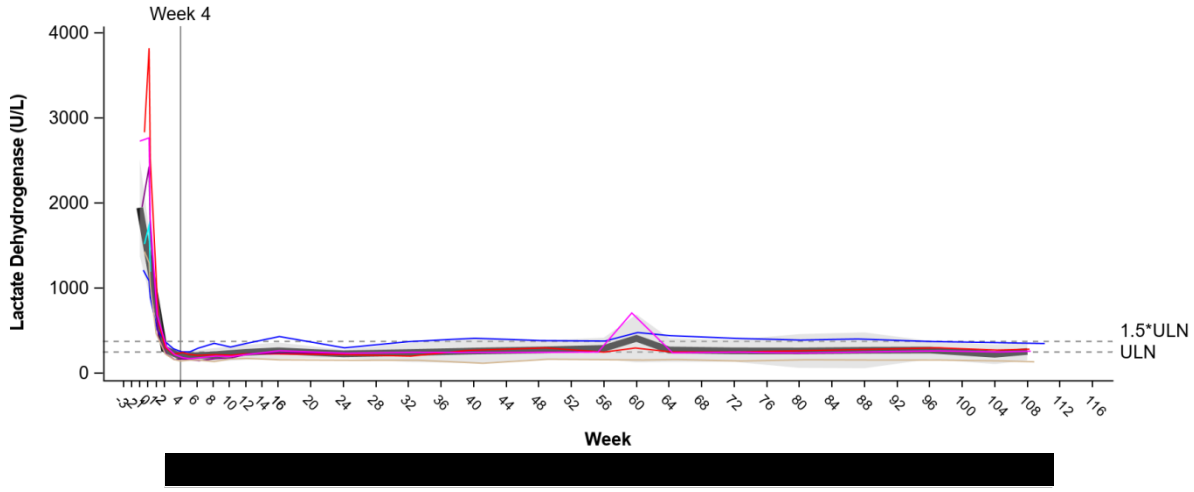
Week 12 で認められた LDH 値のベースラインからの 80%超の減少（3.2.2.1.1 項）が両群とも Week 108 まで維持された。Week 108 のベースラインからの変化率（平均値）は，LNP023 25/100 mg 群で−84.81%，50/200 mg 群で−85.93%であった（Figure 5-3，X2204 試験-Table 14.2-3.2）。

Figure 5-3 LDH 値の被験者別及び平均値（90% CI）の推移（X2204 試験，PD 解析対象集団）

LNP023 25/100 mg 群



LNP023 50/200 mg 群



Source：X2204 試験-Figure 14.2-3.2a
被験者別のラインは実際の週，平均値（90% CI）のラインは予定週を示す。
LLOQ 未満の値及び ULOQ 超の値はそれぞれ LLOQ/2 及び ULOQ として補完した。

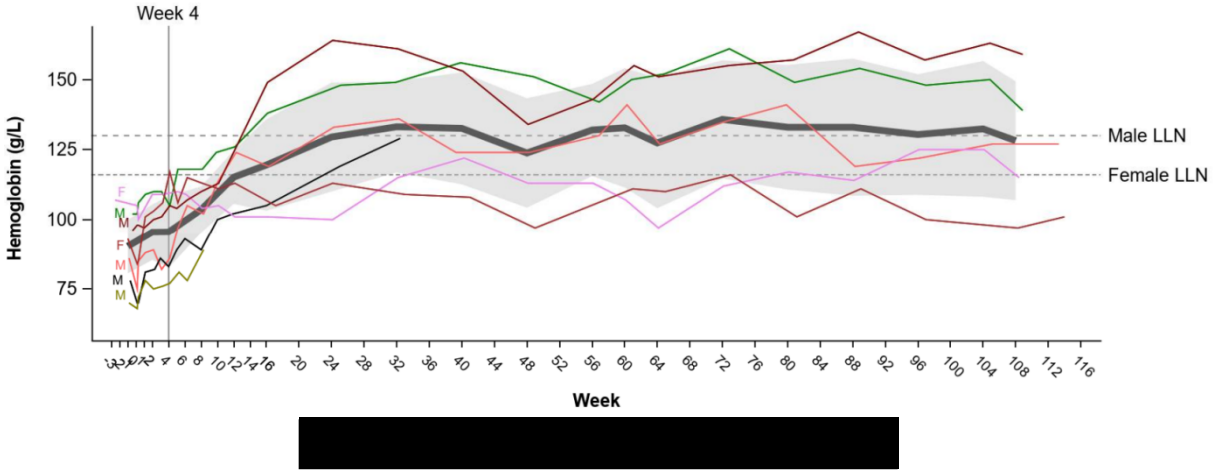
Week 12 で認められた臨床的に意味のある Hb 値のベースラインからの増加（3.2.2.1.2 項）が Week 108 まで維持された。Week 108 のベースラインからの変化量（平均値）は，LNP023 25/100 mg 群及び 50/200 mg 群でそれぞれ+3.350 g/dL 及び+3.511 g/dL，Hb 値は 12.820 g/dL 及び 10.700 g/dL であった（Figure 5-4，X2204 試験-Table 14.2-4.4）。

50/200 mg 群の 1 名で Hb 値が 10 g/dL 以上に達しなかった。本被験者はベースライン前の 1 年間に重度の輸血依存状態にあり，骨髄異形成症候群が併存して多系統の血球に骨髄不全の徴候がみ

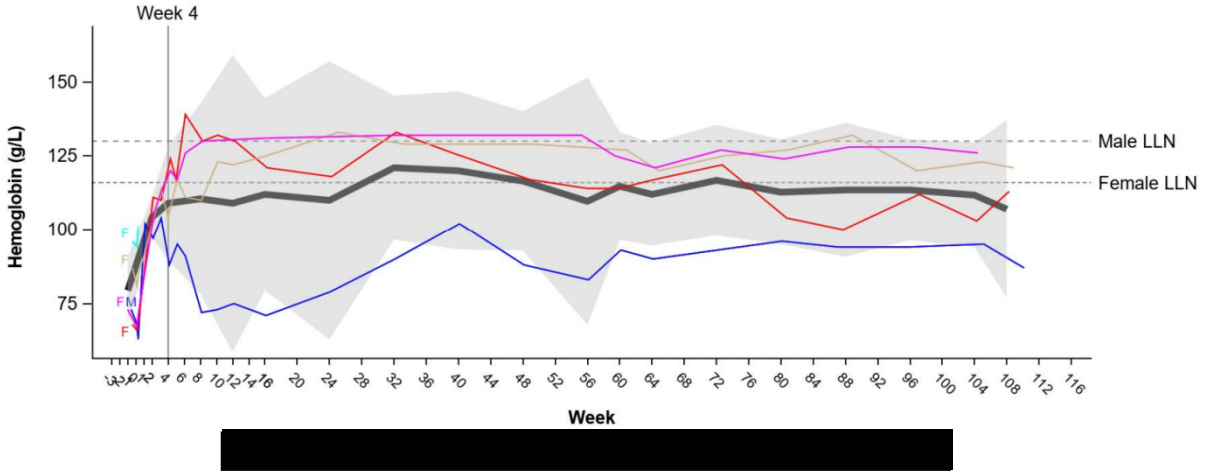
られ，ベースラインの Hb 値は 7.3 g/dL と低かった。しかしながら，輸血回数及び単位数の減少等，意味のある改善が認められた（Figure 5-4，X2204 試験-11.2.1.1 項，Listing 16.2.4-1.3，Listing 16.2.6-4.1，Listing 16.2.8-2.1）。

Figure 5-4　Hb 値の被験者別及び平均値（90% CI）の推移（X2204 試験，PD 解析対象集団）

LNP023 25/100 mg 群



LNP023 50/200 mg 群



Source：X2204 試験-Figure 14.2-4.4a
被験者別のラインは実際の週，平均値（90% CI）のラインは予定週を示す。
LLOQ 未満の値及び ULOQ 超の値はそれぞれ LLOQ/2 及び ULOQ として補完した。
Hb 値の単位：g/L

効果の持続を支持するその他の主要な結果を以下に示す。

- **輸血回避**：Week 108 まで試験を継続した 11 名のうち試験期間中に輸血を受けたのは 1 名のみであった（X2204 試験-11.3.1 項，Listing 16.2.6-4.1）。
- **網状赤血球数**：Week 12 で認められたベースラインからの減少（3.2.2.1.4 項）が Week 108 まで維持された。Week 108 の網状赤血球数（平均値）は，LNP023 25/100 mg 群及び 50/200 mg 群でそれぞれ 159.60（90% CI：148.93，170.27）× 10^9/L 及び 136.33（90% CI：83.28，189.39）× 10^9/L であった。ただし，上述の 50/200 mg 群の 1 名（ベースライン時に重度の輸血依存状態にあり，骨髄異形成症候群が併存）では，試験終了時に網状赤血球数がベースラインから増加した（X2204 試験-Figure 11-8，Table 14.2-4.4）。
- **FACIT-Fatigue**：Week 12 で認められたベースラインからの改善（3.2.2.2 項）が Week 108 まで維持された。Week 108 の FACIT-Fatigue スコアの平均値（範囲）は，LNP023 25/100 mg 群及び 50/200 mg 群でそれぞれ 47.33（28.0～52.0）及び 47.20（44.0～50.0）であった（X2204 試験-Figure 14.2-7.1a，Table 14.2-7.1）。

LNP023 の Week 12 以降 Week 108 までの効果の持続は，赤血球数の増加（X2204 試験-11.2.1.3 項），ビリルビン値の減少（X2204 試験-11.2.1.4 項），赤血球の PNH クローンサイズの増加（X2204 試験-11.2.1.6 項），PNH 型赤血球表面への C3 フラグメント蓄積（X2204 試験-11.2.1.7 項）の減少等，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（X2204 試験-12.3.2 項）。

5.2 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。

5.2.1 被験者の内訳

5.2.1.1 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（Table 5-1）。

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（C12302 試験 Week 48-Table 14.1-2.2）。

Table 5-1 被験者の内訳（C12302 試験・試験終了時，FAS）

内訳／理由	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	抗 C5 抗体薬 - LNP023 200 mg b.i.d. N = 35 n (%)	全体 N = 97 n (%)
主要評価期			
治験薬投与完了	61 (98.4)	35 (100.0)	96 (99.0)
継続投与期			
継続投与期に移行	61 (98.4)	34 (97.1)	95 (97.9)
治験薬投与完了 a)	60 (98.4)	34 (100.0)	94 (98.9)
治験薬投与中止 a)	1 (1.6)	0	1 (1.1)
中止理由 a)			
妊娠	1 (1.6)	0	1 (1.1)
継続投与期完了 a)	61 (100.0)	34 (100.0)	95 (100.0)
継続投与期中止	0	0	0

Source：C12302 試験 Week 48-Table 14.1-1.5
N = FAS の被験者数
n：各列カテゴリーの非欠測観察値の数
割合（%）は FAS の被験者数に基づき算出
a) 割合（%）は継続投与期に移行した被験者数に基づき算出

5.2.1.2 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（C12301 試験 Week 48-Table 14.1-1.1）。

治験薬を投与された 40 名全員が FAS に含まれた（C12301 試験 Week 48-Table 14.1-2.1）。

5.2.2 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（1.1.1.1 項）。以下に，長期有効性の結果を示す。

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。

5.2.2.1 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 5-2 に示し，各評価項目の詳細は次項以降に示す。

Table 5-2 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：C12302 試験 Week 48-Table 14.2-1.3.1b，Table 14.2-3.3.2b，Table 14.2-4.1a，Table 14.2-4.1b，Table 14.2-4.1c，Table 14.2-5.1a，Table 14.2-5.1b，Table 14.2-5.1c，Table 14.2-6.1a，Table 14.2-6.1b，Table 14.2-6.1c，Table 14.2-7.1a，Table 14.2-7.1b，Table 14.2-7.1c，Table 14.2-8.3.1b，Table 14.2-8.3.1c，Table 14.2-9.3.1b，Table 14.2-9.3.1c

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。

5.2.2.2 血液学的な反応

5.2.2.2.1 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（C12302 試験 Week 48-Table 14.2-1.3.1b）。

LNP023 投与 Day 168 で，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 群でそれぞれ 90.2%及び 68.9%，抗 C5 抗体薬-LNP023 群でそれぞれ 72.4%及び 58.6%であった。LNP023 投与 Day 336 では，LNP023 群でそれぞれ 86.4%及び 67.8%であった（Table 5-3）。

Table 5-3 輸血の有無を問わず Hb 値 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（C12302 試験・試験終了時，長期 FAS）

Visit	基準	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	抗 C5 抗体薬 - LNP023 200 mg b.i.d. N = 34 n (%)	全体 N = 96 n (%)
ベースライン	Hb 値の欠測なし	62 (100.0)	34 (100.0)	96 (100.0)
LNP023 投与 Day 168	Hb 値の欠測なし	61 (98.4)	29 (85.3)	90 (93.8)
	Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加 a)	55 (90.2)	21 (72.4)	76 (84.4)
	Hb 値 12 g/dL 以上 a)	42 (68.9)	17 (58.6)	59 (65.6)
LNP023 投与 Day 336	Hb 値の欠測なし	59 (95.2)	NA	—
	Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加 a)	51 (86.4)	NA	—
	Hb 値 12 g/dL 以上 a)	40 (67.8)	NA	—

Source：C12302 試験 Week 48-Table 14.2-1.3.1b
中央検査機関のデータを使用した。
輸血後のデータを含むすべてのデータを解析に含めた。
N = 投与群の被験者総数
n = 基準を満たした被験者数
Visit（Day）は，LNP023 初回投与日を Day 1 として算出
抗 C5 抗体薬-LNP023 群の Hb 値のベースラインは，LNP023 投与開始前の中央検査機関による非欠測の最終測定値（輸血後 30 日以内の測定値を除く）とした。
a) 割合（%）は，同 visit の Hb 値が非欠測の被験者数に基づき算出

5.2.2.2.2 輸血回避

長期 FAS を対象とした解析で，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（1.2.1 項）の被験者の割合は，LNP023 群で 91.9%，抗 C5 抗体薬-LNP023 群で 94.1%であった。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 5-4）。

Table 5-4 LNP023 投与開始後に無輸血の被験者の割合（C12302 試験・試験終了時，長期 FAS）

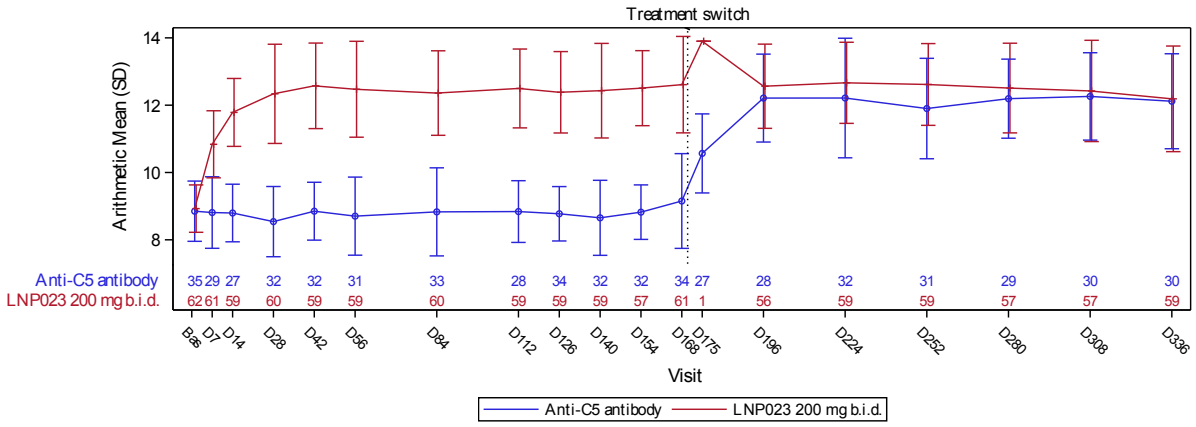
基準	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	抗 C5 抗体薬 - LNP023 200 mg b.i.d. N = 34 n (%)	全体 N = 96 n (%)
LNP023 投与 Day 1 以降 a)に無輸血	51 (82.3)	31 (91.2)	82 (85.4)
LNP023 投与 Day 14 以降 b)に無輸血	57 (91.9)	32 (94.1)	89 (92.7)

Source：C12302 試験 Week 48-Table 14.2-3.3.1b，Table 14.2-3.3.2b
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。
a) LNP023 群：LNP 投与 Day 1～336，抗 C5 抗体薬-LNP023 群：LNP023 投与 Day 1～168
b) LNP023 群：LNP 投与 Day 14～336，抗 C5 抗体薬-LNP023 群：LNP023 投与 Day 14～168

5.2.2.2.3 Hb 値のベースラインからの変化量

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 5-5，C12302 試験 Week 48-Table 14.2-1.3.4a）。

Figure 5-5 Hb 値（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS）



Source：C12302 試験 Week 48-Figure 14.2-1.3.4a
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

FAS を対象とした MMRM 解析の結果，Hb 値のベースラインからの変化量の調整平均値は，Day 336 に LNP023 群で+3.35 g/dL，抗 C5 抗体薬-LNP023 群で+3.36 g/dL であり，群間差（LNP023 群 − 抗 C5 抗体薬-LNP023 群）は−0.01 g/dL であった（Table 5-5）。

時点間の比較では，LNP023 群でその差（Day 336 − Day 168）が−0.41（95% CI：−0.80，−0.01）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，LNP023 へ切替え後の Day 168 以降に Hb 値が増加し，その差は+3.02（95% CI：2.49，3.56）g/dL であった。なお，この解析では，輸血後のデータを含むすべてのデータを解析に含めた（Table 5-2）。

Table 5-5　Hb 値のベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・試験終了時，FAS）

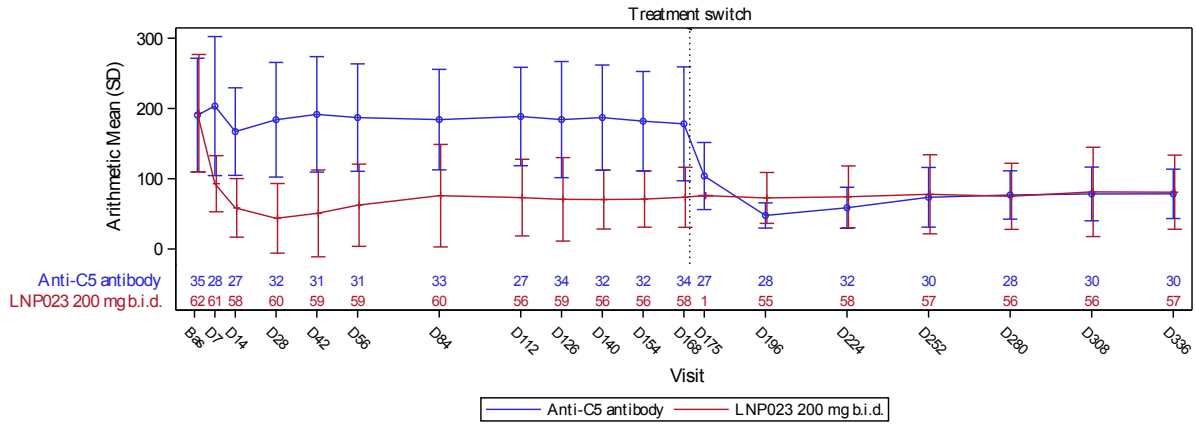
Visit	投与群	n	Adjusted mean (g/dL) (95% CI)	LNP023 群 vs. 抗 C5 抗体薬-LNP023 群 Adjusted mean difference (g/dL) (95% CI)
Day 336	LNP023 200 mg b.i.d. (N = 62)	59	3.35 (3.04, 3.67)	−0.01 (−0.53, 0.51)
	抗 C5 抗体薬 - LNP023 200 mg b.i.d. (N = 35)	30	3.36 (2.94, 3.79)	

Source：C12302 試験 Week 48-Table 14.2-4.1a
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）
n = ベースラインからの変化量が非欠測の被験者数
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，主要評価期に割り当てられた治療（LNP023 又は抗 C5 抗体薬），時点，投与群と時点の交互作用を固定効果，ベースラインの Hb 値及び時点とベースラインの Hb 値の交互作用を共変量とした反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。
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。

5.2.2.2.4 網状赤血球数のベースラインからの変化量

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（Figure 5-6，C12302 試験 Week 48-Table 14.2-6.2a）。

Figure 5-6　網状赤血球数（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS）



Source：C12302 試験 Week 48-Figure 14.2-6.2a
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。
網状赤血球数の単位：× 10^9/L

FAS を対象とした MMRM 解析の結果，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，Day 336 に LNP023 群で−106.26 × 10^9/L，抗 C5 抗体薬-LNP023 群で−107.95 × 10^9/L であり，群間差（LNP023 群 − 抗 C5 抗体薬-LNP023 群）は+1.69 × 10^9/L であった（Table 5-6）。

時点間の比較では，LNP023 群でその差（Day 336 – Day 168）が+9.92（95% CI：−4.40，24.25）× 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，LNP023 へ切替え後の Day 168 以降に網状赤血球数が減少し，その差は−102.29（95% CI：−121.57，−83.02）× 10^9/L であった（Table 5-2）。

Table 5-6　網状赤血球数のベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・試験終了時，FAS）

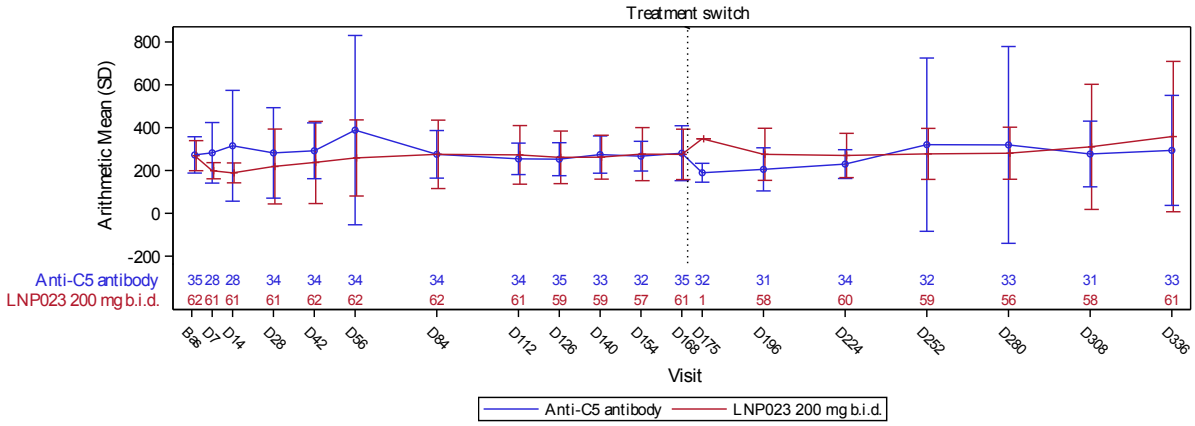
Visit	投与群	n	Adjusted mean (× 10^9/L) (95% CI)	LNP023 群 vs. 抗 C5 抗体薬-LNP023 群 Adjusted mean difference (× 10^9/L) (95% CI)
Day 336	LNP023 200 mg b.i.d. (N = 62)	57	−106.26 (−117.57, −94.96)	1.69 (−16.86, 20.23)
	抗 C5 抗体薬 - LNP023 200 mg b.i.d. (N = 35)	30	−107.95 (−123.18, −92.73)	

Source：C12302 試験 Week 48-Table 14.2-6.1a
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）
n = ベースラインからの変化量が非欠測の被験者数
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，主要評価期に割り当てられた治療（LNP023 又は抗 C5 抗体薬），時点，投与群と時点の交互作用を固定効果，ベースラインの網状赤血球数及び時点とベースラインの網状赤血球数の交互作用を共変量とした反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。

5.2.2.2.5 LDH 値のベースラインからの変化率／対ベースライン比

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（Figure 5-7，C12302 試験 Week 48-Table 14.2-7.2a）。

Figure 5-7　LDH 値（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS）



Source：C12302 試験 Week 48-Figure 14.2-7.2a
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。
LDH 値の単位：U/L

FAS を対象とした MMRM 解析の結果，LDH 値の対ベースライン比（対数変換値）の調整幾何平均値は，Day 336 に LNP023 群 1.11，抗 C5 抗体薬-LNP023 群 0.99 で，群間比（LNP023 群／抗 C5 抗体薬-LNP023 群）は 1.12 であった（Table 5-7）。

時点間の比較では，LNP023 群でその比（Day 336／Day 168）が 1.12（95% CI：1.00，1.25）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 群ではその比が 0.99（95% CI：0.85，1.15）であり，LNP023 へ切替え後の Day 168 以降も LDH 値にほぼ変化はみられなかった（Table 5-2）。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。

Table 5-7　LDH 値の対ベースライン比（対数変換値）の MMRM 解析（C12302 試験・試験終了時，FAS）

				LNP023 群 vs. 抗 C5 抗体薬-LNP023 群	
Visit	投与群	n	Geometric adjusted mean (95% CI)	Geometric adjusted mean ratio (95% CI)	% Reduction (95% CI)
Day 336	LNP023 200 mg b.i.d. (N = 62)	61	1.11 (1.02, 1.22)	1.12 (0.97, 1.30)	−12.40 (−29.92, 2.76)
	抗 C5 抗体薬 - LNP023 200 mg b.i.d. (N = 35)	33	0.99 (0.88, 1.11)		

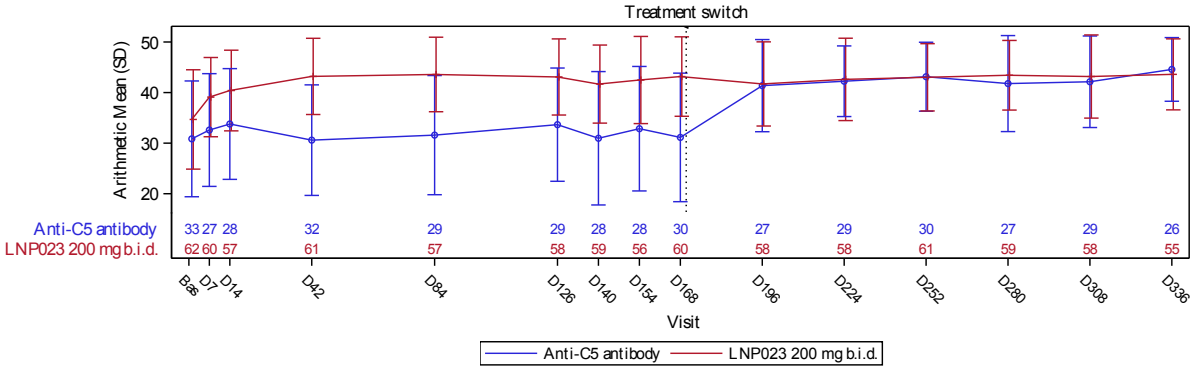
Source：C12302 試験 Week 48-Table 14.2-7.1a
N = 解析に含めた全被験者数（ベースライン値又は共変量が欠測した被験者は含まれない）
n = 対ベースライン比（対数変換値）が非欠測の被験者数
対ベースライン比（対数変換値）は，ランダム化の層，年齢（45 歳以上か否かの指示変数），性別，主要評価期に割り当てられた治療（LNP023 又は抗 C5 抗体薬），時点，投与群と時点の交互作用を固定効果，対数変換したベースラインの LDH 値及び時点と対数変換したベースラインの LDH 値の交互作用を共変量とした反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。
対数変換は自然対数（底 e）に変換する方法を採用した。結果は逆対数変換し，幾何平均値で示した。

長期 FAS を対象とした解析で，ベースラインの LDH の中央値（範囲，以下同様）は，LNP023 群で 267.5（150～539） U/L，抗 C5 抗体薬-LNP023 群で 250.5（142～815） U/L と基準値（ULN：250 U/L）に近い値であった。LNP023 投与 Day 168 の LDH 値は，LNP023 群で 251.0（150～859） U/L，抗 C5 抗体薬-LNP023 群で 247.5（158～1692） U/L であった。LNP023 投与 Day 336 の LDH 値は，LNP023 群で 249.0（155～2066） U/L であった（C12302 試験 Week 48-Table 14.2-7.2b）。

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

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（Figure 5-8，C12302 試験 Week 48-Table 14.2-5.2a）。

Figure 5-8 FACIT-Fatigue スコア（平均 +/- SD）の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS）



Source：C12302 試験 Week 48-Figure 14.2-5.2a
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。

FAS を対象とした MMRM 解析の結果，FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は，Day 336 に LNP023 群で+9.80，抗 C5 抗体薬-LNP023 群で+10.96 であり，群間差（LNP023 群 − 抗 C5 抗体薬-LNP023 群）は−1.17 であった（Table 5-8）。

時点間の比較では，LNP023 群でその差（Day 336 – Day 168）が+0.73（95% CI：−1.14，2.60)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，LNP023 へ切替え後の Day 168 以降にスコアが増加し，その差は+10.79（95% CI：8.12，13.47）であった（Table 5-2）。

Table 5-8 FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の MMRM 解析（C12302 試験・試験終了時，FAS）

Visit	投与群	n	Adjusted mean (95% CI)	LNP023 群 vs. 抗 C5 抗体薬-LNP023 群 Adjusted mean difference (95% CI)
Day 336	LNP023 200 mg b.i.d. (N = 62)	55	9.80 (8.04, 11.56)	−1.17 (−4.01, 1.68)
	抗 C5 抗体薬 - LNP023 200 mg b.i.d. (N = 33)	26	10.96 (8.58, 13.34)	

Source：C12302 試験 Week 48-Table 14.2-5.1a
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）
n = ベースラインからの変化量が非欠測の被験者数
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，主要評価期に割り当てられた治療（LNP023 又は抗 C5 抗体薬），時点，投与群と時点の交互作用を固定効果，ベースラインの FACIT-Fatigue スコア及び時点とベースラインの FACIT-Fatigue スコアの交互作用を共変量とした反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。

5.2.2.4 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（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 5-2，C12302 試験 Week 48-Table 14.2-8.3.1b，Table 14.2-8.3.1c）。

