Table 7-7 すべての有害事象（C12302 試験・試験終了時）

C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.1

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 1 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Number of patients with at least one event	58 (93.5)	85 (88.5)
Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	12 (19.4)	15 (15.6)
Breakthrough haemolysis(ブレイクスルー溶血)	6 (9.7)	7 (7.3)
Thrombocytopenia(血小板減少症)	3 (4.8)	5 (5.2)
Anaemia(貧血)	2 (3.2)	2 (2.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 2 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Coagulopathy(凝血異常)	1 (1.6)	1 (1.0)
Extravascular haemolysis(血管外溶血)	1 (1.6)	1 (1.0)
Haemolysis(溶血)	1 (1.6)	1 (1.0)
Neutropenia(好中球減少症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Cardiac disorders(心臓障害)	5 (8.1)	7 (7.3)
Palpitations(動悸)	3 (4.8)	3 (3.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 3 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Atrial fibrillation(心房細動)	0	1 (1.0)
Cardiomegaly(心拡大)	0	1 (1.0)
Sinus bradycardia(洞性徐脈)	1 (1.6)	1 (1.0)
Sinus node dysfunction(洞結節機能不全)	1 (1.6)	1 (1.0)
Ear and labyrinth disorders(耳および迷路障害)	3 (4.8)	3 (3.1)
Ear pain(耳痛)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 4 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Hypoacusis(聴力低下)	1 (1.6)	1 (1.0)
Vertigo(回転性めまい)	1 (1.6)	1 (1.0)
Endocrine disorders(内分泌障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hypothyroidism(甲状腺機能低下症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Eye disorders(眼障害)	5 (8.1)	5 (5.2)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 5 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Accommodation disorder(調節障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Blepharospasm(眼瞼痙攣)	1 (1.6)	1 (1.0)
Conjunctival haemorrhage(結膜出血)	1 (1.6)	1 (1.0)
Dry eye(ドライアイ)	1 (1.6)	1 (1.0)
Eye haemorrhage(眼出血)	1 (1.6)	1 (1.0)
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	27 (43.5)	34 (35.4)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 6 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Diarrhoea(下痢)	10 (16.1)	12 (12.5)
Nausea(悪心)	8 (12.9)	11 (11.5)
Abdominal pain(腹痛)	5 (8.1)	5 (5.2)
Vomiting(嘔吐)	2 (3.2)	5 (5.2)
Abdominal discomfort(腹部不快感)	2 (3.2)	3 (3.1)
Abdominal pain upper(上腹部痛)	3 (4.8)	3 (3.1)
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	2 (3.2)	3 (3.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 7 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Toothache(歯痛)	3 (4.8)	3 (3.1)
Abdominal tenderness(腹部圧痛)	1 (1.6)	1 (1.0)
Anal haemorrhage(肛門出血)	1 (1.6)	1 (1.0)
Enterocolitis(腸炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Faeces discoloured(変色便)	1 (1.6)	1 (1.0)
Flatulence(鼓腸)	0	1 (1.0)
Haemorrhoids(痔核)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 8 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Ileal ulcer(回腸潰瘍)	1 (1.6)	1 (1.0)
Melaena(メレナ)	1 (1.6)	1 (1.0)
Mouth ulceration(口腔内潰瘍形成)	1 (1.6)	1 (1.0)
Odynophagia(嚥下痛)	1 (1.6)	1 (1.0)
Oral disorder(口腔障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Pancreatolithiasis(膵石症)	0	1 (1.0)
Tongue ulceration(舌潰瘍)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 9 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Tooth disorder(歯の障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Umbilical hernia(臍ヘルニア)	1 (1.6)	1 (1.0)
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	19 (30.6)	23 (24.0)
Pyrexia(発熱)	4 (6.5)	5 (5.2)
Oedema peripheral(末梢性浮腫)	3 (4.8)	4 (4.2)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 10 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Asthenia(無力症)	2 (3.2)	2 (2.1)
Fatigue(疲労)	1 (1.6)	2 (2.1)
Influenza like illness(インフルエンザ様疾患)	2 (3.2)	2 (2.1)
Non-cardiac chest pain(非心臓性胸痛)	2 (3.2)	2 (2.1)
Catheter site pain(カテーテル留置部位疼痛)	1 (1.6)	1 (1.0)
Chest discomfort(胸部不快感)	0	1 (1.0)
Chest pain(胸痛)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 11 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Complication associated with device(医療機器関連合併症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Feeling hot(熱感)	1 (1.6)	1 (1.0)
Illness(疾患)	1 (1.6)	1 (1.0)
Malaise(倦怠感)	1 (1.6)	1 (1.0)
Peripheral swelling(末梢腫脹)	0	1 (1.0)
Sluggishness(不活発)	1 (1.6)	1 (1.0)
Swelling face(顔面腫脹)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 12 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Thirst(口渇)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	5 (8.1)	7 (7.3)
Jaundice(黄疸)	1 (1.6)	2 (2.1)
Cholelithiasis(胆石症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hypertransaminasaemia(高トランスアミナーゼ血症)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 13 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Ocular icterus(黄疸眼)	1 (1.6)	1 (1.0)
Portal vein thrombosis(門脈血栓症)	0	1 (1.0)
Immune system disorders(免疫系障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Immunisation reaction(免疫反応)	1 (1.6)	1 (1.0)
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	42 (67.7)	58 (60.4)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 14 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)	18 (29.0)	26 (27.1)
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	9 (14.5)	12 (12.5)
Urinary tract infection(尿路感染)	7 (11.3)	7 (7.3)
Bronchitis(気管支炎)	3 (4.8)	4 (4.2)
Pneumonia(肺炎)	3 (4.8)	4 (4.2)
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	3 (4.8)	4 (4.2)
Sinusitis(副鼻腔炎)	3 (4.8)	3 (3.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 15 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Cystitis escherichia(大腸菌性膀胱炎)	1 (1.6)	2 (2.1)
Folliculitis(毛包炎)	1 (1.6)	2 (2.1)
Pharyngitis(咽頭炎)	1 (1.6)	2 (2.1)
Acute sinusitis(急性副鼻腔炎)	0	1 (1.0)
Bacterial vaginosis(細菌性膣症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Blister infected(感染性水疱)	0	1 (1.0)
Bronchitis bacterial(細菌性気管支炎)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 16 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Bronchitis haemophilus(ヘモフィルス性気管支炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Campylobacter gastroenteritis(カンピロバクター胃腸炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Carbuncle(よう)	1 (1.6)	1 (1.0)
Cellulitis(蜂巣炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Conjunctivitis(結膜炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Cystitis(膀胱炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Diarrhoea infectious(感染性下痢)	0	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 17 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Febrile infection(熱性感染症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Fungal skin infection(皮膚真菌感染)	1 (1.6)	1 (1.0)
Gastroenteritis(胃腸炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Gastrointestinal viral infection(ウイルス性消化管感染)	1 (1.6)	1 (1.0)
Gingivitis(歯肉炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Herpes zoster(帯状疱疹)	1 (1.6)	1 (1.0)
Influenza(インフルエンザ)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

Table 14.3.1-1.1 (Page 18 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Large intestine infection(大腸感染)	0	1 (1.0)
Lymphangitis(リンパ管炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Oral infection(口腔感染)	1 (1.6)	1 (1.0)
Otitis media(中耳炎)	0	1 (1.0)
Paronychia(爪囲炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Parvovirus infection(パルボウイルス感染)	1 (1.6)	1 (1.0)
Pyelonephritis(腎盂腎炎)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 19 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Respiratory tract infection(気道感染)	0	1 (1.0)
Septic shock(敗血症性ショック)	1 (1.6)	1 (1.0)
Systemic infection(全身性感染)	0	1 (1.0)
Tinea pedis(足部白癬)	1 (1.6)	1 (1.0)
Tonsillitis(扁桃炎)	0	1 (1.0)
Urinary tract infection pseudomonal(シュードモナス性尿路感染)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 20 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Vaginal infection(膣感染)	1 (1.6)	1 (1.0)
Vulvovaginal candidiasis(外陰部膣カンジダ症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	7 (11.3)	10 (10.4)
Vaccination complication(ワクチン接種合併症)	2 (3.2)	4 (4.2)
Chest injury(胸部損傷)	0	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 21 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Contusion(挫傷)	1 (1.6)	1 (1.0)
Infusion related reaction(注入に伴う反応)	0	1 (1.0)
Muscle strain(肉離れ)	1 (1.6)	1 (1.0)
Nail injury(爪損傷)	1 (1.6)	1 (1.0)
Post vaccination syndrome(ワクチン接種後症候群)	1 (1.6)	1 (1.0)
Procedural vomiting(処置による嘔吐)	1 (1.6)	1 (1.0)
Spinal column injury(脊柱損傷)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 22 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Investigations(臨床検査)	14 (22.6)	19 (19.8)
Blood lactate dehydrogenase increased(血中乳酸脱水素酵素増加)	6 (9.7)	6 (6.3)
Platelet count decreased(血小板数減少)	1 (1.6)	4 (4.2)
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	3 (4.8)	3 (3.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 23 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Blood bilirubin increased(血中ビリルビン増加)	1 (1.6)	2 (2.1)
C-reactive protein increased(Ｃ－反応性蛋白増加)	2 (3.2)	2 (2.1)
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)	1 (1.0)
Amylase increased(アミラーゼ増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Aspartate aminotransferase increased(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 24 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
増加)		
Blood albumin increased(血中アルブミン増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Blood alkaline phosphatase	1 (1.6)	1 (1.0)
increased(血中アルカリホスファターゼ増加)		
Blood cholesterol increased(血中コレステロール増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Blood creatine phosphokinase	1 (1.6)	1 (1.0)
increased(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)		

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 25 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Blood creatinine increased(血中クレアチニン増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Blood fibrinogen increased(血中フィブリノゲン増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Dihydrotestosterone decreased(ジヒドロテストステロン減少)	1 (1.6)	1 (1.0)
Electrocardiogram QRS complex prolonged(心電図ＱＲＳ群延長)	1 (1.6)	1 (1.0)
Electrocardiogram T wave abnormal(心電図異常Ｔ波)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 26 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Eosinophil count increased(好酸球数増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Gamma-glutamyltransferase increased(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Haematocrit decreased(ヘマトクリット減少)	1 (1.6)	1 (1.0)
Haemoglobin decreased(ヘモグロビン減少)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hepatic enzyme increased(肝酵素上昇)	0	1 (1.0)
Intraocular pressure increased(眼圧上昇)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 27 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Lipase increased(リパーゼ増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Low density lipoprotein increased(低比重リポ蛋白増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Neutrophil count decreased(好中球数減少)	1 (1.6)	1 (1.0)
Neutrophil percentage decreased(好中球百分率減少)	1 (1.6)	1 (1.0)
Platelet count increased(血小板数増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Red blood cell count decreased(赤血球数減少)	1 (1.6)	1 (1.0)
Serum ferritin increased(血清フェリチン増加)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 28 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Weight increased(体重増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
White blood cell count decreased(白血球数減少)	1 (1.6)	1 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	7 (11.3)	8 (8.3)
Dyslipidaemia(脂質異常症)	2 (3.2)	2 (2.1)
Vitamin B12 deficiency(ビタミンＢ１２欠乏)	1 (1.6)	2 (2.1)
Alcohol intolerance(アルコール不耐性)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 29 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Hypercholesterolaemia(高コレステロール血症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hypertriglyceridaemia(高トリグリセリド血症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Iron overload(鉄過剰)	1 (1.6)	1 (1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	17 (27.4)	21 (21.9)
Arthralgia(関節痛)	7 (11.3)	7 (7.3)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 30 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Back pain(背部痛)	3 (4.8)	3 (3.1)
Muscle spasms(筋痙縮)	3 (4.8)	3 (3.1)
Myalgia(筋肉痛)	3 (4.8)	3 (3.1)
Pain in extremity(四肢痛)	3 (4.8)	3 (3.1)
Costochondritis(肋軟骨炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Intervertebral disc disorder(椎間板障害)	0	1 (1.0)
Musculoskeletal stiffness(筋骨格硬直)	0	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 31 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Neck pain(頚部痛)	0	1 (1.0)
Osteoporosis(骨粗鬆症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Rhabdomyolysis(横紋筋融解症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Rib deformity(肋骨の変形)	1 (1.6)	1 (1.0)
Spinal stenosis(脊柱管狭窄症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Spondylolisthesis(脊椎すべり症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Tendonitis(腱炎)	0	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 32 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
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）)	6 (9.7)	6 (6.3)
Uterine leiomyoma(子宮平滑筋腫)	2 (3.2)	2 (2.1)
Basal cell carcinoma(基底細胞癌)	1 (1.6)	1 (1.0)
Lipoma(脂肪腫)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 33 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Myelodysplastic syndrome(骨髄異形成症候群)	1 (1.6)	1 (1.0)
Seborrhoeic keratosis(脂漏性角化症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Nervous system disorders(神経系障害)	18 (29.0)	20 (20.8)
Headache(頭痛)	12 (19.4)	14 (14.6)
Dizziness(浮動性めまい)	4 (6.5)	4 (4.2)
Peripheral sensory neuropathy(末梢性感覚ニューロパチー)	2 (3.2)	2 (2.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 34 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Transient ischaemic attack(一過性脳虚血発作)	2 (3.2)	2 (2.1)
Dysgeusia(味覚不全)	0	1 (1.0)
Dysgraphia(書字障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Head discomfort(頭部不快感)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hemiparesis(不全片麻痺)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hypoaesthesia(感覚鈍麻)	1 (1.6)	1 (1.0)
Paraesthesia(錯感覚)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 35 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Peripheral motor neuropathy(末梢性運動ニューロパチー)	1 (1.6)	1 (1.0)
Tremor(振戦)	1 (1.6)	1 (1.0)
Vascular headache(血管性頭痛)	1 (1.6)	1 (1.0)
Psychiatric disorders(精神障害)	7 (11.3)	9 (9.4)
Insomnia(不眠症)	4 (6.5)	4 (4.2)
Anxiety(不安)	1 (1.6)	2 (2.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 36 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Depressed mood(抑うつ気分)	0	1 (1.0)
Depression(うつ病)	1 (1.6)	1 (1.0)
Depressive symptom(抑うつ症状)	1 (1.6)	1 (1.0)
Sleep disorder(睡眠障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)	8 (12.9)	9 (9.4)
Haematuria(血尿)	3 (4.8)	3 (3.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 37 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Chromaturia(着色尿)	2 (3.2)	2 (2.1)
Acute kidney injury(急性腎障害)	0	1 (1.0)
Haemoglobinuria(ヘモグロビン尿)	1 (1.6)	1 (1.0)
Pollakiuria(頻尿)	1 (1.6)	1 (1.0)
Proteinuria(蛋白尿)	1 (1.6)	1 (1.0)
Renal cyst(腎嚢胞)	1 (1.6)	1 (1.0)
Renal pain(腎臓痛)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 38 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Urine abnormality(尿異常)	1 (1.6)	1 (1.0)
Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	5 (8.1)	5 (5.2)
Breast discomfort(乳房不快感)	1 (1.6)	1 (1.0)
Dysmenorrhoea(月経困難症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Heavy menstrual bleeding(重度月経出血)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 39 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Menstrual disorder(月経障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Ovarian cyst(卵巣嚢胞)	1 (1.6)	1 (1.0)
Vaginal haemorrhage(腟出血)	1 (1.6)	1 (1.0)
Vulvovaginal dryness(外陰腟乾燥)	1 (1.6)	1 (1.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	8 (12.9)	12 (12.5)

- 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 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 40 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Cough(咳嗽)	3 (4.8)	4 (4.2)
Dyspnoea exertional(労作性呼吸困難)	1 (1.6)	1 (1.0)
Dyspnoea(呼吸困難)	0	1 (1.0)
Epistaxis(鼻出血)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hiccups(しゃっくり)	0	1 (1.0)
Lung consolidation(肺硬化)	1 (1.6)	1 (1.0)
Nasal congestion(鼻閉)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 41 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Nasal septum deviation(鼻中隔弯曲)	1 (1.6)	1 (1.0)
Rhinitis allergic(アレルギー性鼻炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Rhinitis hypertrophic(肥厚性鼻炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Rhinorrhoea(鼻漏)	1 (1.6)	1 (1.0)
Upper respiratory tract inflammation(上気道の炎症)	0	1 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue	7 (11.3)	9 (9.4)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 42 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
disorders(皮膚および皮下組織障害)		
Alopecia(脱毛症)	2 (3.2)	2 (2.1)
Petechiae(点状出血)	1 (1.6)	2 (2.1)
Rash erythematous(紅斑性皮疹)	2 (3.2)	2 (2.1)
Acne(ざ瘡)	1 (1.6)	1 (1.0)
Dermatitis acneiform(ざ瘡様皮膚炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Dermatitis allergic(アレルギー性皮膚炎)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 43 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Eczema(湿疹)	1 (1.6)	1 (1.0)
Erythema(紅斑)	0	1 (1.0)
Hyperhidrosis(多汗症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Rash macular(斑状皮疹)	1 (1.6)	1 (1.0)
Rash(発疹)	1 (1.6)	1 (1.0)
Rosacea(酒さ)	0	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.1 (Page 44 of 44)
Treatment-emergent adverse events by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Vascular disorders(血管障害)	7 (11.3)	10 (10.4)
Hypertension(高血圧)	4 (6.5)	6 (6.3)
Hot flush(ほてり)	2 (3.2)	2 (2.1)
Erythrocyanosis(紅色チアノーゼ)	1 (1.6)	1 (1.0)
Haematoma(血腫)	0	1 (1.0)
Systolic hypertension(収縮期高血圧)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

Table 7-8 すべての有害事象（C12301 試験・試験終了時）

C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.1

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 1 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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)	2 (5.0)
Breakthrough haemolysis(ブレイクスルー溶血)	2 (5.0)
Cardiac disorders(心臓障害)	2 (5.0)
Sinus bradycardia(洞性徐脈)	1 (2.5)
Tachycardia(頻脈)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 2 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Eye disorders(眼障害)	4 (10.0)
Cataract(白内障)	2 (5.0)
Vision blurred(霧視)	2 (5.0)
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	17 (42.5)
Diarrhoea(下痢)	6 (15.0)
Abdominal pain(腹痛)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 3 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Constipation(便秘)	3 (7.5)
Vomiting(嘔吐)	3 (7.5)
Nausea(悪心)	2 (5.0)
Abdominal distension(腹部膨満)	1 (2.5)
Chronic gastritis(慢性胃炎)	1 (2.5)
Dyspepsia(消化不良)	1 (2.5)
Gastric dilatation(胃拡張)	1 (2.5)
Gastritis(胃炎)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 4 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	1 (2.5)
Haemorrhoidal haemorrhage(痔出血)	1 (2.5)
Pancreatitis(膵炎)	1 (2.5)
Toothache(歯痛)	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)	11 (27.5)
Pyrexia(発熱)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 5 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Asthenia(無力症)	2 (5.0)
Chest pain(胸痛)	2 (5.0)
Fatigue(疲労)	2 (5.0)
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)

- 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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 6 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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)	21 (52.5)
COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)	9 (22.5)
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	7 (17.5)
Conjunctivitis(結膜炎)	2 (5.0)
Influenza(インフルエンザ)	2 (5.0)
Ear infection(耳感染)	1 (2.5)
Gastrointestinal infection(消化管感染)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 7 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Hordeolum(麦粒腫)	1 (2.5)
Infection(感染)	1 (2.5)
Mucosal infection(粘膜感染)	1 (2.5)
Pneumonia bacterial(細菌性肺炎)	1 (2.5)
Pneumonia(肺炎)	1 (2.5)
Rhinitis(鼻炎)	1 (2.5)
Staphylococcal skin infection(ブドウ球菌皮膚感染)	1 (2.5)
Urinary tract infection(尿路感染)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 8 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	7 (17.5)
Contusion(挫傷)	2 (5.0)
Heat stroke(熱射病)	1 (2.5)
Joint injury(関節損傷)	1 (2.5)
Ligament rupture(靭帯断裂)	1 (2.5)
Ligament sprain(靭帯捻挫)	1 (2.5)
Vaccination complication(ワクチン接種合併症)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 9 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Wound(創傷)	1 (2.5)
Investigations(臨床検査)	16 (40.0)
Amylase increased(アミラーゼ増加)	2 (5.0)
C-reactive protein increased(Ｃ－反応性蛋白増加)	2 (5.0)
Lipids abnormal(脂質異常)	2 (5.0)
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	1 (2.5)
Aspartate aminotransferase	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 10 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	
Blood alkaline phosphatase increased(血中アルカリホスファターゼ増加)	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 glucose increased(血中ブドウ糖増加)	1 (2.5)
Blood magnesium decreased(血中マグネシウム減少)	1 (2.5)
Blood phosphorus decreased(血中リン減少)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 11 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 potassium decreased(血中カリウム減少)	1 (2.5)
Blood pressure abnormal(血圧異常)	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)
Blood urine present(尿中血陽性)	1 (2.5)
Carbohydrate antigen 125 increased(糖鎖抗原１２５増加)	1 (2.5)
Carbohydrate antigen 15-3 increased(糖鎖抗原１５－３増加)	1 (2.5)
Cold agglutinins positive(寒冷凝集素陽性)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 12 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
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)
Lipase increased(リパーゼ増加)	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)
White blood cell count increased(白血球数増加)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 13 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	10 (25.0)
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)
Hyponatraemia(低ナトリウム血症)	1 (2.5)
Hypophosphataemia(低リン血症)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 14 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Iron overload(鉄過剰)	1 (2.5)
Type 2 diabetes mellitus(２型糖尿病)	1 (2.5)
Vitamin D deficiency(ビタミンＤ欠乏)	1 (2.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	5 (12.5)
Pain in extremity(四肢痛)	2 (5.0)
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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 15 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）)	
Malignant melanoma(悪性黒色腫)	1 (2.5)
Skin papilloma(皮膚乳頭腫)	1 (2.5)
Nervous system disorders(神経系障害)	14 (35.0)
Headache(頭痛)	12 (30.0)

- 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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 16 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Dizziness(浮動性めまい)	1 (2.5)
Loss of consciousness(意識消失)	1 (2.5)
Memory impairment(記憶障害)	1 (2.5)
Syncope(失神)	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)

- 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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 17 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 and urinary disorders(腎および尿路障害)	6 (15.0)
Ureterolithiasis(尿管結石症)	2 (5.0)
Haemorrhage urinary tract(尿路出血)	1 (2.5)
Microalbuminuria(微量アルブミン尿)	1 (2.5)
Proteinuria(蛋白尿)	1 (2.5)
Renal disorder(腎障害)	1 (2.5)
Renal impairment(腎機能障害)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 18 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	2 (5.0)
Heavy menstrual bleeding(重度月経出血)	2 (5.0)
Dysmenorrhoea(月経困難症)	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)	7 (17.5)
Epistaxis(鼻出血)	2 (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 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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 19 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Nasal congestion(鼻閉)	2 (5.0)
Nasal dryness(鼻乾燥)	1 (2.5)
Oropharyngeal pain(口腔咽頭痛)	1 (2.5)
Rhinorrhoea(鼻漏)	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)	9 (22.5)
Dermatitis allergic(アレルギー性皮膚炎)	2 (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 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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 20 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Acne(ざ瘡)	1 (2.5)
Erythema multiforme(多形紅斑)	1 (2.5)
Haemorrhage subcutaneous(皮下出血)	1 (2.5)
Nail disorder(爪の障害)	1 (2.5)
Pruritus(そう痒症)	1 (2.5)
Rash maculo-papular(斑状丘疹状皮疹)	1 (2.5)
Rash(発疹)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.1 (Page 21 of 21)
Treatment-emergent adverse events
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 (%)
Urticaria(蕁麻疹)	1 (2.5)
Vascular disorders(血管障害)	2 (5.0)
Hypertension(高血圧)	2 (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 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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

Table 7-9 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）

C12302 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.5

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 1 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Number of patients with at least one event	17 (27.4)	21 (21.9)
Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	3 (4.8)	3 (3.1)
Thrombocytopenia(血小板減少症)	2 (3.2)	2 (2.1)
Neutropenia(好中球減少症)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 2 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Cardiac disorders(心臓障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Sinus bradycardia(洞性徐脈)	1 (1.6)	1 (1.0)
Ear and labyrinth disorders(耳および迷路障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hypoacusis(聴力低下)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 3 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Eye disorders(眼障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Blepharospasm(眼瞼痙攣)	1 (1.6)	1 (1.0)
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	9 (14.5)	9 (9.4)
Nausea(悪心)	4 (6.5)	4 (4.2)
Diarrhoea(下痢)	3 (4.8)	3 (3.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 4 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Abdominal pain upper(上腹部痛)	1 (1.6)	1 (1.0)
Abdominal pain(腹痛)	1 (1.6)	1 (1.0)
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	1 (1.6)	1 (1.0)
Oral disorder(口腔障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
General disorders and administration site	2 (3.2)	2 (2.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 5 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)		
Fatigue(疲労)	1 (1.6)	1 (1.0)
Feeling hot(熱感)	1 (1.6)	1 (1.0)
Thirst(口渇)	1 (1.6)	1 (1.0)
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 6 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Hypertransaminasaemia(高トランスアミナーゼ血症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	5 (8.1)	6 (6.3)
Pneumonia(肺炎)	2 (3.2)	2 (2.1)
Blister infected(感染性水疱)	0	1 (1.0)
Bronchitis(気管支炎)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 7 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	1 (1.6)	1 (1.0)
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	1 (1.6)	1 (1.0)
Urinary tract infection(尿路感染)	1 (1.6)	1 (1.0)
Investigations(臨床検査)	4 (6.5)	7 (7.3)
Platelet count decreased(血小板数減少)	1 (1.6)	4 (4.2)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 8 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 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)	1 (1.0)
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Amylase increased(アミラーゼ増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
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)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 9 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Blood albumin increased(血中アルブミン増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Blood alkaline phosphatase increased(血中アルカリホスファターゼ増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Blood cholesterol increased(血中コレステロール増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Blood creatinine increased(血中クレアチニン増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Blood lactate dehydrogenase increased(血中乳酸脱水素酵素増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Dihydrotestosterone decreased(ジヒドロテストステロン減少)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 10 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Lipase increased(リパーゼ増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Low density lipoprotein increased(低比重リポ蛋白増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Neutrophil count decreased(好中球数減少)	1 (1.6)	1 (1.0)
Neutrophil percentage decreased(好中球百分率減少)	1 (1.6)	1 (1.0)
Platelet count increased(血小板数増加)	1 (1.6)	1 (1.0)
Weight increased(体重増加)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 11 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
White blood cell count decreased(白血球数減少)	1 (1.6)	1 (1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	3 (4.8)	3 (3.1)
Arthralgia(関節痛)	3 (4.8)	3 (3.1)
Back pain(背部痛)	1 (1.6)	1 (1.0)
Muscle spasms(筋痙縮)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 12 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Myalgia(筋肉痛)	1 (1.6)	1 (1.0)
Nervous system disorders(神経系障害)	6 (9.7)	7 (7.3)
Headache(頭痛)	4 (6.5)	5 (5.2)
Dizziness(浮動性めまい)	1 (1.6)	1 (1.0)
Head discomfort(頭部不快感)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 13 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Hypoaesthesia(感覚鈍麻)	1 (1.6)	1 (1.0)
Peripheral sensory neuropathy(末梢性感覚ニューロパチー)	1 (1.6)	1 (1.0)
Psychiatric disorders(精神障害)	1 (1.6)	1 (1.0)
Sleep disorder(睡眠障害)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 14 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)	2 (3.2)	2 (2.1)
Chromaturia(着色尿)	1 (1.6)	1 (1.0)
Proteinuria(蛋白尿)	1 (1.6)	1 (1.0)
Urine abnormality(尿異常)	1 (1.6)	1 (1.0)
Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 15 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Dysmenorrhoea(月経困難症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	1 (1.6)	2 (2.1)
Acne(ざ瘡)	1 (1.6)	1 (1.0)
Alopecia(脱毛症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Dermatitis acneiform(ざ瘡様皮膚炎)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 16 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Hyperhidrosis(多汗症)	1 (1.6)	1 (1.0)
Petechiae(点状出血)	0	1 (1.0)
Rash erythematous(紅斑性皮疹)	1 (1.6)	1 (1.0)
Rash macular(斑状皮疹)	1 (1.6)	1 (1.0)
Vascular disorders(血管障害)	2 (3.2)	2 (2.1)

- 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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

CLNP023C12302

Table 14.3.1-1.5 (Page 17 of 17)
Treatment-emergent adverse events related to study medication by primary system organ class and preferred term
Combined Safety Analysis Set

	LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. N=62 n (%)	LNP023 200mg b.i.d. N=96 n (%)
Hot flush(ほてり)	2 (3.2)	2 (2.1)
Hypertension(高血圧)	1 (1.6)	1 (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 200mg b.i.d. column.
- 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 for LNP023 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.
- LNP023 200mg b.i.d. - LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients randomized to LNP023 group. LNP023 200mg b.i.d. includes TEAE from patients who took at least 1 dose of LNP023 treatment anytime during in the study.

Table 7-10　　治験薬との関連ありと判断された有害事象（C12301 試験・試験終了時）

C12301 試験 Week 48-Table 14.3.1-1.5

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.5 (Page 1 of 5)
Treatment-emergent adverse events related to study medication
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	17 (42.5)
Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	1 (2.5)
Breakthrough haemolysis(ブレイクスルー溶血)	1 (2.5)
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	3 (7.5)
Vomiting(嘔吐)	2 (5.0)
Gastritis(胃炎)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.5 (Page 2 of 5)
Treatment-emergent adverse events related to study medication
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 (%)
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)

- 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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.5 (Page 3 of 5)
Treatment-emergent adverse events related to study medication
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 (%)
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	1 (2.5)
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	4 (10.0)
Infection(感染)	1 (2.5)
Mucosal infection(粘膜感染)	1 (2.5)
Pneumonia(肺炎)	1 (2.5)
Staphylococcal skin infection(ブドウ球菌皮膚感染)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.5 (Page 4 of 5)
Treatment-emergent adverse events related to study medication
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 (%)
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 increased(リバーストリヨードチロニン増加)	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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

CLNP023C12301

Table 14.3.1-1.5 (Page 5 of 5)
Treatment-emergent adverse events related to study medication
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 (%)
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 26.0 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 is from first dose date until 7 days after the date of last dose administered.

Table 7-11 重篤な有害事象の一覧（C12302 試験・試験終了時）

C12302 試験 Week 48-Listing 14.3.2-1.7

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 1 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Yes	2022-06-08 / 190/ 190	2022-06-15 /197 /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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment. Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 2 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Nervous system disorders(神経系障害)	Yes	2022-03-15 / 132/ 132	2022-03-18 /135 /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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 3 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	SICK SINUS SYNDROM/	Yes	2022-03-18 / 135/ 135	2022-03-25 /142 /142	8	SEV	1	2	10	1
		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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 4 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	Yes	2022-05-24 / 236/ 236	2022-06-15 /258 /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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 5 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
	3	CONFIRMED COVID-19 INFECTION/ COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	No	2022-01-28 / -42/ -42	2022-03-02 /-9 /-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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 6 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	2, 3	PYOLONEPHRITIS/	Yes	2021-05-17 / 36/ 36	2021-06-01 /51 /51	16	SEV	1	2	10	1
		Pyelonephritis(腎盂腎炎)/									
		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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 7 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	URINARY TRACT INFECTION PSEUDOMONAL/ Urinary tract infection pseudomonal(シュードモナス性尿路感染)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Yes	2021-06-10 / 60/ 60	2021-06-15 /65 /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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 8 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Yes	2021-04-24 / 11/ 11	2021-04-30 /17 /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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 9 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Yes	2022-01-22 / 198/ 198	2022-02-04 /211 /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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 10 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Randomized treatment period	3	RHABDOMYOLYSIS/ Rhabdomyolysis(横紋筋融解症)/ Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	Yes	2022-03-17 / 57/ 57	2022-03-25 /65 /65	9	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment. Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 11 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Yes	2022-04-06 / 70/ 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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment. Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 12 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		(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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment. Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 13 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Yes	2021-08-25 / 118/ 118	2021-10-28 /182 /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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 14 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
		(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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment. Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 15 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	Yes	2022-01-06 / 56/ -114	2022-01-11 /61 /-109	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 16 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Treatment extension period	3	LITHIASIC PANCREATITIS/ Pancreatolithiasis(膵石症)/ Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	Yes	2022-07-04 / 235/ 66	2022-07-12 /243 /74	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 17 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Yes	2022-04-28 / 332/ 163	2022-05-02 /336 /167	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 18 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Yes	2021-10-21 / 169/ -15	2021-10-25 /173 /-11	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 19 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
	2, 3	COVID INFECTION/ COVID-19(ＣＯＶＩＤ－１９)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	No	2021-10-14 / -42/ -210	2021-11-10 /-15 /-183	28	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 20 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
	3	BREAKTHROUGH HAEMOLYSIS HOSPITALISATION/ 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)	No	2021-10-15 / -41/ -209	2021-10-23 /-33 /-201	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 21 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	Yes	2022-07-02 / 158/ -24	2022-07-26 /182 /1	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 22 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Yes	2022-07-02 / 158/ -24	2022-07-26 /182 /1	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 23 of 25)
Serious adverse events
Combined Safety Analysis Set

Treatment group: Anti-C5 antibody to LNP023 200mg, Patient: ITA[redacted]/6[redacted]/M/WH

Analysis period	Seriousness criteria	Reported term/ Preferred term/ Primary system organ class	Treatment Emergent	Start date /Day /Ref. Day	End date /Day /Ref. Day	Duration (days)	Severity	Causality	Action taken with med.	Med or ther. taken	Outcome
Treatment extension period	3	PORTAL THROMBOSIS/ Portal vein thrombosis(門脈血栓症)/ Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	Yes	2022-10-31 / 273/ 104	2022-11-18 /291 /122	19	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 24 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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(血小板数減少)/ Investigations(臨床検査)	Yes	2021-10-06 / 224/ 55	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

CLNP023C12302

Listing 14.3.2-1.7 (Page 25 of 25)
Serious adverse events
Combined 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 /Ref. Day	End date /Day /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)/ Investigations(臨床検査)	Yes	2022-03-16 / 134/ -36	2022-03-18 /136 /-34	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 25.1. - Day is relative to the first day of treatment.
Ref. Day is relative to the first dose of LNP023 treatment. - M=Male, F=Female, WH=White, AS=Asian, BL=Black or African American.

Table 7-12 重篤な有害事象の一覧（C12301 試験・試験終了時）

C12301 試験 Week 48-Listing 14.3.2-1.7

CLNP023C12301

Listing 14.3.2-1.7 (Page 1 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 2 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 3 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 4 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 5 of 19)
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/	Yes	2022-05-18/156	2022-05-25/163	8	MOD	1	1	10	2
		Type 2 diabetes mellitus(２型糖尿病)/									

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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 6 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 7 of 19)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: DEU/[redacted]/8[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
Extension Treatment Period	6	MALIGNANT MELANOMA/	Yes	2022-11-15/316	Ongoing		SEV	1	1	10	1
		Malignant melanoma(悪性黒色腫)/									

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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 8 of 19)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: DEU/[redacted]/8[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
		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=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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 9 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 10 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 11 of 19)
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/	Yes	2022-05-12/29	2022-05-22/39	11	SEV	1	1	10	2
		Pneumonia bacterial(細菌性肺炎)/									

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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 12 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 13 of 19)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: GBR/[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
Extension Treatment Period	3	INFECTION OF UNKNOWN ORIGIN/ Infection(感染)/	Yes	2022-11-03/318	2022-11-09/324	7	MOD	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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 14 of 19)
Serious adverse events
Safety Analysis Set

Patient: GBR/[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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 15 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 16 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 17 of 19)
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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 18 of 19)
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	2022-09-26/320	103	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 26.0 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 14.3.2-1.7 (Page 19 of 19)
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 26.0 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

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 4

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

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

[Horiuchi T, Kim S, Matsumoto M, et al. (1993)] Human complement factor B: cDNA cloning, nucleotide sequencing, phenotypic conversion by site-directed mutagenesis and expression. Mol Immunol; 30(17):1587-92.

[Pangburn MK and Müller-Eberhard HJ (1983)] Initiation of the alternative complement pathway due to spontaneous hydrolysis of the thioester of C3. Ann NY Acad Sci; 421:291-8.

[Silva AS, Teixeira AG, Bavia L, et al. (2012)] Plasma levels of complement proteins from the alternative pathway in patients with age-related macular degeneration are independent of Complement Factor H Tyr^{402}His polymorphism. Mol Vis; 18:2288-99.

[Smith DA, van Waterschoot RAB, Parrott NJ, et al. (2018)] Importance of target-mediated drug disposition for small molecules. Drug Discov Today; 23(12):2023-30.

[Zhang Y, Nester CM, Martin B, et al. (2014)] Defining the complement biomarker profile of C3 glomerulopathy. Clin J Am Soc Nephrol; 9(11):1876-82.

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, et al. (2021)] Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica; 106(1):230-7.

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

[Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, et al. (2008)] FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Oncologist; 13(9):993-1000.

[Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. (2006)] The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med; 355(12):1233-43.

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

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

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

[Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. (2019)] Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol; 10:1157.