臨床的 BTH を発現した被験者のうち，LNP023 群の 6 名中 2 名が赤血球輸血を受け（2.7.4-5.10.6.2 項），抗 C5 抗体薬-LNP023 群の 1 名は輸血を受けなかった。輸血を受けた LNP023 群の 2 名で，被験者あたりの輸血回数の平均値（SD）は 1.5（0.71）回であった（C12302 試験 Week 48-Table 14.2-8.3.2b）。

5.2.2.5 その他の溶血マーカー

ビリルビン値

長期 FAS を対象とした解析で，ベースラインの総ビリルビンの平均値（SD，以下同様）は，LNP023 群で 31.6（30.51） µmol/L，抗 C5 抗体薬-LNP023 群で 32.0（31.10） µmol/L であった。LNP023 群で，主要評価期に認められた総ビリルビン値の減少（改善）（3.2.1.5.1 項）が LNP023 投与 Day 336［14.0（15.05） µmol/L］まで維持された。総ビリルビンの平均値は，LNP023 投与 Day 7 から Day 336 まで基準範囲内（≤21 µmol/L）であった。抗 C5 抗体薬-LNP023 群では，LNP023 投与へ切替え後，LNP023 群と同様に総ビリルビン値が減少し，継続投与期を通じて LNP023 投与 Day 168［14.6（9.30） µmol/L］まで維持された。間接ビリルビンの結果も同様であった（C12302 試験 Week 48-Table 14.2-14.1b）。

5.2.2.6 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（3.2.1.6 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（2.7.4-5.10.6.3 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 5-2，C12302 試験 Week 48-Table 14.2-9.3.1b，Table 14.2-9.3.1c，Listing 14.3.2-1.10）。

5.2.3 長期有効性（C12301 試験）

5.2.3.1 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 5-9 に示し，各評価項目の詳細は次項以降に示す。

Table 5-9 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：C12301 試験 Week 48-Table 14.2-1.8，Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.2，Table 14.2-3.1，Table 14.2-4.1，Table 14.2-5.1，Table 14.2-6.4，Table 14.2-7.2
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

5.2.3.2 血液学的な反応

5.2.3.2.1 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 5-10）。

Table 5-10 輸血の有無を問わず Hb 値 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（C12301 試験・試験終了時，FAS）

Visit	基準	LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%)
ベースライン	Hb 値の欠測なし	40 (100)
Day 168	Hb 値の欠測なし	39 (97.5)
	Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加 a)	37 (94.9)
	Hb 値 12 g/dL 以上 a)	26 (66.7)
Day 336	Hb 値の欠測なし	39 (97.5)
	Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加 a)	38 (97.4)
	Hb 値 12 g/dL 以上 a)	31 (79.5)

Source：C12301 試験 Week 48-Table 14.2-2.1
Hb 値は輸血の有無にかかわらず使用した。
中央検査機関のデータを使用した。
N = 被験者総数
n = 基準を満たした被験者数
a) 割合（%）は，同 visit の Hb 値が非欠測の被験者数に基づき算出

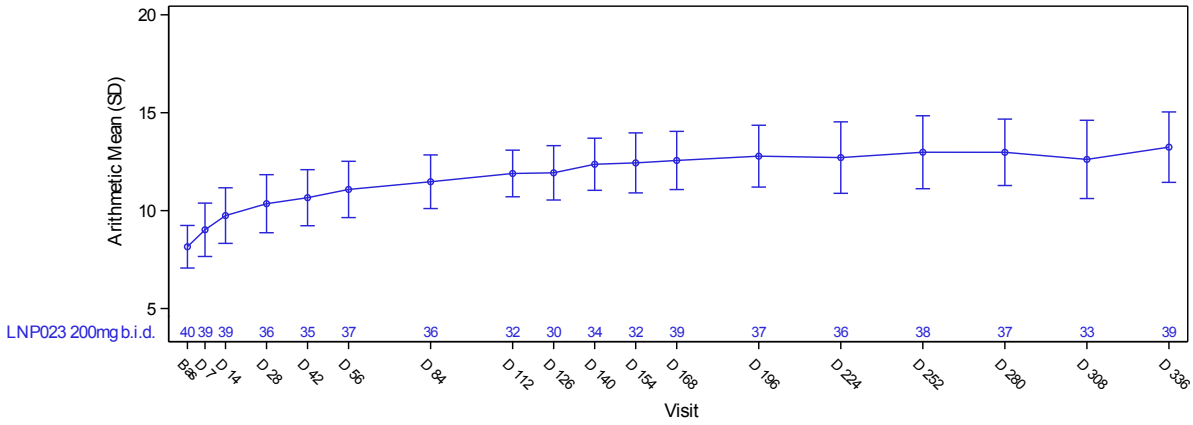
5.2.3.2.2 輸血回避

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（1.2.1 項）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）（Table 5-9）であった。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（C12301 試験 Week 48-Table 14.2-1.8）。なお，この解析では，欠測値は補完せず，実際に輸血を受けた又は観察データが輸血基準に該当した場合にのみ輸血が必要と判断した（C12301 試験 Week 48-9.7.5.2 項）。

5.2.3.2.3 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（Figure 5-9）。Hb 値のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，Day 168 及び Day 336 にそれぞれ+4.41（1.404） g/dL 及び+5.09（2.010） g/dL であった。なお，この解析では，輸血の有無を問わず，すべての Hb 値を解析に含めた（Table 5-9，C12301 試験 Week 48-Table 14.2-2.2）。

Figure 5-9 Hb 値（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・試験終了時，FAS）

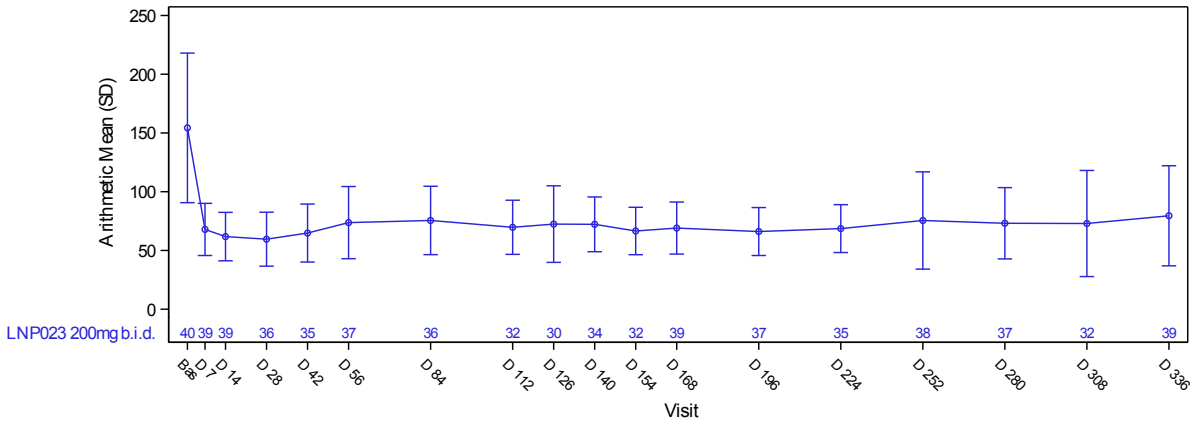


Source：C12301 試験 Week 48-Figure 14.2-2.3
Bas = Baseline
各時点（visit window）で，ベースラインと時点の両方の値がある被験者のみを含めた。
LNP023 投与下とは，初回投与日（Day 1）から最終投与日の 7 日後までとした。
Hb 値の単位：g/dL

5.2.3.2.4 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（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（SD）は，Day 168 及び Day 336 にそれぞれ−87.00（65.161）× 10^9/L 及び−76.55（50.149）× 10^9/L であった（Table 5-9，C12301 試験 Week 48-Table 14.2-4.1）。

Figure 5-10 網状赤血球数（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・試験終了時，FAS）

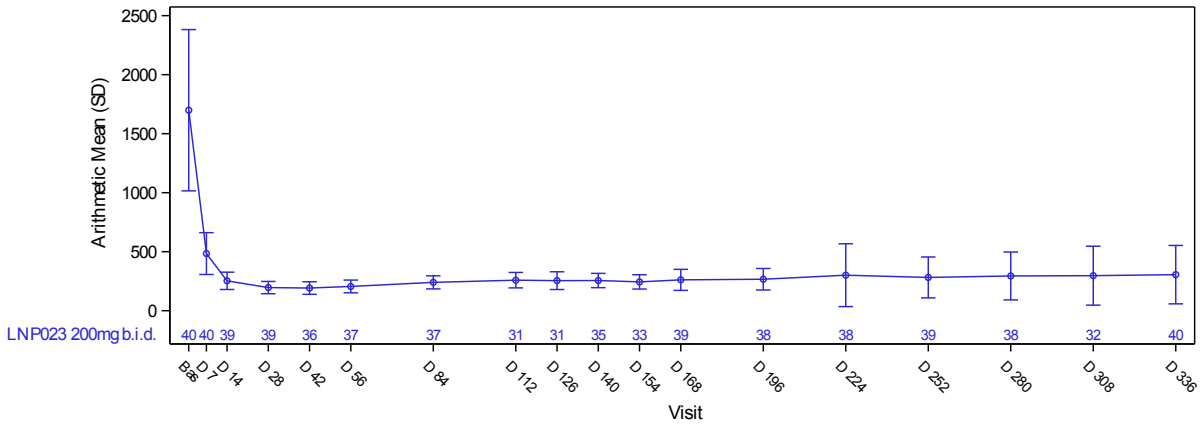


Source：C12301 試験 Week 48-Figure 14.2-4.2
Bas = Baseline
各時点（visit window）で，ベースラインと時点の両方の値がある被験者のみを含めた。
LNP023 投与下とは，初回投与日（Day 1）から最終投与日の 7 日後までとした。
網状赤血球数の単位：× 10^9/L

5.2.3.2.5 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 LDH 値の減少（改善）が Day 336 まで維持された（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 5-9，C12301 試験 Week 48-Table 14.2-5.1）。

Figure 5-11　　LDH 値（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・試験終了時，FAS）

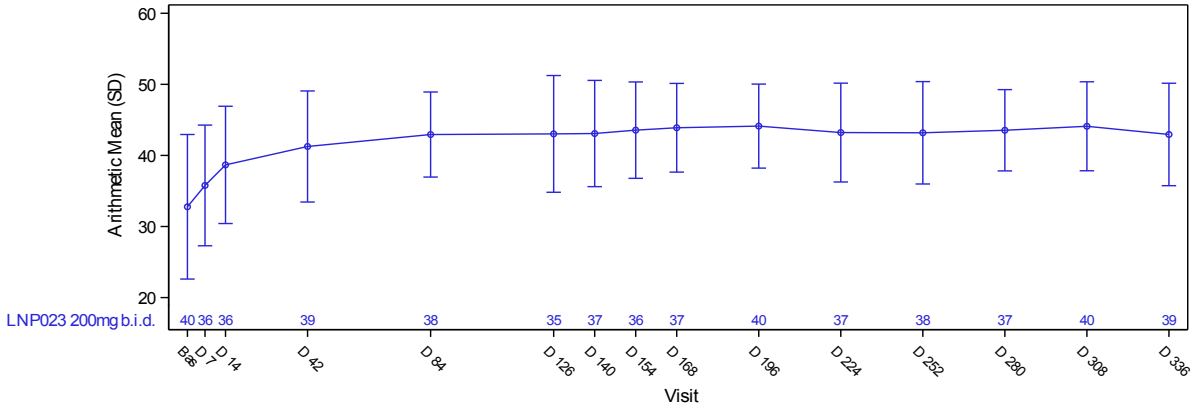


Source：C12301 試験 Week 48-Figure 14.2-5.2
Bas = Baseline
各時点（visit window）で，ベースラインと時点の両方の値がある被験者のみを含めた。
LNP023 投与下とは，初回投与日（Day 1）から最終投与日の 7 日後までとした。
LDH 値の単位：U/L

5.2.3.3　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（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（SD）は，Day 168 及び Day 336 にそれぞれ+12.1（9.93）及び+10.4（10.14）であった（Table 5-9，C12301 試験 Week 48-Table 14.2-3.1）。

Figure 5-12　FACIT-Fatigue スコア（平均 +/- SD）の推移（C12301 試験・試験終了時，FAS）



Source：C12301 試験 Week 48-Figure 14.2-3.2
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。
LNP023 投与下とは，初回投与日（Day 1）から最終投与日の 7 日後までとした。

5.2.3.4　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（Table 1-3）が発現し，いずれの事象も継続投与期に発現した。臨床的 BTH を発現した被験者 2 名のうち 1 名（2.7.4-5.10.6.2 項）が輸血を 1 回受けた（C12301 試験 Week 48-Table 14.2-6.1，Table 14.2-6.2，Listing 14.3.2-1.1）。

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 5-9，C12301 試験 Week 48-Table 14.2-6.4）。

5.2.3.5　その他の溶血マーカー

ビリルビン値

主要評価期に認められた総ビリルビン値の基準範囲内（≤21 µmol/L）への減少（改善）（3.2.1.5.2 項）が Day 336 まで維持された。Day 336 の総ビリルビンの平均値（SD）は 15.9（11.10） µmol/L であった。間接ビリルビンの結果も同様であった（C12301 試験 Week 48-Table 14.2-12.1，Figure 14.3-2.2）。

5.2.3.6　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 5-9，C12301 試験 Week 48-Table 14.2-7.2）。

5.2.4　日本人被験者での長期有効性（C12302 試験）

本項では，日本人部分集団を対象に，Hb 値の基準を満たした被験者の割合，輸血回避，Hb 値のベースラインからの変化量，臨床的 BTH の発現，及び MAVE の発現の検討結果を示す。

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（J-SCS Appendix 3-Table 14.1-1.5J）。

5.2.4.1 日本人被験者の結果の概要

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た（Table 5-11）。

Table 5-11 日本人被験者の主な結果（C12302 試験・試験終了時，長期 FAS）

		LNP023 200 mg b.i.d. N = 6	抗 C5 抗体薬 - LNP023 200 mg b.i.d. N = 3
Hb 値の基準を満たした被験者の割合 [a]			
Day 168 [b]			
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 [c] - n (%) [d]		4 (66.7)	2 (66.7)
輸血の有無を問わず Hb 値 12 g/dL 以上 - n (%) [d]		2 (33.3)	2 (66.7)
Day 336 [b]			
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 [c] - n (%) [d]		5 (83.3)	—
輸血の有無を問わず Hb 値 12 g/dL 以上 - n (%) [d]		3 (50.0)	—
輸血回避 (無輸血) [e] - n (%)		6 (100.0)	3 (100.0)
Hb 値 (g/dL) [a] [f]			
ベースライン [c]	平均 (SD)	8.73 (0.246)	8.97 (1.210)
	範囲	8.4 - 9.0	7.6 - 9.9
Day 168 [b]	平均 (SD)	11.70 (1.037)	12.23 (0.503)
	範囲	10.3 - 13.1	11.7 - 12.7
ベースラインからの変化量	平均 (SD)	2.98 (1.100)	3.27 (1.589)
	範囲	1.4 - 4.2	2.3 - 5.1
Day 336 [b]	平均 (SD)	11.95 (1.214)	—
	範囲	10.1 - 13.5	—
ベースラインからの変化量	平均 (SD)	3.23 (1.239)	—
	範囲	1.2 - 4.6	—
臨床的 BTH の発現 [g] - n (%)		0	0
MAVE の発現 [g] - n (%)		0	0

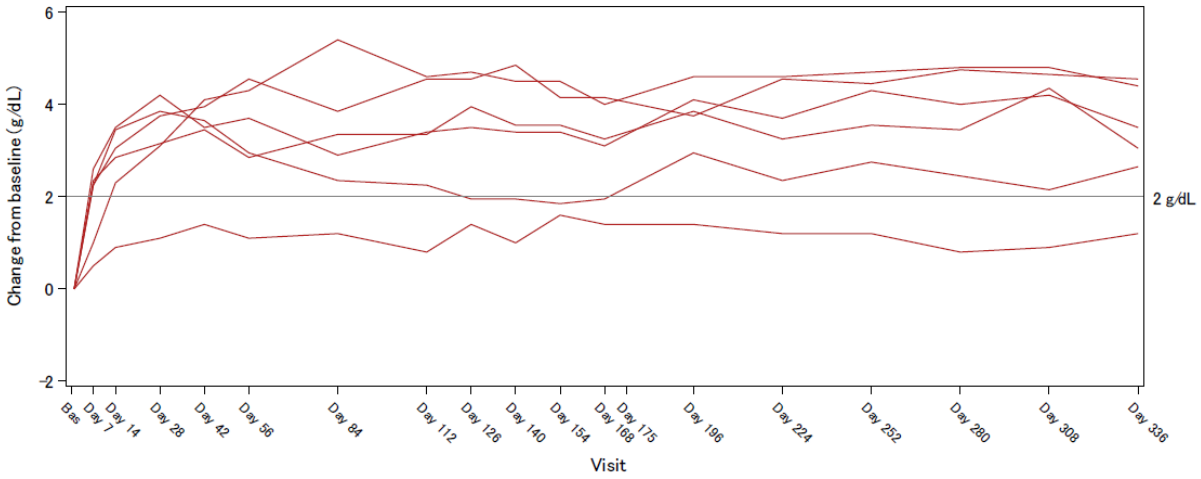
Source：J-SCE Appendix 2-Table 14.2-1.3.1bJ，Table 14.2-1.3.4bJ，Table 14.2-3.3.2bJ，C12302 試験 Week 48-Listing 14.3.2-1.9，Listing 14.3.2-1.10
n = 基準を満たした被験者数
N = 投与群の被験者総数
a) 中央検査機関のデータを使用した。輸血後のデータを含むすべてのデータを解析に含めた。
b) 時点（Day）は，LNP023 初回投与日を Day 1 として算出した。
c) 抗 C5 抗体薬-LNP023 群の Hb 値のベースラインは，LNP023 投与開始前の中央検査機関による非欠測の最終測定値（輸血後 30 日以内の測定値を除く）とした。
d) 割合（%）は，同 visit の Hb 値が非欠測の被験者数に基づき算出
e) 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。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。
f) 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。
g) Day 1～336

被験者別の Hb 値のベースラインからの変化量の推移を Figure 6-1 に，Hb 値の推移を Figure 6-2 に示す。

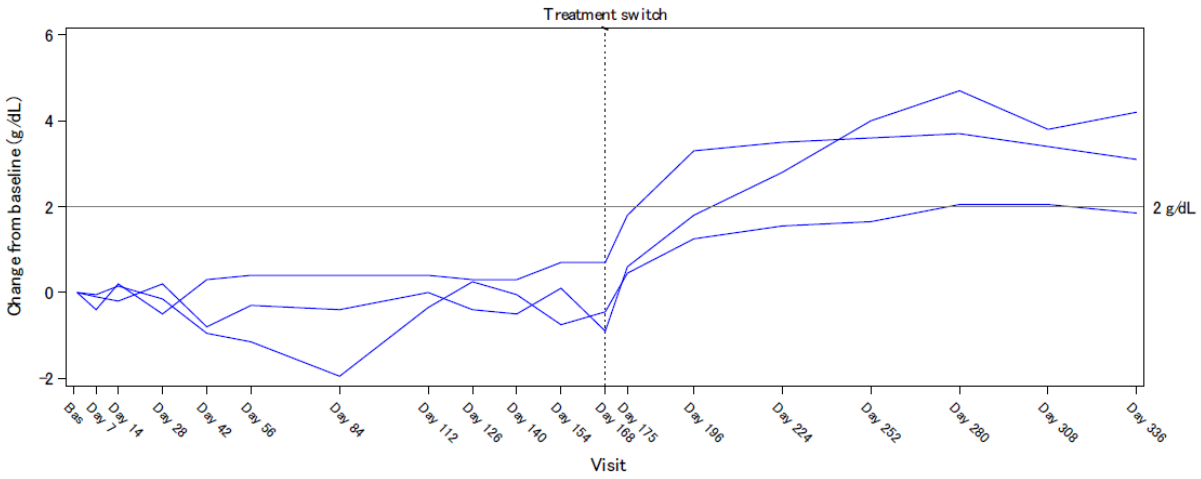
6 付録

Figure 6-1 Spaghetti plot：被験者別の Hb 値のベースラインからの変化量（C12302 試験・試験終了時，FAS，日本人被験者）

LNP023 群



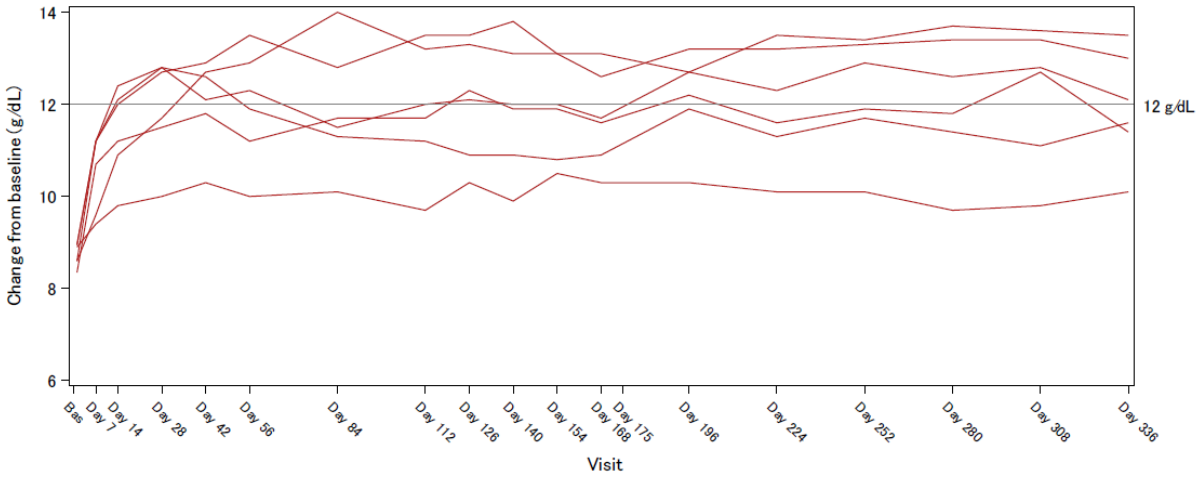
抗 C5 抗体薬-LNP023 群



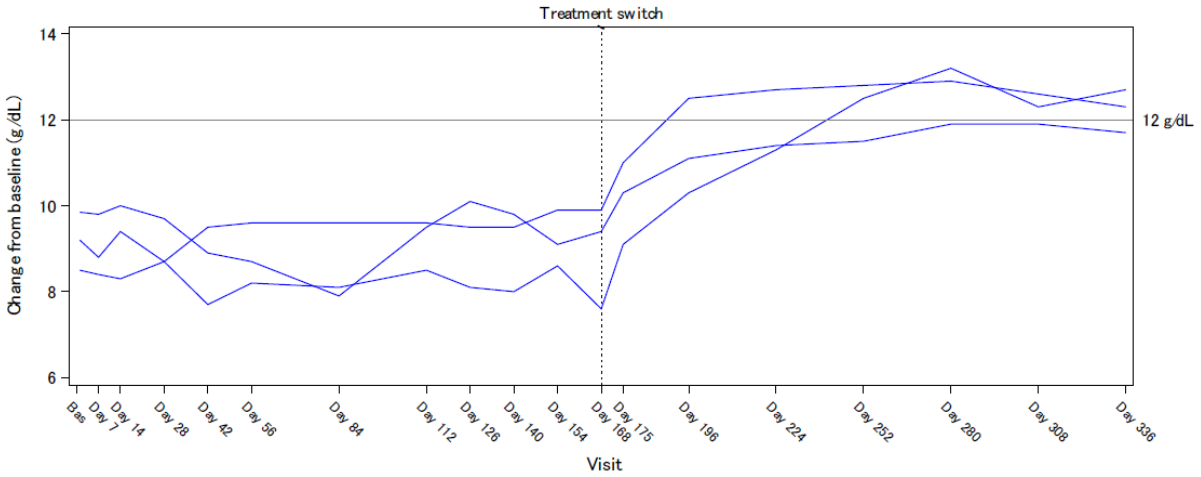
Source：J-SCE Appendix 2-Figure 14.2-1.3.1aJ

Figure 6-2 Spaghetti plot：被験者別の Hb 値の推移（C12302 試験・試験終了時，FAS，日本人被験者）

LNP023 群



抗 C5 抗体薬-LNP023 群



Source：J-SCE Appendix 2-Figure 14.2-1.3.2aJ

目 次

目 次 2
表一覧 3
図一覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 9
1 医薬品への曝露 10
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 10
1.1.2 評価方法 13
1.2 全般的な曝露状況 16
1.2.1 被験者の内訳 16
1.2.2 総合的な曝露の程度 17
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
1.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性 19
1.3.2 既往歴又は合併症 23
1.3.3 COVID-19 流行の影響 23
2 有害事象 25
2.1 有害事象の解析 25
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 25
2.1.2 死亡 33
2.1.3 その他の重篤な有害事象 34
2.1.4 その他の重要な有害事象 36
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 37
2.2 個別有害事象の文章による説明 49
3 臨床検査値の評価 50
3.1 血液学的検査 50
3.2 血液生化学的検査 51
3.3 尿検査 55
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 56
4.1 バイタルサイン 56
4.2 心電図 57
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 59
5.1 内因性要因 59
5.2 外因性要因 60
5.3 日本人集団 60
5.4 薬物相互作用 63

5.5 妊娠及び授乳時の使用 64
5.6 過量投与 64
5.7 薬物乱用 64
5.8 離脱症状及び反跳現象 65
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 65
5.10 申請後に得られた最新の安全性データ 65
5.10.1 全般的な曝露状況 66
5.10.2 比較的よくみられる有害事象 68
5.10.3 死亡 77
5.10.4 その他の重篤な有害事象 77
5.10.5 その他の重要な有害事象 79
5.10.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 80
5.10.7 日本人集団 90
6 市販後データ 92
7 付録 93

表一覧

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 11
Table 1-2 安全性データを併合した試験 12
Table 1-3 注目すべき有害事象の定義 13
Table 1-4 本書に提示した安全性データの一覧 15
Table 1-5 被験者の内訳（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 17
Table 1-6 治験薬の曝露状況（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 18
Table 1-7 治験薬の曝露状況（C12301 試験・主要評価期，SAF） 18
Table 1-8 人口統計学的特性（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 20
Table 1-9 疾患特性（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 21
Table 1-10 疾患特性（C12301 試験・主要評価期，FAS） 22
Table 2-1 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） 25
Table 2-2 SOC 別の有害事象（いずれかの LNP023 群で発現率 2%以上）（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 26
Table 2-3 SOC 別の有害事象（C12301 試験・主要評価期，SAF） 27

Table 2-4 PT 別の有害事象（いずれかの群で発現率 5%以上）（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 28
Table 2-5 PT 別の有害事象（発現率 5%以上）（C12301 試験・主要評価期，SAF） 29
Table 2-6 投与期間別の有害事象（PNH 併合データ，併合 SAF） 32
Table 2-7 死亡の一覧（PNH 併合データ，併合 SAF） 33
Table 2-8 重篤な有害事象（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 35
Table 2-9 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，腎症併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 37
Table 2-10 莢膜形成細菌による感染症（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，腎症併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 39
Table 2-11 莢膜形成細菌に対するワクチンの接種状況（PNH 併合データ，腎症併合データ，併合 SAF） 40
Table 2-12 溶血又は血栓症（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） 43
Table 2-13 溶血の概要（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） 45
Table 2-14 血小板数減少（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，腎症併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 46
Table 2-15 血小板数減少の CTCAE グレードに基づくシフトテーブル（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 47
Table 3-1 血液学的検査値の CTCAE グレードに基づくシフトテーブル（PNH 併合データ，併合 SAF） 50
Table 3-2 血液生化学的検査値の CTCAE グレードに基づくシフトテーブル（PNH 併合データ，併合 SAF） 52
Table 3-3 肝機能検査値の異常（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 54
Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値（C12302 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 4-2 心電図の臨床的に注目すべき異常（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 58
Table 5-1 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） 62
Table 5-2 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） 65
Table 5-3 治験薬の曝露状況（C12302 試験・試験終了時，長期 SAF） 66
Table 5-4 治験薬の曝露状況（C12301 試験・試験終了時，SAF） 67
Table 5-5 治験薬の曝露状況（PNH 併合データ，長期併合 SAF） 67

Table 5-6 SOC 別の有害事象（LNP023 群又は全体で発現率 2%以上）（C12302 試験・試験終了時，長期 SAF） 68
Table 5-7 SOC 別の有害事象（C12301 試験・試験終了時，SAF） 69
Table 5-8 SOC 別の有害事象（発現率 2%以上）（PNH 併合データ，長期併合 SAF） 70
Table 5-9 PT 別の有害事象（LNP023 群又は全体で発現率 5%以上）（C12302 試験・試験終了時，長期 SAF） 71
Table 5-10 PT 別の有害事象（発現率 5%以上）（C12301 試験・試験終了時，SAF） 72
Table 5-11 PT 別の有害事象（発現率 5%以上）（PNH 併合データ，長期併合 SAF） 73
Table 5-12 投与期間別の有害事象（PNH 併合データ，長期併合 SAF） 76
Table 5-13 死亡の一覧（PNH 併合データ，長期併合 SAF） 77
Table 5-14 重篤な有害事象（C12302 試験・試験終了時，長期 SAF） 78
Table 5-15 注目すべき有害事象の主な変更点 80
Table 5-16 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） 81
Table 5-17 莢膜形成細菌による感染症（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） 82
Table 5-18 莢膜形成細菌による感染症（改訂後の定義に基づく再解析）（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，腎症併合データ，主要評価期及び併合 SAF） 83
Table 5-19 溶血（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） 85
Table 5-20 血栓症（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） 86
Table 5-21 血小板数減少（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） 87
Table 5-22 過敏症（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） 89
Table 5-23 日本人集団の有害事象の概要（C12302 試験・試験終了時，PNH 併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF） 91

図一覧

Figure 1-1 LNP023 200 mg b.i.d.の併合解析（PNH 併合） 12

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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
CV	coefficient of variation	変動係数
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

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
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 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者に対するイプタコパン（開発コード LNP023，以下，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。また，参考資料には LNP023 の 2 つの第 II 相試験（X2201 試験，X2204 試験）及び他の治験薬の治験実施計画の変更により LNP023 に切り替える機会が提供された試験（LFG316X2201 試験）の 3 試験を含めた（Table 1-1）。