[Webster K, Cella D, Yost K (2003)] The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes; 1:79.

[Weitz I, Meyers G, Lamy T, et al. (2012)] Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Intern Med J; 43(3):298-307.

[Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. (1997)] Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage; 13(2):63-74.

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

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

[Fattizzo B, Pasquale R, Bellani V, et al. (2021)] Complement Mediated Hemolytic Anemias in the COVID-19 Era: Case Series and Review of the Literature. Front Immunol; 12:791429.

[Kelly R, Richards S, Hillmen P, et al. (2009)] The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. Ther Clin Risk Manag; 5:911-21.

目次

目次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 5
1 生物薬剤学試験 6
2 臨床薬物動態（PK）試験 7
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 7
2.1.1 X1102 試験（評価資料） 7
2.1.2 X2101 試験（評価資料） 18
2.1.3 A2101 試験（参考資料） 36
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 46
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 47
2.3.1 A2105 試験（評価資料） 47
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 60
2.4.1 A2104 試験（参考資料） 60
3 臨床薬力学（PD）試験 77
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 77
3.1.1 A2107 試験（評価資料） 77
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験 85
4 有効性及び安全性試験 86
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 86
4.1.1 C12302 試験（評価資料） 86
4.2 非対照試験 101
4.2.1 C12301 試験（評価資料） 101
4.2.2 X2201 試験（参考資料） 113
4.2.3 X2204 試験（参考資料） 122
4.2.4 LFG316X2201 試験（参考資料） 131
4.3 その他の臨床試験 135
4.3.1 N12002R 試験（参考資料） 135

略号一覧

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

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

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

用語の定義一覧

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

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 X1102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-1-X1102 試験

試験の標題

A randomized, subject-blinded, placebo-controlled, and single ascending dose study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered LNP023 in Japanese healthy male subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（日本）

試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

日本人健康成人男性にイプタコパン（LNP023）を用量漸増で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

LNP023 を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を評価する。

探索的目的

- 補体第二経路活性（AP 活性）並びに作用機序及び反応に関連する AP の補体成分に対する LNP023 の影響を探索する。
- LNP023 の血漿中蛋白結合及び血液中濃度／血漿中濃度比（B / P）を評価する。

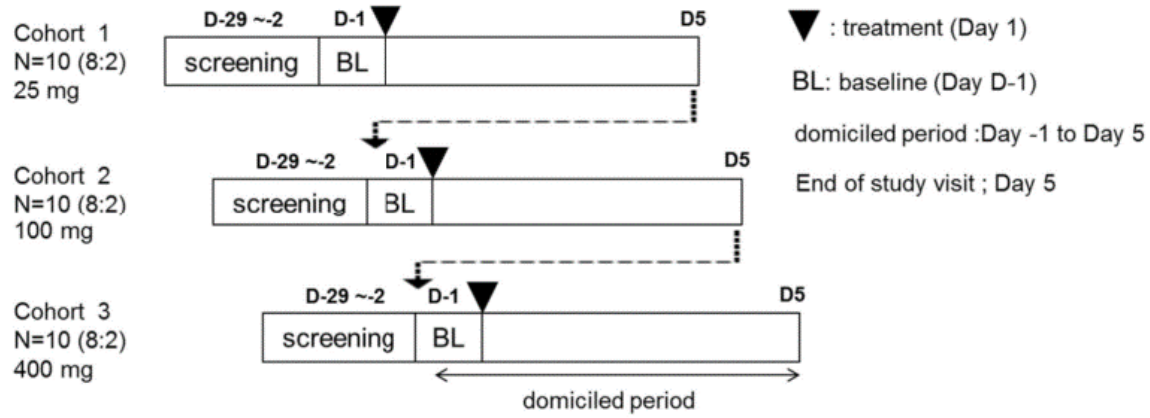
試験方法

本試験は，健康成人男性に LNP023 を単回経口投与する，探索的，ランダム化，単盲検，プラセボ対照試験である。25，100，及び 400 mg の用量漸増コホートで構成され，各コホートの Day 1 に LNP023 又はプラセボに 4：1 の比でランダム化された。

各コホートは，スクリーニング期（Day −29～Day −2），ベースライン評価期（Day −1），投与期（Day 1），フォローアップ期（Day 2～Day 4），及び試験終了時評価（Day 5）で構成され，被験者は Day −1 から Day 5 の評価が完了するまで実施医療機関に入院した（Figure 2-1）。

被験者は 10 時間以上の絶食後に治験薬が投与され，投与後 4 時間以上は絶食状態を維持した。少なくとも 8 名の Day 5 までの安全性を確認後に次のコホートに移行することとした。

Figure 2-1　　試験デザイン（X1102 試験）



Source：Figure 9-1

目標被験者数

30 名（3 コホートの合計）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査から健康状態が良好と評価された 20～45 歳の日本人男性
- 体重は 50 kg 以上，体格指数（BMI）は 18～29 kg/m^2 の範囲

治験薬

LNP023 カプセル（25 及び 100 mg）

プラセボカプセル

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度及び尿中 LNP023 濃度は，いずれもバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は，それぞれ 1 及び 10 ng/mL であった。

Phoenix WinNonlin により，以下に示した PK パラメータを実際の採取時間を用いてノンコンパートメント法により算出した。その他，探索的に LNP023 の血漿中蛋白結合及び B / P を評価した。

- 血漿：Cmax，Tmax，AUC0-t，AUClast，AUCinf，T1/2，Vz/F，及び CL/F
- 尿：Ae0-t 及び CLr

PD

- AP 活性阻害を Wieslab アッセイにより評価した。Wieslab アッセイでは AP 依存的に形成される C5b-9 複合体を測定した。
- 可溶性バイオマーカーである血漿中 Bb 濃度を薬力学（PD）及び作用機序の指標として評価した。

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬が投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データが得られ，PK データに影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者
- PD 解析対象集団：評価可能な PD データが得られ，PD データに影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.0 を使用した。また，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）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

（4）PK

血漿中及び尿中 LNP023 濃度は投与群別及び評価時点別に記述統計量により要約した。記述統計量には平均値（算術及び幾何），SD，CV（算術及び幾何），中央値，最小値，最大値，及び LLOQ 未満データの頻度（n，%）を含めた。

PK パラメータは投与群別に記述統計量により要約した。記述統計量には平均値（算術及び幾何），SD，CV（算術及び幾何），中央値，最小値，及び最大値を含めた。ただし，Tmax は，中央値，最小値，及び最大値とした。

LLOQ 未満の濃度は，0 として記述統計量及び PK パラメータの算出に用いた。データセットに 0 が含まれた場合，幾何平均は報告しなかった。

AUCinf，AUClast，及び Cmax の用量比例性を検討した。PK パラメータを対数変換した後，パワーモデル［$\ln(PK) = \mu + \beta \times \ln(Dose)$］を用いて解析した。対数変換を基に算出した傾き及びその 90%信頼区間（CI）は元のスケールに逆変換した。傾き（β）の 90% CI（下限，上限）が（0.92，1.08）に含まれる場合，用量比例性を示すと判定した。

（5）PD

AP 活性及び血漿中 Bb 濃度は投与群別及び評価時点別に記述統計量により要約した。記述統計量には，被験者数，平均値（算術及び幾何），SD，CV（算術及び幾何），中央値，最小値，最大値，並びに LLOQ 未満データ及び ULOQ 超データの頻度（n，%）を含めた。AP 活性が LLOQ 未満の場合は 7.05%（LLOQ/2 = 15.1%/2），ULOQ 超の場合は 101%（ULOQ = 101%）として記述統計量の算出に用いた。

AP 活性及び血漿中 Bb 濃度のベースラインからの変化率（%）の推移図を作成した。ベースラインは投与前値の平均値を用いた。

試験成績

被験者の内訳

計 30 名の被験者が組み入れられ，すべての被験者が本試験を完了した。各コホート（25，100，及び 400 mg）で 10 名が LNP023（8 名）又はプラセボ（2 名）にランダム化された（Table 14.1-1.1）。

LNP023 又はプラセボが投与されたすべての被験者（30 名）が安全性解析対象集団及び PD 解析対象集団に含まれた。LNP023 が投与されたすべての被験者（24 名）が PK 解析対象集団に含まれた（Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

30 名全員が日本人健康成人男性で，年齢は 20～32 歳であった。体重（平均値）は 64.2 kg，BMI（平均値）は 21.8 kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

各コホート（25，100，及び 400 mg）の 8 名（計 24 名）に LNP023 が単回経口投与された。計 6 名にプラセボが単回経口投与された（Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

被験者の 10%（3/30 名）に 4 件の有害事象が認められた。有害事象を発現した被験者の用量は，400 mg（2 名）及び 100 mg（1 名）であった。SOC 別の有害事象は臨床検査（2 名，6.7%），心臓障害，及び感染症および寄生虫症（各 1 名，3.3%）であった（Table 14.3.1-1.1）。

PT 別の有害事象は，100 mg で尿中血陽性及び上咽頭炎（同一被験者に発現），400 mg で血中コレステロール増加及び上室性期外収縮（各 1 名，12.5%）であった（Table 14.3.1-1.1）。4 件のうち 3 件（尿中血陽性，上咽頭炎，及び上室性期外収縮）は治験薬との関連ありと判断された有害事象であった。

すべての有害事象は軽度であり，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，及び死亡は報告されなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

PK の結果

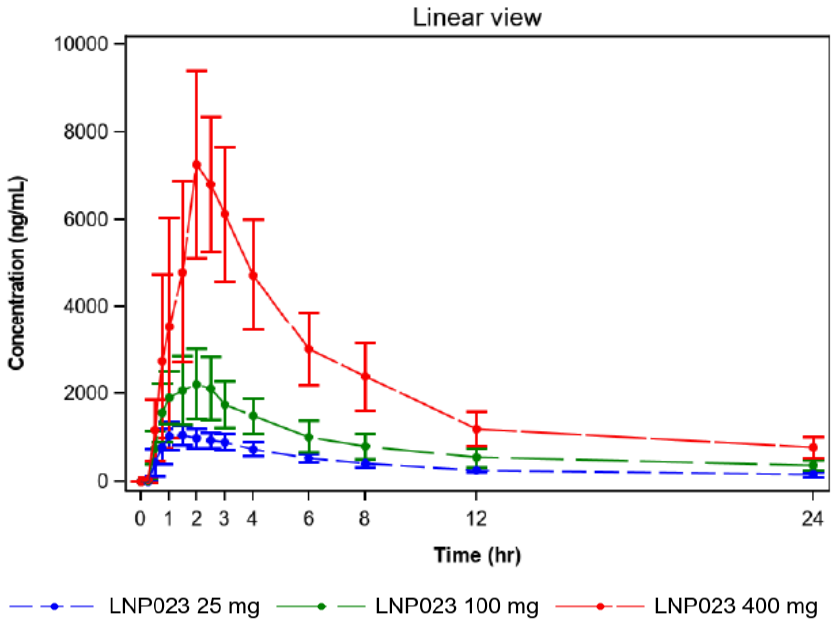
（1）血漿中 PK

LNP023 25，100，及び 400 mg を単回経口投与したときの投与後 24 及び 96 時間までの血漿中 LNP023 濃度推移並びに PK パラメータを，それぞれ Figure 2-2 及び Figure 2-3 並びに Table 2-1 に示した。

LNP023 は Tmax（中央値）1.50～2.25 時間で吸収され，T1/2（平均値）13.2～24.7 時間で血漿中から消失した。Cmax 及び AUCs は用量の増加に伴い増加した。CL/F は 2.12～5.63 L/h，Vz/F は 39.5～155 L であった。

AUCinf，AUClast，及び Cmax の用量比例性をパワーモデルを用いて検討した（Table 2-2）。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。

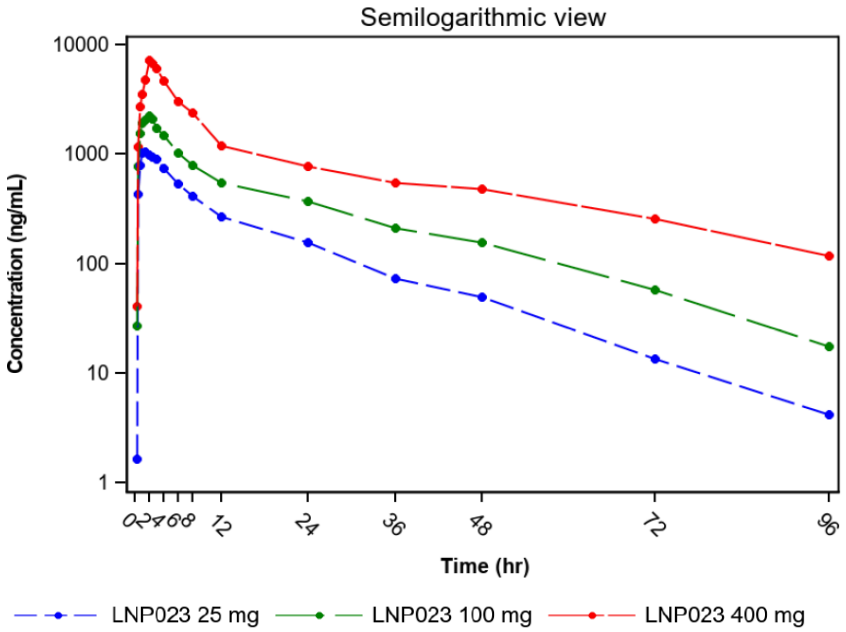
Figure 2-2 LNP023 単回経口投与後の血漿中 LNP023 濃度推移（X1102 試験，0～24 時間，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

平均値 ± 標準偏差（n = 8）

Figure 2-3 LNP023 単回経口投与後の血漿中 LNP023 濃度推移（X1102 試験，0～96 時間，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1

平均値（n = 8）

Table 2-1 LNP023 単回経口投与後の PK パラメータ（X1102 試験，PK 解析対象集団）

PK parameter (unit)	LNP023 25 mg n = 8	LNP023 100 mg n = 8	LNP023 400 mg n = 8
AUC0-12 (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
CL/F (L/h)	2.12 ± 0.513	3.80 ± 1.21	5.63 ± 1.10 [a]
Cmax (ng/mL)	1160 ± 254	2460 ± 735	7990 ± 1360
T1/2 (h)	13.2 ± 2.15	15.1 ± 3.64	24.7 ± 15.6
Tmax (h)	1.50 [1.00, 3.00]	1.75 [1.00, 2.50]	2.25 [1.00, 3.00]
Vz/F (L)	39.5 ± 8.34	79.7 ± 21.7	155 ± 47.3 [a]

Source：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 PK パラメータの用量比例性（X1102 試験，PK 解析対象集団）

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

Source：Table 14.2-1.3

投与量範囲：25～400 mg（用量比 = 16）

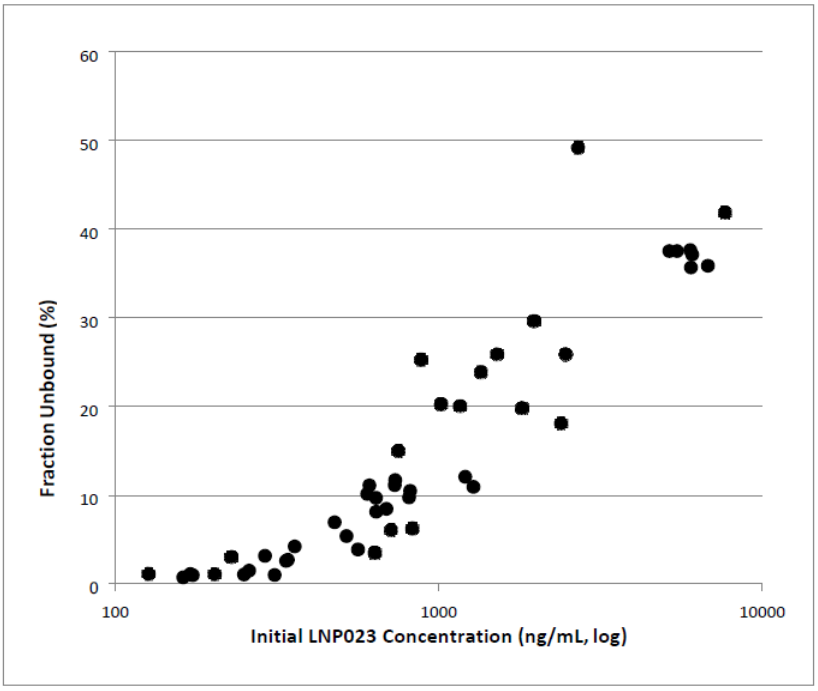
（2）尿中 PK

LNP023 25～400 mg を単回経口投与したとき，投与 96 時間後までの LNP023 の尿中への回収率（平均値）は投与量の 16.2%～31.9%であった。投与 96 時間後での CLr は 0.335～1.69 L/h であった（Table 14.2-1.2）。

（3）血漿中蛋白結合

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，血漿中遊離型分率は増加した（Figure 2-4）。投与 2 時間後及び 12 時間後の血漿中遊離型分率は，それぞれ 5.39%～49.2%及び 0.724%～25.9%であった。

Figure 2-4 LNP023 単回経口投与後の血漿中遊離型分率（X1102 試験，PK 解析対象集団）

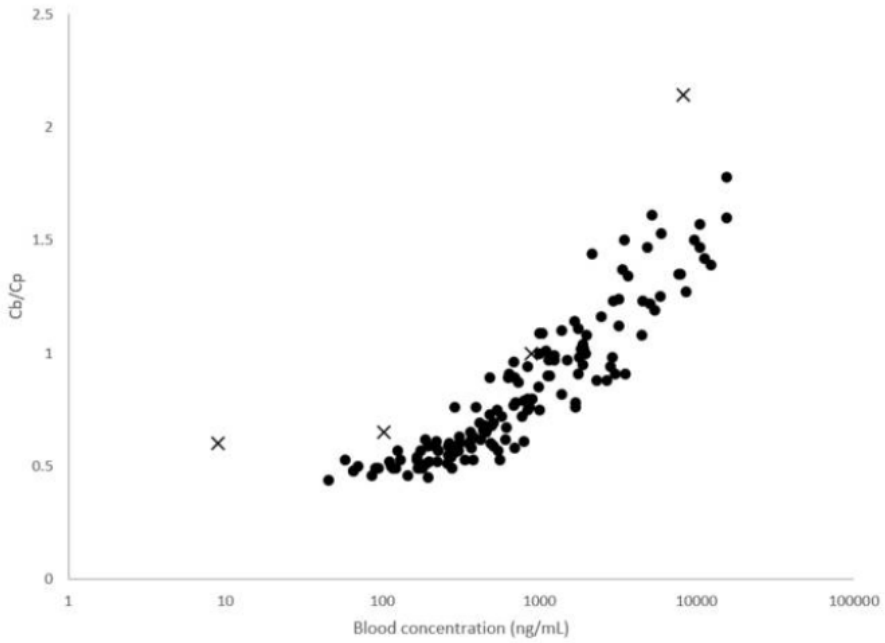


Source：DMPK RCLNP023X1102-ppb

（4）B / P

LNP023 25～400 mg を単回経口投与したときの LNP023 の B / P 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，B / P は増加した（Figure 2-5）。投与 2 時間後及び 12 時間後の B / P は，それぞれ 0.728～1.510 及び 0.507～0.938 であった。