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 5 試験及び進行中の継続試験（C12001B 試験）の計 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（Table 1-2）。

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。PNH 併合データの安全性解析対象集団（SAF）は 170 名，治験薬曝露期間（中央値）は 10.6 ヵ月であった（1.1.1.2 項）。

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（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を含む PNH 併合データを 5.10 項に提示した。

健康被験者を対象に実施した試験及び臨床薬理試験の安全性の結果は，「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。

1.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

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），並びに参考資料とした 2 つの第 II 相試験（X2201 試験，X2204 試験）及び LNP023 に切り替える機会が提供された試験（LFG316X2201 試験）の概略を Table 1-1 に示す。試験デザインの詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び「2.7.3 臨床的有効性」に示す。

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号 /実施地域	対象	試験 デザイン	治験治療	安全性解析対象 [日本人]（名）	投与期間	資料 区分
C12302 a) /国際共同	抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者	第 III 相 多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	主要評価期： LNP023 200 mg b.i.d.経口 抗 C5 抗体薬（エクリズマブ又はラブリズマブ） 継続投与期： LNP023 200 mg b.i.d.経口	LNP023 群 62 [6] 抗 C5 抗体薬群 35 [3] 合計 97 [9]	48 週： 主要評価期 24 週 継続投与期 24 週	評価
C12301 a) /国際共同 b)	補体阻害薬未治療の PNH 患者	第 III 相 多施設共同 非盲検 非対照	LNP023 200 mg b.i.d.経口	40 [0]	48 週： 主要評価期 24 週 継続投与期 24 週	評価
X2201 /外国	抗 C5 抗体薬投与後も活動性溶血を有する PNH 患者	第 II 相 多施設共同 非盲検 非対照	LNP023 200 mg b.i.d.経口 + エクリズマブ LNP023 50 mg b.i.d.経口 + エクリズマブ，LNP023 は Day 15 から 200 mg b.i.d.へ増量可	16	最長 176 週： 主要評価期 13 週， 継続投与期 最長 163 週	参考
X2204 /外国	補体阻害薬未治療で活動性溶血を有する PNH 患者	第 II 相 多施設共同 ランダム化 非盲検 非対照	LNP023 25 mg b.i.d.経口，Day 30 から 100 mg b.i.d. LNP023 50 mg b.i.d.経口，Day 30 から 200 mg b.i.d.	13	108 週： 主要評価期 12 週， 継続投与期 96 週	参考
LFG316X2201 ・第 4 投与期 c) /国際共同	LNP023 の継続試験 d) に参加する意思のある PNH 患者	第 II 相 多施設共同 非盲検 非対照	LNP023 200 mg b.i.d.経口 最初の 4 週は LFG316 併用	9 [6]	20 週	参考

b.i.d.：1 日 2 回，LFG316：tesidolumab，PNH：発作性夜間ヘモグロビン尿症，日本人：日本在住の日本人
a) 本承認申請時点で C12302 試験及び C12301 試験は進行中である。本書には，両試験の主要評価期終了時解析のデータを含めた（データカットオフ日：C12302 試験は 2022 年 9 月 26 日，C12301 試験は 2022 年 11 月 2 日）。また，申請後に得られた最新のデータとして，試験終了時のデータを提示した（最後の被験者の最終来院日：C12302 試験は 2023 年 3 月 6 日，C12301 試験は 2023 年 4 月 18 日）。
b) C12301 試験は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。
c) LFG316 の開発中止に伴う治療機会提供のため，LNP023 に切り替える第 4 投与期を設定した。
d) 本承認申請時点で C12302 試験，C12301 試験，X2201 試験，X2204 試験，又は LFG316X2201 試験を完了した被験者を対象とした継続試験（C12001B 試験）は進行中である。試験総括報告書は未作成のため臨床データパッケージには含めていない。

1.1.1.2 併合解析に用いた臨床試験

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，第 III 相試験（C12302 試験，C12301 試験）に加えて，第 II 相試験（X2201 試験，X2204 試験），LNP023 に切り替える機会が提供された試験（LFG316X2201 試験），進行中の継続試験（C12001B 試験）の計 6 試験の安全性データを併合した（Table 1-2，Figure 1-1）。申請用量の安全性を適切に評価できるよう，併合解析には LNP023 を 200 mg b.i.d.で投与された被験者のみを含め，申請用量より低用量の投与下でのデータは要約に含めなかった（1.1.2.3 項）。なお，申請用量より低用量の投与下でのデータを含む第 II 相試験の試験別の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

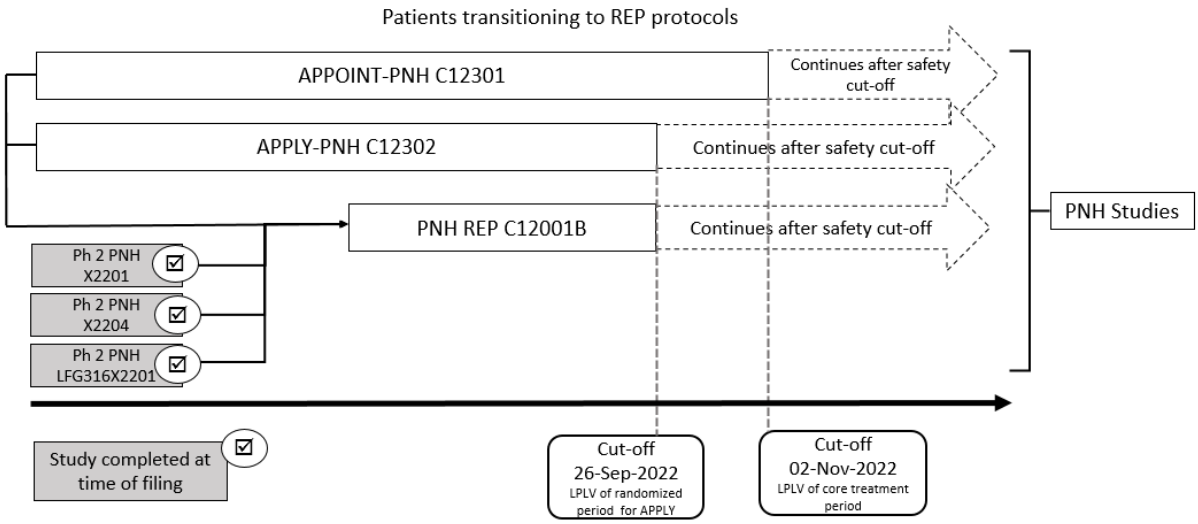
また，できる限り多くの投与経験に基づく安全性を検討するために，申請適応症とは異なる疾患，すなわち IgA 腎症（IgAN）及び C3 腎症（C3G）を対象とした臨床試験を併合したデータセット（腎症併合）も作成し，特に注目すべきリスクの評価に用いた。腎症併合に含めた試験は，臨床データパッケージには含めず，併合解析の結果を本書及び SCS Appendix 1 に示した。

Table 1-2 安全性データを併合した試験

データセット	併合した試験 a)	要約対象とした LNP023 の用法用量	安全性解析対象 [日本人]	治験薬曝露期間（中央値）	総曝露期間
PNH 併合	C12302 試験，C12301 試験，X2201 試験，X2204 試験，LFG316X2201 試験，C12001B 試験	200 mg b.i.d.	170 [15] 名	10.6 ヵ月	185.1 人年
腎症併合	X2203 試験，X2202 試験，B12001B 試験	200 mg b.i.d.	53 [2] 名	5.9 ヵ月	54.5 人年

a) PNH 併合：本承認申請時点で C12302 試験，C12301 試験，及び C12001B 試験は進行中である。進行中の試験のデータカットオフ日は Figure 1-1 に示す。腎症併合：B12001B 試験は進行中である（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

Figure 1-1 LNP023 200 mg b.i.d.の併合解析（PNH 併合）



REP：ロールオーバー継続投与プログラム
申請後に得られた最新のデータ（5.10 項）では，C12302 試験及び C12301 試験は試験終了時データ，進行中の C12001B 試験は最新データ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に更新した。

1.1.2 評価方法

1.1.2.1 評価項目

本書では，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図を評価した。各項目の詳細は，C12302 試験及び C12301 試験の試験総括報告書 9.5.3 項に示す。

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）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。

有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を使用した。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。

注目すべき有害事象

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た（Table 1-3）。

Table 1-3 注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象	定義
莢膜形成細菌による感染症	HLTs：バチルス感染，ヘモフィルス感染，クレブシエラ感染，ナイセリア感染，シュードモナス感染，サルモネラ感染，ブドウ球菌感染，レンサ球菌感染 PTs：肛門淋菌感染，バチルス検査陽性，喉頭蓋膿瘍，ヘモフィルス検査陽性，クレブシエラ検査陽性，ナイセリア検査陽性，中耳炎，細菌性肺炎，シュードモナス検査陽性，サルモネラ検査陽性，ブドウ球菌検査陽性，レンサ桿菌検査陽性，レンサ球菌検査陽性，細菌性扁桃炎
溶血又は血栓症	塞栓および血栓（SMQ，broad），溶血 NEC（HLT）， PTs：狭心症，血中クレアチニン増加，血中乳酸脱水素酵素増加，ヘモグロビン減少，溶血性貧血
血小板数減少	PTs：血小板数減少，血小板減少症
甲状腺の変化	甲状腺機能低下症（SMQ，broad）
精巣への影響[a)]	精細管変性（CMQ）

Source：SCS Appendix 1-Listing 1.4-6
a) 男性被験者のみ評価
HLT：high level term，PT：preferred term，SMQ：standardised MedDRA queries，CMQ：customised MedDRA queries
MedDRA version 25.1
各定義に含まれる PT は，SCS Appendix 1-Listing 1.4-6 に示す。

申請後に得られた最新のデータ（5.10 項）では，解析時点で最新の定義に基づき評価した。本承認申請時からの変更点は 5.10.6 項に示す。

1.1.2.2 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：Table 1-2 に示す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。本書では，特に記載のない限り SAF の結果を示す。

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。

1.1.2.3 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，Figure 1-1 に示すデータカットオフ日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，重症度（軽度，中等度，高度）別，及び投与期間別に要約した。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。同一の被験者が同一の有害事象を異なる重症度で発現した場合，最悪重症度で 1 名と集計した。また，データセット間の曝露の違いを考慮し，曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数（OccR）を算出した。さらに，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。

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図パラメータは，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常の基準（あらかじめ解析計画書に定義）に該当した被験者数とその割合を集計した。

1.1.2.4 部分集団

C12302 試験及び PNH 併合データを対象に，以下の要因別に，有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の部分集団解析を実施した。

- 年齢：18 歳未満，18 歳以上 45 歳以下，45 歳超 65 歳未満，65 歳以上
- 性別：男性，女性
- 人種：白人，黒人又はアフリカ系米国人，アジア人，その他
- 免疫抑制療法（ATC コードの L04 免疫抑制薬，H02 全身用副腎皮質ステロイド，L01 抗悪性腫瘍薬，用量を問わない）の併用：あり，なし（感染症を評価）
- 日本人集団

1.1.2.5 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-4 に示す。

Table 1-4 本書に提示した安全性データの一覧

	国際共同第 III 相試験			
	C12302 試験（抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者）	C12301 試験（補体阻害薬未治療の PNH 患者）	PNH 併合データ	腎症併合データ
曝露情報	○	○	○	—
人口統計学的データ	○	○	○	—
有害事象				
有害事象	○	○	○	—
治験薬との関連ありと判断された有害事象	○	○	○	—
重症度別	○	○	○	—
投与期間別	—	—	○	—
死亡	○	○	○	—
重篤な有害事象	○	○	○	—

	国際共同第 III 相試験			
	C12302 試験（抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者）	C12301 試験（補体阻害薬未治療の PNH 患者）	PNH 併合データ	腎症併合データ
重要な有害事象				
投与中止に至った有害事象	○	○	○	—
休薬に至った有害事象	○	○	○	—
器官別又は症候群別有害事象	○	○	○	○ a)
臨床検査値	○	○	○	—
バイタルサイン	○	○	○	—
心電図	○	○	○	—
部分集団解析 b)	○	—	○	—
日本人集団 b)	○	—	○	—

—：本書に提示なし
a) 溶血又は血栓症は，PNH 患者で懸念される事象のため，腎症併合データでは検討しなかった。
b) データは 5 章に提示

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

C12302 試験・主要評価期

C12302 試験では，97 名（LNP023 群 62 名，抗 C5 抗体薬群 35 名）がランダム化され，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治験薬の投与を中止したが，97 名全員が 24 週間の主要評価期の評価を完了した（Table 1-5，C12302 試験-Table 14.1-1.1）。

治験薬を投与された 97 名全員が SAF に含まれた（C12302 試験-Table 14.1-2.1）。

C12301 試験・主要評価期

C12301 試験には 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（C12301 試験-Table 14.1-1.1）。

治験薬を投与された 40 名全員が SAF に含まれた（C12301 試験-Table 14.1-2.1）。

PNH 併合データ

併合対象とした試験に組み入れられ，LNP023 を 200 mg b.i.d.で 1 回以上投与された被験者は 170名であった。170名の内訳は，C12302試験の 95名，C12301試験の 40名，X2201試験の 16名，X2204 試験の 10 名，LFG316X2201 試験の 9 名であった。このうち X2201 試験の 1 名及び X2204 試験の 5名は，親試験では申請用量より低用量が投与され，C12001B試験で 200 mg b.i.d.が投与された被験者であった。データカットオフ日までに 6 名（3.5%）が治験薬の投与を中止した。中止理由は，死亡（3 名，詳細は 2.1.2 項），妊娠（2 名，詳細は 5.5 項），医師の判断（1 名）であ

った。PNH 併合データに含まれるほとんどの被験者は C12001B 試験を継続中であった（Table 1-5，SCS Appendix 1-Table 1.2-1，Table 1.2-4）。

Table 1-5 被験者の内訳（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF）

内訳 主な中止理由	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 (%)	PNH 併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%)
完了 a)	61 (98.4)	35 (100)	1 b) (0.6)
治験薬の投与を中止	1 (1.6)	0	6 (3.5)
有害事象	0	0	0
死亡	0	0	3 (1.8)
医師の判断	0	0	1 (0.6)
妊娠	1 (1.6)	0	2 (1.2)
被験者又は法的保護者の判断	0	0	0

Source: SCS Appendix 1-Table 1.2-1

a) PNH 併合では，データカットオフ日の時点の最新データに基づく。すなわち，親試験を完了し，C12001B 試験に移行しないことを決定した場合，又はデータカットオフ日の時点で C12001B 試験のデータがない場合，完了として集計。
b) 本被験者は X2204 試験を完了したが，データカットオフ日の時点で C12001B 試験に移行していなかった。

1.2.2 総合的な曝露の程度

C12302 試験・主要評価期

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（Table 1-6）。

C12301 試験・主要評価期

LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は，169.0（165～175）日，すなわち 5.6（5.4～5.7）ヵ月であった（Table 1-7）。

PNH 併合データ

LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は 10.6（0.9～51.9）ヵ月であった（Table 1-6）。

Table 1-6 治験薬の曝露状況（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 = 62	抗 C5 抗体薬 N = 35	LNP023 200 mg b.i.d. N = 170
曝露期間（月）			
Mean (SD)	5.5 (0.12)	5.6 (0.15)	13.1 (9.71)
Median	5.6	5.6	10.6
Min-Max	4.6-5.6	5.5-6.2	0.9-51.9
曝露期間 - n (%)			
>= 7 day	62 (100)	35 (100)	170 (100)
>= 1 month	62 (100)	35 (100)	169 (99.4)
>= 3 months	62 (100)	35 (100)	166 (97.6)
>= 6 months	0	2 (5.7)	150 (88.2)
>= 9 months	0	0	118 (69.4)
>= 12 months	0	0	57 (33.5)
>= 18 months	0	0	21 (12.4)
>= 24 months	0	0	18 (10.6)
>= 30 months	0	0	14 (8.2)
>= 36 months	0	0	8 (4.7)
>= 4 years	0	0	4 (2.4)
総曝露期間（人年）	28.6	16.3	185.1

Source: SCS Appendix 1-Table 1.2-2
曝露期間（日）：最終投与日 − 初回投与日 + 1 − 休薬日数で算出
曝露期間（月）：曝露期間（日）/365.25 × 12 で算出
曝露期間（年）：曝露期間（日）/365.25 で算出
総曝露期間（人年）：全被験者の曝露期間（年）の合計

Table 1-7 治験薬の曝露状況（C12301 試験・主要評価期，SAF）

	C12301 試験・主要評価期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 40
曝露期間（日）	
Mean (SD)	169.1 (1.47)
Median (Min - Max)	169.0 (165 - 175)
曝露期間 - n (%)	
20 <- 24 weeks	11 (27.5)
24 <- 28 weeks	29 (72.5)

Source: C12301 試験-Table 14.3-1.1a
曝露期間（日）：最終投与日 − 初回投与日 + 1 − 休薬日数で算出

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性

C12302 試験・主要評価期

人口統計学的特性及び疾患特性は群間で概ね均衡していた。

年齢の平均値（範囲）は LNP023 群 51.7（22～84）歳，抗 C5 抗体薬群 49.8（20～82）歳であった。両群とも，女性が約 7 割を占め，人種は白人が 7 割超，アジア人が約 2 割であった（Table 1-8）。

ベースラインの Hb 値（平均値）は LNP023 群 9.10 g/dL，抗 C5 抗体薬群 8.65 g/dL（以下同順）で，過半数の被験者（56.5%，60.0%）がランダム化前の 6 ヵ月間に赤血球輸血を受けていた。前治療の抗 C5 抗体薬の平均投与期間（3.79 年，4.23 年）に不均衡はなかった。ベースラインの血清 LDH 値（中央値）は 267.5 U/L，263.0 U/L であった。主要血管イベント（MAVE）の既往歴を有する被験者の割合は 19.4%，28.6%であった（Table 1-9）。

C12301 試験・主要評価期

年齢の平均値（範囲）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，白人は 30.0%であった（C12301 試験-Table 14.1-3.1）。

ベースラインの Hb 値（平均値）は 8.155 g/dL で，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。PNH の平均罹病期間は 4.699 年で，ベースラインの血清 LDH 値（中央値）は 1581.5 U/L であった。MAVE の既往歴を有する被験者の割合は 12.5%であった（Table 1-10）。

PNH 併合データ

人口統計学的特性及び疾患特性は，LDH 値を除き，C12302 試験と概ね同様であった。

年齢の平均値（範囲）は 47.6（18～84）歳で，女性が約 6 割を占めた。人種は白人が 60.0%，アジア人が 36.5%であった（Table 1-8）。

ベースラインの Hb 値（平均値）は 8.95 g/dL で，約 6 割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。補体阻害薬による治療歴を有する被験者の割合は 65.3%で，補体阻害薬（抗C5抗体薬）の平均投与期間は 3.44年であった。補体阻害薬未治療の被験者の割合は 29.4%であった。ベースラインの血清 LDH 値（中央値）は 312.0 U/L で，C12302 試験と比べて高かった。これは，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，C12302 試験には補体阻害薬投与中の被験者のみが含まれるためと考えられる。MAVE の既往歴を有する被験者の割合は 15.3%であった（Table 1-9）。

Table 1-8 人口統計学的特性（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF）

特性 カテゴリー／統計量	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 (%)	PNH 併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%)
年齢（歳）- n (%)			
< 18	0	0	0
>= 18 - <= 45	26 (41.9)	18 (51.4)	89 (52.4)
> 45 - < 65	18 (29.0)	9 (25.7)	50 (29.4)
>= 65	18 (29.0)	8 (22.9)	31 (18.2)
年齢（歳）			
n	62	35	170
Mean (SD)	51.7 (16.94)	49.8 (16.69)	47.6 (16.44)
Median	53.0	45.0	45.0
Min - Max	22 - 84	20 - 82	18 - 84
性別 - n (%)			
男性	19 (30.6)	11 (31.4)	72 (42.4)
女性	43 (69.4)	24 (68.6)	98 (57.6)
人種 - n (%)			
白人	48 (77.4)	26 (74.3)	102 (60.0)
黒人又はアフリカ系米国人	2 (3.2)	2 (5.7)	5 (2.9)
アジア人	12 (19.4)	7 (20.0)	62 (36.5)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	0	0
太平洋諸島の住民	0	0	0
不明	0	0	1 (0.6)
その他	0	0	0
民族 - n (%)			
Hispanic or Latino	8 (12.9)	2 (5.7)	12 (7.1)
Not Hispanic or Latino [a)]	51 (82.3)	27 (77.1)	133 (78.2)
Japanese [a)]	0	0	6 (3.5)
報告なし	2 (3.2)	6 (17.1)	11 (6.5)
不明	1 (1.6)	0	5 (2.9)
その他	0	0	3 (1.8)

Source: SCS Appendix 1-Table 1.3-1
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）のデータに基づく。
a) 日本人は Not Hispanic or Latino でデータ収集されたが，LFG316X2201 試験のみ，Japanese として分けて収集された。

Table 1-9 疾患特性（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF）

特性 カテゴリー／統計量	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 (%)	PNH 併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%)
補体阻害薬による治療歴 - n (%)			
あり	62 (100)	35 (100)	111 (65.3)
なし	0	0	50 (29.4)
データなし [a)]	0	0	9 (5.3)
前治療の抗 C5 抗体薬の投与期間（年）			
n	62	35	111
Mean (SD)	3.79 (3.534)	4.23 (3.868)	3.44 (3.613)
Median	2.56	2.74	2.03
Min - Max	0.5 - 16.6	0.4 - 16.3	0.3 - 16.6
Hb 値（ベースライン）[b)]（g/dL）			
n	62	35	169
Mean (SD)	9.10 (0.958)	8.65 (0.985)	8.95 (1.473)
Median	9.30	8.90	9.10
Min - Max	5.8 - 11.1	6.5 - 10.6	5.1 - 14.5
LDH 値（ベースライン）[b)]（U/L）			
n	62	35	169
Mean (SD)	269.1 (70.14)	415.9 (837.32)	745.5 (810.81)
Median	267.5	263.0	312.0
Min - Max	150 - 539	133 - 5204	141 - 3820
MAVE の既往歴 - n (%)			
あり	12 (19.4)	10 (28.6)	26 (15.3)
なし	50 (80.6)	25 (71.4)	109 (64.1)
Missing [c)]	0	0	35 (20.6)
輸血歴（ランダム化前 6 ヵ月）- n (%)			
あり	35 (56.5)	21 (60.0)	103 (60.6)
なし	27 (43.5)	14 (40.0)	67 (39.4)

Source: C12302 試験 suppl-Table 14.1-3.2_u，SCS Appendix 1-Table 1.3-3
a) CLFG316X2201 試験の被験者は，データなしとみなした。
b) ベースライン：C12302 試験では初回投与日またはそれ以前の最新の測定値。PNH 併合では LNP023（用量を問わない）の初回投与日またはそれ以前の最新の測定値。その他のベースラインの疾患特性は，試験（C12001B 試験の場合は親試験）に組み入れられた時点のデータに基づく。
c) 第 II 相試験ではデータを収集せず。

Table 1-10 疾患特性（C12301 試験・主要評価期，FAS）

特性 カテゴリー／統計量	C12301 試験・主要評価期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 40
罹病期間（年）[a]	
n	40
Mean (SD)	4.699 (5.5379)
Median (Min - Max)	3.625 (0.01 - 23.20)
診断からの期間 - n (%)	
< 3 Years	18 (45.0)
≥ 3 Years	22 (55.0)
Hb 値（ベースライン）[a] - n (%)	
< 8 g/dL	15 (37.5)
≥ 8 g/dL	25 (62.5)
Hb 値（ベースライン）[a]（g/dL）	
n	40
Mean (SD)	8.155 (1.0871)
Median (Min - Max)	8.050 (5.80 - 10.00)
LDH 値（ベースライン）[a]（U/L）	
n	40
Mean (SD)	1698.8 (683.33)
Median (Min - Max)	1581.5 (522 - 3244)
MAVE の既往歴 - n (%)	
Yes	5 (12.5)
No	35 (87.5)
輸血歴（治験薬投与開始前 6 ヵ月）- n (%)	
Yes	28 (70.0)
No	12 (30.0)

Source: C12301 試験-Table 14.1-3.2
a) ベースライン：初回投与日またはそれ以前の最新の測定値。ただし，Hb 値のベースラインは，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。

1.3.2 既往歴又は合併症

C12302 試験・主要評価期

既往歴又は合併症に群間で明らかな違いはなかった。

SOC 別で最も多く報告された既往歴又は合併症は，腎および尿路障害（全体で 100%，以下同様）で，これは試験対象疾患の PNH が本 SOC に含まれるためであった。次いで，血液およびリンパ系障害（37.1%）が多く，主な PT 別の事象は再生不良性貧血（14.4%）及び貧血（6.2%）であった。感染症および寄生虫症（28.9%）も多く認められた（C12302 試験-Table 14.1-3.7）。

C12301 試験・主要評価期

SOC 別で最も多く報告された既往歴又は合併症は，腎および尿路障害（100%）であった。次いで，血液およびリンパ系障害（50.0%）が多く，主な PT 別の事象は再生不良性貧血（40.0%）及び貧血（7.5%）であった。感染症および寄生虫症（32.5%）も多く認められた（C12301 試験-Table 14.1-3.7）。

PNH 併合データ

報告された既往歴又は合併症は，C12302 試験及び C12301 試験と概ね同様であった。

SOC 別で最も多く報告された既往歴又は合併症は，腎および尿路障害（94.7%）であった。次いで，血液およびリンパ系障害（40.6%）が多く，主な PT 別の事象は再生不良性貧血（21.8%）及び貧血（6.5%）であった。感染症および寄生虫症（29.4%）も多く認められた（SCS Appendix 1-Table 1.3-6）。

1.3.3 COVID-19 流行の影響

いずれの試験も安全性評価に対する 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。また，COVID-19 感染による治験薬の投与中止や中断はなかった。

評価資料の試験で報告された COVID-19 流行に関連する逸脱の概要を以下に示す。

C12302 試験・主要評価期

COVID-19 流行に関連する逸脱は抗 C5 抗体薬群の 2 名に報告され，LNP023 群では報告されなかった。2名とも，主要評価期に重篤な COVID-19 を発現し，継続投与期開始予定日に LNP023 への切替え投与は受けず，エクリズマブの追加投与を受け，LNP023 の初回投与を約 2 週間遅れで受けた（C12302 試験-10.2 項）。

C12301 試験・主要評価期

COVID-19 流行に関連する逸脱は 11 名に報告された。11 名はいずれも中国の被験者で，ロックダウンの影響で実施医療機関に一時的に来院できなかった。影響を最小化するために，電話での安全性確認及び近医での臨床検査を実施した（C12301 試験-10.2 項）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

解析方法を 1.1.2.3 項に示す。有害事象の概要を Table 2-1 に，詳細を次項以降に示す。また，C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期のすべての有害事象及び治験薬との関連ありと判断された有害事象の各集計，並びに重篤な有害事象の一覧を 7 章に示す。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（1.2.2 項）ことに留意する必要がある。

Table 2-1 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)
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: SCS Appendix 1-Table 2.1-1a，Table 2.1-3a，C12301 試験-Table 12-1

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

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，2.1.2 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（1.1.2.3 項）の集計には含まれなかった。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

PT 別の「比較的よくみられる有害事象」は，いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象とした。

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 SOC 別

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。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（Table 2-2）。

C12301 試験・主要評価期

有害事象の発現率は 92.5%であった。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（Table 2-3）。

PNH 併合データ

有害事象の発現率は 84.7%であった。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（Table 2-2）。

Table 2-2 SOC 別の有害事象（いずれかの LNP023 群で発現率 2%以上）（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
Primary SOC	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	抗 C5 抗体薬 N = 35 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%)
合計	51 (82.3)	28 (80.0)	144 (84.7)
感染症および寄生虫症	24 (38.7)	17 (48.6)	86 (50.6)
胃腸障害	20 (32.3)	7 (20.0)	57 (33.5)
神経系障害	16 (25.8)	1 (2.9)	42 (24.7)
臨床検査	13 (21.0)	5 (14.3)	36 (21.2)
筋骨格系および結合組織障害	11 (17.7)	5 (14.3)	33 (19.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (14.5)	4 (11.4)	37 (21.8)
血液およびリンパ系障害	8 (12.9)	8 (22.9)	25 (14.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (11.3)	2 (5.7)	26 (15.3)
腎および尿路障害	7 (11.3)	1 (2.9)	22 (12.9)
傷害，中毒および処置合併症	6 (9.7)	2 (5.7)	21 (12.4)
精神障害	5 (8.1)	0	13 (7.6)
血管障害	5 (8.1)	1 (2.9)	13 (7.6)
代謝および栄養障害	4 (6.5)	2 (5.7)	22 (12.9)
心臓障害	4 (6.5)	1 (2.9)	9 (5.3)
眼障害	4 (6.5)	0	9 (5.3)
生殖系および乳房障害	4 (6.5)	0	9 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.8)	1 (2.9)	24 (14.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (4.8)	0	11 (6.5)
肝胆道系障害	3 (4.8)	2 (5.7)	6 (3.5)
耳および迷路障害	2 (3.2)	0	5 (2.9)

Source: SCS Appendix 1-Table 2.1-3a

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 試験の LNP023 群で発現率が高い順，次いで PNH 併合データで発現率が高い順に提示。

Table 2-3 SOC 別の有害事象（C12301 試験・主要評価期，SAF）

Primary SOC	C12301 試験・主要評価期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%)
合計	37 (92.5)
感染症および寄生虫症	16 (40.0)
神経系障害	13 (32.5)
臨床検査	12 (30.0)
胃腸障害	11 (27.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (17.5)
代謝および栄養障害	7 (17.5)
皮膚および皮下組織障害	7 (17.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (15.0)
腎および尿路障害	5 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (10.0)
眼障害	3 (7.5)
傷害，中毒および処置合併症	3 (7.5)
心臓障害	2 (5.0)
精神障害	2 (5.0)
血液およびリンパ系障害	1 (2.5)
肝胆道系障害	1 (2.5)
生殖系および乳房障害	1 (2.5)