Figure 2-5 LNP023 単回経口投与後の B / P（X1102 試験，PK 解析対象集団）



Source：DMPK1500362

●：個々のデータ

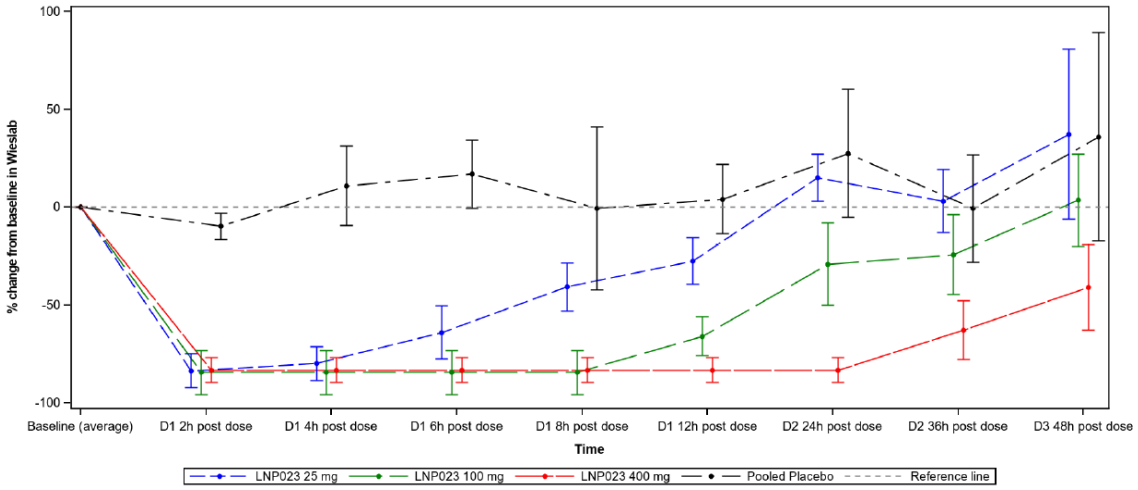
×：*in vitro* のデータ

PD の結果

（1）AP 活性（Wieslab assay）

LNP023 25，100，及び 400 mg を単回経口投与したときの AP 活性のベースラインからの変化率を Figure 2-6 に示した。LNP023 の投与 2 時間後には，すべての用量で AP 活性の変化率は−80%以上であった。投与 24 時間後（Day 2）の AP 活性は，25 mg ではベースラインまで回復したが，400 mg の変化率は−80%以上を維持していた。投与 48 時間後（Day 3）の AP 活性は，100 mg ではベースラインまで回復したが，400 mg の変化率は−41%であった。AP 活性がベースラインまで回復する時間は用量依存的であった。プラセボが投与された被験者では AP 活性に注目すべき変化は認められなかった。検討した条件下において，AP 活性は血漿中 LNP023 濃度に比例して阻害された（Figure 14.2-2.5）。

Figure 2-6 AP 活性（Wieslab assay）のベースラインからの変化率（X1102 試験，PD 解析対象集団）

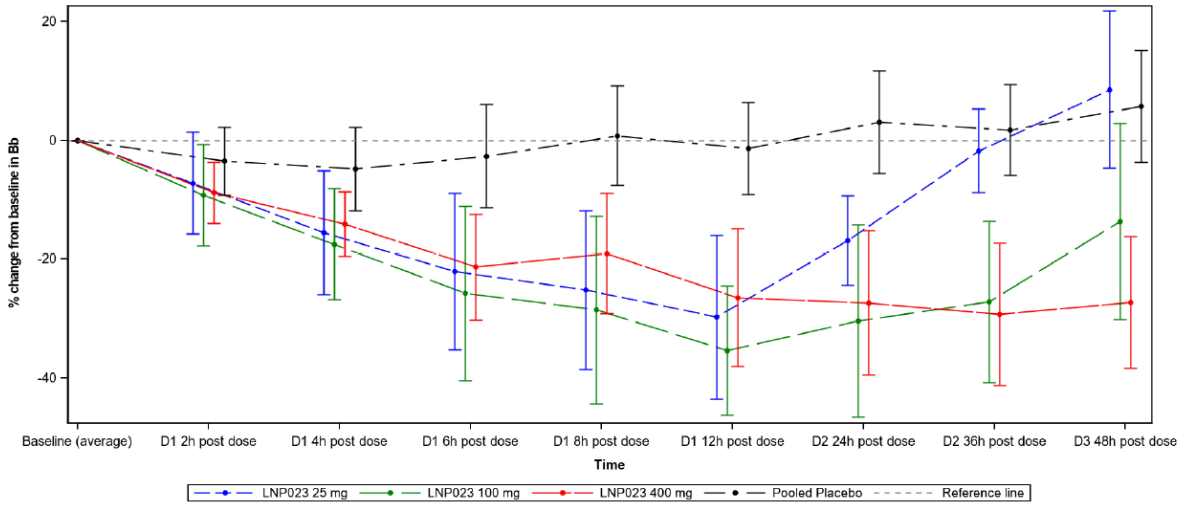


Source：Figure 14.2-2.2.1
平均値 ± 標準偏差（LNP023：n = 8，プラセボ：n = 6）

（2）血漿中 Bb 濃度

LNP023 を 25，100，及び 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からの変化率を Figure 2-7 に示した。LNP023 を投与後，すべての用量で血漿中 Bb 濃度は投与 12 時間後までベースラインに比べ低かった（投与 12 時間後の変化率：−26.5%～−35.3%）。25 mg では投与 12 時間後から血漿中 Bb 濃度に対する LNP023 の効果が減弱し，投与 36 時間後に概ねベースラインまで回復した。100 mg では投与 12 時間後から血漿中 Bb 濃度に対する LNP023 の効果が減弱し，投与 48 時間後（Day 3）の変化率は−13.7%であった。400 mg の変化率は投与 12 時間後～48 時間後まで同程度に推移した。プラセボが投与された被験者では血漿中 Bb 濃度に注目すべき変化は認められなかった（Figure 14.2-2.5）。

Figure 2-7　血漿中 Bb 濃度のベースラインからの変化率（X1102 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.4.1

平均値 ± 標準偏差（LNP023：n = 8，プラセボ：n = 6）

2.1.2 X2101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-2-X2101 試験

試験の標題

A randomized, subject-blinded, placebo-controlled, ascending single and multiple dose study to explore the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered LNP023 in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康成人にイプタコパン（LNP023）を用量漸増で単回又は反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。なお，可能であれば LNP023 を単回経口投与したときの最大耐量（MTD）を決定する。

副次目的

- LNP023 を単回又は反復経口投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
- 食後又は空腹時に LNP023 を単回経口投与したときの PK を検討し，LNP023 の PK に及ぼす食事の影響を評価する。

探索的目的

- LNP023 を単回又は反復経口投与したときの補体成分への影響を薬力学（PD）及び作用機序の指標として評価する。

試験方法

本試験は，探索的なヒト初回投与試験（FIH）であり，健康成人に LNP023 を単回又は反復経口投与したときの安全性，忍容性，PK，及び PD を評価した（パート 1 及びパート 2）。さらに，食後又は空腹時に LNP023 を単回経口投与したときの PK を検討し，LNP023 の PK に及ぼす食事の影響を評価した（パート 3）。

パート 1：ランダム化，単盲検，プラセボ対照，単回漸増投与（SAD）試験

パート 1 はスクリーニング期（Day −21～Day −3，最長 19 日間），ベースライン評価期（Day −2～Day −1），投与期（Day 1～Day 5，治験薬投与：Day 1），及び試験終了時評価（Day 6）で構成された。被験者は Day 4 の評価が完了するまで実施医療機関に入院した。

7 コホート（5，10，25，50，100，200，及び 400 mg）に計 56 名の被験者が組み入れられ，各コホートの Day 1 に LNP023 又はプラセボに 3：1 の比でランダム化された。各コホートとも Day 1 に 2 名（LNP023 及びプラセボ）に単回経口投与し，残り 6 名を 2 つのグループに分け 48 時間間隔で単回経口投与した。なお，各コホートとも，少なくとも 6 名の Day 4 までの安全性及び忍容性を確認後に次のコホートに移行することとした。

パート 2：ランダム化，単盲検，プラセボ対照，反復漸増投与（MAD）試験

パート 2 はスクリーニング期（Day −21～Day −3，19 日間），ベースライン評価期（Day −2～Day −1），投与期（Day 1～Day 14，治験薬投与：Day 1～Day 13 は 1 日 2 回（b.i.d.），Day 14 は朝のみ 1 回），追跡調査期（Day 15～Day 17），及び試験終了時評価（Day 19）で構成された。被験者は Day 15 の評価が完了するまで実施医療機関に入院した。

4 コホート（25，50，100，及び 200 mg）に計 32 名の被験者が組み入れられ，各コホートの Day 1 に LNP023 又はプラセボに 3：1 の比でランダム化された。各コホートとも LNP023 又はプラセボを b.i.d.で 14 日間反復経口投与した（Day 14 は朝のみ 1 回投与）。なお，各コホートとも，少なくとも 6 名の Day 17 までの安全性及び忍容性を確認後に次のコホートに移行することとした。

パート 3：ランダム化，非盲検，食後又は空腹時に単回投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験

パート 3 はスクリーニング期（Day −21～Day −3，最長 19 日間），ベースライン評価期 1（Day −2～Day −1），投与期 1（Day 1～Day 5，治験薬投与：Day 1），ベースライン評価期 2（Day 6），投与期 2（Day 7～Day 11，治験薬投与：Day 7），及び試験終了時評価（Day 12）で構成された。被験者は 1 回目投与の約 24 時間前から試験終了時評価が完了するまで実施医療機関に入院した。計 12 名の被験者は Fed / Fasted 群又は Fasted / Fed 群に 1：1 の比でランダム化された。空腹時又は食後（高脂肪食）とも LNP023 を 100 mg 単回経口投与した。

目標被験者数

100 名（3 パートの合計）

対象疾患及び主要な組入れ基準

パート 2 の被験者は，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投与開始前に接種していることとした。

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査から健康状態が良好と評価された 18～55 歳の男性及び女性

- 体重は 45 kg 以上，体格指数（BMI）は 18～30 kg/m^2 の範囲

治験薬

LNP023 カプセル（5，25，及び 100 mg）
プラセボカプセル

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度及び尿中 LNP023 濃度は，いずれもバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ はともに 1 ng/mL であった。

各パートで算出した主な PK パラメータを下記に示した。いずれも Phoenix WinNonlin により，実際の採取時間を用いてノンコンパートメント法により算出した。

- パート 1：Cmax，Tmax，AUCinf，T1/2，Vz/F，及び CL/F
- パート 2：Cmax，Tmax，AUCtau，及び T1/2（Day 1 及び Day 14）並びに Vz/F，CL/F，及び Racc（Day 14）
- パート 3：Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，Vz/F，CL/F，Ae，Recovery，及び CLr

PD

- 補体第二経路活性（AP 活性）及び補体古典経路活性（CP 活性）を，それぞれ Wieslab アッセイ及び CH50 アッセイにより測定した。Wieslab アッセイでは AP 依存的に形成される C5b-9 複合体を測定した。また，CH50 アッセイでは 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。AP 活性及び CP 活性のベースラインからの変化率（%）を算出した。ベースラインは，ベースライン評価期及び Day 1（投与前値）の平均値を用いた。
- 可溶性バイオマーカーである血漿中 Bb 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度を PD 及び作用機序の指標として評価した。血漿中 Bb 濃度及び血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの変化量を算出した。ベースラインは，ベースライン評価期及び Day 1（投与前値）の平均値を用いた。

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬が投与されたすべての被験者

- PK 解析対象集団：評価可能な PK データが得られ，PK データに影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者
- PD 解析対象集団：評価可能な PD データが得られ，PD データに影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 20.0 を使用した。また，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）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

（4）PK

LNP023 濃度及び PK パラメータは記述統計量により要約した。記述統計量には平均値（算術及び幾何），SD，CV（算術及び幾何），中央値，最小値，及び最大値を含めた。ただし，Tmax は，中央値，最小値，及び最大値とした。LNP023 濃度が LLOQ 未満の場合は 0 として記述統計量及び PK パラメータの算出に用いた。データセットに 0 が含まれた場合，幾何平均は報告しなかった。

パート 1 及びパート 2 では，対数変換した Cmax 又は AUC と対数変換した投与量をパワーモデル［$\ln(PK) = \mu + \beta \times \ln(Dose)$］を用いて解析し，探索的に用量比例性を検討した。対数変換を基に算出した傾き及びその 90%信頼区間（CI）は元のスケールに逆変換した。パート 1 では傾き（β）の 90% CI（下限，上限）が（0.95，1.05）に含まれる場合，パート 2 では β の 90% CI（下限，上限）が（0.89，1.11）に含まれる場合，いずれも用量比例性を示すと判定した。

パート 3 では，対数変換した Cmax，AUClast，及び AUCinf 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。

（5）PD

PD パラメータは投与群別及び評価時点別に記述統計量により要約した。記述統計量には，算術平均，SD，幾何平均，幾何平均の CV%，並びに LLOQ 未満及び ULOQ 超の測定値の頻度（n，%）を含めた。なお，LLOQ 未満及び ULOQ 超の値は，それぞれ LLOQ/2 及び ULOQ として記述統計量の算出に用いた。

試験成績

被験者の内訳

パート 1，パート 2，及びパート 3 で計 100 名の被験者が計画どおりに組み入れられ，すべての被験者が本試験を完了した。各パートの組入れ被験者数の内訳を以下に示す。

- パート 1：5，10，25，50，100，200，及び 400 mg の各コホートの LNP023 群に 6 名，各コホートのプラセボ群に 2 名，計 56 名（Table 14.1-1.1a）
- パート 2：25，50，100，及び 200 mg の各コホートの LNP023 群に 6 名，各コホートのプラセボ群に 2 名，計 32 名（Table 14.1-1.1b）
- パート 3：Fed/Fasted 群に 6 名，Fasted/Fed 群に 6 名，計 12 名（Table 14.1-1.1c）

LNP023 又はプラセボが投与されたすべての被験者（100 名）が安全性解析対象集団に含まれた。LNP023 が投与されたすべての被験者（78 名）が PK 解析対象集団に含まれた。パート 1 及びパート 2 の LNP023 又はプラセボが投与されたすべての被験者（88 名）が PD 解析対象集団に含まれた（Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

いずれのパートもほとんど（9 割以上）の被験者が男性で，人種は白人であった。パート 1，パート 2 及びパート 3 の年齢（中央値）は，それぞれ 45.0，47.0，及び 40.5 歳，体重（平均値）は，それぞれ 80.0，80.6，及び 76.8 kg，BMI（平均値）は，それぞれ 24.8，25.3，及び 23.8 kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1a，Table 14.1-3.1b，及び Table 14.1-3.1c）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

パート 1 では LNP023 5，10，25，50，100，200，及び 400 mg が各 6 名（計 42 名）及びプラセボが計 14 名に単回投与された。パート 2 では LNP023 25，50，100，及び 200 mg が各 6 名（計 24 名）及びプラセボが計 8 名に，いずれも b.i.d.で 14 日間反復経口投与された。パート 3 では LNP023 100 mg が計 12 名に空腹時又は食後に単回経口投与された（Listing 16.2.5-1.1a，Listing 16.2.5-1.1b，及び Listing 16.2.5-1.1c）。

（2）有害事象

パート 1 では被験者の 14.3%（8/56 名）に有害事象が認められた。LNP023 5，10，及び 400 mg を投与された被験者に有害事象は発現しなかった。有害事象の発現率は LNP023 群とプラセボ群で同じであった（14.3%）。全体で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は神経系障害（4 名，7.1%）であり，続いて，一般・全身障害および投与部位の状態及び感染症および寄生虫症（各 2 名，3.6%）であった。その他，胃腸障害，筋骨格系および結合組織障害，及び腎および尿路障害

（各 1 名，1.8%）が報告された（Table 14.3.1-1.1a）。全体で発現率が最も高かった PT 別の有害事象は頭痛（4 名，7.1%）であり，続いて，カテーテル留置部位関連反応（2 名，3.6%）であった。その他，アルブミン尿，背部痛，鼻炎，歯痛，及びウイルス性上気道感染（各 1 名，1.8%）が報告された（Table 14.3.1-1.1a）。

パート 2 では被験者の 62.5%（20/32 名）に有害事象が認められた。LNP023 群では 50 及び 100 mg で発現率が最も高く（各 5 名，83.3%），続いて 200 mg（4 名，66.7%），25 mg（1 名，16.7%）の順であった。全体で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は神経系障害（8 名，25.0%）であり，続いて，胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態，筋骨格系および結合組織障害，及び皮膚および皮下組織障害であった（各 4 名，12.5%）。その他はいずれも 10%未満であった（Table 14.3.1-1.1b）。全体で発現率が最も高かった PT 別の有害事象は頭痛（5 名，15.6%）であり，続いて，医療機器使用部位反応（3 名，9.4%），背部痛，及びサンバーンであった（各 2 名，6.3%）。その他，腹部不快感，上腹部痛，関節痛（各 1 名，3.1%）等が報告された（Table 14.3.1-1.1b）。

パート 3 では被験者の 41.7%（5/12 名）に有害事象が認められた。全体で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は神経系障害（3 名，25.0%）であった。その他，一般・全身障害および投与部位の状態及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（各 1 名，8.3%）が報告された（Table 14.3.1-1.1c）。全体で発現率が最も高かった PT 別の有害事象は頭痛（2 名，16.7%）であり，その他，医療機器使用部位反応，口腔咽頭痛，及び傾眠（各 1 名，8.3%）が報告された（Table 14.3.1-1.1c）。

報告された有害事象は軽度から中等度であり，大部分が治験薬との関連なしと判断された（Table 14.3.1-1.6a，Table 14.3.1-1.6b，及び Table 14.3.1-1.6c）。本試験では重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。LNP023 は ABPM，起立（血圧）試験，12 誘導心電図及びその他の安全性パラメータに影響を与えなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