Source: C12301 試験-Table 14.3.1-1.1a

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。
発現率が高い順に提示。

2.1.1.1.2 PT 別

C12302 試験・主要評価期

LNP023 群で発現率が最も高かった事象は頭痛（LNP023 群 16.1%，抗 C5 抗体薬群 2.9%，以下同順）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。なお，腎症併合データの頭痛の発現率（9.4%）は C12302 試験の抗 C5 抗体薬群と大きな違いはなく，プラセボ対照試験（X2203 試験）での頭痛の発現率は LNP023 群（7.7%）よりもプラセボ群（24.0%）で高かった（Table 2-4，SCS Appendix 1-Table 2.1-2b）。

また，C12302 試験・主要評価期に，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（Table 2-4）。

C12301 試験・主要評価期

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（Table 2-5）。頭痛の発現率は，C12302 試験の LNP023 群（16.1%）と比べて高かった。頭痛の投与期間別の検討結果を 2.1.1.4 項に示す。

PNH 併合データ

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（Table 2-4）。

Table 2-4　PT 別の有害事象（いずれかの群で発現率 5%以上）（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
PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	抗 C5 抗体薬 N = 35 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%)
合計	51 (82.3)	28 (80.0)	144 (84.7)
頭痛	10 (16.1)	1 (2.9)	29 (17.1)
下痢	9 (14.5)	2 (5.7)	19 (11.2)
上咽頭炎	7 (11.3)	2 (5.7)	15 (8.8)
悪心	6 (9.7)	1 (2.9)	12 (7.1)
COVID-19	5 (8.1)	9 (25.7)	40 (23.5)
関節痛	5 (8.1)	1 (2.9)	10 (5.9)
尿路感染	5 (8.1)	1 (2.9)	7 (4.1)
腹痛	4 (6.5)	1 (2.9)	10 (5.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (6.5)	3 (8.6)	6 (3.5)
浮動性めまい	4 (6.5)	0	6 (3.5)
血小板減少症	3 (4.8)	0	9 (5.3)
背部痛	3 (4.8)	2 (5.7)	6 (3.5)
発熱	2 (3.2)	3 (8.6)	11 (6.5)
嘔吐	2 (3.2)	1 (2.9)	10 (5.9)
ブレイクスルー溶血	2 (3.2)	6 (17.1)	8 (4.7)
上気道感染	2 (3.2)	3 (8.6)	8 (4.7)
副鼻腔炎	2 (3.2)	3 (8.6)	3 (1.8)
血管外溶血	0	2 (5.7)	1 (0.6)

Source: SCS Appendix 1-Table 2.1-2a

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 試験の LNP023 群で発現率が高い順，次いで PNH 併合データで発現率が高い順に提示。

Table 2-5 PT 別の有害事象（発現率 5%以上）（C12301 試験・主要評価期，SAF）

PT	C12301 試験・主要評価期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%)
合計	37 (92.5)
頭痛	11 (27.5)
COVID-19	6 (15.0)
上気道感染	5 (12.5)
下痢	3 (7.5)
鉄欠乏	3 (7.5)
高脂血症	2 (5.0)
白内障	2 (5.0)
腹痛	2 (5.0)
便秘	2 (5.0)
悪心	2 (5.0)
嘔吐	2 (5.0)
発熱	2 (5.0)
結膜炎	2 (5.0)
血中ブドウ糖増加	2 (5.0)
関節周囲炎	2 (5.0)
腎機能障害	2 (5.0)
鼻出血	2 (5.0)
鼻閉	2 (5.0)
アレルギー性皮膚炎	2 (5.0)

Source: C12301 試験-Table 14.3.1-1.1a

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。
発現率が高い順に提示。

2.1.1.2 治験薬との関連ありと判断された有害事象

C12302 試験・主要評価期

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%（16/62 名），抗 C5 抗体薬群で 8.6%（3/35 名）（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（SCS Appendix 1-Table 2.1-5a）。

C12301 試験・主要評価期

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%（14/40 名）であった。発現率が最も高かった事象は頭痛（10.0%）で，次いで，嘔吐（5.0%）であった（C12301 試験-Table 14.3.1-1.19a）。

PNH 併合データ

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%（47/170 名）であった。発現率が最も高かった事象は頭痛（6.5%）で，次いで，関節痛，悪心，及び血小板数減少（各 2.4%）であった（SCS Appendix 1-Table 2.1-5a）。

2.1.1.3 重症度別の有害事象

C12302 試験，C12301 試験，及び PNH 併合データで発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現状況をデータセット別に以下に示す。

C12302 試験・主要評価期

高度の有害事象の発現率は，LNP023 群で 4.8%（3/62 名），抗 C5 抗体薬群で 8.6%（3/35 名）であった。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），貧血，腎盂腎炎が各 1 名に発現した（C12302 試験-Table 14.3.1-1.20a，Listing 16.2.7-1.1）。

C12301 試験・主要評価期

高度の有害事象の発現率は 2.5%（1/40 名）であった。発現した事象は胸痛及び細菌性肺炎であった（C12301 試験-Table 14.3.1-1.20a）。

PNH 併合データ

高度の有害事象の発現率は 11.2%（19/170 名）であった。2 名以上に発現した事象は貧血（2 名）であった（SCS Appendix 1-Table 2.1-6a）。

2.1.1.4 投与期間別の有害事象

PNH 併合データ

投与期間別の有害事象の発現状況を 3 ヵ月区分で検討した。なお，投与開始後 24 ヵ月超の区分には，3 ヵ月を超える，すなわち投与開始後 27 ヵ月超のデータを含む。また，投与期間の延長に伴い，各区分の被験者数が減少することに留意する必要がある。

有害事象，治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，投与開始後 3 ヵ月以内が最も高く，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（Table 2-6）。

重篤な有害事象のほとんどが投与開始後 12 ヵ月以内に発現し，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。投与中止に至った有害事象は，投与開始後 9 ヵ月超 12 ヵ月以内に 1 名に発現した。

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。COVID-19 は，全期間を通して発現する傾向がみられた。頭痛は，ほとんどが投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。

なお，溶血により放出される遊離ヘモグロビンは，一酸化窒素を強力に捕捉し，組織内の一酸化窒素濃度を低下させる。一酸化窒素は，強力な血管拡張物質である（Kelly et al. 2009）。よって，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（Brodsky 2014）との報告に合致している。

Table 2-6 投与期間別の有害事象（PNH 併合データ，併合 SAF）

	LNP023 200 mg b.i.d.									
カテゴリー PT	Total N = 170 n (%)	0-3 months N = 170 n (%)	> 3-6 months N = 166 n (%)	> 6-9 months N = 153 n (%)	> 9-12 months N = 118 n (%)	> 12-15 months N = 57 n (%)	> 15-18 months N = 37 n (%)	> 18-21 months N = 21 n (%)	> 21-24 months N = 18 n (%)	> 24 months N = 18 n (%)
有害事象	144 (84.7)	115 (67.6)	83 (50.0)	61 (39.9)	39 (33.1)	17 (29.8)	7 (18.9)	6 (28.6)	3 (16.7)	10 (55.6)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	47 (27.6)	34 (20.0)	16 (9.6)	8 (5.2)	5 (4.2)	3 (5.3)	1 (2.7)	1 (4.8)	0	2 (11.1)
重篤な有害事象	29 (17.1)	8 (4.7)	7 (4.2)	5 (3.3)	7 (5.9)	1 (1.8)	1 (2.7)	1 (4.8)	0	2 (11.1)
投与中止に至った有害事象	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
PT 別の有害事象（発現率 5%以上）										
COVID-19	40 (23.5)	12 (7.1)	7 (4.2)	9 (5.9)	6 (5.1)	4 (7.0)	0	1 (4.8)	0	2 (11.1)
頭痛	29 (17.1)	25 (14.7)	4 (2.4)	4 (2.6)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
下痢	19 (11.2)	9 (5.3)	7 (4.2)	3 (2.0)	2 (1.7)	0	1 (2.7)	0	0	2 (11.1)
上咽頭炎	15 (8.8)	7 (4.1)	5 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	1 (4.8)	0	0
悪心	12 (7.1)	6 (3.5)	4 (2.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
発熱	11 (6.5)	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.7)	0	3 (8.1)	1 (4.8)	0	2 (11.1)
関節痛	10 (5.9)	4 (2.4)	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (1.8)	1 (2.7)	0	0	1 (5.6)
嘔吐	10 (5.9)	4 (2.4)	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (5.6)
腹痛	10 (5.9)	2 (1.2)	6 (3.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血小板減少症	9 (5.3)	5 (2.9)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0	1 (2.7)	0	0	1 (5.6)

Source: J-SCS Appendix 1-Table 2.1-14aJ，Table 2.1-14bJ

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，各期間で 1 回ずつ集計
1 ヵ月は，日数／365.25 × 12 で算出

2.1.2 死亡

PNH 併合データで，3 名の死亡が報告された。いずれも X2201 試験の被験者で，このうち 1 名は投与中止から約 11 ヵ月後の死亡であった。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。C12302 試験，C12301 試験，X2204 試験，LFG316X2201 試験，及び C12001B 試験では死亡の報告はなかった（Table 2-7）。

Table 2-7 死亡の一覧（PNH 併合データ，併合 SAF）

被験者の概要 （被験者番号） 死亡日	**死因（PT）** 交絡因子	経過
4[redacted]歳，白人女性 （X2201-[redacted]） Day 699（投与中止から約 11 ヵ月後）	**敗血症性ショック** **リンパ増殖性障害**	本被験者は，試験前及び試験中にエクリズマブの投与を受けており，その用量は Day −212～168 に 1500 mg，Day 196～696（最終投与）に 1200 mg であった。ベースラインのリンパ球数は 0.22 × 10^9/L であった（合併症：リンパ球減少症）。LNP023 200 mg b.i.d.の開始から約 11 ヵ月後に，広範囲のリンパ節症及び複数のリンパ節外結節を発症した。その後，B 細胞性リンパ増殖性疾患と診断され（PT：リンパ増殖性障害，Day 336～），LNP023 は中止された（Day 356）。救援化学療法後の Day 698 に，発熱性好中球減少症，胆管炎，敗血症性ショックを生じ，Day 699 に死亡した。 リンパ増殖性疾患は治験薬との関連あり，敗血症性ショックは治験薬との関連なしと判断された。
7[redacted]歳，白人男性 （X2201-[redacted]） Day 867	**全身健康状態悪化** 穿通性大動脈潰瘍 大腸菌性菌血症	試験中に基底細胞癌（Day 628～637，回復），穿通性大動脈潰瘍（Day 765～784，後遺症を伴うが回復）を発現し，手術を受けた。その後，大腸菌性菌血症（1 件目 Day 792～806，回復。2 件目 Day 826～未回復）及び全身健康状態悪化（Day 812～未回復）を発現し，Day 841 に緩和ケア科に紹介され，Day 867 に全身健康状態悪化により死亡した（治験薬最終投与日 Day 779）。 全身健康状態悪化，穿通性大動脈潰瘍，及び大腸菌性菌血症は，いずれも重篤で，治験薬との関連なしと判断された。
5[redacted]歳，白人男性 （X2201-[redacted]） Day 504	**口腔内扁平上皮癌** 舌扁平上皮癌	本被験者は，試験前及び試験中にエクリズマブ 900 mg の投与を Day 325 まで受けていた。Day 44 に既存の舌病変に潰瘍が生じ，Day 100 に舌扁平上皮癌（高度）と組織学的に確認された。片側舌切除及び頚部外側リンパ節郭清を受け，Day 116 に後遺症を伴うが回復と判断された。Day 350 に口腔内扁平上皮癌を発現し，Day 353 に局所腫瘍手術を受けた。Day 402 に高度の嚥下痛のため再入院した。Day 427 の CT スキャンで，新たな口腔/頚部病変（47 × 40 mm）が認められた。Day 441 の組織学的評価で既知の扁平上皮癌（ヒトパピローマウイルス陽性と記載）の再発が確認され，治験薬の休薬が判断された（最終投与日 Day 452）。Day 504 に口腔内扁平上皮癌により死亡した。 口腔内扁平上皮癌及び舌扁平上皮癌は，いずれも重篤で，治験薬との関連なしと判断された。

Source: SCS Appendix 1-Listing 1.4-4，Listing 1.4-2，Listing 1.4-1，X2201 試験-14.3.3 項，Listing 14.3.2-1.1

2.1.3 その他の重篤な有害事象

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 名），抗 C5 抗体薬群で 14.3%（5 名）（以下同順）で，LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて発現率が低かった。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（2 名），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）であった（Table 2-8）。

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 2-8，Table 7-5）。

C12301 試験・主要評価期

重篤な有害事象の発現率は 10.0%（4 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（C12301 試験-Table 14.3.1-1.2a）。

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 2-1，Table 7-6）。

PNH 併合データ

重篤な有害事象の発現率は 17.1%（29 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（Table 2-8）。

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。リンパ増殖性障害及び口腔内扁平上皮癌を発現した各被験者の概要を 2.1.2 項に，血小板数減少を発現した被験者の概要を 2.1.5.3 項に示す（Table 2-8，SCS Appendix 1-Table 2.1-10a，Listing 1.4-2）。

Table 2-8 重篤な有害事象（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF）

Primary SOC PT	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 (%)	PNH 併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%)
合計	6 (9.7)	5 (14.3)	29 (17.1)
感染症および寄生虫症	2 (3.2)	3 (8.6)	11 (6.5)
COVID-19	1 (1.6)	2 (5.7)	4 (2.4)
尿路感染	1 (1.6)	0	2 (1.2)
腎盂腎炎	1 (1.6)	0	1 (0.6)
細菌性肺炎	0	0	2 (1.2)
蜂巣炎	0	0	1 (0.6)
肺炎	0	0	1 (0.6)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.6)
全身性感染	0	0	1 (0.6)
細菌性関節炎	0	1 (2.9)	0
椎間板炎	0	1 (2.9)	0
敗血症	0	1 (2.9)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.2)	0	7 (4.1)
基底細胞癌	1 (1.6)	0	2 (1.2)
骨髄異形成症候群	1 (1.6)	0	1 (0.6)
膀胱移行上皮癌	0	0	1 (0.6)
遠隔転移を伴う結腸癌	0	0	1 (0.6)
リンパ増殖性障害	0	0	1 (0.6)
口腔内扁平上皮癌	0	0	1 (0.6)
舌扁平上皮癌	0	0	1 (0.6)
神経系障害	1 (1.6)	0	3 (1.8)
一過性脳虚血発作	1 (1.6)	0	1 (0.6)
頭蓋内出血	0	0	1 (0.6)
失神	0	0	1 (0.6)
臨床検査	1 (1.6)	1 (2.9)	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0	1 (0.6)
血小板数減少	0	0	1 (0.6)
A 型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (2.9)	0
心臓障害	1 (1.6)	0	1 (0.6)
洞結節機能不全	1 (1.6)	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	0	2 (5.7)	2 (1.2)
ブレイクスルー溶血	0	1 (2.9)	1 (0.6)
血小板減少症	0	0	1 (0.6)
血管外溶血	0	1 (2.9)	0

Primary SOC PT	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 (%)	PNH 併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%)
腎および尿路障害	0	1 (2.9)	2 (1.2)
腎機能障害	0	0	1 (0.6)
膀胱ポリープ	0	0	1 (0.6)
急性腎障害	0	1 (2.9)	0
ビリルビン尿	0	1 (2.9)	0
眼障害	0	0	1 (0.6)
白内障	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	0	0	1 (0.6)
膵石症	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.6)
2 型糖尿病	0	0	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.6)
卵巣嚢胞	0	0	1 (0.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.6)
呼吸不全	0	0	1 (0.6)
血管障害	0	0	1 (0.6)
穿通性大動脈潰瘍	0	0	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	1 (2.9)	0
黄疸	0	1 (2.9)	0

Source: SCS Appendix 1-Table 2.1-10a
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。
事象は C12302 試験の LNP023 群で発現率が高い順，次いで PNH 併合データで発現率が高い順に提示。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

C12302 試験・主要評価期

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 2-1）。

C12301 試験・主要評価期

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 2-1）。

PNH 併合データ

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。本被験者の概要を 2.1.2 項に示す（SCS Appendix 1-Table 2.1-11a）。

2.1.4.2 休薬に至った有害事象

C12302 試験・主要評価期

休薬に至った有害事象は報告されなかった（Table 2-1）。

C12301 試験・主要評価期

休薬に至った有害事象は報告されなかった（Table 2-1）。

PNH 併合データ

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・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。両被験者の概要を 2.1.5.3 項及び 2.1.2 項にそれぞれ示す（SCS Appendix 1-Table 2.1.12a，Listing 1.4-1）。

2.1.5 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（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。

評価には C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期，並びに PNH 併合データを主に用いた。また，申請適応症とは異なる疾患ではあるものの，できる限り多くの投与経験に基づく安全性を検討するために，腎症併合データを参考データとして併記した。

注目すべき有害事象の概要を Table 2-9 に，詳細を次項以降に示す。

Table 2-9 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，腎症併合データ，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	腎症併合
注目すべき有害事象	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 (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 53 n (%)
莢膜形成細菌による感染症	1 (1.6)	0	1 (2.5)	7 (4.1)	2 (3.8)
溶血又は血栓症	10 (16.1)	10 (28.6)	1 (2.5)	19 (11.2)	NA
血小板数減少	4 (6.5)	0	0	13 (7.6)	0
甲状腺の変化	1 (1.6)	0	1 (2.5)	2 (1.2)	0
精巣への影響 a)	0	0	1 (2.5)	1 (0.6)	0

Source: SCS Appendix 1-Table 2.1-13a，Table 2.1-13b，C12301 試験-Table 14.3.1-2.1a

溶血又は血栓症は，PNH 患者で懸念される事象のため，腎症併合データでは検討しなかった。
NA：該当なし（PNH 以外の適応症のため）
a) 男性被験者のみ評価

2.1.5.1 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（CTD2.7.3-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。

「莢膜形成細菌による感染症」の定義（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，治験薬の投与前又は投与中のワクチン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 2-10，SCS Appendix 1-Listing 1.4-5，Listing 1.4-1）。

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（C12301 試験-Table 14.3.1-2.1a，SCS Appendix 1-Listing 1.4-5，Listing 1.4-1）。

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（Table 2-10）。

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（SCS Appendix 1-Table 2.6-1，Listing 1.4-5，Listing 1.4-1）。

髄膜炎菌による感染症の報告はなかった。

腎症併合データ

「莢膜形成細菌による感染症」は 2 名に発現した。発現した事象は肺炎球菌性肺炎及び中耳炎（各 1 名）であった（Table 2-10）。

重篤な事象は肺炎球菌性肺炎で，本事象は治験薬との関連ありと判断され，治験薬の休薬に至った。本事象は発現から 2 週間以内に回復した。なお，本被験者は腎移植による拒絶反応の予防のために複数の免疫抑制剤を併用していた（SCS Appendix 1-Listing 1.4-5，Listing 1.4-1）。

髄膜炎菌による感染症の報告はなかった。

Table 2-10 莢膜形成細菌による感染症（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，腎症併合データ，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	腎症併合
注目すべき有害事象 PT	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 (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 53 n (%)
莢膜形成細菌による感染症	1 (1.6)	0	1 (2.5)	7 (4.1)	2 (3.8)
ヘモフィルス性気管支炎	1 (1.6)	0	0	1 (0.6)	0
細菌性肺炎	0	0	1 (2.5)	2 (1.2)	0
丹毒	0	0	0	1 (0.6)	0
せつ	0	0	0	1 (0.6)	0
中耳炎	0	0	0	1 (0.6)	1 (1.9)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	1 (0.6)	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	1 (1.9)

Source: SCS Appendix 1-Table 2.6-1，Table 2.1-13b，C12301 試験-Table 14.3.1-2.1a

PT は C12302 試験の LNP023 群で発現率が高い順，次いで PNH 併合データで発現率が高い順に提示。

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，被験者番号[redacted]）及び抗 C5 抗体薬群で報告された細菌性関節炎（1 名，被験者番号[redacted]）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。両事象は治験責任医師又は治験分担医師（以下，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（C12302 試験-Listing 14.3.2-1.2）。

ワクチンの接種状況

C12302 試験・主要評価期

治験薬の投与前又は投与中に，SAF の 97 名全員が髄膜炎菌・血清型 A，C，Y，W-135 のワクチンを，3 名を除く全員が多価肺炎球菌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，いずれも約 9 割であった（C12302 試験-Table 14.3-1.11a）。

C12301 試験・主要評価期

治験薬の投与前又は投与中に，SAF の 40 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 5 割及び約 3 割であった（C12301 試験-Table 14.3-1.11a）。

PNH 併合データ

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（Table 2-11）。

腎症併合データ

LNP023 200 mg b.i.d.の投与前又は投与中に，腎症併合データに含まれた 53 名全員が髄膜炎菌・血清型 W-135 のワクチンを接種した。髄膜炎菌・血清型 A，C，Y，及び多価肺炎球菌のワクチンは，それぞれ 1 名を除く全員が接種した。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（Table 2-11）。

Table 2-11　莢膜形成細菌に対するワクチンの接種状況（PNH 併合データ，腎症併合データ，併合 SAF）

	PNH 併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n (%)	腎症併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 53 n (%)
LNP023 200 mg b.i.d.の投与前又は投与中のワクチン接種		
いずれかの接種を受けた被験者	170 (100)	53 (100)
インフルエンザ菌 b 型	135 (79.4)	45 (84.9)
髄膜炎菌・血清型 A	170 (100)	52 (98.1)
髄膜炎菌・血清型 B	117 (68.8)	39 (73.6)
髄膜炎菌・血清型 C	170 (100)	52 (98.1)
髄膜炎菌・血清型 Y	169 (99.4)	52 (98.1)
髄膜炎菌・血清型 W-135	170 (100)	53 (100)
髄膜炎菌・血清型不明	19 (11.2)	8 (15.1)
多価肺炎球菌	170 (100)	52 (98.1)

Source: SCS Appendix 1-Table 1.3-8
ワクチン接種（ブースター接種を含む）は，症例報告書の Vaccination History，Vaccination during the study，又は Concomitant medication に記録された。

2.1.5.2 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，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（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。

2.1.5.2.1 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は報告されなかった（1.2.1 項，C12302 試験-12.1.4.3 項）。

- 本被験者（被験者番号[redacted]）は，LNP023 を約 4 ヵ月間服用した後，妊娠が判明し，治験薬の投与中止が決定された。LNP023 の漸減投与（30 mg 1 日 1 回を 1 週間，その後 10 mg 1 日 1 回を 1 週間）の開始時（Day 127）に抗 C5 抗体薬の再投与を開始した。漸減投与終了時（Day 141）に，Hb 値が漸減投与開始時の 11.3 g/dL から 7.5 g/dL へ減少し，赤血球輸血を受けた。LDH 値は基準範囲内であった。本被験者は正常児を満期出産した（C12302 試験-12.1.8 項，14.3.3 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（1.2.1 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は報告されなかった（1.2.1 項，SCS Appendix 1-Listing 1.4-5）。

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。これら 3 名の概要を以下に示す。

- 1 名（被験者番号[redacted]）は，上述の C12302 試験・主要評価期の項に示した。
- 1 名（被験者番号[redacted]）は，C12302 試験の継続投与期に 2 回妊娠した。本被験者は，LNP023 の投与開始約 6 ヵ月後に妊娠検査陽性となり，妊娠中絶を自発的に決定し，Day 210 に人工妊娠中絶を受けた。LNP023 の投与は継続された。Day 287 に最終月経があった後，再

び妊娠検査陽性となった（日付不明）。Day 327 に医師の判断により LNP023 の用法を 1 日 1 回に変更した。Day 328 に LNP023 の漸減投与（30 mg 1 日 1 回を 1 週間，その後 10 mg 1 日 1 回を 1 週間）を開始し，抗 C5 抗体薬の再投与を開始した。Day 333 に人工妊娠中絶を受けた。Day 342 に漸減投与を終了した。Hb 値は，漸減投与前（Day 308）の 13.2 g/dL から，Day 335 に 10.1 g/dL，Day 343 に 7.5 g/dL と減少したものの，赤血球輸血は受けなかった。LDH 値は，漸減投与前（Day 308）の 174 U/L から，Day 335 に 350 U/L，Day 343 に 316 U/L，Day 350（測定 2 回）に 440 U/L 及び 392 U/L と増加した（C12302 試験-12.2.7 項，14.3.3 項）。

- 1 名（被験者番号 [redacted]）は，C12302 試験の継続投与期に LNP023 に切り替え（Day 1），C12001B 試験に移行した後，医師の判断により LNP023 の投与を中止した。Day 266 に抗 C5 抗体薬の再投与を開始し，Day 281 から Day 295 に LNP023 を漸減投与した。Hb 値は漸減投与開始前（Day 280）の 10.5 g/dL から Day 295 に 7.7 g/dL へ減少したものの，赤血球輸血は受けなかった。LDH 値は Day 280 の 559 U/L から Day 295 に 608 U/L へ増加した（SCS Appendix 1-add-Listing 1.2-1，Listing 1.2-2）。

2.1.5.2.2 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，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（Table 2-12）。

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（Table 2-12）。

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（Table 2-12）。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。ブレイクスルー溶血については，溶血の項で検討する。

Table 2-12 溶血又は血栓症（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
注目すべき有害事象 PT	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 (%)
溶血又は血栓症	10 (16.1)	10 (28.6)	1 (2.5)	19 (11.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (6.5)	3 (8.6)	0	6 (3.5)
ブレイクスルー溶血	2 (3.2)	6 (17.1)	0	8 (4.7)
血中クレアチニン増加	1 (1.6)	0	1 (2.5)	2 (1.2)
ヘモグロビン尿	1 (1.6)	0	0	2 (1.2)
黄疸眼	1 (1.6)	0	0	2 (1.2)
不全片麻痺	1 (1.6)	0	0	1 (0.6)
一過性脳虚血発作	1 (1.6)	0	0	1 (0.6)
血管外溶血	0	2 (5.7)	0	1 (0.6)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.6)
溶血	0	0	0	1 (0.6)
黄疸	0	1 (2.9)	0	0

Source: SCS Appendix 1-Table 2.6-3，C12301 試験-Table 14.3.1-2.1a

PT は C12302 試験の LNP023 群で発現率が高い順，次いで PNH 併合データで発現率が高い順に提示。

血栓症

PNH 併合データで，塞栓および血栓（SMQ，broad）は 1 名（被験者番号[redacted]）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。

- 本被験者は 6[redacted] 歳女性で心房細動及び高血圧症の合併症を有し，有害事象として脂血異常症（Day 42～未回復），上述の一過性脳虚血発作及び不全片麻痺，並びに重篤な洞結節機能不全（Day 135～142）が報告された。一過性脳虚血発作については CT スキャン，血管造影検査，及び心エコー検査の結果，血栓の徴候は認められず，頸動脈の神経超音波検査で狭窄又は血流障害は認められなかった。LNP023 の投与は継続され，洞結節機能不全は心臓ペースメーカーの挿入やアミオダロンによる治療が行われ，回復した（Table 2-12，SCS Appendix 1-Listing 1.4-5，Listing 1.4-1，C12302 試験-14.3.3 項）。

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（CTD2.7.3-3.2.1.6 項）。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。

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%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（被験者番号 C12301-[redacted]，C12302-[redacted]）及び疼痛発作に対する治療 1 名（X2204-[redacted]/C12001B-[redacted]）のほか，ほとんどの事象は治療を要さなかった（Table 2-13，Table 1-6，2.1.4 項，SCS Appendix 1-Listing 1.4-5，Listing 1.4-1，C12301 試験-Table 12-8，C12302 試験-Table 12-8，SCS Appendix 3-3 項）。

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（被験者番号[redacted]）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（被験者番号[redacted]）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（Table 2-13，C12302 試験-12.1.4.3 項）。

PNH 併合データでは，重篤な「溶血」はブレイクスルー溶血が 1 名に認められた。本被験者（被験者番号[redacted]）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。LDH 値は，ブレイクスルー溶血を発現前（Day 197）の 356 U/L から Day 218 に 4444 U/L，Day 220 に 4823 U/L へ増加した後，Day 281 に 1376 U/L となった。Hb 値は，Day 197 の 13.0 g/dL から Day 218 に 9.8 g/dL，Day 219 に 4.0 g/dL へ減少した後，Day 281 に 10.3 g/dL に復した（Table 2-13，SCS Appendix 1-Listing 1.4-5，Listing 1.4-1，SCS Appendix 1-add-Listing 1.2-2，Listing 1.2-1，C12301 試験-14.3.3 項）。

Table 2-13 溶血の概要（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 (%)
溶血 a)	2 (3.2)	8 (22.9)	0	9 (5.3)
重篤な溶血 a)	0	2 (5.7)	0	1 (0.6)

Source: SCS Appendix 1-Table 3-1，Table 2.1-2a，Listing 1.4-2，C12301 試験-Table 14.3.1-2.1a

a) 溶血：PT のブレイクスルー溶血，溶血，及び血管外溶血。

2.1.5.3 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，腎症併合データの 260.4×10^9/L（62.71×10^9/L）に対し，PNH 併合データでは 152.4×10^9/L（66.33×10^9/L）と低く，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（SCS Appendix 1-Table 3.3-1，Table 2-15）。

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（Table 2-14，SCS Appendix 1-Table 2.6-6，Listing 1.4-5）。

C12301 試験・主要評価期

血小板数減少の有害事象は報告されなかった（SCS Appendix 1-Listing 1.4-5）。

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（Table 2-14，SCS Appendix 1-Listing 1.4-5）。

重篤な事象は 2 名に発現した（SCS Appendix 1-Listing 1.4-5，Listing 1.4-2，Listing 1.4-1，SCS Appendix 1-add-Listing 1.2-1，C12302 試験-14.3.3 項，SCS Appendix 3-2 項）。

- 1 名（被験者番号 C12302-[redacted]）は C12302 試験で抗 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（Day 1）。血小板数がベースライン（Day −1）の 71×10^9/L から Day 7 に 45×10^9/L，Day 28 に 33×10^9/L（点状出血を伴う），Day 55 に 18×10^9/L

（CTCAE グレード 4）へ減少し，重篤かつ高度の有害事象として血小板数減少（Day 55～未回復）が報告された。本事象は治験薬との関連ありと判断された。治験担当医師の判断により治験薬の投与を継続し，エルトロンボパグによる治療を開始した。Day 57 の血小板抗原に対する自己抗体は，直接法である MAIPA 法では GPIIb/IIIa 陰性，GPV 陽性，GPIb/IX 陽性であり，間接免疫蛍光検査では陽性であった。血小板数は Day 84 に 26×10^9/L に増加し，C12302 試験の終了時（Day 168）まで同程度で推移した。C12001B 試験に移行後も本事象は持続した。血小板数は Day 280 に 3×10^9/L に減少し，血腫（Day 280～285，非重篤かつ軽度）が認められた。本事象により治験薬を休薬した。

- 1 名（被験者番号 C12302-[redacted]）は C12001B 試験中に重篤で軽度の血小板減少症（Day 360～385）を発現した。血小板数はベースライン（Day 1）に 148×10^9/L，Day 333 に 141×10^9/L であった。被験者は COVID-19（Day 319～332，非重篤かつ軽度）を発現した。実施医療機関評価で，血小板数が CTCAE グレード 1（Day 340：119×10^9/L）からグレード 4（Day 361：14×10^9/L）に減少し，グレード 3（Day 364：30×10^9/L）となった。Day 360 に内出血及び点状出血が認められた。グレード 4 となり入院後，メチルプレドニゾロン静脈内投与 3 日間，プレドニゾン経口投与 15 日間の治療を受けた。血小板数は Day 462 に 172×10^9/L へ増加した。本事象は治験薬の投与中止や休薬に至ることなく軽快し，治験薬との関連なしと判断された。

腎症併合データ

血小板数減少の有害事象は報告されなかった（Table 2-14）。

Table 2-14　血小板数減少（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，腎症併合データ，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	腎症併合
注目すべき有害事象 PT	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 (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 53 n (%)
血小板数減少	4 (6.5)	0	0	13 (7.6)	0
血小板減少症	3 (4.8)	0	0	9 (5.3)	0
血小板数減少	1 (1.6)	0	0	4 (2.4)	0

Source: SCS Appendix 1-Table 2.6-6，Table 2.1-13b，C12301 試験-Table 14.3.1-2.1a
PT は C12302 試験の LNP023 群で発現率が高い順に提示。

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。いずれの群も，治験薬投与下でグレード 3 又は 4 に該当した被験者が認められ，治験担当医師により臨床的に意味があると判断された変動は有害事象として報告された（Table 2-15，C12301 試験-Table 14.3-2.5a）。

Table 2-15　血小板数減少の CTCAE グレードに基づくシフトテーブル（C12302 試験・主要評価期，PNH 併合データ，主要評価期及び併合 SAF）

		ベースライン	治験薬投与下の最悪値					
		n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
C12302 試験・主要評価期								
LNP023 200 mg b.i.d. (N = 62)	Grade 0	37 (59.7)	21 (56.8)	15 (40.5)	0	0	1 (2.7)	0
	Grade 1	20 (32.3)	0	16 (80.0)	3 (15.0)	0	1 (5.0)	0
	Grade 2	2 (3.2)	0	2 (100)	0	0	0	0
	Grade 3	3 (4.8)	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Total	62 (100)	21 (33.9)	33 (53.2)	3 (4.8)	2 (3.2)	3 (4.8)	0
抗 C5 抗体薬 (N = 35)	Grade 0	18 (51.4)	10 (55.6)	8 (44.4)	0	0	0	0
	Grade 1	11 (31.4)	1 (9.1)	6 (54.5)	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0
	Grade 2	4 (11.4)	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0
	Grade 3	2 (5.7)	0	0	0	2 (100)	0	0
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Total	35 (100)	11 (31.4)	14 (40.0)	5 (14.3)	5 (14.3)	0	0
PNH 併合								
LNP023 200 mg b.i.d. (N = 170)	Grade 0	92 (54.1)	46 (50.0)	42 (45.7)	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
	Grade 1	57 (33.5)	1 (1.8)	43 (75.4)	10 (17.5)	0	3 (5.3)	0
	Grade 2	11 (6.5)	0	3 (27.3)	1 (9.1)	5 (45.5)	2 (18.2)	0
	Grade 3	10 (5.9)	0	0	0	8 (80.0)	2 (20.0)	0
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Total	170 (100)	47 (27.6)	88 (51.8)	13 (7.6)	13 (7.6)	8 (4.7)	1 (0.6)

Source: SCS Appendix 1-Table 3.3-2
CTCAE grading version 4.03

2.1.5.4　甲状腺の変化

ラット及びイヌの反復投与毒性試験では，甲状腺濾胞細胞肥大が認められ，甲状腺重量増加及びホルモン濃度に軽微かつ一過性の変化が認められたことから（CTD2.4-5.2 項，CTD2.4-7 項），甲状腺の変化を注目すべき有害事象として評価した。

C12302 試験・主要評価期

甲状腺の変化の有害事象は，LNP023 群の 1 名に甲状腺機能低下症が発現した。抗 C5 抗体薬群での報告はなかった。甲状腺機能低下症は非重篤かつ中等度で，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はなく，事象は未回復であった（Table 2-9，SCS Appendix 1-Table 2.6-5，Listing 1.4-5，Listing 1.4-1）。

本被験者（被験者番号[redacted]）は2[redacted]歳女性で，Day 165 に甲状腺刺激ホルモン 3.45 IU/L の高値（実施医療機関で測定，基準範囲：0.3～3.0 IU/L）が認められ，高コレステロール血症を伴う甲状腺機能低下症と診断された（C12302 試験-12.1.4.5 項，14.3.3 項）。

C12301 試験・主要評価期

甲状腺の変化の有害事象は，1 名にリバーストリヨードチロニン増加が発現した。本事象は非重篤かつ軽度で，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 2-9，SCS Appendix 1-Listing 1.4-5，Listing 1.4-1）。

本被験者（被験者番号[redacted]）は3[redacted]歳男性で，リバーストリヨードチロニンはベースラインの 0.23 nmol/L（基準範囲：0.12～0.39 nmol/L）から Day 113 に 0.57 nmol/L へ増加し，Day 138 に 0.34 nmol/L に復した（SCS Appendix 1-add-Listing 1.2-4，C12301 試験-12.3.5 項，14.3.3 項）。

PNH 併合データ

甲状腺の変化の有害事象は，上述の C12302 試験・主要評価期及び C12301 試験・主要評価期に示した 2 名のみに発現した（Table 2-9）。

腎症併合データ

甲状腺の変化の有害事象は報告されなかった（Table 2-9）。

臨床検査値の評価では，PNH 併合データのチロトロピン，チロキシン，トリヨードチロニン，及びリバーストリヨードチロニンの平均値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（SCS Appendix 1-Figure 3.5-2，Figure 7-2，Table 3.5-2）。

2.1.5.5 精巣への影響

ラット及びイヌの反復投与毒性試験において，精巣毒性（精巣の精細管変性及び精巣上体の細胞残屑）が認められたことから（CTD2.4-5.2 項，CTD2.4-7 項），精巣への影響を注目すべき有害事象として評価した。

C12302 試験・主要評価期

精巣への影響の有害事象は報告されなかった（Table 2-9）。

C12301 試験・主要評価期

精巣への影響の有害事象は，1 名に血中卵胞刺激ホルモン増加及びジヒドロテストステロン減少が発現した。両事象は非重篤かつ軽度で，治験薬との関連ありと判断された。両事象は治験薬の投与中止や休薬はなく，血中卵胞刺激ホルモン増加は軽快，ジヒドロテストステロン減少は回

復した（Table 2-9，SCS Appendix 1-Table 2.6-4，Listing 1.4-5，Listing 1.4-1，C12301 試験-12.3.4 項）。

PNH 併合データ

精巣への影響の有害事象は，上述の C12301 試験・主要評価期に示した 1 名のみに発現した（Table 2-9）。

腎症併合データ

精巣への影響の有害事象は報告されなかった（Table 2-9）。

臨床検査値の評価では，PNH 併合データの男女ともに，テストステロン，ジヒドロテストステロン，卵胞刺激ホルモン，及び黄体形成ホルモンの平均値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（SCS Appendix 1-Figure 3.5-1a，Figure 3.5-1b，Figure 7-4a，Figure 7-4b，Table 3.5-1a，Table 3.5-1b）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象の叙述は，試験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

ベースラインには，C12302 試験及び C12301 試験では治験薬投与開始前の直近に測定した値を，PNH 併合データでは LNP023 投与開始前の直近に測定した値を用いた。

3.1 血液学的検査

C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期，並びに PNH 併合データのいずれも，PNH の病態と関連する Hb 値，赤血球数，網状赤血球数等の平均値は，LNP023 投与後に改善が認められた。その他の項目の平均値は，LNP023 投与後に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（C12302 試験-Figure 14.3-2.1a，Table 14.3-2.1a，C12301 試験-Figure 14.3-2.1a，Table 14.3-2.1，SCS Appendix 1-Figure 3.3-1，Table 3.3-1）。

PNH 併合データで，血液学的検査項目のうち血小板数（2.1.5.3 項）及び PNH の病態と関連する項目を除くほとんどの血球検査項目は，ベースライン及び治験薬投与下の最悪値ともに CTCAE グレード 0（正常）又は 1 の被験者が多かった。一部の項目では，治験薬投与下でグレード 3 又は 4 に該当した被験者が認められたが，治験担当医師により臨床的に意味があると判断された変動は少なく，関連する有害事象の報告はわずかであった（Table 3-1，SCS Appendix 1-Table 2.1-4a）。

PNH 併合データで，凝固マーカー及びフィブリノゲンは，ベースラインに CTCAE グレード 0 の被験者が 8～9 割を占め，治験薬投与下の最悪値はグレード 0 又は 1 の被験者が 9 割であった（Table 3-1）。

Table 3-1 血液学的検査値の CTCAE グレードに基づくシフトテーブル（PNH 併合データ，併合 SAF）

		ベースライン	治験薬投与下の最悪値					
		n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
LNP023 200 mg b.i.d. (N = 170)								
好中球数減少	Grade 0	84 (49.4)	51 (60.7)	17 (20.2)	14 (16.7)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
	Grade 1	41 (24.1)	8 (19.5)	12 (29.3)	16 (39.0)	5 (12.2)	0	0
	Grade 2	30 (17.6)	2 (6.7)	3 (10.0)	19 (63.3)	5 (16.7)	1 (3.3)	0
	Grade 3	14 (8.2)	1 (7.1)	3 (21.4)	6 (42.9)	4 (28.6)	0	0
	Grade 4	1 (0.6)	0	0	1 (100)	0	0	0
	Total	170 (100)	62 (36.5)	35 (20.6)	56 (32.9)	14 (8.2)	2 (1.2)	1 (0.6)
白血球数減少	Grade 0	58 (34.1)	31 (53.4)	21 (36.2)	5 (8.6)	0	0	1 (1.7)
	Grade 1	57 (33.5)	5 (8.8)	34 (59.6)	18 (31.6)	0	0	0
	Grade 2	44 (25.9)	1 (2.3)	13 (29.5)	24 (54.5)	6 (13.6)	0	0
	Grade 3	11 (6.5)	0	2 (18.2)	3 (27.3)	6 (54.5)	0	0
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Total	170 (100)	37 (21.8)	70 (41.2)	50 (29.4)	12 (7.1)	0	1 (0.6)

		ベースライン	治験薬投与下の最悪値					
		n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
プロトロンビン国際標準比増加	Grade 0	132 (77.6)	119 (90.2)	12 (9.1)	0	0	0	1 (0.8)
	Grade 1	17 (10.0)	1 (5.9)	9 (52.9)	4 (23.5)	3 (17.6)	0	0
	Grade 2	11 (6.5)	0	0	6 (54.5)	5 (45.5)	0	0
	Grade 3	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Missing	9 (5.3)	9 (100)	0	0	0	0	0
	Total	169 (99.4)	129 (76.3)	21 (12.4)	10 (5.9)	8 (4.7)	0	1 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Grade 0	150 (88.2)	98 (65.3)	45 (30.0)	4 (2.7)	2 (1.3)	0	1 (0.7)
	Grade 1	19 (11.2)	1 (5.3)	10 (52.6)	7 (36.8)	1 (5.3)	0	0
	Grade 2	1 (0.6)	0	1 (100)	0	0	0	0
	Grade 3	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Total	170 (100)	99 (58.2)	56 (32.9)	11 (6.5)	3 (1.8)	0	1 (0.6)
フィブリノゲン減少	Grade 0	146 (85.9)	142 (97.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
	Grade 1	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 2	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 3	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Missing	21 (12.4)	21 (100)	0	0	0	0	0
	Total	167 (98.2)	163 (97.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Source: SCS Appendix 1-Table 3.3-2
CTCAE grading version 4.03

3.2 血液生化学的検査

LNP023 投与後に，PNH の病態と関連するビリルビン値（C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期，並びに PNH 併合データ）（平均値，以下同様），LDH 値及び AST 値（C12301 試験の主要評価期）の改善が認められた。C12302 試験ではコレステロール値（総及び LDL）及びトリグリセリド値が LNP023 投与後に増加かつ抗 C5 抗体薬群と比べて高値が認められたが，基準範囲内であった。その他の項目は，LNP023 投与後に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（C12302 試験-Figure 14.3-2.2a，Table 14.3-2.2a，C12301 試験-Figure 14.3-2.2a，Table 14.3-2.2，SCS Appendix 1-Figure 3.4-1，Figure 3.4-2，Table 3.4-1）。

PNH 併合データを対象に，血液生化学的検査値を CTCAE グレードに基づき評価した結果，PNH の病態と関連する項目（ビリルビン値，LDH 値，及び AST 値）を除くほとんどの項目は，ベースライン及び治験薬投与下の最悪値ともにグレード 0（正常）又は 1 の被験者が多かった。一部の項目では，治験薬投与下でグレード 3 又は 4 に該当した被験者が認められたが，治験担当医師により臨床的に意味があると判断された変動は少なく，関連する有害事象の報告はわずかであった（Table 3-2，SCS Appendix 1-Table 2.1-4a）。

Table 3-2 血液生化学的検査値の CTCAE グレードに基づくシフトテーブル（PNH 併合データ，併合 SAF）

		ベースライン	治験薬投与下の最悪値					
		n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
LNP023 200 mg b.i.d. (N = 170)								
ALT 増加	Grade 0	139 (81.8)	102 (73.4)	31 (22.3)	3 (2.2)	2 (1.4)	0	1 (0.7)
	Grade 1	31 (18.2)	5 (16.1)	23 (74.2)	3 (9.7)	0	0	0
	Grade 2	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 3	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Total	170 (100)	107 (62.9)	54 (31.8)	6 (3.5)	2 (1.2)	0	1 (0.6)
ALP 増加	Grade 0	145 (85.3)	110 (75.9)	33 (22.8)	2 (1.4)	0	0	0
	Grade 1	25 (14.7)	1 (4.0)	23 (92.0)	0	0	0	1 (4.0)
	Grade 2	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 3	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Total	170 (100)	111 (65.3)	56 (32.9)	2 (1.2)	0	0	1 (0.6)
AST 増加	Grade 0	101 (59.4)	77 (76.2)	21 (20.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
	Grade 1	52 (30.6)	36 (69.2)	14 (26.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
	Grade 2	9 (5.3)	6 (66.7)	2 (22.2)	0	0	0	1 (11.1)
	Grade 3	1 (0.6)	0	1 (100)	0	0	0	0
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Missing	7 (4.1)	5 (71.4)	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0
	Total	170 (100)	124 (72.9)	39 (22.9)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	2 (1.2)
ビリルビン増加	Grade 0	70 (41.2)	67 (95.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0	0
	Grade 1	41 (24.1)	31 (75.6)	5 (12.2)	3 (7.3)	1 (2.4)	0	1 (2.4)
	Grade 2	48 (28.2)	30 (62.5)	9 (18.8)	6 (12.5)	3 (6.3)	0	0
	Grade 3	11 (6.5)	1 (9.1)	4 (36.4)	4 (36.4)	2 (18.2)	0	0
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Total	170 (100)	129 (75.9)	20 (11.8)	14 (8.2)	6 (3.5)	0	1 (0.6)
総コレステロール増加	Grade 0	151 (88.8)	90 (59.6)	60 (39.7)	0	0	0	1 (0.7)
	Grade 1	19 (11.2)	2 (10.5)	15 (78.9)	2 (10.5)	0	0	0
	Grade 2	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 3	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Total	170 (100)	92 (54.1)	75 (44.1)	2 (1.2)	0	0	1 (0.6)
クレアチニンキナーゼ増加	Grade 0	149 (87.6)	137 (91.9)	7 (4.7)	0	0	2 (1.3)	3 (2.0)
	Grade 1	5 (2.9)	3 (60.0)	0	2 (40.0)	0	0	0
	Grade 2	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 3	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 4	1 (0.6)	0	1 (100)	0	0	0	0
	Missing	12 (7.1)	10 (83.3)	2 (16.7)	0	0	0	0
	Total	167 (98.2)	150 (89.8)	10 (6.0)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	3 (1.8)

		ベースライン	治験薬投与下の最悪値					
		n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
GGT 増加	Grade 0	151 (88.8)	119 (78.8)	27 (17.9)	4 (2.6)	1 (0.7)	0	0
	Grade 1	15 (8.8)	1 (6.7)	12 (80.0)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
	Grade 2	3 (1.8)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
	Grade 3	1 (0.6)	0	0	0	1 (100)	0	0
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Total	170 (100)	120 (70.6)	40 (23.5)	6 (3.5)	3 (1.8)	0	1 (0.6)
リパーゼ増加	Grade 0	120 (70.6)	102 (85.0)	12 (10.0)	2 (1.7)	3 (2.5)	0	1 (0.8)
	Grade 1	14 (8.2)	3 (21.4)	6 (42.9)	4 (28.6)	1 (7.1)	0	0
	Grade 2	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 3	2 (1.2)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Missing	30 (17.6)	24 (80.0)	6 (20.0)	0	0	0	0
	Total	166 (97.6)	129 (77.7)	24 (14.5)	7 (4.2)	5 (3.0)	0	1 (0.6)
トリグリセリド増加	Grade 0	145 (85.3)	96 (66.2)	47 (32.4)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
	Grade 1	23 (13.5)	1 (4.3)	12 (52.2)	8 (34.8)	2 (8.7)	0	0
	Grade 2	1 (0.6)	0	0	1 (100)	0	0	0
	Grade 3	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 4	0	—	—	—	—	—	—
	Missing	1 (0.6)	1 (100)	0	0	0	0	0
	Total	170 (100)	98 (57.6)	59 (34.7)	10 (5.9)	2 (1.2)	0	1 (0.6)
クレアチニン増加	Grade 0	144 (84.7)	117 (81.3)	24 (16.7)	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)
	Grade 1	20 (11.8)	1 (5.0)	12 (60.0)	7 (35.0)	0	0	0
	Grade 2	5 (2.9)	0	0	5 (100)	0	0	0
	Grade 3	0	—	—	—	—	—	—
	Grade 4	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (100)	0
	Total	170 (100)	118 (69.4)	36 (21.2)	14 (8.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Source: SCS Appendix 1-Table 3.4-2
CTCAE grading version 4.03

肝機能検査値

上述の記述統計量及び CTCAE グレード（Table 3-2）に基づく評価に加えて，PNH 併合データを対象に，肝機能検査値の異常を評価した。PNH 患者では，溶血により赤血球から AST が放出され，肝機能とは無関係に AST が増加することがあるため，肝機能検査値の異常の評価（基準をあらかじめ解析計画書で規定）では，AST 増加を単独の基準に含めなかった。

PNH 併合データで，Hy's law の基準に該当する可能性ありが 1 名に認められたが（Table 3-3），医学的レビューの結果，Hy's law の基準には該当しないと判定された。

本被験者（被験者番号 X2204-[redacted]/C12001B-[redacted]）は，X2204 試験から C12001B 試験に移行後にブレイクスルー溶血を発現（Day 923～931）した被験者であった。Day 924 に LDH 値 2469 U/L，実施医療機関評価で ALT 値 73 U/L（基準範囲：0～41 U/L），AST 値 299 U/L（基準範

囲：8～31 U/L），ALP 値 71 U/L（基準範囲：34～104 U/L），TBL 値 4.83 mg/dL（基準範囲：0.3～1 mg/dL）となった。Day 931 に，LDH 値 605 U/L，ALT 値 37 U/L，AST 値 24 U/L，ALP 値 53 U/L，TBL 値 1.23 mg/dL に改善した。肝機能に関連する有害事象は報告されなかった。本被験者は，「AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN」に基づき，Hy's law の基準に該当する可能性ありに分類された。AST 及び TBL はいずれも溶血時に赤血球から放出される。本被験者が本基準に該当した原因は，肝機能の影響ではなく溶血であると考えられた（SCS Appendix 3-3 項）。

その他の基準では，C12302 試験の主要評価期の LNP023 群及び抗 C5 抗体薬群，並びに C12301 試験の主要評価期及び PNH 併合データで，ALT 増加に関する異常が複数名に認められた。ALT 増加のほとんどが一過性で，基準範囲に復した。肝機能検査値の異常により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Table 3-3，SCS Appendix 1-Listing 1.2-2b，Listing 1.4-1）。

Table 3-3　肝機能検査値の異常（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 = 62 n/m (%)	抗 C5 抗体薬 N = 35 n/m (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n/m (%)
Hy's law の基準に該当する可能性あり [a)]	0	0	1/167 (0.6)
ALT > 8 × ULN	1/62 (1.6)	0	1/169 (0.6)
ALT > 5 to ≤ 8 × ULN	0	1/35 (2.9)	2/169 (1.2)
ALT > 3 to ≤ 5 × ULN かつ症状あり [b)]	0	0	0
ALT > 3 to ≤ 5 × ULN かつ症状なし [b)]	3/62 (4.8)	1/35 (2.9)	6/169 (3.6)
ALP > 2 × ULN（骨病変あり [c)] の場合は > 3 × ULN）	1/62 (1.6)	0	3/169 (1.8)

Source: SCS Appendix 1-Table 3.4-3

n：主要評価期又は継続投与期に，異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン後の測定結果がある被験者数）
複数の臨床検査項目からなる基準では，同一来院時にすべての臨床検査項目の基準を満たす場合に該当とした。
a) 骨病変なしの場合：(ALT or AST > 3 × ULN) and TBL > 2 × ULN and ALP to <= 2 × ULN,
　骨病変ありの場合：(ALT or AST > 3 × ULN) and TBL > 2 × ULN and ALP to <= 3 × ULN
b) 症状は，PT の疲労，上腹部痛，悪心，嘔吐，倦怠感，好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応と定義した。
c) 骨病変は，HLGT の骨障害（先天性障害および骨折を除く）と定義した。

腎機能検査値

上述の記述統計量及び CTCAE グレード（Table 3-2）に基づくクレアチニン値の評価に加えて，C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期のデータを用いて，eGFR 値の異常を評価した。

C12302 試験の主要評価期に，LNP023 群で eGFR 値が CTCAE グレード 3 又は 4 に該当した被験者はいなかった（C12302 試験-Table 14.3-2.6a）。

C12301 試験の主要評価期に，eGFR 値の CTCAE グレード 3 に 1 名が該当した。本被験者（被験者番号[redacted]）は合併症として慢性腎臓病を有し，治験薬投与後に CTCAE グレードが 2 からグ

レード 3（28 mL/min）へ悪化した。グレード 4 に該当した被験者はいなかった（C12301 試験-Table 14.3-2.6a，Listing 14.3.4-1.1）。

以上より，クレアチニン及び eGFR に臨床的に意味のある経時的な変化や臨床的に意味のある異常はみられなかった。

3.3 尿検査

C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期，並びに PNH 併合データのいずれも，LNP023 投与後に尿パラメータの記述統計量に臨床的に意味のある経時的な変化はみられなかった（C12302試験-Table 14.3-2.3a，C12301 試験-Table 14.3-2.3，SCS Appendix 1-Table 3.6-2）。

尿試験紙を用いた定性検査では，C12302 試験の主要評価期及び PNH 併合データに経時的な変化はみられなかった。C12301 試験の主要評価期では，尿潜血が陰性又は微量（Trace）の被験者の割合はベースラインの 35%から Day 168 に 78%へ増加し，LNP023 の溶血抑制効果が反映されたものと考えられた。なお，C12302 試験では，尿潜血が陰性又は微量の被験者は LNP023 群及び抗 C5 抗体薬群ともベースラインで 8 割以上と高かったため，経時的な変化はみられなかった（C12302 試験-Table 14.3-2.4a，C12301 試験-Table 14.3-2.4，SCS Appendix 1-Table 3.6-1）。

以上より，尿パラメータに対する LNP023 の臨床的に意味のある影響はみられなかった。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

ベースラインには，C12302 試験及び C12301 試験では治験薬投与開始前の直近に測定した値を，PNH 併合データでは LNP023 投与開始前の直近に測定した値を用いた。

4.1 バイタルサイン

C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期，並びに PNH 併合データのいずれも，LNP023 投与後にバイタルサインの記述統計量に臨床的に意味のある経時的な変化はみられなかった。なお，C12302 試験の主要評価期では，座位拡張期血圧の平均値が LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べてわずかに高かったものの，その平均値は基準範囲内であった（C12302 試験-Figure 14.3-3.1a，Table 14.3-3.1a，C12301 試験-Figure 14.3-3.1a，Table 14.3-3.1a，SCS Appendix 1-Figure 4.1-1，Table 4.1-1）。

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値が認められた被験者の割合は，C12302試験の主要評価期に，LNP023 群で抗 C5 抗体薬群と比べて明らかに高い項目はなかった。LNP023 群では，脈拍数 50 bpm以下が 4名に認められたが，45 bpm未満の低値はなく，いずれも一過性で，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく 1～2 回後の来院時に増加した。PNH 併合データでバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値が認められた被験者の割合は，C12302 試験の主要評価期の LNP023 群と比べて明らかな違いはなかった（Table 4-1，C12302 試験-Listing 16.2.9-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値（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 = 62 n/m (%)	抗 C5 抗体薬 N = 35 n/m (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n/m (%)
脈拍数（bpm）			
低値又は高値	4/62 (6.5)	1/35 (2.9)	14/169 (8.3)
低値のみ（≤ 50）	4/62 (6.5)	1/35 (2.9)	12/169 (7.1)
高値のみ（≥ 120）	0	0	2/169 (1.2)
低値及び高値	0	0	0
収縮期血圧（mmHg）			
低値又は高値	33/62 (53.2)	18/35 (51.4)	92/169 (54.4)
低値のみ（< 100）	8/62 (12.9)	5/35 (14.3)	24/169 (14.2)
高値のみ（> 140）	24/62 (38.7)	12/35 (34.3)	66/169 (39.1)
低値及び高値	1/62 (1.6)	1/35 (2.9)	2/169 (1.2)
拡張期血圧（mmHg）			
低値又は高値	38/62 (61.3)	27/35 (77.1)	110/169 (65.1)
低値のみ（< 65）	33/62 (53.2)	27/35 (77.1)	85/169 (50.3)
高値のみ（> 95）	4/62 (6.5)	0	19/169 (11.2)

	C12302 試験・主要評価期		PNH 併合
	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n/m (%)	抗 C5 抗体薬 N = 35 n/m (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n/m (%)
低値及び高値	1/62 (1.6)	0	6/169 (3.6)

Source: SCS Appendix 1-Table 4.1-2

n：ベースライン後に異常値の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン後の測定結果がある被験者数）
ベースラインには，C12302 試験では治験薬投与開始前の直近に測定した値を，PNH 併合データでは LNP023 投与開始前の直近に測定した値を用いた。

4.2 心電図

C12302 試験及び C12301 試験の主要評価期，並びに PNH 併合データで，LNP023 投与後に心電図パラメータの記述統計量に臨床的に意味のある経時的な変化はみられなかった（SCS Appendix 1-Table 4.2-1，C12301 試験-Table 14.3-4.1a）。

QTcF 値

PNH 併合データで，ベースライン後に QTcF 値 500 msec 超に 3 名が該当した（Table 4-2，C12302 試験-Listing 16.2.9-2.1，SCS Appendix 1-Listing 1.3-2a）。

1. C12302 試験の主要評価期に，LNP023 群の 1 名（被験者番号[redacted]）に一過性の QTcF 値 500 msec 超かつ延長幅 60 msec 超が認められた。QTcF 値は，スクリーニング（Day −50 の来院日）に 468 msec，ベースライン（Day 1）に 436 msec から，Day 84 に 450 msec，Day 168 に 512 msec となり，上述の異常に該当した後，Day 181（2 回測定）に 448 及び 456 msec となった。本被験者は重篤な洞結節機能不全（Day 135～142）を発現し（2.1.5.2.2 項），アミオダロンの投与中に上述の QTcF 延長が認められた（C12302 試験-14.3.3 項）。

- C12302 試験の継続投与期に，1 名（被験者番号[redacted]）に一過性の QTcF 値 500 msec 超かつ延長幅 60 msec 超が認められた。QTcF 値は，ベースライン（Day 1，LNP023 に切替え投与前）の 422.3 msec から，Day 168 に 551 msec となり，上述の異常に該当した後，Day 302 に 401 msec となった。この一過性の QTcF 値の延長は，心電図に平低 T 波が認められたことによるものであり，QT 時間の信頼性は低かった。ノバルティス社の心臓安全性チームが心電図のソフトコピーをレビューした結果，T 波はやや平坦で識別が困難であり，機械の誤読の要因となったと結論付けた。心電図パラメータをマニュアルで再評価した結果，QTcF 値は 400 msec と正常であり，前後の評価との矛盾はみられなかった。
- X2201 試験で，心電図異常の既往を有する 1 名（被験者番号[redacted]）に一過性の QTcF 値 500 msec 超かつ延長幅 60 msec 超が認められた。QTcF 値は，Day 2 の 424 msec から，Day 113（3 回測定）に 480，501，及び 488 msec となり，上述の異常に該当した後，Day 141（3 回測定）に 457，490，及び 435 msec となった。