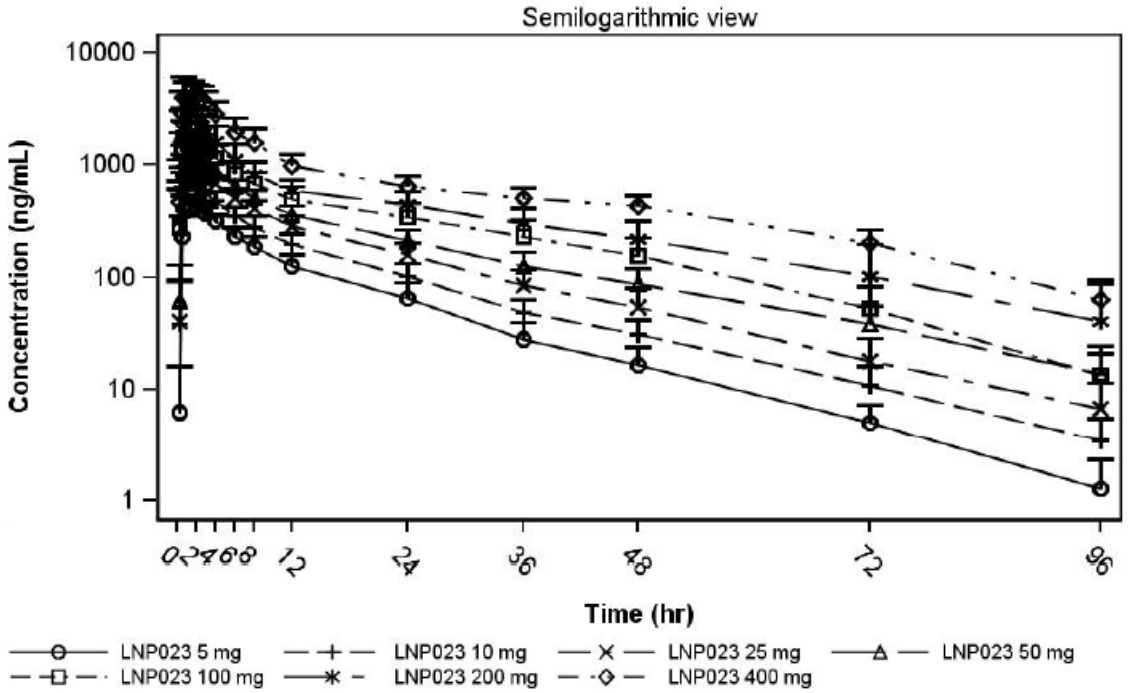
PK の結果

（1）パート 1

LNP023 5，10，25，50，100，200，及び 400 mg を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 は Tmax（中央値）1～1.26 時間で吸収され，T1/2（平均値）13.5～18.4 時間で血漿中から消失した。Cmax 及び AUCinf は用量の増加に伴い増加した。CL/F は 999～6970 mL/h，Vz/F は 20100～170000 mL であった。AUCinf 及び Cmax の用量比例性をパワーモデルを用いて検討した（Table 2-2）。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 2-1　LNP023 単回経口投与後の血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験パート 1, PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1a

平均値 + 標準偏差（n = 6）

Table 2-1　LNP023 単回経口投与後の 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
AUCinf	5300	8440	12700	17500	25600	36500	61200
(ng·h/mL)	± 1280	± 2080	± 2910	± 3730	± 8050	± 12100	± 15800
CL/F	999	1240	2050	2950	4170	6040	6970
(mL/h)	± 274	± 290	± 424	± 532	± 1000	± 2050	± 2040
Cmax	466	714	994	1370	1980	3230	5070
(ng/mL)	± 70.3	± 136	± 211	± 155	± 459	± 844	± 1310
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
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]
Vz/F	20100	26900	46400	78800	79900	138000	170000
(mL)	± 7020	± 5460	± 22800	± 29600	± 20900	± 38200	± 37900

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

Table 2-2　PK パラメータの用量比例性（X2101 試験パート 1，PK 解析対象集団）

PK parameter (unit)	Intercept (90% CI)	Slope (90% CI)	Dose proportionality across the whole range
AUCinf (ng·h/mL)	7.72 (7.53, 7.90)	0.53 (0.49, 0.58)	No
Cmax (ng/mL)	5.26 (5.10, 5.42)	0.52 (0.48, 0.56)	No

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

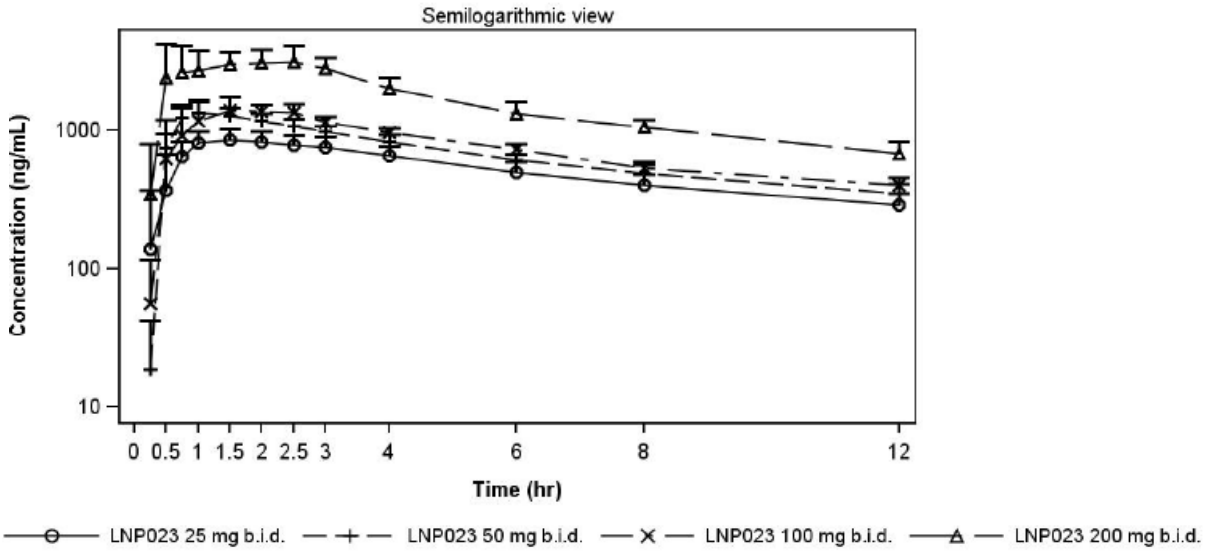
（2）パート 2

LNP023 を 25，50，100，及び 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 の血漿中 LNP023 濃度推移並びに PK パラメータを，それぞれ Figure 2-2，Figure 2-3，及び Table 2-3 に示した。LNP023 は Tmax（中央値）0.88～1.75 時間で吸収され，T1/2（平均値）5.66～6.88 時間で血漿中から消失した（Day 1）。

AUCtau 及び Cmax の用量比例性をパワーモデルを用いて検討した（Table 2-4）。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。LNP023 の投与量が 25 から 200 mg に 8 倍増加したときの Day 14 での Cmax 及び AUCtau はそれぞれ 3.7 倍（4120 ng/mL）及び 2.8 倍（25600 ng·h/mL）であったが，単回投与の同じ投与量のときに比べ大きかった（Cmax：3750 ng/mL，AUCtau：19000 ng·h/mL）。

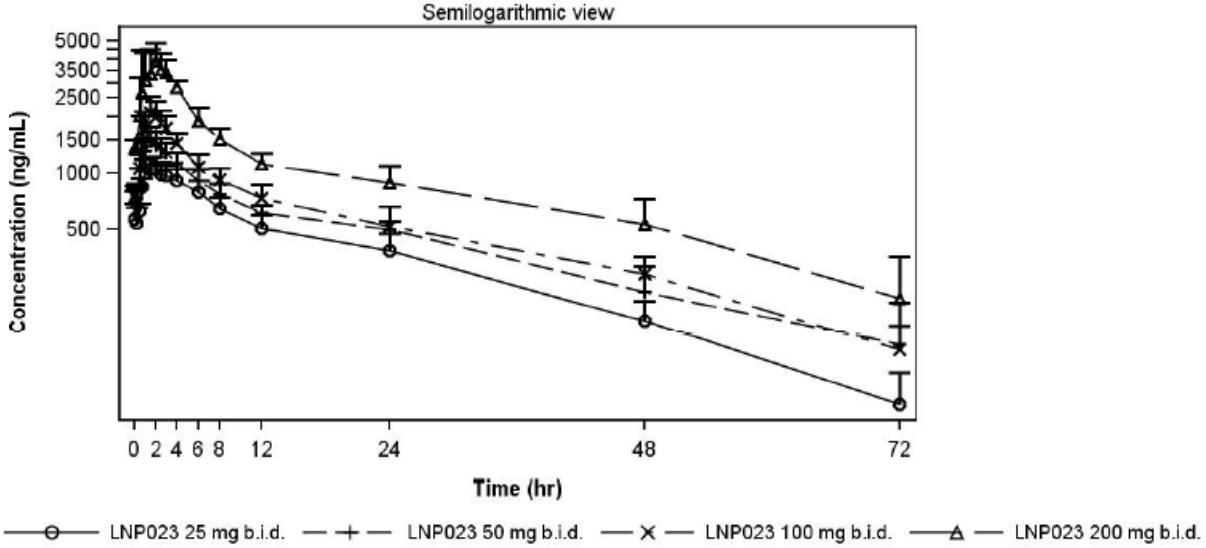
検討した用量範囲において，定常状態での Cmax は Day 1 に比べ 1.10～1.49 倍高く，AUCtau から算出した累積係数は 1.35～1.61 であった（Table 14.2-1.4b）。定常状態での T1/2 は 18.4～25 時間であり，単回投与に比べ延長した（5.66～6.88 時間）。LNP023 を b.i.d.で反復経口投与したとき，トラフ濃度からは約 5～7 日間で定常状態に達すると考えられた。

Figure 2-2　LNP023 反復経口投与後の血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験パート 2 Day 1，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1b
平均値 + 標準偏差（n = 6）

Figure 2-3　LNP023 反復経口投与後の血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験パート 2 Day 14，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1b
平均値 + 標準偏差（n = 6）

Table 2-3　LNP023 反復経口投与後の 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. n = 6	LNP023 50 mg b.i.d. n = 6	LNP023 100 mg b.i.d. n = 6	LNP023 200 mg b.i.d. n = 6
AUCtau	1	6140	8060	8970	19000
(ng·h/mL)		± 967	± 942	± 1100	± 3490
	14	9150	11500	14400	25600
		± 1330	± 1350	± 1870	± 4300
Cavg	1	511	672	747	1580
(ng/mL)		± 80.6	± 78.5	± 91.4	± 291
CL/F	14	2780	4410	7020	7960
(mL/h)		± 430	± 558	± 840	± 1070
Cmax	1	894	1400	1510	3750
(ng/mL)		± 162	± 261	± 280	± 1010
	14	1100	1530	2250	4120
		± 167	± 267	± 421	± 1090
Fluctuation	1	174	207	202	236
(%)		± 12.4	± 20.2	± 21.1	± 40.9
T1/2	1	6.88	6.88	5.96	5.66
(h)		± 1.06	± 1.64	± 1.26	± 2.30
	14	18.4	23.8	22.4	25.0
		± 5.50	± 9.77	± 2.98	± 11.0

PK parameter (unit)	Profile day	LNP023 25 mg b.i.d. n = 6	LNP023 50 mg b.i.d. n = 6	LNP023 100 mg b.i.d. n = 6	LNP023 200 mg b.i.d. n = 6
Racc	14	1.51 ± 0.0982	1.44 ± 0.107	1.63 ± 0.148	1.38 ± 0.189
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]
Vz/F (mL)	14	74200 ± 26300	146000 ± 50900	226000 ± 34000	288000 ± 141000

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

Table 2-4　PK パラメータの用量比例性（X2101 試験パート 2，PK 解析対象集団）

PK parameter (unit)	Profile day	Intercept (90% CI)	Slope (90% CI)	Dose proportionality across the whole range
AUCtau (ng·h/mL)	1	7.01 (6.60, 7.43)	0.50 (0.41, 0.60)	No
	14	7.51 (7.19, 7.83)	0.48 (0.40, 0.55)	No
Cmax (ng/mL)	1	4.71 (4.17, 5.25)	0.63 (0.50, 0.75)	No
	14	4.93 (4.54, 5.33)	0.62 (0.53, 0.71)	No

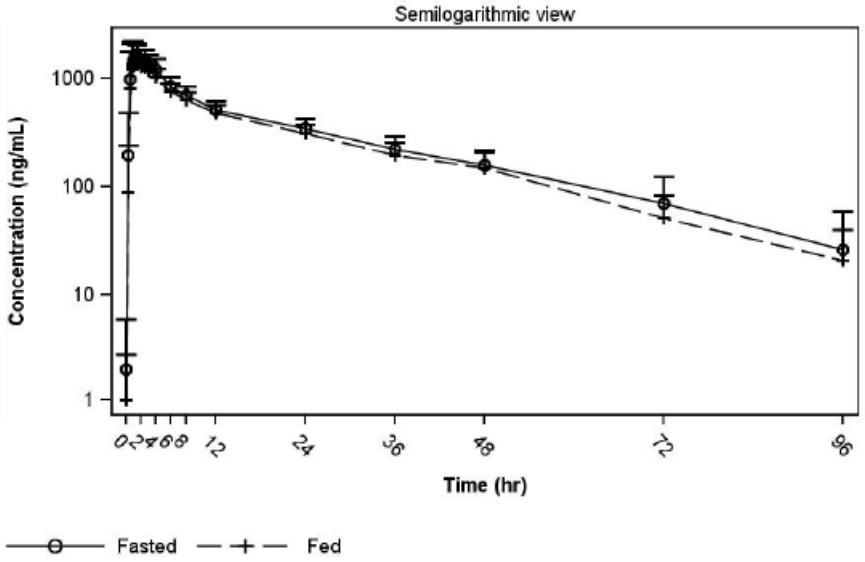
Source：Table 14.2-1.3b
投与量範囲：25～200 mg（用量比 = 8）

（3）パート 3

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 2-4 及び Table 2-5 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く（空腹時：1.76 時間，食後：1.26 時間），T1/2（平均値）は空腹時投与で 17.8 時間及び食後投与で 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 2-6）。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 2-4　　LNP023 を空腹時又は食後に単回経口投与後の血漿中 LNP023 濃度推移（X2101 試験パート 3，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1c

平均値 + 標準偏差（n = 12）

Table 2-5　LNP023 の PK パラメータの要約（X2101 試験パート 3，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
Recovery (% of dose)	14.1 ± 4.24	12.6 ± 4.13
CLr (mL/h)	662 ± 216	661 ± 225

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

Table 2-6　LNP023 の PK に及ぼす食事の影響の解析結果（X2101 試験パート 3，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

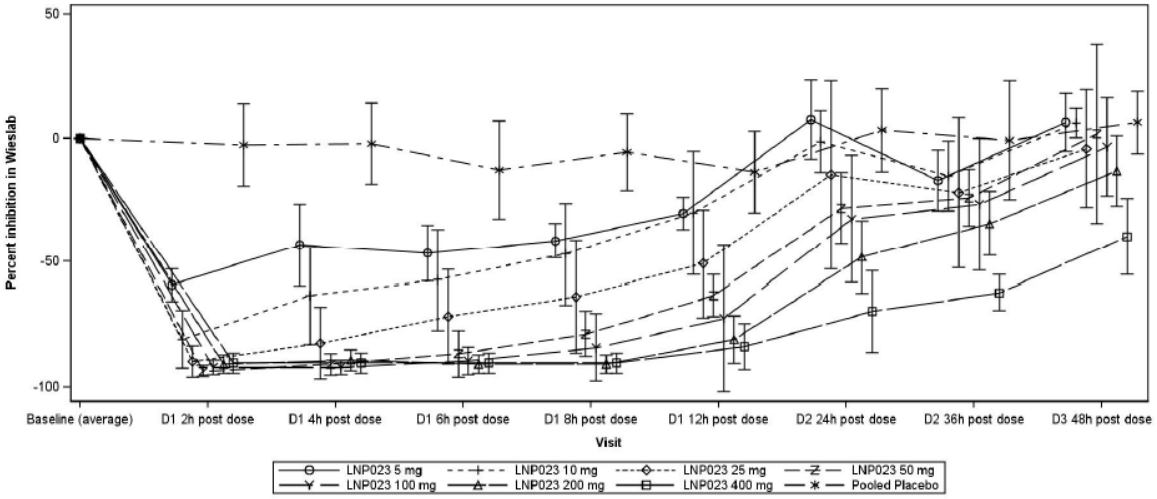
Source：Table 14.2-1.3c

PD の結果

（1）AP 活性（Wieslab assay）

LNP023 5，10，25，50，100，200，及び 400 mg を単回経口投与したときの AP 活性のベースラインからの変化率を Figure 2-5 に示した。5 mg を除くすべての用量で，投与 2 時間後の 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 12 時間後まで−80%以上を維持していた。100 mg 以下の用量では，投与 48 時間後には AP 活性はベースラインまで回復した。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あった。プラセボが投与された被験者では AP 活性に臨床的に重要な変化は認められなかった。

Figure 2-5　LNP023 単回経口投与後の AP 活性の変化率（Wieslab assay，X2101 試験パート 1，PD 解析対象集団）

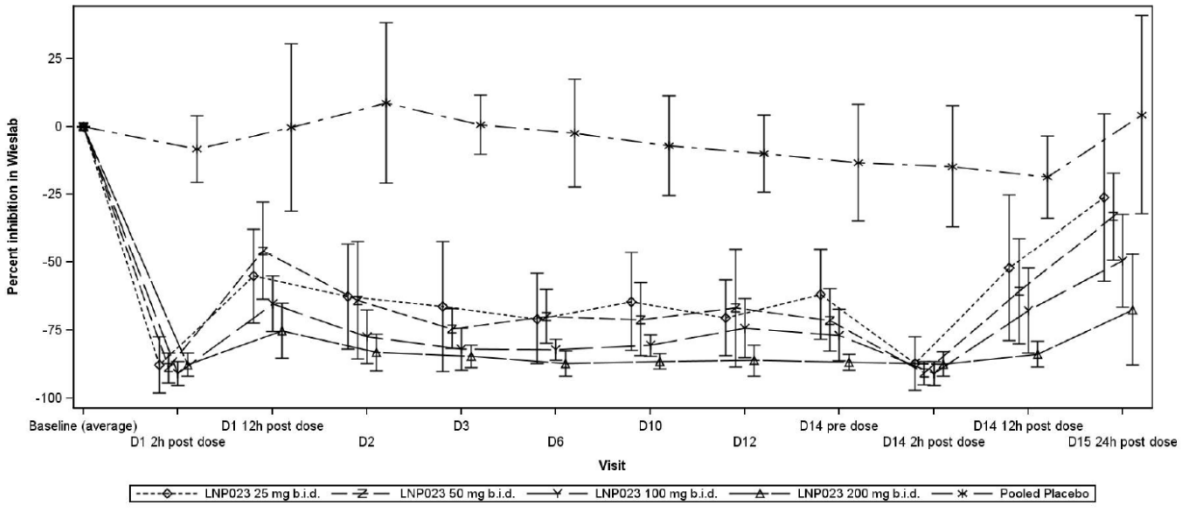


Source：Figure 14.2-3.3a

平均値 ± 標準偏差（LNP023：n = 6，プラセボ：n = 14）

LNP023 を 25，50，100，及び 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からの変化率を Figure 2-6 に示した。すべての用量で初回投与 2 時間後の 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 12 時間後（それぞれ，−55%及び−52%）並びに 50 mg の Day 1 の投与 12 時間後（−46%）を除き，投与期間中の AP 活性の変化率は概ね−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 12 時間後からベースラインに回復し始めたが，24 時間後までは AP 活性の変化率は約−26%（25 mg）～約−67%（200 mg）を維持した。AP 活性がベースラインまで回復する時間及び AP 活性の阻害の程度は用量依存的であった。プラセボが投与された被験者では AP 活性に臨床的に重要な変化は認められなかった。