Table 4-2 心電図の臨床的に注目すべき異常（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 = 62 n/m (%)	抗 C5 抗体薬 N = 35 n/m (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 170 n/m (%)
QTcF			
> 500 msec	1/62 (1.6)	0	3/155 (1.9)
延長幅> 60 msec [a)]	1/62 (1.6)	0	7/155 (4.5)
> 500 msec 又は延長幅 > 60 msec [a)]	1/62 (1.6)	0	7/155 (4.5)
QRS			
> 120 msec	5/62 (8.1)	1/35 (2.9)	9/155 (5.8)
> 25%延長 [a)]	2/62 (3.2)	0	8/155 (5.2)
> 120 msec 又は> 25%延長 [a)]	7/62 (11.3)	1/35 (2.9)	16/155 (10.3)
心拍数			
< 30 bpm	0	0	0
≥ 25%減少 [a)]	6/62 (9.7)	0	21/155 (13.5)
> 130 bpm	0	0	0
< 30 bpm 又は ≥ 25%減少 [a)] 又は > 130 bpm	6/62 (9.7)	0	21/155 (13.5)

Source: SCS Appendix 1-Table 4.2-2

n：ベースライン後の最悪値が異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（ベースライン後の測定結果がある被験者数）
ベースラインには，C12302 試験では治験薬投与開始前の直近に測定した値を，PNH 併合データでは LNP023 投与開始前の直近に測定した値を用いた。
a) ベースラインからの変化

QRS 間隔

PNH 併合データで，ベースライン後に QRS 間隔 120 msec 超に 9 名（C12302 試験 5 名，C12301 試験 4 名）が該当した。9 名のうち 6 名はベースラインの QRS 間隔が 120 msec 超と長かった。また，QRS 間隔のベースラインから 25%超の延長に 8 名（C12302 試験 3 名，C12301 試験 4 名，X2201 試験 1 名）が該当した。これらの延長は一過性で，8 名のうち 7 名の QRS 値は 120 msec 未満であった（Table 4-2，C12302 試験-Table 14.3-4.2b，Listing 16.2.9-2.1，C12301 試験-Table 14.3-4.2b，Listing 16.2.9-2.1，SCS Appendix 1-Listing 1.3-2a）。

心拍数

PNH 併合データで，心拍数のベースラインから 25%以上の減少に 21 名が該当した。貧血患者では心拍数が増加することが知られている。LNP023 投与中に貧血が回復すると心拍数が減少する可能性がある。また，ベースライン後に心拍数 30 bpm 未満又は 130 bpm 超に該当した被験者はいなかった（Table 4-2）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 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く，全体集団で得られた内容と大きく異なるものではなかった。

要因別の検討結果を，被験者数が多い PNH 併合データを主に以下に示す。

年齢

PNH 併合データで，年齢別の総曝露期間は，18 歳以上 45 歳以下（89 名）で 103.7 人年，45 歳超 65 歳未満（50 名）で 53.2 人年，65 歳以上（31 名）で 28.2 人年（以下同順）であった。18 歳未満の被験者は含まれなかった（SCS Appendix 1-Table 5.1-1）。

有害事象の発現率（85.4%，86.0%，80.6%），重篤な有害事象の発現率（12.4%，24.0%，19.4%）に，加齢に伴う明らかな違いはみられなかった（SCS Appendix 1-Table 5.1-3，Table 5.1-6）。

注目すべき有害事象の発現状況に，加齢に伴う明らかな違いはみられなかった（SCS Appendix 1-Table 5.1-9）。

性別

PNH 併合データで，性別の総曝露期間は，男性（72 名）で 84.8 人年，女性（98 名）で 100.4 人年（以下同順）であった（SCS Appendix 1-Table 5.1-1）。

有害事象の発現率（84.7%，84.7%）に，性別による明らかな違いはみられなかった。重篤な有害事象（26.4%，10.2%）のうち，全体集団で最も発現率が高かった SOC 別の重篤な感染症および寄生虫症の発現率（12.5%，2.0%）は女性と比べて男性で高かったが，非重篤の有害事象を含む感染症および寄生虫症の発現率（45.8%，54.1%）は男性と比べて女性で高かった（SCS Appendix 1-Table 5.1-4，Table 5.1-7）。

注目すべき有害事象の発現状況に，性別による明らかな違いはみられなかった（SCS Appendix 1-Table 5.1-10）。

人種

PNH 併合データで，人種別の総曝露期間は，白人（102 名）で 114.0 人年，黒人又はアフリカ系米国人（5 名）で 3.4 人年，アジア人（62 名）で 65.2 人年，その他（1 名）で 2.6 人年（以下同順）であった（SCS Appendix 1-Table 5.1-2）。

5 名以下の部分集団を 2 つ含むため，厳密な比較は困難であるものの，有害事象の発現率（88.2%，40.0%，82.3%，100%），重篤な有害事象の発現率（21.6%，0%，11.3%，0%）に，人種による明らかな違いはみられなかった（SCS Appendix 1-Table 5.1-5，Table 5.1-8）。

注目すべき有害事象の発現状況に，人種による明らかな違いはみられなかった（SCS Appendix 1-Table 5.1-11）。

5.2 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（1.1.2.4 項）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」（Table 1-3）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。併用ありの集計期間は，LNP023 の投与下（該当する場合は最終投与後 7 日間を含む，1.1.2.3 項）とした。

免疫抑制療法の併用

PNH 併合データで，免疫抑制療法の併用の有無別の総曝露期間は，併用あり（60 名）で 31.1 人年，併用なし（110 名）で 96.3 人年（以下同順）であった（SCS Appendix 1-Table 2.6-2a，Table 2.6-2b）。

注目すべき有害事象のうち，「莢膜形成細菌による感染症」の発現率（3.3%，1.8%）と曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象発現件数（OccR）（6.4，2.1）は，併用なしと比べて併用ありで数値上高かった（SCS Appendix 1-Table 2.6-2a，Table 2.6-2b）。SOC 別の感染症および寄生虫症から HLGT ウイルス感染症を除く PT の発現率（25.0%，33.6%）は併用なしと比べて併用ありで低かったものの，その OccR（86.9，45.7）は併用なしと比べて併用ありで高かった（SCS Appendix 1-Table 2.6-2c，Table 2.6-2d）。

「莢膜形成細菌による感染症」の OccR は，免疫抑制療法の併用なしと比べて併用ありで高かったものの，LNP023 による感染症の発現率への直接的な影響は特定されなかった。

5.3 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。日本人集団の安全性データを以下に要約する。

曝露状況

C12302 試験・主要評価期

日本人（日本在住の日本人）は 9 名（LNP023 群 6 名，抗 C5 抗体薬群 3 名，以下同順）がランダム化され，全員に割り付けられた治験薬が投与された。9 名全員が 24 週間の主要評価期の評価を完了した（J-SCS Appendix 1-Table 14.1-1.1J）。

治験薬を投与された 9 名全員が SAF に含まれた（J-SCS Appendix 1-Table 14.1-2.1J）。

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（J-SCS Appendix 1-Table 1.2-2J）。

PNH 併合データ

併合対象とした試験に組み入れられ，LNP023 を 200 mg b.i.d.で 1 回以上投与された日本人は 15名であった。内訳は，上述の C12302 試験の 9名及び LFG316X2201 試験の 6名であった（J-SCS Appendix 1-Table 1.2-2J，LFG316X2201 試験-Listing 16.2.1-1.1）。

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（J-SCS Appendix 1-Table 1.2-2J）。

人口統計学的特性及び疾患特性

C12302 試験・主要評価期

日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性は全体集団（1.3.1 項）と明らかな違いはなかった。

年齢の平均値（範囲）は LNP023 群 65.7（31～83）歳，抗 C5 抗体薬群 56.7（41～73）歳であった。男性の割合は LNP023 群 50.0%，抗 C5 抗体薬群 66.7%であった（J-SCS Appendix 1-Table 14.1-3.1J）。

ベースラインの Hb 値（平均値）は LNP023 群 8.725 g/dL，抗 C5 抗体薬群 9.183 g/dL（以下同順）であった。ランダム化前の 6 ヵ月間に赤血球輸血を受けていた被験者の割合は 16.7%，0%であった。前治療の抗 C5 抗体薬の平均投与期間は 4.04 年，2.22 年であった。ベースラインの血清 LDH 値（中央値）は 199.5 U/L，231.0 U/L であった。MAVE の既往歴を有する被験者の割合は 33.3%，0%であった（J-SCS Appendix 1-Table 14.1-3.2J）。

有害事象

日本人集団の有害事象の概要を Table 5-1 に示す。

Table 5-1 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: J-SCS Appendix 1-Table 2.1-2J，Table 2.1-5aJ，Table 2.1-6aJ，Table 2.1-9aJ，Table 2.1-11aJ，Table 2.1-13aJ，SCS Appendix 1-Listing 1.4-4
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

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（Table 5-1，J-SCS Appendix 1-Table 2.1-3J，Table 2.1-2J）。

重篤な有害事象は，基底細胞癌が LNP023 群の 1 名に発現した。本被験者の概要を以下に示す（Table 5-1，SCS Appendix 1-Listing 1.4-2，C12302 試験-14.3.3 項）。

- 本被験者（被験者番号[redacted]）は 7[redacted] 歳の女性で，試験中に重篤で軽度の基底細胞癌（医師報告事象名：Right lower leg basal cell carcinoma，発現期間：Day 118～182）を発現した。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。Day 113 に皮膚科を受診し，Day 118 に生検（病変サイズ 19 × 13 mm）を実施し，CTCAE グレード 2 の基底細胞癌と診断された。被験者は病変があることに気付いた日を覚えていなかったため，生検実施日が事象発現日として報告された。Day 145 に入院の上，Day 146 に皮膚癌切除術及び分層植皮術が行われた。切除部位の病理組織所見は異常であった（基底細胞癌，CTCAE グレード 3）。Day 159 に退院し，Day 182 に本事象は回復した。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（Table 5-1）。

PNH 併合データ

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（Table 5-1，J-SCS Appendix 1-Table 2.1-3J，Table 2.1-2J）。

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（Table 5-1）。

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。本被験者の概要を以下に示す（Table 5-1，SCS Appendix 1-Listing 1.4-2，SCS Appendix 3-2 項）。

- 本被験者（被験者番号 C12302-[redacted]/C12001B-[redacted]）は 7[redacted] 歳の男性で，冠動脈疾患，慢性心不全（NYHA クラス II），心筋虚血等を合併していた。C12001B 試験中に重篤で軽度の腎機能障害（Day 373～411）を発現した。ベースライン（Day 1）の血中クレアチニン及び eGFR は基準範囲内であった。実施医療機関評価（以下同様）で，Day 373 にクレアチニンは 1.28 mg/dL（基準範囲：0.65～1.07 mg/dL）に増加し，eGFR は 43.4（単位不明，基準値下限：90）に減少した。Day 401 にスピロノラクトンを 50 mg/日から 25 mg/日に減量した。Day 405 に腎機能障害のため入院した。Day 405 のクレアチニンは 2.59 mg/dL，eGFR は 20.1 であった。被験者は塩化ナトリウム，ブドウ糖，乳酸ナトリウムの静脈内投与による治療を受けた。試験中に併用していたスピロノラクトン，アゾセミド，及びエドキサバントシル酸塩は中止された。腎機能障害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。

また，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（Table 5-1）。

5.4 薬物相互作用

外国人健康被験者を対象とした A2104 試験で，LNP023 と CYP2C8 阻害薬（クロピドグレル），OATP 阻害薬（シクロスポリン），P-gp 基質（ジゴキシン），OATP 基質（ロスバスタチン）との薬物相互作用を検討した結果，臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった（2.7.2-3.4.2 項）。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

妊娠

PNH併合データで，C12302試験の2名に妊娠が報告された。妊娠の転帰を以下に，各被験者の経過の概要を2.1.5.2.1項に，経過の詳細をC12302試験-14.3.3項に示す。

- 1名（被験者番号[redacted]）は，LNP023を約4ヵ月間服用した後，妊娠が判明し，LNP023の投与中止が決定され，LNP023を漸減投与後に中止した（最終投与日：Day 141）。被験者は正常児を満期出産した。
- 1名（被験者番号[redacted]）は，LNP023の投与開始約6ヵ月後以降に2回妊娠し，いずれも人工妊娠中絶を受けた。

また，男性被験者のパートナーの妊娠が，X2201試験で2名に報告された。LNP023の曝露期間は，それぞれ5ヵ月及び15ヵ月で，いずれのパートナーも正常児を満期出産した（X2201試験-12.6.3項）。

妊婦におけるLNP023投与経験はわずかであり，重大な先天異常，流産，母体又は胎児の有害な転帰の薬剤関連リスクについての情報は得られていない。

生殖発生毒性試験では，ラット及びウサギの器官形成期にLNP023を経口投与して胚・胎児毒性を評価した結果，検討した最高用量まで胚・胎児毒性は認められなかった。最高用量は，AUCに基づくと，ヒトでの最大推奨用量（MRHD）である200 mg b.i.d.投与の5倍（ラット）及び8倍（ウサギ）に相当する（2.4-5.5.2項）。

授乳婦

LNP023の経口投与後にLNP023がヒト乳汁中に分泌されるかは不明である。授乳児又は乳汁産生に対するLNP023の影響に関するデータはない。

5.6 過量投与

PNH患者を対象とした臨床試験では，過量投与が3名に報告されている（SCS Appendix 1-Table 2.1-2a）。その最高用量は800 mg/日で，投与期間は1～92日であった。これらの過量投与は意図的なものではなく，過量投与に伴う有害事象の報告はなかった。

また，健康被験者に単回投与したときの最高用量は1200 mgであり，忍容性は良好であった（2.7.2-3.3.8項）。

5.7 薬物乱用

LNP023の作用機序及び非臨床プロファイルから，薬物乱用を誘発する可能性は低いと考えられる（2.4-5.8.4項）。臨床試験で，乱用は報告されていない。

5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関する情報は限られている。

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。PNH 併合データでは，LNP023 の投与中止後に溶血の有害事象は報告されなかった（2.1.5.2.1 項）。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する臨床試験は実施していない。LNP023 の作用機序及び安全性プロファイルから，自動車運転及び機械操作に対して LNP023 が影響を及ぼすことは想定されない。

5.10 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 5-2 に，検討結果の詳細を次項以降に示す。また，C12302 試験及び C12301試験の試験終了時のすべての有害事象及び治験薬との関連ありと判断された有害事象の各集計，並びに重篤な有害事象の一覧を 7 章に示す。

Table 5-2 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)
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: 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 2.1-2a, Table 2.1-9a，Table 2.1-11a

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，2.1.2 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（1.1.2.3 項）の集計には含まれなかった。

5.10.1 全般的な曝露状況

C12302 試験・試験終了時

C12302 試験では，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。SAF 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 SAF に含まれた（C12302 試験 Week 48-Table 14.1-1.5，Table 14.1-2.2）。

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（Table 5-3）。

Table 5-3 治験薬の曝露状況（C12302 試験・試験終了時，長期 SAF）

	全体 N = 96
曝露期間（日）	
Mean (SD)	275.3 (83.39)
Median (Min-Max)	336.0 (141-355)
曝露期間 - n (%)	
20 <- 24 weeks	30 (31.3)
24 <- 28 weeks	5 (5.2)
28 <- 32 weeks	0
32 <- 36 weeks	0
36 <- 40 weeks	0
40 <- 44 weeks	0
44 <- 48 weeks	14 (14.6)
48 <- 52 weeks	47 (49.0)

Source: C12302 試験 Week 48-Table 14.3-1.1
曝露期間（日）：最終投与日 − 初回投与日 + 1 − 休薬日数で算出
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

C12301 試験・試験終了時

C12301 試験では，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 SAF に含まれた（C12301 試験 Week 48-Table 14.1-1.1，Table 14.1-2.1）。

LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は，337.0（330～381）日間であった（Table 5-4）。

Table 5-4 治験薬の曝露状況（C12301 試験・試験終了時，SAF）

	LNP023 200 mg b.i.d. N = 40
曝露期間（日）	
Mean (SD)	343.6 (14.29)
Median (Min-Max)	337.0 (330-381)
曝露期間 - n (%)	
44 <- 48 weeks	10 (25.0)
48 <- 52 weeks	24 (60.0)
52 <- weeks	6 (15.0)

Source: C12301 試験 Week 48-Table 14.3-1.1
曝露期間（日）：最終投与日 − 初回投与日 + 1 − 休薬日数で算出

PNH 併合データ

併合対象とした試験（Table 1-2）に組み入れられ，LNP023 を 200 mg b.i.d.で 1 回以上投与された被験者は 171 名であった。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（Table 5-5）。

Table 5-5 治験薬の曝露状況（PNH 併合データ，長期併合 SAF）

	PNH 併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 171
曝露期間（月）	
Mean (SD)	17.25 (9.806)
Median (Min-Max)	14.29 (4.6-56.6)
曝露期間 – n (%)	
>= 3 months	171 (100)
>= 6 months	168 (98.2)
>= 9 months	160 (93.6)
>= 12 months	125 (73.1)
>= 18 months	45 (26.3)
>= 24 months	18 (10.5)
>= 30 months	16 (9.4)
>= 36 months	12 (7.0)
>= 4 years	7 (4.1)
>= 5 years	0
総曝露期間（人年）	245.8

Source: J-SCS Appendix 3-Table 1.2-2
曝露期間（日）：最終投与日 − 初回投与日 + 1 − 休薬日数で算出
曝露期間（月）：曝露期間（日）/365.25 × 12 で算出
曝露期間（年）：曝露期間（日）/365.25 で算出
総曝露期間（人年）：全被験者の曝露期間（年）の合計

5.10.2 比較的よくみられる有害事象

5.10.2.1 SOC 別の有害事象

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%であり，ほとんどの被験者に有害事象が発現した。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（Table 5-6）。

Table 5-6 SOC 別の有害事象（LNP023 群又は全体で発現率 2%以上）（C12302 試験・試験終了時，長期 SAF）

Primary SOC	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	全体 N = 96 n (%)
合計	58 (93.5)	85 (88.5)
感染症および寄生虫症	42 (67.7)	58 (60.4)
胃腸障害	27 (43.5)	34 (35.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (30.6)	23 (24.0)
神経系障害	18 (29.0)	20 (20.8)
筋骨格系および結合組織障害	17 (27.4)	21 (21.9)
臨床検査	14 (22.6)	19 (19.8)
血液およびリンパ系障害	12 (19.4)	15 (15.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (12.9)	12 (12.5)
腎および尿路障害	8 (12.9)	9 (9.4)
傷害，中毒および処置合併症	7 (11.3)	10 (10.4)
血管障害	7 (11.3)	10 (10.4)
皮膚および皮下組織障害	7 (11.3)	9 (9.4)
精神障害	7 (11.3)	9 (9.4)
代謝および栄養障害	7 (11.3)	8 (8.3)
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）	6 (9.7)	6 (6.3)
心臓障害	5 (8.1)	7 (7.3)
肝胆道系障害	5 (8.1)	7 (7.3)
眼障害	5 (8.1)	5 (5.2)
生殖系および乳房障害	5 (8.1)	5 (5.2)
耳および迷路障害	3 (4.8)	3 (3.1)

Source: C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.1
本集計には LNP023 投与下の有害事象を提示。全体のうち抗 C5 抗体薬-LNP023 群の被験者は，主要評価期の抗 C5 抗体薬投与下の有害事象を含まない。
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。
LNP023 群で発現率が高い順に提示。

C12301 試験・試験終了時

有害事象の発現率は 92.5%であった。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（Table 5-7）。

Table 5-7　SOC 別の有害事象（C12301 試験・試験終了時，SAF）

Primary SOC	LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%)
合計	37 (92.5)
感染症および寄生虫症	21 (52.5)
胃腸障害	17 (42.5)
臨床検査	16 (40.0)
神経系障害	14 (35.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (27.5)
代謝および栄養障害	10 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (22.5)
傷害，中毒および処置合併症	7 (17.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (17.5)
腎および尿路障害	6 (15.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (12.5)
眼障害	4 (10.0)
血液およびリンパ系障害	2 (5.0)
心臓障害	2 (5.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (5.0)
精神障害	2 (5.0)
生殖系および乳房障害	2 (5.0)
血管障害	2 (5.0)
肝胆道系障害	1 (2.5)

Source: C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.1

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。
発現率が高い順に提示。

PNH 併合データ

有害事象の発現率は 94.2%であった。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（Table 5-8）。

Table 5-8 SOC 別の有害事象（発現率 2%以上）（PNH 併合データ，長期併合 SAF）

Primary SOC	LNP023 200 mg b.i.d. N = 171 n (%)
合計	161 (94.2)
感染症および寄生虫症	116 (67.8)
胃腸障害	68 (39.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	54 (31.6)
神経系障害	45 (26.3)
筋骨格系および結合組織障害	43 (25.1)
臨床検査	41 (24.0)
血液およびリンパ系障害	30 (17.5)
傷害，中毒および処置合併症	28 (16.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	28 (16.4)
皮膚および皮下組織障害	28 (16.4)
代謝および栄養障害	26 (15.2)
腎および尿路障害	24 (14.0)
精神障害	18 (10.5)
血管障害	16 (9.4)
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）	14 (8.2)
心臓障害	13 (7.6)
眼障害	12 (7.0)
生殖系および乳房障害	10 (5.8)
肝胆道系障害	9 (5.3)
耳および迷路障害	5 (2.9)

Source: J-SCS Appendix 3-Table 2.1-3a
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。
発現率が高い順に提示。

5.10.2.2 PT 別の有害事象

C12302 試験・試験終了時

LNP023 群で発現率が最も高かった事象は COVID-19（LNP023 群 29.0%，全体 27.1%，以下同順）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（Table 5-9）。

Table 5-9 PT 別の有害事象（LNP023 群又は全体で発現率 5%以上）（C12302 試験・試験終了時，長期 SAF）

PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	全体 N = 96 n (%)
合計	58 (93.5)	85 (88.5)
COVID-19	18 (29.0)	26 (27.1)
頭痛	12 (19.4)	14 (14.6)
下痢	10 (16.1)	12 (12.5)
上咽頭炎	9 (14.5)	12 (12.5)
悪心	8 (12.9)	11 (11.5)
関節痛	7 (11.3)	7 (7.3)
尿路感染	7 (11.3)	7 (7.3)
ブレイクスルー溶血	6 (9.7)	7 (7.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (9.7)	6 (6.3)
腹痛	5 (8.1)	5 (5.2)
高血圧	4 (6.5)	6 (6.3)
発熱	4 (6.5)	5 (5.2)
浮動性めまい	4 (6.5)	4 (4.2)
不眠症	4 (6.5)	4 (4.2)
血小板減少症	3 (4.8)	5 (5.2)
嘔吐	2 (3.2)	5 (5.2)

Source: C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.17

本集計には LNP023 投与下の有害事象を提示。全体のうち抗 C5 抗体薬-LNP023 群の被験者は，主要評価期の抗 C5 抗体薬投与下の有害事象を含まない。
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。
LNP023 群で発現率が高い順に提示。

C12301 試験・試験終了時

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（Table 5-10）。

Table 5-10 PT 別の有害事象（発現率 5%以上）（C12301 試験・試験終了時，SAF）

PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 40 n (%)
合計	37 (92.5)
頭痛	12 (30.0)
COVID-19	9 (22.5)
上気道感染	7 (17.5)
下痢	6 (15.0)
腹痛	3 (7.5)
便秘	3 (7.5)
鉄欠乏	3 (7.5)
発熱	3 (7.5)
嘔吐	3 (7.5)
アミラーゼ増加	2 (5.0)
無力症	2 (5.0)
ブレイクスルー溶血	2 (5.0)
C-反応性蛋白増加	2 (5.0)
白内障	2 (5.0)
胸痛	2 (5.0)
結膜炎	2 (5.0)
挫傷	2 (5.0)
アレルギー性皮膚炎	2 (5.0)
鼻出血	2 (5.0)
疲労	2 (5.0)
重度月経出血	2 (5.0)
高脂血症	2 (5.0)
高血圧	2 (5.0)
インフルエンザ	2 (5.0)
脂質異常	2 (5.0)
鼻閉	2 (5.0)
悪心	2 (5.0)
四肢痛	2 (5.0)
関節周囲炎	2 (5.0)
尿管結石症	2 (5.0)
霧視	2 (5.0)

Source: C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.17

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。
発現率が高い順に提示。

PNH 併合データ

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（Table 5-11）。

Table 5-11 PT 別の有害事象（発現率 5%以上）（PNH 併合データ，長期併合 SAF）

PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 171 n (%)
合計	161 (94.2)
COVID-19	59 (34.5)
頭痛	32 (18.7)
下痢	24 (14.0)
発熱	21 (12.3)
上気道感染	20 (11.7)
上咽頭炎	18 (10.5)
悪心	15 (8.8)
嘔吐	14 (8.2)
腹痛	13 (7.6)
ブレイクスルー溶血	11 (6.4)
関節痛	11 (6.4)
血小板減少症	11 (6.4)
高血圧	10 (5.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (5.3)
尿路感染	9 (5.3)

Source: J-SCS Appendix 3-Table 2.1-2a
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。
発現率が高い順に提示。

5.10.2.3 治験薬との関連ありと判断された有害事象

C12302 試験・試験終了時

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%（17/62 名），全体で 21.9%（21/96 名）であった。LNP023 群で 2 名（3.2%）以上に発現した事象は，頭痛（LNP023 群 6.5%，全体 5.2%，以下同順），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（C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.19）。

C12301 試験・試験終了時

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%（17/40 名）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（C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.19）。

PNH 併合データ

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%（49/171 名）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（J-SCS Appendix 3-Table 2.1-5a）。

5.10.2.4 重症度別の有害事象

C12302 試験，C12301 試験，及び PNH 併合データで発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現状況をデータセット別に以下に示す。

C12302 試験・試験終了時

高度の有害事象の発現率は，LNP023 群で 9.7%（6/62 名），全体で 9.4%（9/96 名）であった。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），貧血，腎盂腎炎，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，門脈血栓症が各 1 名に発現した（C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.2）。

C12301 試験・試験終了時

高度の有害事象の発現率は 10.0%（4/40 名）であった。2 名以上に発現した事象はなく，胸痛及び細菌性肺炎（同一被験者に発現），肺炎，ブレイクスルー溶血，及び悪性黒色腫が各 1 名に発現した（C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。

PNH 併合データ

高度の有害事象の発現率は 15.2%（26/171 名）であった。2 名以上に発現した事象は貧血及び蜂巣炎（各 2 名）であった（J-SCS Appendix 3-Table 2.1-6a）。

5.10.2.5 投与期間別の有害事象

PNH 併合データ

投与期間別の有害事象の発現状況を 3 ヵ月区分で検討した。なお，投与開始後 24 ヵ月超の区分には，3 ヵ月を超える，すなわち投与開始後 27 ヵ月超のデータを含む。また，投与期間の延長に伴い，各区分の被験者数が減少することに留意する必要がある。

有害事象，治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，投与開始後 3 ヵ月以内が最も高く，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（Table 5-12）。

重篤な有害事象の大半が投与開始後 12 ヵ月以内に発現し，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。投与中止に至った有害事象は，投与開始後 3 ヵ月以内，投与開始後 9 ヵ月超 12 ヵ月以内に各 1 名に発現した。

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。

Table 5-12 投与期間別の有害事象（PNH 併合データ，長期併合 SAF）

	LNP023 200 mg b.i.d.									
カテゴリー PT	Total N = 171 n (%)	0-3 months N = 171 n (%)	> 3-6 months N = 171 n (%)	> 6-9 months N = 168 n (%)	> 9-12 months N = 160 n (%)	> 12-15 months N = 125 n (%)	> 15-18 months N = 74 n (%)	> 18-21 months N = 45 n (%)	> 21-24 months N = 29 n (%)	> 24 months N = 18 n (%)
有害事象	161 (94.2)	118 (69.0)	91 (53.2)	75 (44.6)	81 (50.6)	46 (36.8)	15 (20.3)	12 (26.7)	5 (17.2)	11 (61.1)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	49 (28.7)	33 (19.3)	14 (8.2)	9 (5.4)	7 (4.4)	4 (3.2)	2 (2.7)	2 (4.4)	1 (3.4)	2 (11.1)
重篤な有害事象	38 (22.2)	8 (4.7)	8 (4.7)	5 (3.0)	10 (6.3)	4 (3.2)	2 (2.7)	2 (4.4)	1 (3.4)	3 (16.7)
投与中止に至った有害事象	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
PT 別の有害事象（発現率 5%以上）										
COVID-19	59 (34.5)	12 (7.0)	9 (5.3)	9 (5.4)	15 (9.4)	10 (8.0)	0	1 (2.2)	1 (3.4)	3 (16.7)
頭痛	32 (18.7)	26 (15.2)	5 (2.9)	5 (3.0)	4 (2.5)	2 (1.6)	0	0	0	0
下痢	24 (14.0)	9 (5.3)	7 (4.1)	5 (3.0)	3 (1.9)	1 (0.8)	1 (1.4)	0	1 (3.4)	2 (11.1)
発熱	21 (12.3)	4 (2.3)	4 (2.3)	2 (1.2)	6 (3.8)	1 (0.8)	5 (6.8)	2 (4.4)	0	3 (16.7)
上気道感染	20 (11.7)	7 (4.1)	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (3.8)	7 (5.6)	0	0	0	0
上咽頭炎	18 (10.5)	7 (4.1)	5 (2.9)	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.6)	0	2 (4.4)	0	0
悪心	15 (8.8)	7 (4.1)	5 (2.9)	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.8)	0	0	0	1 (5.6)
嘔吐	14 (8.2)	5 (2.9)	3 (1.8)	3 (1.8)	3 (1.9)	1 (0.8)	0	0	0	1 (5.6)
腹痛	13 (7.6)	3 (1.8)	6 (3.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.6)	0	0	0	0
ブレイクスルー溶血	11 (6.4)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	6 (3.8)	0	0	0	0	1 (5.6)
関節痛	11 (6.4)	4 (2.3)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.8)	1 (1.4)	1 (2.2)	0	1 (5.6)
血小板減少症	11 (6.4)	5 (2.9)	3 (1.8)	0	1 (0.6)	0	1 (1.4)	0	0	1 (5.6)
高血圧	10 (5.8)	5 (2.9)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (5.3)	3 (1.8)	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.3)	0	0	0	0	0
尿路感染	9 (5.3)	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	0	1 (1.4)	1 (2.2)	0	0

Source: J-SCS Appendix 3-Table 2.1-14aJ，Table 2.1-14bJ

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，各期間で 1 回ずつ集計
1 ヵ月は，日数/365.25 × 12 で算出

5.10.3 死亡

PNH 併合データで，申請時に提示したデータ（2.1.2 項）以降に 1 名の死亡が報告された。本被験者の死亡に至った有害事象には複数の合併症の交絡因子があった（Table 5-13，J-SCS Appendix 5，C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.12，C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.12）。

Table 5-13 死亡の一覧（PNH 併合データ，長期併合 SAF）

被験者の概要 （被験者番号） 死亡日	**死因（PT）** 交絡因子	経過
6[redacted]歳，白人女性 （C12302-[redacted]/ C12001B-[redacted]） Day 592	**心肺不全** 敗血症	本被験者は，C12302 試験から C12001B 試験に移行後の Day 567 に発熱を伴う感染のため入院した。同日，末梢血培養で *Streptococcus gallolyticus* 陽性で敗血症と診断され，直ちに抗生物質による治療が開始された。感染源として疑われた埋め込まれた中心静脈カテーテル（ポート）は抜去された。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）による心肺代償不全に至った。胸部 CT にて胞隔炎を認めた。Day 574 に心肺不全が発現した。Day 577～592 に腎不全のため血液透析を受けたものの，被験者はさらなる集中治療の提案，特に呼吸補助のための気管挿管を拒否した。Day 592 に心肺不全により死亡した。死亡は，心肺代償不全が心肺不全に悪化し，致死的転帰に至ったことに起因した。 本被験者は，上述の合併症に加えて心房粗動の既往があり，心房細動，頻脈，及び徐脈のため心臓ペースメーカーを装着していた。敗血症及び心肺不全の発現後に治験薬の投与は変更されなかった。 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。

Source: J-SCS Appendix 5
申請時に提示したデータ（2.1.2 項）以降の死亡を提示

5.10.4 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 名），全体で 13.5%（13 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 5-14，Table 7-11）。

Table 5-14　重篤な有害事象（C12302 試験・試験終了時，長期 SAF）

Primary SOC PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	全体 N = 96 n (%)
合計	9 (14.5)	13 (13.5)
感染症および寄生虫症	4 (6.5)	5 (5.2)
COVID-19	1 (1.6)	1 (1.0)
蜂巣炎	1 (1.6)	1 (1.0)
腎盂腎炎	1 (1.6)	1 (1.0)
敗血症性ショック	1 (1.6)	1 (1.0)
シュードモナス性尿路感染	1 (1.6)	1 (1.0)
全身性感染	0	1 (1.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.2)	2 (2.1)
基底細胞癌	1 (1.6)	1 (1.0)
骨髄異形成症候群	1 (1.6)	1 (1.0)
神経系障害	1 (1.6)	1 (1.0)
一過性脳虚血発作	1 (1.6)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	1 (1.0)
横紋筋融解症	1 (1.6)	1 (1.0)
心臓障害	1 (1.6)	1 (1.0)
洞結節機能不全	1 (1.6)	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	1 (1.0)
卵巣嚢胞	1 (1.6)	1 (1.0)
臨床検査	0	1 (1.0)
血小板数減少	0	1 (1.0)
胃腸障害	0	1 (1.0)
膵石症	0	1 (1.0)
肝胆道系障害	0	1 (1.0)
門脈血栓症	0	1 (1.0)

Source: C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.2

本集計には LNP023 投与下の有害事象を提示。全体のうち抗 C5 抗体薬-LNP023 群の被験者は，主要評価期の抗 C5 抗体薬投与下の有害事象を含まない。
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。
LNP023 群で発現率が高い順に提示。

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 5-2，C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.2，Table 7-12）。

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（2.1.3 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。なお，蜂巣炎を発現した 2 名のうち 1 名は日本人であり，本被験者の概要を 5.10.7 項に示す（J-SCS Appendix 3-Table 2.1-9a，Table 5-2，C12302 試験 Week 48-Listing 16.2.7-1.2，J-SCS Appendix 5）。

5.10.5 その他の重要な有害事象

5.10.5.1 投与中止に至った有害事象

C12302 試験・試験終了時

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 5-2）。

C12301 試験・試験終了時

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 5-2）。

PNH 併合データ

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（2.1.4.1 項，2.1.2 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（被験者番号 C12302-[redacted]）は，申請時には本事象により休薬と報告されていたが（2.1.5.3 項），その後，本事象による投与中止が報告された（Table 5-2，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-11a）。

5.10.5.2 休薬に至った有害事象

C12302 試験・試験終了時

休薬に至った有害事象は 1 名に報告された。本被験者（被験者番号[redacted]）は，COVID-19（Day 286～308）を発現後，貧血（Day 296～337）及びブレイクスルー溶血（Day 308～337，5.10.6.2 項）により休薬に至った。貧血及びブレイクスルー溶血は非重篤で，加療により回復した。両事象は治験薬との関連なしと判断された（C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.8，Listing 16.2.7-1.2）。

C12301 試験・試験終了時

休薬に至った有害事象は報告されなかった（C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.8）

5.10.6 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の主な変更点を Table 5-15 に示す。溶血又は血栓症は，溶血と血栓症の別に評価した。本承認申請時にも溶血と血栓症の別に検討しており（2.1.5.2 項），実質的な変更ではない。溶血は，溶血の可能性がある事象を保守的に含めるために広域検索を行い，臨床的に重要な PT を対象に狭域検索も行った。また，IgAN を対象とした臨床試験で重篤な蕁麻疹が 1 名に報告されたため，注目すべき有害事象に過敏症を追加して評価した。

Table 5-15 注目すべき有害事象の主な変更点

注目すべき有害事象	定義
変更前	
溶血又は血栓症	塞栓および血栓（SMQ，broad），溶血 NEC（HLT）， PTs：狭心症，血中クレアチニン増加，血中乳酸脱水素酵素増加，ヘモグロビン減少，溶血性貧血
—（追加）	—
変更後	
溶血（広域）	溶血 NEC（HLT）， PTs：血中クレアチニン増加，血中乳酸脱水素酵素増加，ヘモグロビン減少，溶血性貧血
溶血（狭域）	PTs：ブレイクスルー溶血，溶血，血管外溶血，血管内溶血，ヘモグロビン血症，新生児溶血，無胆汁色素尿性黄疸
血栓症	塞栓および血栓（SMQ，broad）， PT：狭心症
過敏症	過敏症（SMQ，narrow）

Source：C12302 試験 Week 48-Listing 16.2.7-2.2，C12301 試験 Week 48-Listing 16.2.7-2.1
Table 1-3 からの変更点を提示
HLT：high level term，PT：preferred term，SMQ：standardised MedDRA queries

注目すべき有害事象の概要を Table 5-16 に，詳細を次項以降に示す。

Table 5-16 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: C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-13a，Table HAQ 14.3.1-2.1

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

5.10.6.1 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。

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（2.1.5.1 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 5-17，C12302 試験 Week 48-Listing 16.2.7-1.2）。

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 2.1.5.1 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 5-17，C12301 試験 Week 48-Listing 16.2.7-1.1）。

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。これら重篤な事象のうち，申請時に提示したデータ（2.1.5.1 項）以降に発現した事象は蜂巣炎であり，蜂巣炎の概要は 5.10.4 項に示した（Table 5-17，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-9a）。

髄膜炎菌による感染症の報告はなかった。

Table 5-17　莢膜形成細菌による感染症（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 PT	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)
ヘモフィルス性気管支炎	1 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)
シュードモナス性尿路感染	1 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)
中耳炎	0	1 (1.0)	0	2 (1.2)
細菌性肺炎	0	0	1 (2.5)	3 (1.8)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (2.5)	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (1.6)	1 (1.0)	0	2 (1.2)
大腸菌性膀胱炎	1 (1.6)	2 (2.1)	0	2 (1.2)
よう	1 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)
丹毒	0	0	0	1 (0.6)
せつ	0	0	0	1 (0.6)

Source: C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-1.1，C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-13a，Table HAQ 14.3.1-2.1

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

2.1.5.1 項のデータ（Table 2-10）について，改訂後の定義（Case Retrieval Strategy 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日版）を用いて再解析した結果を以下に示す。Table 2-10 と比べて，蜂巣炎，大腸菌性膀胱炎，ようの集計が追加されたが，これらの事象は Table 5-17 の PNH 併合データ（長期併合 SAF）に含まれており，再解析の結果から 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。

Table 5-18 莢膜形成細菌による感染症（改訂後の定義に基づく再解析）（C12302 試験及び C12301 試験・主要評価期，PNH 併合データ，腎症併合データ，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	腎症併合
注目すべき有害事象 PT	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 (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 53 n (%)
莢膜形成細菌による感染症	1 (1.6)	1 (2.9)	1 (2.5)	10 (5.9)	2 (3.8)
ヘモフィルス性気管支炎	1 (1.6)	0	0	1 (0.6)	0
細菌性肺炎	0	0	1 (2.5)	2 (1.2)	0
蜂巣炎	0	1 (2.9)	0	2 (1.2)	0
大腸菌性膀胱炎	0	0	0	1 (0.6)	0
よう	0	0	0	1 (0.6)	0
丹毒	0	0	0	1 (0.6)	0
せつ	0	0	0	1 (0.6)	0
中耳炎	0	0	0	1 (0.6)	1 (1.9)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	1 (0.6)	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	1 (1.9)

Source: Table HAQ 2.6-1，Table HAQ 14.3.1-2.1a，Table HAQ 2.1-13b

Table 2-10 と同一の解析データセットを，Case Retrieval Strategy 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日版及び MedDRA version 26.0 を用いて再解析した。

PT は C12302 試験の LNP023 群で発現率が高い順，次いで PNH 併合データで発現率が高い順に提示。

5.10.6.2 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 値の増加，Hb 値の減少，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（Table 5-19，C12302 試験 Week 48-12.2.4.3 項）。

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，LNP023 の休薬を 1 名（被験者番号[redacted]，5.10.5.2 項），輸血を 2 名（被験者番号[redacted]，[redacted]）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（Table 5-19，5.10.4 項，5.10.5 項，C12302 試験 Week 48-Listing 14.3.2-1.9，Listing 16.2.7-1.2）。

LNP023 の投与を中止した 3 名のうち 1 名に，投与中止後の溶血の有害事象が認められた。本被験者（被験者番号[redacted]）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（30 mg 1 日 1 回を 1 週間，その後 10 mg 1 日 1 回を 1 週間）を開始し（Day 342），抗 C5 抗体薬の再投与を開始した（Day 342）。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（C12302 試験 Week 48-12.2.4.3 項，14.3.3 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 値の増加，Hb 値の減少，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（Table 5-19，C12301 試験 Week 48-12.3.3 項）。

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（被験者番号[redacted]）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（2.1.5.2.2 項の溶血）。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（被験者番号[redacted]）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（Table 5-19，C12301 試験 Week 48-Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

LNP023 の投与を中止した被験者はいなかった（5.10.1 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（Table 5-19）。

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 5-19）。

Table 5-19 溶血（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 (%)
溶血（広域）	13 (21.0)	15 (15.6)	3 (7.5)	25 (14.6)
ブレイクスルー溶血	6 (9.7)	7 (7.3)	2 (5.0)	11 (6.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (9.7)	6 (6.3)	0	9 (5.3)
黄疸	1 (1.6)	2 (2.1)	0	2 (1.2)
血中クレアチニン増加	1 (1.6)	1 (1.0)	1 (2.5)	2 (1.2)
溶血	1 (1.6)	1 (1.0)	0	3 (1.8)
ヘモグロビン尿	1 (1.6)	1 (1.0)	0	2 (1.2)
黄疸眼	1 (1.6)	1 (1.0)	0	2 (1.2)
血管外溶血	1 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)
ヘモグロビン減少	1 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)
溶血（狭域）	7 (11.3)	8 (8.3)	2 (5.0)	14 (8.2)
ブレイクスルー溶血	6 (9.7)	7 (7.3)	2 (5.0)	11 (6.4)
溶血	1 (1.6)	1 (1.0)	0	3 (1.8)
血管外溶血	1 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)

Source: C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-13a
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

5.10.6.3 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 5-20，C12302 試験 Week 48-Listing 16.2.7-1.2，14.3.3 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（被験者番号[redacted]）の概要は 2.1.5.2.2 項に示した。
- 非重篤の一過性脳虚血発作を発現した 1 名（被験者番号[redacted]）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（被験者番号[redacted]）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 5-20）。

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 5-20）。

Table 5-20 血栓症（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 (%)
血栓症	2 (3.2)	3 (3.1)	0	3 (1.8)
一過性脳虚血発作	2 (3.2)	2 (2.1)	0	2 (1.2)
不全片麻痺	1 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)
門脈血栓症	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)

Source: C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-13a
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

5.10.6.4 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（2.1.5.3 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（被験者番号[redacted]，5.10.5.1 項，2.1.5.3 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 5-21，C12302 試験 Week 48-Listing 16.2.7-1.2，14.3.3 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 5-21）。

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 5-21，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-9a）。

Table 5-21 血小板数減少（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 PT	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 (%)
血小板数減少	4 (6.5)	9 (9.4)	0	14 (8.2)
血小板減少症	3 (4.8)	5 (5.2)	0	11 (6.4)
血小板数減少	1 (1.6)	4 (4.2)	0	4 (2.3)

Source: C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-13a

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

5.10.6.5 過敏症

C12302 試験・試験終了時

過敏症は，LNP023 群で 7 名，全体で 8 名に発現した。LNP023 群で発現した事象は，紅斑性皮疹（2 名），ざ瘡様皮膚炎及び斑状皮疹（紅斑性皮疹と同一被験者に 3 事象が発現），アレルギー性皮膚炎，アレルギー性鼻炎，発疹，湿疹，顔面腫脹（各 1 名）であった。これらの事象のほか，全体のみに発現した事象は注入に伴う反応（1 名）であった。

全体で 8 名のいずれの被験者も LNP023 の投与は継続された。ざ瘡様皮膚炎，アレルギー性皮膚炎，アレルギー性鼻炎は未回復，その他の事象はいずれも回復した。治験薬との関連ありと判断された事象は，紅斑性皮疹，ざ瘡様皮膚炎，及び斑状皮疹（各 1 名，同一被験者に発現）であった（Table 5-22，C12302 試験 Week 48-Listing 16.2.7-1.2，14.3.3 項）。

- 治験薬との関連ありと判断された 3 事象を発現した被験者（被験者番号[redacted]）は 5[redacted] 歳女性で，試験開始前から，ざ瘡に対して過酸化ベンゾイルを，そう痒症に対して副腎皮質ステロイド外用薬を使用していた。Day 1 に眉毛の上に軽度の斑状皮疹を発現した。皮疹に痒みはなく，退色せずに約 15 分間持続した。斑状皮疹は発現日と同日に回復した。Day 75 に軽度のざ瘡様皮膚炎が頚部及び頚部基部に発現した。合併症に対する過酸化ベンゾイル以外に治療の報告はなく，ざ瘡様皮膚炎は未回復であった。Day 127 に軽度の紅斑性皮疹が発現した。ジフェンヒドラミン塩酸塩・酢酸亜鉛が投与され，Day 229 に紅斑性皮疹は回復した。

C12301 試験・試験終了時

過敏症は 4 名に発現した。発現した事象は，アレルギー性皮膚炎（2 名），発疹，多形紅斑，斑状丘疹状皮疹，蕁麻疹（各 1 名）であった。いずれの被験者も LNP023 の投与は継続され，いずれの事象も回復した。治験薬との関連ありと判断された事象はなかった（Table 5-22，C12301 試験 Week 48-Listing 16.2.7-1.2）。

PNH 併合データ

過敏症は 17 名に発現した。2 名以上に発現した事象は，アレルギー性皮膚炎，発疹（各 3 名），紅斑性皮疹，ざ瘡様皮膚炎，湿疹，注入に伴う反応（各 2 名）であった。いずれの被験者も LNP023 の投与は継続され，ほとんどの事象がデータカットオフ時点までに回復した（Table 5-22）。

Table 5-22 過敏症（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 (%)
過敏症	7 (11.3)	8 (8.3)	4 (10.0)	17 (9.9)
紅斑性皮疹	2 (3.2)	2 (2.1)	0	2 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.6)	1 (1.0)	2 (5.0)	3 (1.8)
発疹	1 (1.6)	1 (1.0)	1 (2.5)	3 (1.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.6)	1 (1.0)	0	2 (1.2)
湿疹	1 (1.6)	1 (1.0)	0	2 (1.2)
斑状皮疹	1 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)
顔面腫脹	1 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)
注入に伴う反応	0	1 (1.0)	0	2 (1.2)
多形紅斑	0	0	1 (2.5)	1 (0.6)
蕁麻疹	0	0	1 (2.5)	1 (0.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.5)	1 (0.6)
歯肉腫脹	0	0	0	1 (0.6)

Source: C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-2.1，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-13a
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

5.10.6.6 甲状腺の変化

C12302 試験・試験終了時

甲状腺の変化の有害事象は，LNP023 群の 1 名に甲状腺機能低下症が発現した。新たに報告された事象はなく，本被験者の概要は 2.1.5.4 項に示した（Table 5-16，C12302 試験 Week 48-12.2.4.6 項）。

C12301 試験・試験終了時

甲状腺の変化の有害事象は，1 名にリバーストリヨードチロニン増加が発現した。新たに報告された事象はなく，本被験者の概要は 2.1.5.4 項に示した（Table 5-16，C12301 試験 Week 48-12.3.7 項）。

PNH 併合データ

甲状腺の変化の有害事象は，上述の C12302 試験・試験終了時及び C12301 試験・試験終了時に示した 2 名のみに発現した（Table 5-16）。

5.10.6.7 精巣への影響

C12302 試験・試験終了時

精巣への影響の有害事象は報告されなかった（Table 5-16）。

C12301 試験・試験終了時

精巣への影響の有害事象は，1 名に血中卵胞刺激ホルモン増加及びジヒドロテストステロン減少が発現した。新たに報告された事象はなく，本被験者の概要は 2.1.5.5 項に示した（Table 5-16, C12301 試験 Week 48-12.3.6 項）。

PNH 併合データ

精巣への影響の有害事象は，上述の C12301 試験・試験終了時に示した 1 名のみに発現した（Table 5-16）。

5.10.7 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。日本人集団の安全性データを以下に要約する。

曝露状況

C12302 試験で主要評価期の治験薬投与を完了した日本人 9 名（LNP023 群 6 名，抗 C5 抗体薬群 3 名）全員が継続投与期に移行した。9 名全員が 24 週間の継続投与期の治験薬投与及び評価を完了した（J-SCS Appendix 3-Table 14.1-1.5J）。

併合対象とした試験に組み入れられ，LNP023 を 200 mg b.i.d.で 1 回以上投与された日本人 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（J-SCS Appendix 3-Table 1.2-2J）。

有害事象

日本人集団の有害事象の概要を Table 5-23 に示す。

Table 5-23 日本人集団の有害事象の概要（C12302 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		PNH 併合
	LNP023 200 mg b.i.d. [a] N = 6 n (%)	全体 [b] N = 9 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 15 n (%)
有害事象	6 (100)	9 (100)	14 (93.3)
PT 別（PNH 併合で 2 名以上に発現）			
上咽頭炎	1 (16.7)	2 (22.2)	3 (20.0)
頭痛	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (13.3)
COVID-19	0	0	2 (13.3)
四肢痛	1 (16.7)	1 (11.1)	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	2 (13.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	1 (16.7)	1 (11.1)	4 (26.7)
投与中止に至った有害事象	0	0	0
注目すべき有害事象			
莢膜形成細菌による感染症	0	0	1 (6.7)
過敏症	2 (33.3)	2 (22.2)	2 (13.3)

Source: J-SCS Appendix 3-Table 2.1-2J，Table 2.1-5aJ，Table 2.1-6aJ，Table 2.1-9aJ，Table 2.1-11aJ，Table 2.1-13aJ，Table HAQ 28-1.1，Table HAQ 28-1.2，Table HAQ 28-1.3，C12302 試験 Week 48-Listing 16.2.7-1.2

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) LNP023 群の全投与期間

b) LNP023 群の全投与期間及び抗 C5 抗体薬-LNP023 群の継続投与期

PNH 併合データで，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（Table 5-23，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-3J，Table 2.1-2J）。

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（J-SCS Appendix 3-Table 2.1-5aJ，Table 2.1-6aJ）。

重篤な有害事象は，申請時に提示したデータ（5.3 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（Table 5-23，J-SCS Appendix 3-Table 2.1-9aJ，J-SCS Appendix 5，SCS Appendix 1-Listing 1.4-1，LFG316X2201-Listing 16.2.7-1.1）。

- 蜂巣炎を発現した被験者（被験者番号 LFG316X2201-[redacted]/C12001B-[redacted]）は 5[redacted]歳の男性で，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。Day 436 に被験者は疲労を感じた。Day 438 に四肢脱力及び体動困難で入院し，蜂巣炎と診断された。右下腿から足首にかけて発赤，腫脹，38.9°C の熱感があり，セファゾリンナトリウム点滴静注が開始された。Day 438 の血液培養検査及び尿培養検査は陰性，喀痰培養検査は MSSA，非溶血性ブドウ球菌ストレプトコッカスビリダンス，及びナイセリアが陽性であった。蜂巣炎の起因菌は特定されなかった。Day 438 のヘモグロビン値は 6 g/dL で，Day 442 に 2 単位の赤血球輸血を受けた。Day 448 に CRP 及び PCT の値が概ね基準範囲の水準となったため，セファゾリンナトリウムの点滴静注を終了した。被験者はセファゾリンナトリウム，パラセタモール，ジフェンヒドラミン，輸液による治療を受けた。Day 449 に蜂巣炎は回復した。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（被験者番号 LFG316X2201-[redacted]/C12001B-[redacted]）は7[redacted]歳の女性で，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（Table 5-23，C12302 試験 Week 48-Listing 16.2.7-1.2）。

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（Table 5-23）。

6 市販後データ

本書作成時点で，LNP023 はいずれの国でも未承認であり，市販後の使用経験はない。

7 付録

Table 7-1 すべての有害事象（C12302 試験・主要評価期）

C12302 試験-Table 14.3.1-1.1a

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 1 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Number of patients with at least one event	51 (82.3)	28 (80.0)
Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	8 (12.9)	8 (22.9)
Thrombocytopenia(血小板減少症)	3 (4.8)	0
Breakthrough haemolysis(ブレイクスルー溶血)	2 (3.2)	6 (17.1)
Anaemia(貧血)	1 (1.6)	0
Coagulopathy(凝血異常)	1 (1.6)	0
Neutropenia(好中球減少症)	1 (1.6)	1 (2.9)
Extravascular haemolysis(血管外溶血)	0	2 (5.7)
Cardiac disorders(心臓障害)	4 (6.5)	1 (2.9)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 2 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Palpitations(動悸)	2 (3.2)	1 (2.9)
Sinus bradycardia(洞性徐脈)	1 (1.6)	0
Sinus node dysfunction(洞結節機能不全)	1 (1.6)	0
Ear and labyrinth disorders(耳および迷路障害)	2 (3.2)	0
Ear pain(耳痛)	1 (1.6)	0
Hypoacusis(聴力低下)	1 (1.6)	0
Endocrine disorders(内分泌障害)	1 (1.6)	0
Hypothyroidism(甲状腺機能低下症)	1 (1.6)	0
Eye disorders(眼障害)	4 (6.5)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 3 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Accommodation disorder(調節障害)	1 (1.6)	0
Blepharospasm(眼瞼痙攣)	1 (1.6)	0
Conjunctival haemorrhage(結膜出血)	1 (1.6)	0
Dry eye(ドライアイ)	1 (1.6)	0
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	20 (32.3)	7 (20.0)
Diarrhoea(下痢)	9 (14.5)	2 (5.7)
Nausea(悪心)	6 (9.7)	1 (2.9)
Abdominal pain(腹痛)	4 (6.5)	1 (2.9)
Abdominal pain upper(上腹部痛)	3 (4.8)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 4 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Toothache(歯痛)	3 (4.8)	0
Vomiting(嘔吐)	2 (3.2)	1 (2.9)
Abdominal discomfort(腹部不快感)	1 (1.6)	0
Abdominal tenderness(腹部圧痛)	1 (1.6)	0
Faeces discoloured(変色便)	1 (1.6)	0
Ileal ulcer(回腸潰瘍)	1 (1.6)	0
Mouth ulceration(口腔内潰瘍形成)	1 (1.6)	0
Odynophagia(嚥下痛)	1 (1.6)	1 (2.9)
Tongue ulceration(舌潰瘍)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 5 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Tooth disorder(歯の障害)	1 (1.6)	0
Umbilical hernia(臍ヘルニア)	1 (1.6)	0
Constipation(便秘)	0	1 (2.9)
Dyspepsia(消化不良)	0	1 (2.9)
Haemorrhoidal haemorrhage(痔出血)	0	1 (2.9)
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	9 (14.5)	4 (11.4)
Oedema peripheral(末梢性浮腫)	3 (4.8)	1 (2.9)
Pyrexia(発熱)	2 (3.2)	3 (8.6)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 6 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Asthenia(無力症)	1 (1.6)	0
Fatigue(疲労)	1 (1.6)	1 (2.9)
Feeling hot(熱感)	1 (1.6)	0
Non-cardiac chest pain(非心臓性胸痛)	1 (1.6)	0
Swelling face(顔面腫脹)	1 (1.6)	0
Thirst(口渇)	1 (1.6)	0
Pain(疼痛)	0	1 (2.9)
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	3 (4.8)	2 (5.7)
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 7 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Hypertransaminasaemia(高トランスアミナーゼ血症)	1 (1.6)	0
Ocular icterus(黄疸眼)	1 (1.6)	0
Cholecystitis(胆嚢炎)	0	1 (2.9)
Jaundice(黄疸)	0	1 (2.9)
Immune system disorders(免疫系障害)	1 (1.6)	2 (5.7)
Immunisation reaction(免疫反応)	1 (1.6)	1 (2.9)
Drug hypersensitivity(薬物過敏症)	0	1 (2.9)
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	24 (38.7)	17 (48.6)
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	7 (11.3)	2 (5.7)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 8 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)	5 (8.1)	9 (25.7)
Urinary tract infection(尿路感染)	5 (8.1)	1 (2.9)
Bronchitis(気管支炎)	3 (4.8)	0
Sinusitis(副鼻腔炎)	2 (3.2)	3 (8.6)
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	2 (3.2)	3 (8.6)
Bronchitis bacterial(細菌性気管支炎)	1 (1.6)	0
Bronchitis haemophilus(ヘモフィルス性気管支炎)	1 (1.6)	0
Conjunctivitis(結膜炎)	1 (1.6)	0
Febrile infection(熱性感染症)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 9 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Folliculitis(毛包炎)	1 (1.6)	0
Fungal skin infection(皮膚真菌感染)	1 (1.6)	0
Gingivitis(歯肉炎)	1 (1.6)	0
Herpes zoster(帯状疱疹)	1 (1.6)	0
Pharyngitis(咽頭炎)	1 (1.6)	0
Pneumonia(肺炎)	1 (1.6)	1 (2.9)
Pyelonephritis(腎盂腎炎)	1 (1.6)	0
Tinea pedis(足部白癬)	1 (1.6)	0
Vulvovaginal candidiasis(外陰部腟カンジダ症)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 10 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Arthritis bacterial(細菌性関節炎)	0	1 (2.9)
Cellulitis(蜂巣炎)	0	1 (2.9)
Gastroenteritis(胃腸炎)	0	1 (2.9)
Intervertebral discitis(椎間板炎)	0	1 (2.9)
Nasal herpes(鼻ヘルペス)	0	1 (2.9)
Oral herpes(口腔ヘルペス)	0	1 (2.9)
Respiratory tract infection(気道感染)	0	1 (2.9)
Sepsis(敗血症)	0	1 (2.9)
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	6 (9.7)	2 (5.7)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 11 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Contusion(挫傷)	1 (1.6)	0
Muscle strain(肉離れ)	1 (1.6)	0
Nail injury(爪損傷)	1 (1.6)	0
Post vaccination syndrome(ワクチン接種後症候群)	1 (1.6)	1 (2.9)
Procedural vomiting(処置による嘔吐)	1 (1.6)	0
Vaccination complication(ワクチン接種合併症)	1 (1.6)	0
Tooth fracture(歯牙破折)	0	1 (2.9)
Investigations(臨床検査)	13 (21.0)	5 (14.3)
Blood lactate dehydrogenase increased(血中乳酸脱水素酵素増加)	4 (6.5)	3 (8.6)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 12 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	3 (4.8)	1 (2.9)
Blood creatine phosphokinase increased(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	2 (3.2)	0
Activated partial thromboplastin time prolonged(活性化部分トロンボプラスチン時間延長)	1 (1.6)	0
Amylase increased(アミラーゼ増加)	1 (1.6)	0
Aspartate aminotransferase increased(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	1 (1.6)	0
Blood albumin increased(血中アルブミン増加)	1 (1.6)	0
Blood alkaline phosphatase increased(血中アルカリホスファターゼ増加)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 13 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Blood bilirubin increased(血中ビリルビン増加)	1 (1.6)	0
Blood cholesterol increased(血中コレステロール増加)	1 (1.6)	0
Blood creatinine increased(血中クレアチニン増加)	1 (1.6)	0
Blood fibrinogen increased(血中フィブリノゲン増加)	1 (1.6)	0
C-reactive protein increased(Ｃ－反応性蛋白増加)	1 (1.6)	0
Dihydrotestosterone decreased(ジヒドロテストステロン減少)	1 (1.6)	0
Electrocardiogram QRS complex prolonged(心電図ＱＲＳ群延長)	1 (1.6)	0
Eosinophil count increased(好酸球数増加)	1 (1.6)	0
Gamma-glutamyltransferase increased(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 14 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Low density lipoprotein increased(低比重リポ蛋白増加)	1 (1.6)	0
Neutrophil count decreased(好中球数減少)	1 (1.6)	0
Neutrophil percentage decreased(好中球百分率減少)	1 (1.6)	0
Platelet count decreased(血小板数減少)	1 (1.6)	0
Serum ferritin increased(血清フェリチン増加)	1 (1.6)	0
Weight increased(体重増加)	1 (1.6)	0
White blood cell count decreased(白血球数減少)	1 (1.6)	0
Influenza A virus test positive(A型インフルエンザウイルス検査陽性)	0	1 (2.9)
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	4 (6.5)	2 (5.7)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 15 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Dyslipidaemia(脂質異常症)	2 (3.2)	0
Hypercholesterolaemia(高コレステロール血症)	1 (1.6)	0
Iron overload(鉄過剰)	1 (1.6)	0
Decreased appetite(食欲減退)	0	1 (2.9)
Iron deficiency(鉄欠乏)	0	1 (2.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	11 (17.7)	5 (14.3)
Arthralgia(関節痛)	5 (8.1)	1 (2.9)
Back pain(背部痛)	3 (4.8)	2 (5.7)
Muscle spasms(筋痙縮)	2 (3.2)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 16 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Costochondritis(肋軟骨炎)	1 (1.6)	0
Myalgia(筋肉痛)	1 (1.6)	0
Pain in extremity(四肢痛)	1 (1.6)	0
Rib deformity(肋骨の変形)	1 (1.6)	0
Spinal stenosis(脊柱管狭窄症)	1 (1.6)	0
Spondylolisthesis(脊椎すべり症)	1 (1.6)	0
Flank pain(側腹部痛)	0	1 (2.9)
Musculoskeletal chest pain(筋骨格系胸痛)	0	1 (2.9)
Osteoarthritis(変形性関節症)	0	1 (2.9)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 17 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (4.8)	0
(良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)		
Basal cell carcinoma(基底細胞癌)	1 (1.6)	0
Lipoma(脂肪腫)	1 (1.6)	0
Myelodysplastic syndrome(骨髄異形成症候群)	1 (1.6)	0
Nervous system disorders(神経系障害)	16 (25.8)	1 (2.9)
Headache(頭痛)	10 (16.1)	1 (2.9)
Dizziness(浮動性めまい)	4 (6.5)	0
Peripheral sensory neuropathy(末梢性感覚ニューロパチー)	2 (3.2)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 18 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Head discomfort(頭部不快感)	1 (1.6)	0
Hemiparesis(不全片麻痺)	1 (1.6)	0
Hypoaesthesia(感覚鈍麻)	1 (1.6)	0
Migraine(片頭痛)	1 (1.6)	0
Paraesthesia(錯感覚)	1 (1.6)	0
Peripheral motor neuropathy(末梢性運動ニューロパチー)	1 (1.6)	0
Transient ischaemic attack(一過性脳虚血発作)	1 (1.6)	0
Tremor(振戦)	1 (1.6)	0
Vascular headache(血管性頭痛)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 19 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Psychiatric disorders(精神障害)	5 (8.1)	0
Insomnia(不眠症)	3 (4.8)	0
Anxiety(不安)	1 (1.6)	0
Depressive symptom(抑うつ症状)	1 (1.6)	0
Sleep disorder(睡眠障害)	1 (1.6)	0
Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)	7 (11.3)	1 (2.9)
Chromaturia(着色尿)	2 (3.2)	0
Haematuria(血尿)	2 (3.2)	0
Haemoglobinuria(ヘモグロビン尿)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 20 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Pollakiuria(頻尿)	1 (1.6)	0
Renal cyst(腎嚢胞)	1 (1.6)	0
Renal pain(腎臓痛)	1 (1.6)	0
Acute kidney injury(急性腎障害)	0	1 (2.9)
Bilirubinuria(ビリルビン尿)	0	1 (2.9)
Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	4 (6.5)	0
Breast discomfort(乳房不快感)	1 (1.6)	0
Dysmenorrhoea(月経困難症)	1 (1.6)	0
Heavy menstrual bleeding(重度月経出血)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 21 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Menstrual disorder(月経障害)	1 (1.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	7 (11.3)	2 (5.7)
Cough(咳嗽)	2 (3.2)	0
Rhinorrhoea(鼻漏)	2 (3.2)	0
Lung consolidation(肺硬化)	1 (1.6)	0
Nasal congestion(鼻閉)	1 (1.6)	0
Rhinitis allergic(アレルギー性鼻炎)	1 (1.6)	0
Dyspnoea(呼吸困難)	0	1 (2.9)
Nasal obstruction(鼻閉塞)	0	1 (2.9)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 22 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Upper-airway cough syndrome(上気道咳症候群)	0	1 (2.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	3 (4.8)	1 (2.9)
Rash erythematous(紅斑性皮疹)	2 (3.2)	0
Acne(ざ瘡)	1 (1.6)	0
Alopecia(脱毛症)	1 (1.6)	0
Dermatitis acneiform(ざ瘡様皮膚炎)	1 (1.6)	0
Eczema(湿疹)	1 (1.6)	0
Hyperhidrosis(多汗症)	1 (1.6)	0
Rash macular(斑状皮疹)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1a (Page 23 of 23)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Ecchymosis(斑状出血)	0	1 (2.9)
Vascular disorders(血管障害)	5 (8.1)	1 (2.9)
Hypertension(高血圧)	3 (4.8)	0
Hot flush(ほてり)	2 (3.2)	0
Systolic hypertension(収縮期高血圧)	1 (1.6)	0
Hypotension(低血圧)	0	1 (2.9)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