Figure 2-6　LNP023 反復経口投与後の AP 活性の変化率（Wieslab assay，X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）

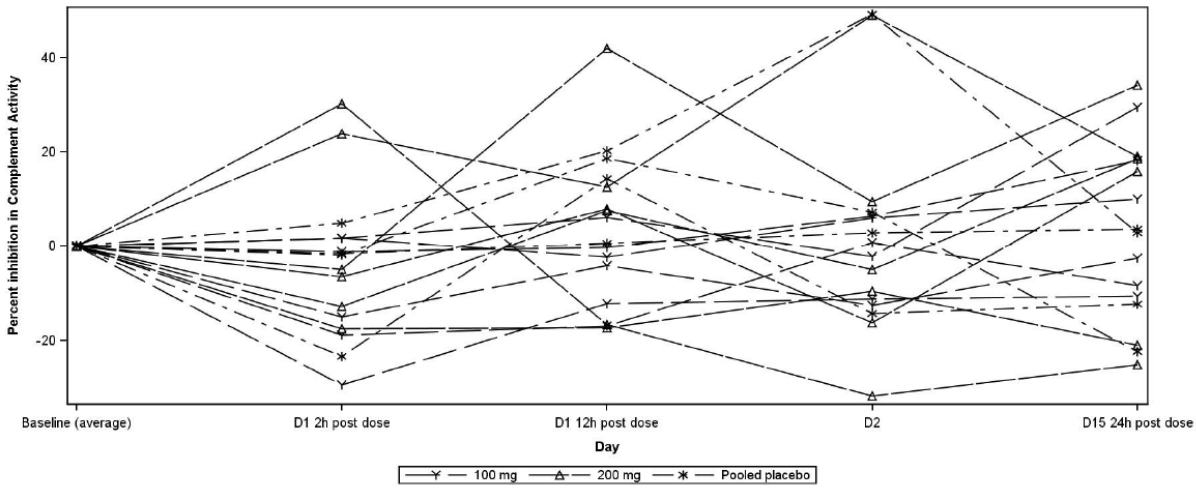


Source：Figure 14.2-3.3b
平均値 ± 標準偏差（LNP023：n = 6，プラセボ：n = 8）

（2）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からの変化率を Figure 2-7 に示した。いずれの用量でも CP 活性の変化率は約−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 活性の変動の増減及び程度に一定の傾向は認められず，LNP023 の CP 活性への影響に一貫性は認められなかった。

Figure 2-7　LNP023 反復経口投与後の CP 活性の変化率（CH50 assay，X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）

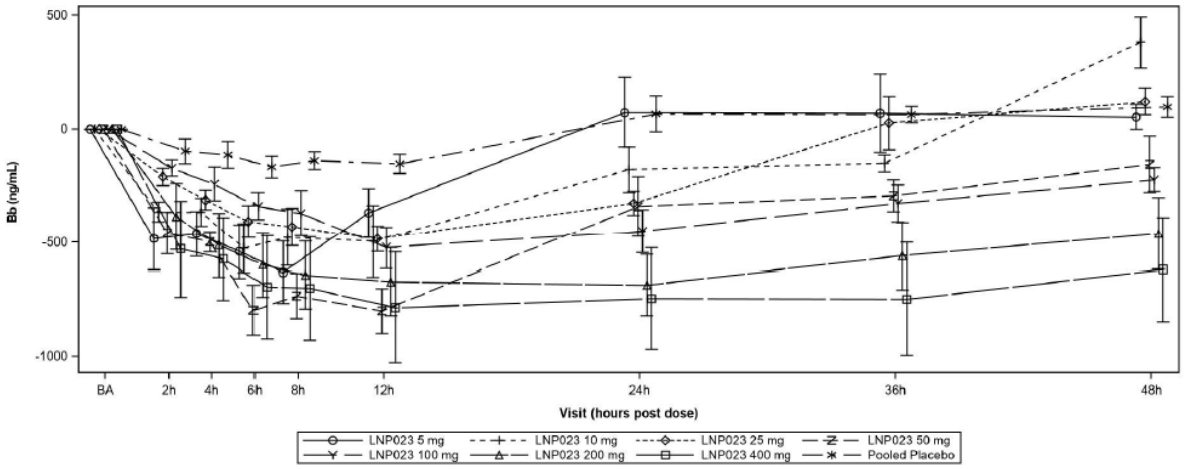


Source：Figure 14.2-4.1b

（3）血漿中 Bb 濃度

LNP023 5，10，25，50，100，200，及び 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からの変化量を Figure 2-8 に示した。すべての用量で投与 2 時間後の血漿中 Bb 濃度の変化量は−529.333～−171.333 ng/mL であり，5 mg を除き投与 12 時間後まで減少した（5 mg を除く投与 12 時間後の変化量：−800.667～−484.333 ng/mL）。プラセボが投与された被験者の血漿中 Bb 濃度の変化量は，評価期間を通してベースラインと同程度であった。5～100 mg では，投与 12 時間後から血漿中 Bb 濃度はベースラインに回復し始め，投与 48 時間後にはほぼベースラインまで回復した。200 及び 400 mg の血漿中 Bb 濃度の変化量は投与 24 時間後まで同程度に推移し，その後，200 mg では投与 36 時間後，400 mg では投与 48 時間後からベースラインに回復し始めた。

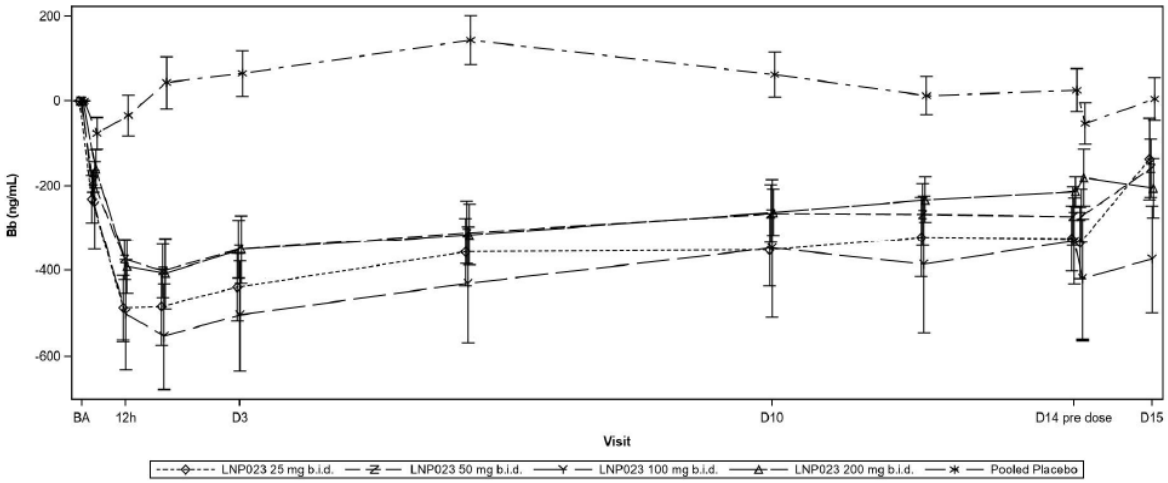
Figure 2-8　　LNP023 単回経口投与後の血漿中 Bb 濃度のベースラインからの変化量（X2101 試験パート 1，PD 解析対象集団）



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

LNP023 を 25，50，100，及び 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からの変化量を Figure 2-9 に示した。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 12 時間後～24 時間後に最大を示した（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）。プラセボが投与された被験者の血漿中 Bb 濃度の変化量は，評価期間を通してベースラインと同程度であった。すべての用量で Day 2 から Day 10 にかけて血漿中 Bb 濃度はベースラインに回復し始め，それぞれの用量で Day 10～Day 14 は同程度に推移し，Day 15 からベースラインへの回復傾向を示した。

Figure 2-9　　LNP023 反復経口投与後の血漿中 Bb 濃度のベースラインからの変化量（X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）



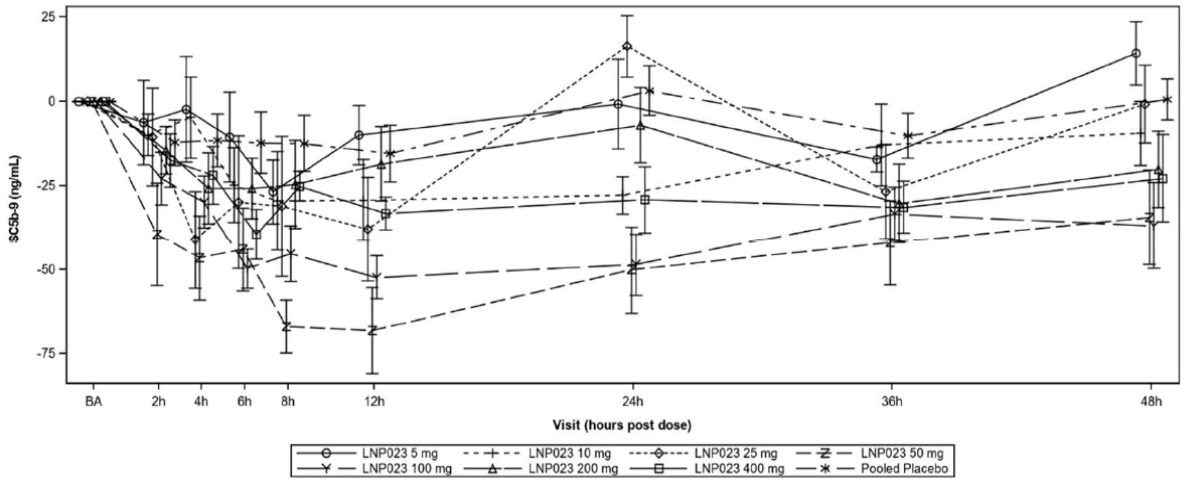
Source：Figure 14.2-7.1b

平均値 ± 標準誤差（LNP023：n = 6，プラセボ：n = 8）

（4）血漿中 sC5b-9 濃度

LNP023 5，10，25，50，100，200，及び 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からの変化量を Figure 2-10 に示した。ほとんどの用量で血漿中 sC5b-9 濃度の変化量は，投与 6～8 時間後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。血漿中 sC5b-9 濃度の変化量は 50 mg の投与 12 時間後で最大であった（−68.125 ng/mL）。投与 12 時間後以降の血漿中 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。

Figure 2-10　　LNP023 単回経口投与後の血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの変化量（X2101 試験パート 1，PD 解析対象集団）

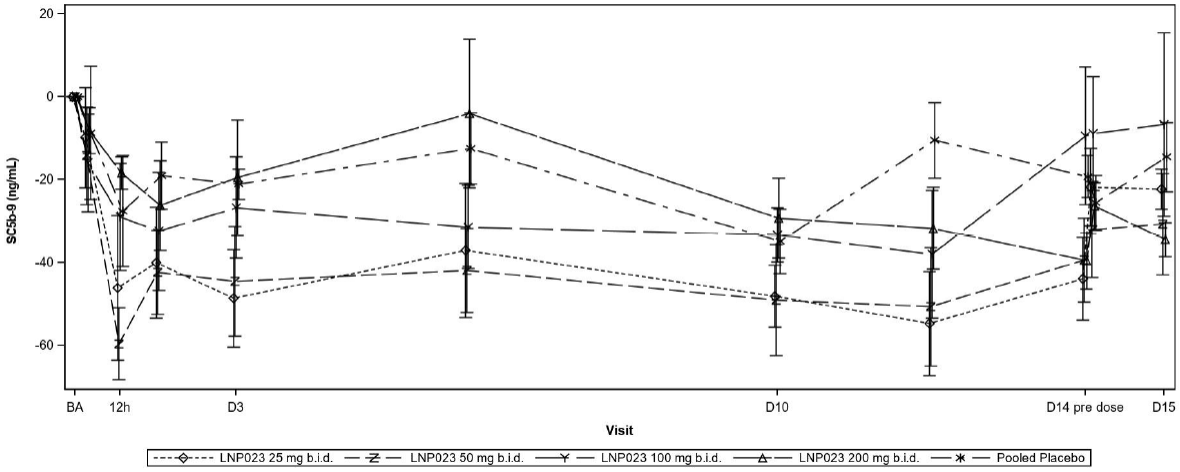


Source：Figure 14.2-7.1a

平均値 ± 標準誤差（LNP023：n = 6，プラセボ：n = 14）

LNP023 を 25，50，100，及び 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からの変化量を Figure 2-11 に示した。血漿中 sC5b-9 濃度はベースラインに比べ低下したが，変化量はプラセボを投与された被験者と同程度であり，明らかな用量反応は認められなかった。

Figure 2-11　　LNP023 反復経口投与後の血漿中 sC5b-9 濃度のベースラインからの変化量（X2101 試験パート 2，PD 解析対象集団）



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

2.1.3 A2101 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.1-3-A2101 試験

試験の標題

A single-center, open-label study to evaluate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) and pharmacokinetics of LNP023 following a single oral dose of [^{14}C]LNP023 in healthy male/female subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（オランダ）

試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康成人にイプタコパン（LNP023）の ^{14}C 標識体（[^{14}C]LNP023）100 mg を単回経口投与したときの未変化体である LNP023 及び主要代謝物（可能であれば）の血漿中濃度並びに血液中及び血漿中総放射能の薬物動態（PK）を評価する。
- 健康成人に[^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの尿中及び便中に排泄された総放射能のマスバランス，[^{14}C]LNP023 の排泄速度及び排泄経路を評価する。

副次目的

- [^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験では，健康成人に[^{14}C]LNP023 100 mg［3.7 MBq（100 µCi）］を単回経口投与したときの LNP023 の ADME を評価した。

本試験は，スクリーニング期，投与及びウォッシュアウト期，並びに追跡調査期で構成され，被験者は Day −1 から Day 10 まで実施医療機関に入院した（Figure 2-1）。

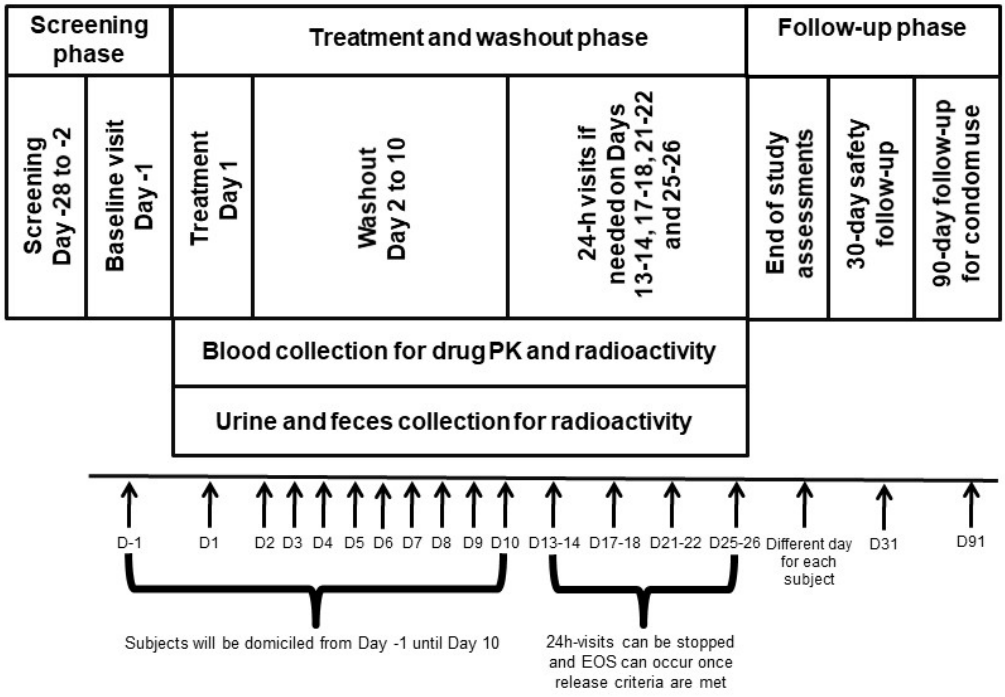
被験者は少なくとも 10 時間の絶食後，[^{14}C]LNP023 を単回経口投与された。以下の 2 つの基準を満たした場合に試験終了時評価を実施した。

- 尿中及び便中総放射能の累積排泄率の合計が投与量の 90%以上又は尿中及び便中総放射能の排泄率の合計が 2 日間連続して投与量の 1%未満

- “クイックカウント”に基づく血漿中総放射能濃度が Cmax の 5%未満

基準を満たさない被験者は，基準を満たすまで Day 13～Day 14，Day 17～Day 18，Day 21～Day 22，及び Day 25～Day 26 に来院し，血液／血漿及び排泄物の採取を行った。基準を満たした場合，直ちに試験終了時評価を実施した。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2101 試験）



EOS：end of study

目標被験者数

6 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査から健康状態が良好と評価された 18～55 歳の男性及び妊娠の可能性のない女性
- 体重は 50 kg 以上，体格指数（BMI）は 18～30 kg/m^2 の範囲

治験薬

LNP023 として 100 mg 及び[^{14}C]LNP023 として 3.7 MBq（100 μCi）を含有するカプセル

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象

PK

LNP023 及び総放射能の PK

血漿中 LNP023 濃度は，血漿を未処理又は酸性化処理後にバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 1 ng/mL であった。血液中及び血漿中総放射能濃度は，いずれもバリデートされた液体シンチレーションカウンター（LSC）法を用いて測定した。LLOQ は，それぞれ 50.0 及び 30.0 dpm/mL であった。

Phoenix WinNonlin により，以下に示した PK パラメータを実際の採取時間を用いてノンコンパートメント法により算出した。

- LNP023：Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F，及び Vz/F
- 総放射能：Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，及び T1/2

マスバランス

尿中及び便中総放射能濃度は，いずれもバリデートされた LSC 法を用いて測定した。LLOQ は，それぞれ 10.0 dpm/mL 及び 40.0 dpm/g であった。尿中及び便中総放射能濃度並びに尿及び便の排泄量から，マスバランスパラメータを算出した。主なマスバランスパラメータを下記に示した。

- 累積尿中排泄量，累積便中排泄量，尿中排泄率，及び便中排泄率
- 総累積排泄量及び総排泄率

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬が投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な濃度データが得られ，PK データに影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者。なお，投与後 8 時間までに嘔吐した被験者は評価不能と見なした。

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0 を使用した。また，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）を用いた。有害事象は

特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を器官別大分類（SOC）別，PT 別，及び治験薬との関連別に要約した。

（4）PK

血漿及び血液中濃度

血漿中 LNP023 濃度並びに血液中及び血漿中総放射能濃度は記述統計量により要約した。LLOQ 未満の濃度は 0 として記述統計量及び PK パラメータの算出に用いた。

マスバランス

マスバランスパラメータは記述統計量により要約した。

試験成績

被験者の内訳

計 6 名の被験者が組み入れられ，すべての被験者が本試験を完了した。治験薬が投与されたすべての被験者（6 名）が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた（Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

6 名全員が男性で，年齢は 21～46 歳であった。体重は 71.7～96.8 kg，BMI は 22.5～28.3 kg/m^2 であった。人種は Caucasian が 5 名及び Native American が 1 名であった（Table 14.1-3.1）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

6 名に[^{14}C]LNP023 100 mg（3.68～3.72 MBq）が単回経口投与された（Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

被験者の 50%（3/6 名）に 8 件の有害事象が認められた。PT 別の有害事象は，頭痛（2 名，33.3%），眼瞼刺激，腹部不快感，疲労，口腔ヘルペス，及び血腫（各 1 名，16.7%）であった（Table 14.3.1-1）。

被験者の 33.3%（2/6 名）に 4 件の治験薬との関連ありと判断された有害事象が認められた。PT 別の有害事象は，疲労（1 名で 2 件，16.7%），口腔ヘルペス，及び頭痛（各 1 名，16.7%）であった（Table 14.3.1-2）。これらの有害事象は治験薬投与後 4 日以内に報告された。

すべての有害事象は軽度であり，試験終了時までに回復した。死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

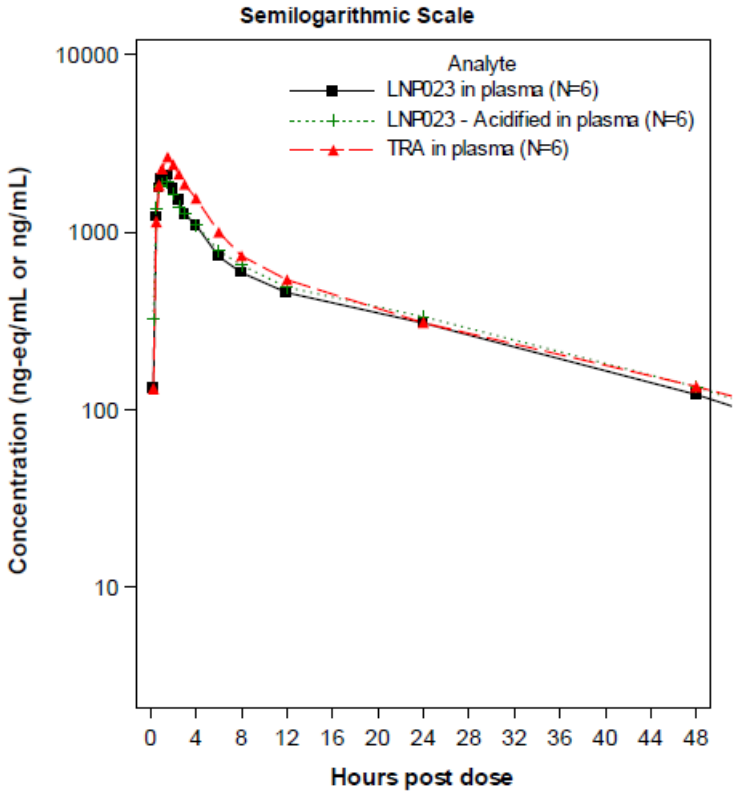
PK の結果

（1）血漿中 LNP023

[^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの未処理又は酸性化処理した血漿中の LNP023 濃度推移を血漿中総放射能濃度推移とともに Figure 2-2 に示した。すべての被験者で最初の測定時点である投与後 15 分の血漿中に LNP023 及び総放射能が検出された。未処理又は酸性化処理した血漿中の LNP023 濃度推移は類似していた。

[^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 LNP023 濃度（未処理血漿）から算出した PK パラメータを Table 2-1 に示した。LNP023 は Tmax（中央値）1.51 時間で吸収され，T1/2（平均値）12.5 時間で血漿中から消失した。Cmax は 2145 ng/mL，AUClast 及び AUCinf は，それぞれ 23278 及び 23317 ng·h/mL であった。なお，代謝物（アシルグルクロナイド）の安定化のために血漿を酸性化処理し，LNP023 の PK パラメータに及ぼす代謝物の影響を検討した結果，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）。

Figure 2-2 [^{14}C]LNP023 単回経口投与後の血漿中 LNP023 濃度及び総放射能濃度推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



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

Table 2-1 [^{14}C]LNP023 単回経口投与後の LNP023 の PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
n	6	6	6	6	6	6	6
mean	2145		23278	23317	12.5	4.42	77.4
(SD)	(247)		(4285)	(4279)	(2.67)	(0.844)	(9.76)
CV% mean	11.5		18.4	18.4	21.4	19.1	12.6
geometric mean	2132		22943	22983	12.3	4.35	76.9
CV% geometric mean	12.2		19.0	18.9	20.3	18.9	12.6
median	2195	1.51	24009	24049	12.0	4.16	76.0
[min, max]	[1710, 2360]	[0.77, 1.55]	[17420, 29461]	[17487, 29493]	[9.51, 17.3]	[3.39, 5.72]	[66.7, 91.3]

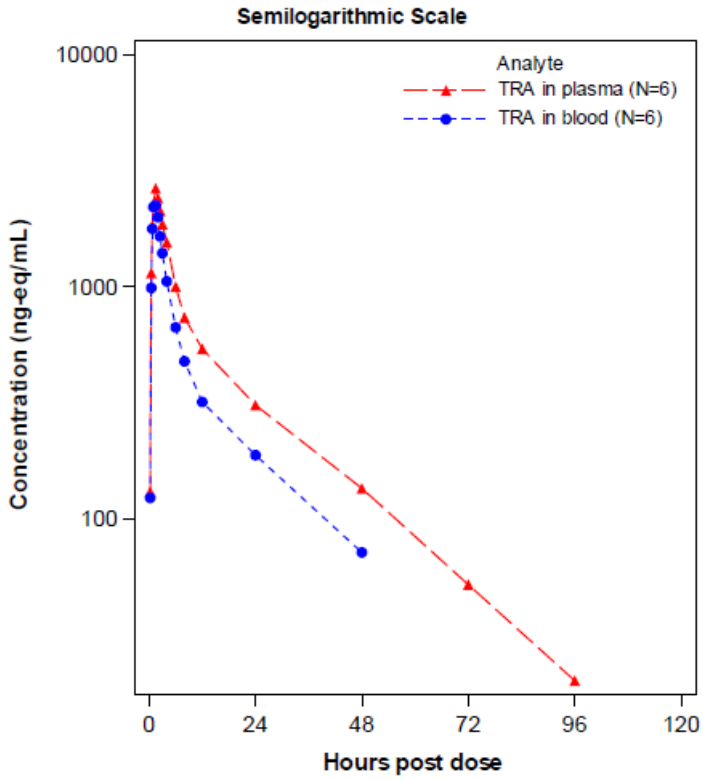
Source：Table 14.2-2.1
Tmax は中央値［最小値，最大値］のみ示した。

（2）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液中及び血漿中総放射能濃度推移を Figure 2-3 並びに血液中及び血漿中総放射能濃度から算出した PK パラメータを，それぞれ Table 2-2 及び Table 2-3 に示した。

[^{14}C]LNP023 100 mg を単回経口投与したとき，すべての被験者で最初の測定時点である投与後 15 分の血漿中に総放射能が検出された。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。総放射能濃度の血液／血漿比は，投与後 15 分から投与後 1 時間に 0.65 から 0.96 に増加し，投与後 48 時間には 0.52 に減少した。Cmax，AUClast，及び AUCinf の血液／血漿比は，それぞれ 0.87，0.63，及び 0.66 であった。血液中及び血漿中総放射能の T1/2 は，それぞれ 16.1 及び 14.9 時間であった。

Figure 2-3　[^{14}C]LNP023 単回経口投与後の血液中及び血漿中総放射能濃度推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-3.2
平均値
TRA：total radioactivity（総放射能）

Table 2-2 [^{14}C]LNP023 単回経口投与後の血液中総放射能の PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）

	Cmax (ng-eq/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng-eq·h/mL)	AUCinf (ng-eq·h/mL)	T1/2 (h)
n	6	6	6	6	6
mean	2336		17187	18375	16.1
(SD)	(302)		(1691)	(1972)	(4.79)
CV% mean	12.9		9.8	10.7	29.8
geometric mean	2320		17116	18286	15.5
CV% geometric mean	13.0		10.1	10.8	30.1
median	2298	1.29	17105	18602	15.7
[min, max]	[1894, 2815]	[0.77, 1.55]	[14521, 19115]	[15664, 21184]	[9.76, 24.5]

Source：Table 14.2-2.3
Tmax は中央値［最小値，最大値］のみ示した。

Table 2-3 [^{14}C]LNP023 単回経口投与後の血漿中総放射能の PK パラメータ（A2101 試験，PK 解析対象集団）

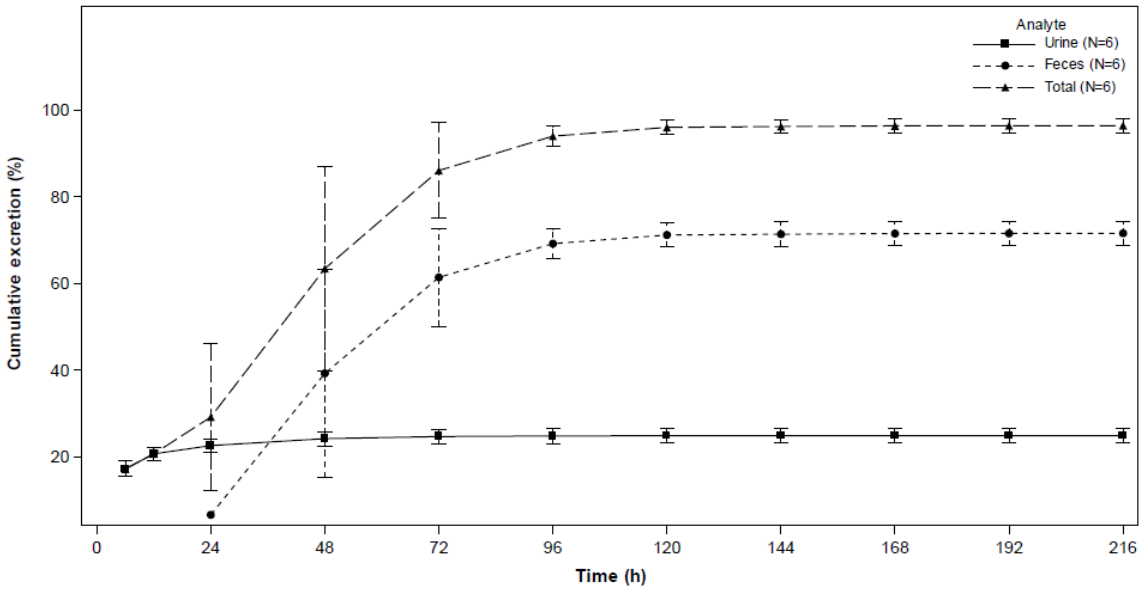
	Cmax (ng-eq/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng-eq·h/mL)	AUCinf (ng-eq·h/mL)	T1/2 (h)
n	6	6	6	6	6
mean	2687		27226	27771	14.9
(SD)	(266)		(3299)	(3130)	(3.19)
CV% mean	9.9		12.1	11.3	21.3
geometric mean	2676		27062	27627	14.7
CV% geometric mean	9.6		12.1	11.2	21.0
median	2656	1.51	27016	27456	14.5
[min, max]	[2366, 3173]	[1.02, 1.55]	[23648, 32039]	[24428, 32516]	[10.8, 20.5]

Source：Table 14.2-2.2
Tmax は中央値［最小値，最大値］のみ示した。

（3）マスバランス

[^{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 2-4 及び Table 2-4 に示した。投与後 216 時間ま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 2-4 [^{14}C]LNP023 単回経口投与後の尿中及び便中総放射能の累積排泄率の推移（A2101 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-3.3
平均値 ± 標準偏差

Table 2-4 [^{14}C]LNP023 単回経口投与後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)		
Subject ID/Statistic	**urine (0-216 h)**	**feces (0-216 h)**	**total (0-216 h)**
[redacted]	24.3	74.1	98.5
[redacted]	21.9	74.2	96.1
[redacted]	25.4	71.9	97.3
[redacted]	27.1	66.9	94.0
[redacted]	25.1	72.2	97.2
[redacted]	25.3	69.9	95.2
n	6	6	6
mean (SD)	24.8 (1.71)	71.5 (2.79)	96.4 (1.63)
CV (%) mean	6.9	3.9	1.7
median	25.2	72.0	96.7
[min, max]	[21.9, 27.1]	[66.9, 74.2]	[94.0, 98.5]

Source：Table 14.2-4.2
ID：被験者番号

（4）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検討した。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 AUC0-48 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 AUC0-48 の 8.05%及び 5.17%であった（DMPK RCLNP023A2101-MetID-Table 6-3）。

[^{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 2-5）。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 LNP023 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 2-5　　未変化体及び代謝物の尿及び便中への累積排泄率

	Excretion (% 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

K 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

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

2.3.1 A2105 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-1-A2105 試験

試験の標題

A Phase 1, single dose, open-label study to investigate the pharmacokinetics and safety of iptacopan (LNP023) in participants with mild, moderate, and severe hepatic impairment compared to matched control healthy participants with normal hepatic function

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

2021 年 11 月 10 日（最初の被験者の初回来院日）～2022 年 6 月 20 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

Child-Pugh 分類の軽度，中等度，又は重度の肝機能障害を有する被験者にイプタコパン（LNP023）200 mg を単回経口投与したときの薬物動態（PK）を肝機能が正常な被験者と比較して評価する。

副次目的

- 肝機能障害を有する被験者に LNP023 200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を肝機能が正常な被験者と比較して評価する。
- 肝機能障害を有する被験者における LNP023 の血漿中蛋白結合（非結合型分率）を肝機能が正常な被験者と比較するとともに，PK パラメータに及ぼす影響を評価する。

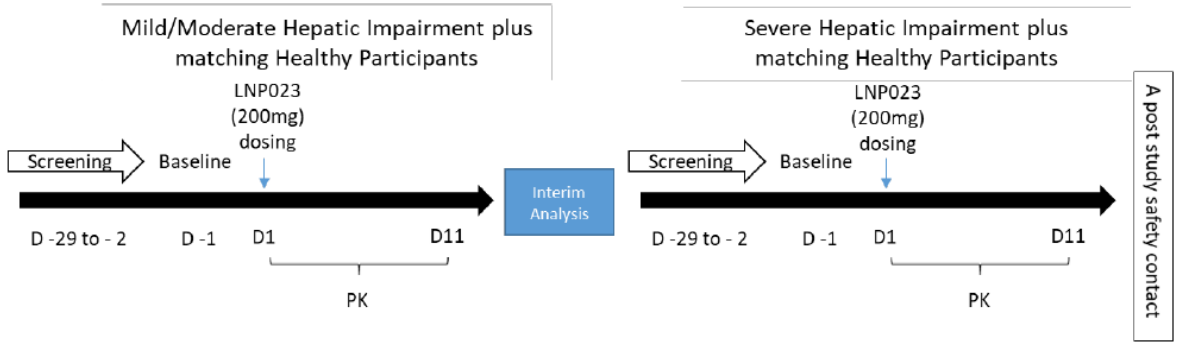
試験方法

本試験は，非盲検，並行群間，単回投与試験であり，Child-Pugh 分類の軽度，中等度，又は重度の肝機能障害を有する被験者に LNP023 を単回経口投与したときの PK を肝機能が正常な被験者と比較して評価した。

本試験は，スクリーニング期（Day −29～Day −2，最長 28 日間），ベースライン評価（Day −1），投与期（Day 1～Day 11，治験薬投与：Day 1），及び試験終了時評価（Day 11）で

構成され，被験者は Day −1 から Day 11 の評価が完了するまで実施医療機関に入院した（Figure 2-1）。なお，肝機能が正常な被験者に関しては，治験担当医師により安全性上の所見に問題がないと判断された場合は Day 3 での退院が許可された。

Figure 2-1　　試験デザイン（A2105 試験）



Source：Figure 9-1

Child-Pugh スコアにより，被験者を以下のように分類した。なお，肝機能障害を有する被験者で 1 日 10 本以下の喫煙者は非喫煙者と見なした。

- 第 1 群（対照）：肝機能障害を有する被験者群と性別，年齢（± 10 歳），体重（± 15%）及び喫煙状況（喫煙者又は非喫煙者）を一致させた肝機能が正常な被験者
- 第 2 群（スコア 5～6）：軽度の肝機能障害を有する被験者：Child-Pugh A
- 第 3 群（スコア 7～9）：中等度の肝機能障害を有する被験者：Child-Pugh B
- 第 4 群（スコア 10～15）：重度の肝機能障害を有する被験者：Child-Pugh C

第 1 群に 16 名，第 2 群及び第 3 群にそれぞれ 8 名，及び第 4 群に 6 名，計 38 名の被験者が組み入れられた。被験者は 10 時間以上の絶食後に治験薬 200 mg が単回経口投与され，少なくとも投与 4 時間後まで絶食を継続した。絶食期間中の飲水は許可された。投与 240 時間後まで PK 用のサンプリングが実施された。