Table 7-2 すべての有害事象（C12301 試験・主要評価期）

C12301 試験-Table 14.3.1-1.1a

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1a (Page 1 of 10)
Treatment-emergent adverse events in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Number of patients with at least one event	37 (92.5)
Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	1 (2.5)
Neutropenia(好中球減少症)	1 (2.5)
Cardiac disorders(心臓障害)	2 (5.0)
Sinus bradycardia(洞性徐脈)	1 (2.5)
Tachycardia(頻脈)	1 (2.5)
Eye disorders(眼障害)	3 (7.5)
Cataract(白内障)	2 (5.0)
Vision blurred(霧視)	1 (2.5)
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	11 (27.5)
Diarrhoea(下痢)	3 (7.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1a (Page 2 of 10)
Treatment-emergent adverse events in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Abdominal pain(腹痛)	2 (5.0)
Constipation(便秘)	2 (5.0)
Nausea(悪心)	2 (5.0)
Vomiting(嘔吐)	2 (5.0)
Abdominal pain upper(上腹部痛)	1 (2.5)
Chronic gastritis(慢性胃炎)	1 (2.5)
Dyspepsia(消化不良)	1 (2.5)
Gastritis(胃炎)	1 (2.5)
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	1 (2.5)
Haemorrhoidal haemorrhage(痔出血)	1 (2.5)
General disorders and administration site	7 (17.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1a (Page 3 of 10)
Treatment-emergent adverse events in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	
Pyrexia(発熱)	2 (5.0)
Asthenia(無力症)	1 (2.5)
Chest pain(胸痛)	1 (2.5)
Fatigue(疲労)	1 (2.5)
Influenza like illness(インフルエンザ様疾患)	1 (2.5)
Peripheral swelling(末梢腫脹)	1 (2.5)
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1 (2.5)
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	1 (2.5)
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	16 (40.0)
COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)	6 (15.0)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1a (Page 4 of 10)
Treatment-emergent adverse events in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	5 (12.5)
Conjunctivitis(結膜炎)	2 (5.0)
Gastrointestinal infection(消化管感染)	1 (2.5)
Hordeolum(麦粒腫)	1 (2.5)
Influenza(インフルエンザ)	1 (2.5)
Mucosal infection(粘膜感染)	1 (2.5)
Pneumonia bacterial(細菌性肺炎)	1 (2.5)
Rhinitis(鼻炎)	1 (2.5)
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	3 (7.5)
Contusion(挫傷)	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1a (Page 5 of 10)
Treatment-emergent adverse events in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Ligament sprain(靭帯捻挫)	1 (2.5)
Vaccination complication(ワクチン接種合併症)	1 (2.5)
Investigations(臨床検査)	12 (30.0)
Blood glucose increased(血中ブドウ糖増加)	2 (5.0)
Amylase increased(アミラーゼ増加)	1 (2.5)
Blood creatine phosphokinase increased(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1 (2.5)
Blood creatinine increased(血中クレアチニン増加)	1 (2.5)
Blood follicle stimulating hormone increased(血中卵胞刺激ホルモン増加)	1 (2.5)
Blood magnesium decreased(血中マグネシウム減少)	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1a (Page 6 of 10)
Treatment-emergent adverse events in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Blood triglycerides increased(血中トリグリセリド増加)	1 (2.5)
Blood uric acid increased(血中尿酸増加)	1 (2.5)
C-reactive protein increased(Ｃ－反応性蛋白増加)	1 (2.5)
Dihydrotestosterone decreased(ジヒドロテストステロン減少)	1 (2.5)
Fibrin D dimer increased(フィブリンＤダイマー増加)	1 (2.5)
Immunosuppressant drug level increased(免疫抑制剤濃度増加)	1 (2.5)
Lipids abnormal(脂質異常)	1 (2.5)
Protein urine present(尿中蛋白陽性)	1 (2.5)
Reverse tri-iodothyronine increased(リバーストリヨードチロニン増加)	1 (2.5)
Weight increased(体重増加)	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1a (Page 7 of 10)
Treatment-emergent adverse events in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
White blood cell count increased(白血球数増加)	1 (2.5)
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	7 (17.5)
Iron deficiency(鉄欠乏)	3 (7.5)
Hyperlipidaemia(高脂血症)	2 (5.0)
Hyperglycaemia(高血糖)	1 (2.5)
Hypomagnesaemia(低マグネシウム血症)	1 (2.5)
Type 2 diabetes mellitus(２型糖尿病)	1 (2.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	4 (10.0)
Periarthritis(関節周囲炎)	2 (5.0)
Osteoporosis(骨粗鬆症)	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1a (Page 8 of 10)
Treatment-emergent adverse events in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Pain in extremity(四肢痛)	1 (2.5)
Nervous system disorders(神経系障害)	13 (32.5)
Headache(頭痛)	11 (27.5)
Dizziness(浮動性めまい)	1 (2.5)
Memory impairment(記憶障害)	1 (2.5)
Psychiatric disorders(精神障害)	2 (5.0)
Bipolar disorder(双極性障害)	1 (2.5)
Insomnia(不眠症)	1 (2.5)
Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)	5 (12.5)
Renal impairment(腎機能障害)	2 (5.0)
Proteinuria(蛋白尿)	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1a (Page 9 of 10)
Treatment-emergent adverse events in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Renal disorder(腎障害)	1 (2.5)
Renal injury(腎損傷)	1 (2.5)
Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	1 (2.5)
Dysmenorrhoea(月経困難症)	1 (2.5)
Heavy menstrual bleeding(重度月経出血)	1 (2.5)
Menstrual disorder(月経障害)	1 (2.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	6 (15.0)
Epistaxis(鼻出血)	2 (5.0)
Nasal congestion(鼻閉)	2 (5.0)
Nasal dryness(鼻乾燥)	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1a (Page 10 of 10)
Treatment-emergent adverse events in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Oropharyngeal pain(口腔咽頭痛)	1 (2.5)
Sneezing(くしゃみ)	1 (2.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	7 (17.5)
Dermatitis allergic(アレルギー性皮膚炎)	2 (5.0)
Acne(ざ瘡)	1 (2.5)
Erythema multiforme(多形紅斑)	1 (2.5)
Haemorrhage subcutaneous(皮下出血)	1 (2.5)
Pruritus(そう痒症)	1 (2.5)
Rash maculo-papular(斑状丘疹状皮疹)	1 (2.5)
Skin discolouration(皮膚変色)	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

Table 7-3 治験薬との関連ありと判断された有害事象（C12302 試験・主要評価期）

C12302 試験-Table 14.3.1-1.5a

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5a (Page 1 of 8)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Number of patients with at least one event	16 (25.8)	3 (8.6)
Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	3 (4.8)	0
Thrombocytopenia(血小板減少症)	2 (3.2)	0
Neutropenia(好中球減少症)	1 (1.6)	0
Cardiac disorders(心臓障害)	1 (1.6)	0
Sinus bradycardia(洞性徐脈)	1 (1.6)	0
Ear and labyrinth disorders(耳および迷路障害)	1 (1.6)	0
Hypoacusis(聴力低下)	1 (1.6)	0
Eye disorders(眼障害)	1 (1.6)	0
Blepharospasm(眼瞼痙攣)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5a (Page 2 of 8)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	5 (8.1)	1 (2.9)
Nausea(悪心)	3 (4.8)	1 (2.9)
Diarrhoea(下痢)	2 (3.2)	0
Abdominal pain upper(上腹部痛)	1 (1.6)	0
Abdominal pain(腹痛)	1 (1.6)	0
Dyspepsia(消化不良)	0	1 (2.9)
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	2 (3.2)	0
Fatigue(疲労)	1 (1.6)	0
Feeling hot(熱感)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5a (Page 3 of 8)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Thirst(口渇)	1 (1.6)	0
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1 (1.6)	0
Hypertransaminasaemia(高トランスアミナーゼ血症)	1 (1.6)	0
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	4 (6.5)	1 (2.9)
Bronchitis(気管支炎)	1 (1.6)	0
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	1 (1.6)	0
Pneumonia(肺炎)	1 (1.6)	1 (2.9)
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	1 (1.6)	0
Urinary tract infection(尿路感染)	1 (1.6)	0
Investigations(臨床検査)	5 (8.1)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5a (Page 4 of 8)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Activated partial thromboplastin time prolonged(活性化部分トロンボプラスチン時間延長)	1 (1.6)	0
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	1 (1.6)	0
Amylase increased(アミラーゼ増加)	1 (1.6)	0
Aspartate aminotransferase increased(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	1 (1.6)	0
Blood albumin increased(血中アルブミン増加)	1 (1.6)	0
Blood alkaline phosphatase increased(血中アルカリホスファターゼ増加)	1 (1.6)	0
Blood cholesterol increased(血中コレステロール増加)	1 (1.6)	0
Blood creatine phosphokinase increased(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5a (Page 5 of 8)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Blood creatinine increased(血中クレアチニン増加)	1 (1.6)	0
Blood lactate dehydrogenase increased(血中乳酸脱水素酵素増加)	1 (1.6)	0
Dihydrotestosterone decreased(ジヒドロテストステロン減少)	1 (1.6)	0
Low density lipoprotein increased(低比重リポ蛋白増加)	1 (1.6)	0
Neutrophil count decreased(好中球数減少)	1 (1.6)	0
Neutrophil percentage decreased(好中球百分率減少)	1 (1.6)	0
Platelet count decreased(血小板数減少)	1 (1.6)	0
Weight increased(体重増加)	1 (1.6)	0
White blood cell count decreased(白血球数減少)	1 (1.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	3 (4.8)	1 (2.9)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5a (Page 6 of 8)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Arthralgia(関節痛)	3 (4.8)	0
Back pain(背部痛)	1 (1.6)	1 (2.9)
Muscle spasms(筋痙縮)	1 (1.6)	0
Myalgia(筋肉痛)	1 (1.6)	0
Nervous system disorders(神経系障害)	6 (9.7)	1 (2.9)
Headache(頭痛)	4 (6.5)	1 (2.9)
Dizziness(浮動性めまい)	1 (1.6)	0
Head discomfort(頭部不快感)	1 (1.6)	0
Hypoaesthesia(感覚鈍麻)	1 (1.6)	0
Peripheral sensory neuropathy(末梢性感覚ニューロパチー)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5a (Page 7 of 8)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Psychiatric disorders(精神障害)	1 (1.6)	0
Sleep disorder(睡眠障害)	1 (1.6)	0
Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)	1 (1.6)	0
Chromaturia(着色尿)	1 (1.6)	0
Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	1 (1.6)	0
Dysmenorrhoea(月経困難症)	1 (1.6)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	1 (1.6)	0
Acne(ざ瘡)	1 (1.6)	0
Alopecia(脱毛症)	1 (1.6)	0
Dermatitis acneiform(ざ瘡様皮膚炎)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5a (Page 8 of 8)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term - randomized treatment period
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	Anti-C5 antibody N=35 n (%)
Hyperhidrosis(多汗症)	1 (1.6)	0
Rash erythematous(紅斑性皮疹)	1 (1.6)	0
Rash macular(斑状皮疹)	1 (1.6)	0
Vascular disorders(血管障害)	2 (3.2)	0
Hot flush(ほてり)	2 (3.2)	0
Hypertension(高血圧)	1 (1.6)	0

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in this AE category for that treatment.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs in the LNP023 column.
- MedDRA Version 25.0 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
- On-treatment period for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- On-treatment period for Anti-C5 is from the first dose date until one day before the next planned dose.

Table 7-4 治験薬との関連ありと判断された有害事象（C12301 試験・主要評価期）

C12301 試験-Table 14.3.1-1.5a

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.5a (Page 1 of 3)
Treatment-emergent adverse events related to study medication in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Number of patients with at least one event	14 (35.0)
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	3 (7.5)
Vomiting(嘔吐)	2 (5.0)
Gastritis(胃炎)	1 (2.5)
Haemorrhoidal haemorrhage(痔出血)	1 (2.5)
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	2 (5.0)
Asthenia(無力症)	1 (2.5)
Fatigue(疲労)	1 (2.5)
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1 (2.5)
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.5a (Page 2 of 3)
Treatment-emergent adverse events related to study medication in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	1 (2.5)
Mucosal infection(粘膜感染)	1 (2.5)
Investigations(臨床検査)	6 (15.0)
Blood creatinine increased(血中クレアチニン増加)	1 (2.5)
Blood follicle stimulating hormone increased(血中卵胞刺激ホルモン増加)	1 (2.5)
Blood magnesium decreased(血中マグネシウム減少)	1 (2.5)
Blood triglycerides increased(血中トリグリセリド増加)	1 (2.5)
Blood uric acid increased(血中尿酸増加)	1 (2.5)
Dihydrotestosterone decreased(ジヒドロテストステロン減少)	1 (2.5)
Reverse tri-iodothyronine	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.5a (Page 3 of 3)
Treatment-emergent adverse events related to study medication in the core treatment period
by primary system organ class and preferred term
Safety Analysis Set

Primary system organ class Preferred term	LNP023 200mg b.i.d. N=40 n (%)
increased(リバーストリヨードチロニン増加)	
Weight increased(体重増加)	1 (2.5)
Nervous system disorders(神経系障害)	5 (12.5)
Headache(頭痛)	4 (10.0)
Dizziness(浮動性めまい)	1 (2.5)

- A patient with multiple adverse events within a primary system organ class is counted only once in the total row.
- A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in this AE category.
- System organ classes are presented in alphabetical order; preferred terms are sorted within system organ class in descending frequency of AEs.
- MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of adverse events.
- Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) is defined as event started during on-treatment period.
On-treatment period is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

Table 7-5 重篤な有害事象の一覧（C12302 試験）

C12302 試験-Listing 14.3.2-1.2

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 1 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: BRA/[redacted]/4[redacted]/F/AS

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Treatment extension period	3	SEPTIC SHOCK/ Septic shock(敗血症性ショック)/	Yes	2022-06-08/ 190	2022-06-15/ 197	8	SEV	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 2 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: BRA/[redacted]/4[redacted]/F/AS

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 3 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: CZE/[redacted]/6[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	TIA (TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK)/ Transient ischaemic attack(一過性脳虚血発作)/	Yes	2022-03-15/ 132	2022-03-18/ 135	4	SEV	1	2	10	2

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 4 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: CZE/[redacted]/6[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Nervous system disorders(神経系障害)									
Randomized treatment period	3	SICK SINUS SYNDROM/	Yes	2022-03-18/ 135	2022-03-25/ 142	8	SEV	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 5 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: CZE/[redacted]/6[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Sinus node dysfunction(洞結節機能不全)/ Cardiac disorders(心臓障害)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 6 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: DEU/[redacted]/3[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Treatment extension period	3	OVARIAR CYST RIGHT SIDE/ Ovarian cyst(卵巣嚢胞)/	Yes	2022-05-24/ 236	2022-06-15/ 258	23	SEV	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 7 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: DEU/[redacted]/3[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 8 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: ESP/[redacted]/2[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
	3	CONFIRMED COVID-19 INFECTION/ COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)/	No	2022-01-28/ -42	2022-03-02/ -9	34	MILD	1	999	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 9 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: ESP/[redacted]/2[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 10 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: FRA/[redacted]/6[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	2, 3	PYOLONEPHRITIS/ Pyelonephritis(腎盂腎炎)/	Yes	2021-05-17/ 36	2021-06-01/ 51	16	SEV	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 11 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: FRA/[redacted]/6[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									
Randomized treatment period	3	URINARY TRACT INFECTION/	Yes	2021-06-10/ 60	2021-06-15/ 65	6	MOD	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 12 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: FRA/[redacted]/6[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Urinary tract infection(尿路感染)/									
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 13 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: FRA/[redacted]/5[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	CONFIRMED COVID 19/ COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)/	Yes	2021-04-24/ 11	2021-04-30/ 17	7	MOD	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 14 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: FRA/[redacted]/5[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 15 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: GBR/[redacted]/4[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Treatment extension period	3	CELLULITIS LEFT ARM/ Cellulitis(蜂巣炎)/	Yes	2022-01-22/ 198	2022-02-04/ 211	14	SEV	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 16 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: GBR/[redacted]/4[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 17 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: ITA[redacted]/3[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	INCREASING IN CREATINE KINASES/ Blood creatine phosphokinase increased(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)/	Yes	2022-03-17/ 57	2022-03-25/ 65	9	MOD	2	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 18 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: ITA[redacted]/3[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Investigations(臨床検査)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 19 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: ITA/[redacted]/6[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	6	APPEARANCE OF MYELODYSPLASIA/ Myelodysplastic syndrome(骨髄異形成症候群)/	Yes	2022-04-06/ 70	Ongoing		MOD	1	2	1	4

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 20 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: ITA[redacted]/6[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 21 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: JPN/[redacted]/7[redacted]/F/AS

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3, 6	RIGHT LOWER LEG BASAL CELL CARCINOMA/ Basal cell carcinoma(基底細胞癌)/	Yes	2021-08-25/ 118	2021-10-28/ 182	65	MILD	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 22 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: LNP023 200 mg, Patient: JPN/[redacted]/7[redacted]/F/AS

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 23 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: BRA/[redacted]/5[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	BREAKTHROUGH HEMOLYSIS/ Breakthrough haemolysis(ブレイクスルー溶血)/	Yes	2022-01-06/ 56	2022-01-11/ 61	6	SEV	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 24 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: BRA/[redacted]/5[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)									
Treatment extension period	3	LITHIASIC PANCREATITIS/	Yes	2022-07-04/ 235	2022-07-12/ 243	9	SEV	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 25 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: BRA/[redacted]/5[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Pancreatolithiasis(膵石症)/ Gastrointestinal disorders(胃腸障害)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 26 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: DEU/[redacted]/6[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Treatment extension period	3	SYSTEMIC INFECTION UNKNOWN ORIGIN/ Systemic infection(全身性感染)/	Yes	2022-04-28/ 332	2022-05-02/ 336	5	MOD	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 27 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: DEU/[redacted]/6[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 28 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	STAPHYLOCOCCAL L3L4 SPONDYLODISCITIS/ Intervertebral discitis(椎間板炎)/	Yes	2021-12-01/ 34	2022-01-21/ 85	52	SEV	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 29 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									
Randomized treatment period	3	ACUTE RENAL FAILURE/	Yes	2022-01-04/ 68	2022-01-21/ 85	18	SEV	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 30 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Acute kidney injury(急性腎障害)/									
		Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 31 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	BILATERAL SEPTIC P. AERUGINOSA GONARTHRITIS/ Arthritis bacterial(細菌性関節炎)/	Yes	2022-03-21/ 144	2022-03-27/ 150	7	SEV	1	1	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 32 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									
Randomized treatment period	3	JAUNDICE/	Yes	2022-03-23/ 146	2022-03-27/ 150	5	SEV	1	2	1	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 33 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Jaundice(黄疸)/ Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 34 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	BILIRUBINURIA/ Bilirubinuria(ビリルビン尿)/	Yes	2022-03-23/ 146	2022-03-27/ 150	5	SEV	1	2	1	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 35 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)									
Randomized treatment period	3	SEPSIS/	Yes	2022-03-25/ 148	Ongoing		SEV	1	2	10	4

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 36 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Sepsis(敗血症)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 37 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	ACUTE RENAL FAILURE/ Acute kidney injury(急性腎障害)/	Yes	2022-03-29/ 152	Ongoing		SEV	1	2	10	4

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 38 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 39 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/3[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	CONFIRMED COVID 19 INFECTION/ COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)/	Yes	2021-10-21/ 169	2021-10-25/ 173	5	MOD	1	2	1	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 40 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: FRA/[redacted]/3[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 41 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: GBR[redacted]/6[redacted]/M/BL

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
	2, 3	COVID INFECTION/	No	2021-10-14/ -42	2021-11-10/ -15	28	SEV	1	999	10	1
		COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)/									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 42 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: GBR[redacted]/6[redacted]/M/BL

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									
	3	BREAKTHROUGH HAEMOLYSIS HOSPITALISATION/	No	2021-10-15/ -41	2021-10-23/ -33	9	SEV	1	999	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 43 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: GBR[redacted]/6[redacted]/M/BL

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Breakthrough haemolysis(ブレイクスルー溶血)/ Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 44 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: GBR[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	EXTRAVASCULAR HAEMOLYSIS/ Extravascular haemolysis(血管外溶血)/	Yes	2022-07-02/ 158	2022-07-26/ 182	25	SEV	1	1	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 45 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: GBR[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)									
Randomized treatment period	3	CONFIRMED COVID-19 INFECTION/	Yes	2022-07-02/ 158	2022-07-26/ 182	25	SEV	1	1	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 46 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: GBR[redacted]/4[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 47 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: NLD/[redacted]/7[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Treatment extension period	6	PLATELET COUNT DECREASED/ Platelet count decreased(血小板数减少)/	Yes	2021-10-06/ 224	Ongoing		SEV	2	2	10	4

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 48 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: NLD/[redacted]/7[redacted]/F/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Investigations(臨床検査)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 49 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: NLD/[redacted]/2[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	FLU LIKE SYMTOMS (POSITIVE FOR INFLUENZA A.)/ Influenza A virus test positive(A型インフルエンザウイルス検査陽性)/	Yes	2022-03-16/ 134	2022-03-18/ 136	3	MOD	1	2	10	1

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.2 (Page 50 of 50)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: NLD/[redacted]/2[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date/ day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Investigations(臨床検査)									

- Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
- Severity:MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
- Relationship to study treatment (causality) = 1=No, 2=Yes.
- Action taken = 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted , 5=Drug withdrawn, 997=Unknown, 999=NA.
- Outcome = 1=recovered/resolved, 2=recovered/resolved with sequelae, 3=recovering/resolving, 4=Not recovered/not resolved, 5=Fatal, 997=Unknown.
- Medication or therapies taken = 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
- *More than 7 days after last LNP023 treatment;after last Anti-C5 treatment. MedDRA version 25.0 .
-Day 1 is relative to the first day of treatment (Day1). M=Male ,F=Female ,WH=White ,AS=Asian ,BL=Black or African American

Table 7-6 重篤な有害事象の一覧（C12301 試験）

C12301 試験-Listing 14.3.2-1.2

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 1 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: CHN/[redacted]/5[redacted]/M/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Core Treatment Period	3	CATARACT/ Cataract(白内障)/	Yes	2022-06-15 /169	2022-09-09 /255	87	MILD	1	1	10	2

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 2 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: CHN/[redacted]/5[redacted]/M/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Eye disorders(眼障害)									

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 3 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: CHN/[redacted]/5[redacted]/M/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Extension Treatment Period	3	INFECTIOUS PNEUMONIA/ Pneumonia(肺炎)/	Yes	2022-10-26 /296	2022-11-05 /306	11	SEV	2	1	10	2

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 4 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: CHN/[redacted]/5[redacted]/M/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 5 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: CHN/[redacted]/5[redacted]/M/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Core Treatment Period	3	TYPE 2 DIABETES MELLITUS/ Type 2 diabetes mellitus(２型糖尿病)/	Yes	2022-05-18 /156	2022-05-25 /163	8	MOD	1	1	10	2

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 6 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: CHN/[redacted]/5[redacted]/M/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)									

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 7 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: DEU/[redacted]/5[redacted]/M/WH, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Core Treatment Period	3	CONFIRMED COVID 19 INFECTION/ COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)/	Yes	2022-06-21 /36	2022-07-12 /57	22	MOD	1	1	10	2

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 8 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: DEU/[redacted]/5[redacted]/M/WH, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 9 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: FRA/[redacted]/3[redacted]/M/WH, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Core Treatment Period	3	PNEUMONIA BACTERIAL/ Pneumonia bacterial(細菌性肺炎)/	Yes	2022-05-12 /29	2022-05-22 /39	11	SEV	1	1	10	2

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 10 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: FRA/[redacted]/3[redacted]/M/WH, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 11 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: MYS/[redacted]/5[redacted]/F/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
	2, 3	BILATERAL PULMONARY EMBOLISM/ Pulmonary embolism(肺塞栓症)/		2021-12-08 /-26	Ongoing		MOD	1	1	10	3

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 12 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: MYS/[redacted]/5[redacted]/F/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)									

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 13 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: SGP/[redacted]/3[redacted]/M/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Extension Treatment Period	3	CONFIRMED COVID-19 INFECTION/ COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)/	Yes	2022-06-11 /213	2022-06-18 /220	8	MILD	1	1	10	2

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 14 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: SGP/[redacted]/3[redacted]/M/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Infections and infestations(感染症および寄生虫症)									
Extension Treatment Period	2, 3	BREAKTHROUGH HAEMOLYSIS/	Yes	2022-06-16 /218	2022-08-18 /281	64	SEV	1	1	10	2

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.2 (Page 15 of 15)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: SGP/[redacted]/3[redacted]/M/AS, Treatment group: LNP023 200 mg

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ System organ class	Treatment Emergent	Start date /day	End date/ End relative to ref./day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		Breakthrough haemolysis(ブレイクスルー溶血)/									
		Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)									

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Requires or prolongs hospitalization, 4=Significant disability, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other medically important serious event
Severity: MILD=Mild, MOD=Moderate, SEV=Severe.
Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes.
Action taken: 1=None, 2=Dose adjusted, 3=Temporarily interrupted, 4=Permanently discontinued, 997=Unknown, 999=NA.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved 3=recovering/resolving, 4=recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 997=Unknown.
Medication or therapies taken: 1=No concomitant medication or non-drug therapy, 10=Concomitant medication or non-drug therapy.
*More than 7 days after last LNP023 treatment, MedDRA version 25.1 has been used for the reporting of AEs
Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). M= Male, F= Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black Or African American