第 2 群及び第 3 群で少なくとも各 3 名の被験者並びにそれらに対応する第 1 群の被験者の投与 240 時間後までの安全性データが得られた時点で中間解析を実施した。治験担当医師及び治験依頼者により，中間解析の結果から重度の肝機能障害を有する被験者に LNP023 投与しても安全性上の問題がないと判断された場合に第 4 群の被験者の組入れを開始した。第 4 群の最初に治験薬を投与された被験者をセンチネルとした。センチネルは，少なくとも投与後 1 週間はあらゆる安全性上の懸念を治験担当医師により観察された。センチネルの観察期を終了し，治験担当医師が緊急の安全性上の懸念がないと判断した場合，残りの被験者の投与を開始した。すべての被験者は治験薬投与から約 30 日後に電話による安全性確認が実施された。

目標被験者数

44 名（肝機能が正常な被験者は 6～18 名，肝機能障害を有する被験者は少なくとも 6 名／群）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 18～75 歳の男性及び妊娠の可能性のない女性
- 体重は 55 kg 以上，体格指数（BMI）は 18～35 kg/m^2 の範囲（腹水を伴わない肝機能障害患者は 18～40 kg/m^2，腹水を伴う肝機能障害患者は 18～45 kg/m^2）

治験薬

LNP023 カプセル（100 mg）

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度及び血漿中非結合型 LNP023 濃度は，いずれもバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は，それぞれ 1.0 及び 0.2 ng/mL であった。血漿中非結合型 LNP023 濃度測定用試料は，限外濾過法により調製した。

Phoenix WinNonlin により，以下に示した PK パラメータを実際の採取時間を用いてノンコンパートメント法により算出した。

- 血漿中 LNP023 濃度：Cmax，Tmax，AUCinf，AUClast，AUC0-168，AUC0-12，T1/2，CL/F，及び Vz/F
- 血漿中非結合型 LNP023 濃度：Cmax,u，Tmax,u，AUCinf,u，AUClast,u，AUC0-72,u，及び T1/2,u

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬が投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データが得られ，PK データに影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 25.0 を使用した。また，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）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（SOC）別，PT 別，及び重症度別に要約した。

（4）PK

血漿中 LNP023 濃度及び血漿中非結合型 LNP023 濃度は，いずれも評価時点別及び群別に記述統計量により要約した。記述統計量には被験者数（n），濃度が検出された被験者数（m），平均値，CV%，SD，中央値，幾何平均値，幾何平均値の CV%，最小値，及び最大値を含めた。なお，規定時間から 25%を超える時間に採取された試料は要約から除外した。

血漿中 LNP023 及び血漿中非結合型 LNP023 の PK パラメータは，いずれも群別に記述統計量により要約した。記述統計量には n，m，平均値，CV%，SD，中央値，幾何平均値，幾何平均値の CV%，最小値，及び最大値を含めた。ただし，Tmax は，n，中央値，最小値，及び最大値とした。

LLOQ 未満の濃度は，幾何平均値及びその CV%の算出時には欠損値とし，また，PK パラメータの算出を含むすべての計算で 0 として扱った。

肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者に LNP023 200 mg を単回経口投与し，血漿中 LNP023 濃度を用いて算出した PK パラメータである Cmax，AUClast，AUC0-t，及び AUCinf を比較した。PK パラメータを対数変換した後，線形モデルで評価した。モデルには年齢（65 歳未満又は 65 歳以上），性別，喫煙状況，体重，及び被験者群を固定効果として含めた。性別，喫煙状況，被験者群，及び年齢はカテゴリー共変量，体重は連続共変量とした。各共変量で調整した群間差の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。推定値及びその 90% CI は，元のスケールの幾何平均比（肝機能障害を有する被験者／肝機能が正常な被験者）の推定値及びその 90% CI に逆変換した。また，Tmax の群間差を Hodges-Lehmann 法により評価した。さらに，PK パラメータと Child-Pugh スコアとの関係を検討した。血漿中非結合型 LNP023 濃度を用いて算出した PK パラメータに関しても同様に評価した。

試験成績

被験者の内訳

肝機能が正常な被験者群（第 1 群）に 16 名，肝機能障害が軽度の被験者群（第 2 群）及び中等度の被験者群（第 3 群）にそれぞれ 8 名，並びに肝機能障害が重度の被験者群（第 4 群）に 6 名，計 38 名の被験者が組み入れられ，すべての被験者が本試験を完了した（Table 14.1-1.1）。

すべての被験者（38 名）が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた（Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

被験者は男性が 20 名及び女性が 18 名であり，年齢（平均値）は 58.6 歳，体重（平均値）は 86.09 kg，BMI（平均値）は 30.50 kg/m^2 であった（Table 2-1）。なお，被験者の 94.7%が White であった。

Table 2-1　被験者背景の要約（A2105 試験，安全性解析対象集団）

	肝機能障害				
Characteristics	**正常**	**軽度**	**中等度**	**重度**	**全体**
n	16	8	8	6	38
age (years)	58.3 (10.19)	63.6 (8.55)	61.4 (5.66)	49.2 (11.55)	58.6 (10.08)
male	9 (56.3%)	5 (62.5%)	4 (50.0%)	2 (33.3%)	20 (52.6%)
female	7 (43.8%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	4 (66.7%)	18 (47.4%)
weight (kg)	83.91 (12.962)	90.41 (14.985)	88.74 (14.899)	82.62 (12.186)	86.09 (13.499)
height (cm)	169.28 (10.099)	168.38 (8.297)	166.50 (7.783)	165.83 (10.362)	167.96 (9.074)
BMI (kg/m^2)	29.24 (3.616)	31.68 (2.715)	32.08 (5.536)	30.20 (4.724)	30.50 (4.128)
child-pugh total score		5.4 (0.52)	7.5 (0.53)	10.3 (0.52)	7.5 (2.06)

Source：Table 14.1-3.1
性別は例数（割合），その他は平均値（標準偏差）

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

38 名に LNP023 200 mg が単回経口投与された（Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

全体（38 名）で 1 名（2.6%）の被験者（中等度の肝機能障害を有する被験者）に計 2 件の有害事象が認められた。SOC 別の有害事象は神経系障害及び呼吸器，胸郭および縦隔障害であった（Table 14.3.1-1.2）。PT 別の有害事象は大脳基底核出血及び急性呼吸不全であり（Table 14.3.1-1.1），それぞれ高度及び中等度の有害事象であった（Table 14.3.1-1.3）。1 件の重篤な有害事象（大脳基底核出血）が報告された（Listing 14.3.2-1.1）。治験薬との関連ありと判断された有害事象，投与中止に至った有害事象，及び死亡は報告されなかった。

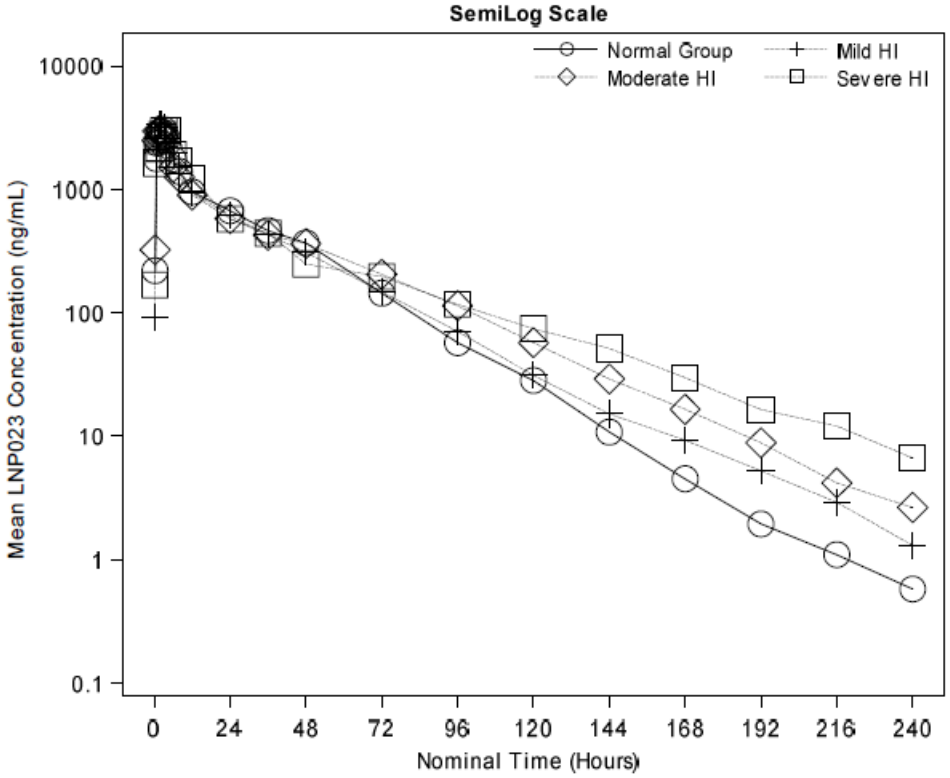
PK の結果

（1）血漿中 LNP023

肝機能が正常な被験者並びに軽度，中等度，及び重度の肝機能障害を有する被験者に，LNP023 200 mg を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 2-2 及び Table 2-2 に示した。

肝機能が正常な被験者並びに軽度，中等度，及び重度の肝機能障害を有する被験者の 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。

Figure 2-2　　LNP023 単回経口投与後の血漿中 LNP023 濃度推移（A2105 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1
HI：肝機能障害を有する被験者
Normal：肝機能が正常な被験者
平均値（Normal：n = 16，Mild HI 及び Moderate HI：n = 8，Severe HI：n = 6）

Table 2-2 LNP023 単回経口投与後の血漿中 LNP023 の PK パラメータ（A2105 試験，PK 解析対象集団）

肝機能障害		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng･h/mL)	AUClast (ng･h/mL)	AUC0-168 (ng･h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
正常	mean	3580		53700	53600	53500	20.6	3.92	113
(n = 16)	(SD)	(812)		(12400)	(12400)	(12300)	(7.13)	(0.937)	(37.5)
	geometric mean	3490		52300	52300	52200	19.6	3.82	108
	median	3600	2.50	53500	53500	53300	18.7	3.74	103
	min	1890	1.00	34600	34600	34600	11.6	2.61	75.5
	max	5010	4.00	76800	76600	76100	38.2	5.77	202
軽度	mean	3750		53900	53800	53500	27.4	3.95	152
(n = 8)	(SD)	(1260)		(14400)	(14400)	(14200)	(12.5)	(1.07)	(72.8)
	geometric mean	3560		52200	52200	51900	25.4	3.83	140
	median	3520	1.88	52300	52200	51600	24.3	3.83	135
	min	2070	1.00	36100	36100	36100	15.8	2.52	95.7
	max	5420	3.00	79500	79300	78500	54.0	5.54	318
中等度	mean	3310		55100	55000	54400	25.0	3.92	137
(n = 8)	(SD)	(741)		(17200)	(17000)	(16500)	(6.34)	(1.11)	(34.7)
	geometric mean	3230		53000	52900	52400	24.4	3.78	133
	median	3140	1.50	49600	49400	48900	23.0	4.05	133
	min	2520	0.75	34300	34300	34200	19.2	2.36	84.2
	max	4500	4.00	84900	84400	82700	36.7	5.82	198
重度	mean	3340		61000	60700	59600	27.1	3.66	136
(n = 6)	(SD)	(825)		(19600)	(19400)	(18800)	(6.29)	(1.49)	(35.4)
	geometric mean	3260		58000	57700	56800	26.5	3.45	132
	median	3400	3.00	65800	65700	63500	25.9	3.04	134
	min	2300	0.97	31400	31300	31300	21.1	2.30	94.1
	max	4390	4.00	86800	86700	86000	36.5	6.37	195

Source：Table 14.2-2.1

Cmax，AUClast，AUCinf，及び AUC0-168，並びに Tmax に及ぼす肝機能障害の影響を，それぞれ線形モデル及び Hodges-Lehmann 法により検討した。

肝機能が正常な被験者に対する軽度，中等度，又は重度の肝機能障害を有する被験者の各 PK パラメータの幾何平均比及びその 90% CI は，いずれも 1.00 ± 10%及び 1.00 ± 25%の範囲内であり，LNP023 の曝露に及ぼす肝機能障害の影響は認められなかった（Table 2-3）。また，Tmax（中央値）に関しても肝機能障害を有する被験者と正常な被験者間で差は認められなかった（Table 2-4）。

Table 2-3 血漿中 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 (unit)	肝機能障害	n	adjusted geometric mean (90% CI)	geometric mean ratio [a]	(90% CI)
Cmax (ng/mL)	軽度	8	3450 (3010, 3960)	1.04	(0.893, 1.22)
	中等度	8	3150 (2750, 3600)	0.952	(0.816, 1.11)
	重度	6	3040 (2570, 3600)	0.919	(0.765, 1.10)
	正常	16	3310 (2990, 3660)		
AUClast (ng･h/mL)	軽度	8	52900 (45900, 61000)	1.03	(0.880, 1.21)
	中等度	8	51800 (45100, 59400)	1.01	(0.861, 1.19)
	重度	6	52800 (44300, 62900)	1.03	(0.851, 1.25)
	正常	16	51200 (46100, 56900)		
AUCinf (ng･h/mL)	軽度	8	53100 (46000, 61200)	1.03	(0.880, 1.22)
	中等度	8	51900 (45200, 59600)	1.01	(0.861, 1.19)
	重度	6	53000 (44500, 63200)	1.03	(0.853, 1.25)
	正常	16	51300 (46200, 57000)		
AUC0-168 (ng･h/mL)	軽度	8	52500 (45600, 60400)	1.03	(0.877, 1.20)
	中等度	8	51300 (44800, 58800)	1.01	(0.859, 1.18)
	重度	6	52100 (43800, 61900)	1.02	(0.845, 1.23)
	正常	16	51100 (46100, 56600)		

Source：Table 14.2-3.1

a：肝機能障害を有する被験者／肝機能が正常な被験者

Table 2-4 血漿中 LNP023 の Tmax に及ぼす肝機能障害の影響（A2105 試験，PK 解析対象集団）

PK Parameter (unit)	肝機能障害	n	median [Q1, Q3]	median difference [a]	(90% CI)
Tmax (h)	軽度	8	1.88 [1.50, 2.25]	−0.50	(−1.25, 0.00)
	中等度	8	1.50 [1.00, 2.25]	−0.88	(−1.50, 0.00)
	重度	6	3.00 [2.00, 4.00]	0.25	(−0.530, 1.50)
	正常	16	2.50 [1.75, 3.00]		

Source：Table 14.2-3.3

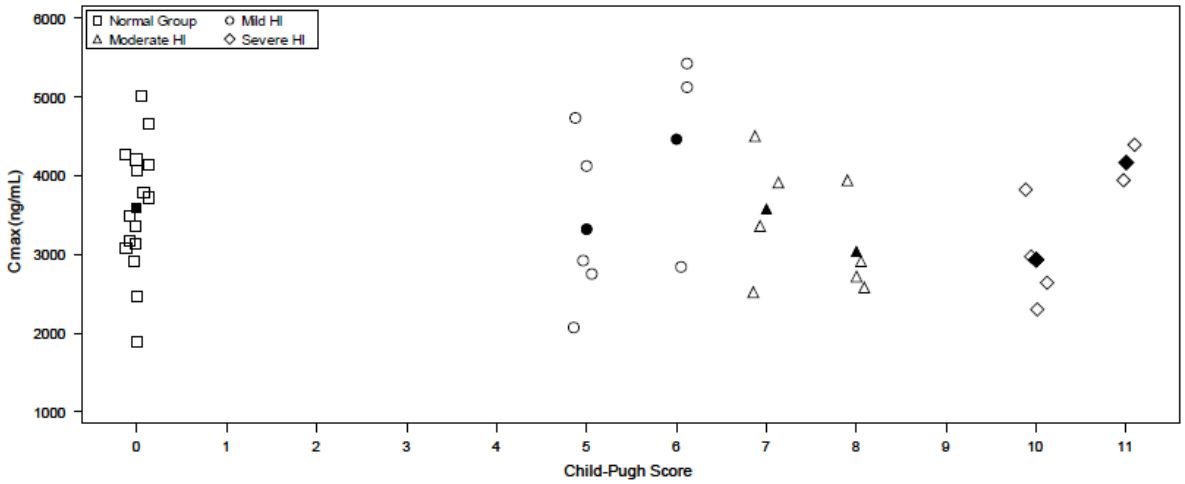
a：肝機能障害を有する被験者−肝機能が正常な被験者

Q1：第 1 四分位

Q3：第 3 四分位

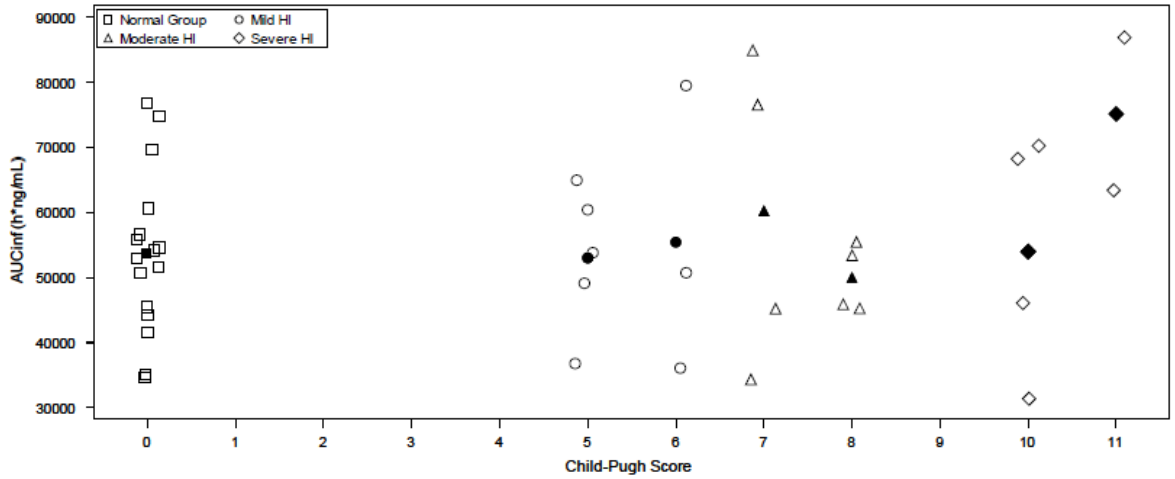
Cmax，AUClast，AUCinf，及び AUC0-168 と Child-Pugh スコアとの関係を検討した（Figure 14.2-2.1）。いずれの PK パラメータも Child-Pugh スコアとの関係に一貫した傾向は認められなかった。典型例として Cmax 及び AUCinf と Child-Pugh スコアとの散布図を，それぞれ Figure 2-3 及び Figure 2-4 に示した。

Figure 2-3 Cmax と Child-Pugh スコアの関係（A2105 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.1
HI：肝機能障害を有する被験者
Normal：肝機能が正常な被験者
closed symbol：平均値
opened symbol：個々の値

Figure 2-4 AUCinf と Child-Pugh スコアの関係（A2105 試験，PK 解析対象集団）



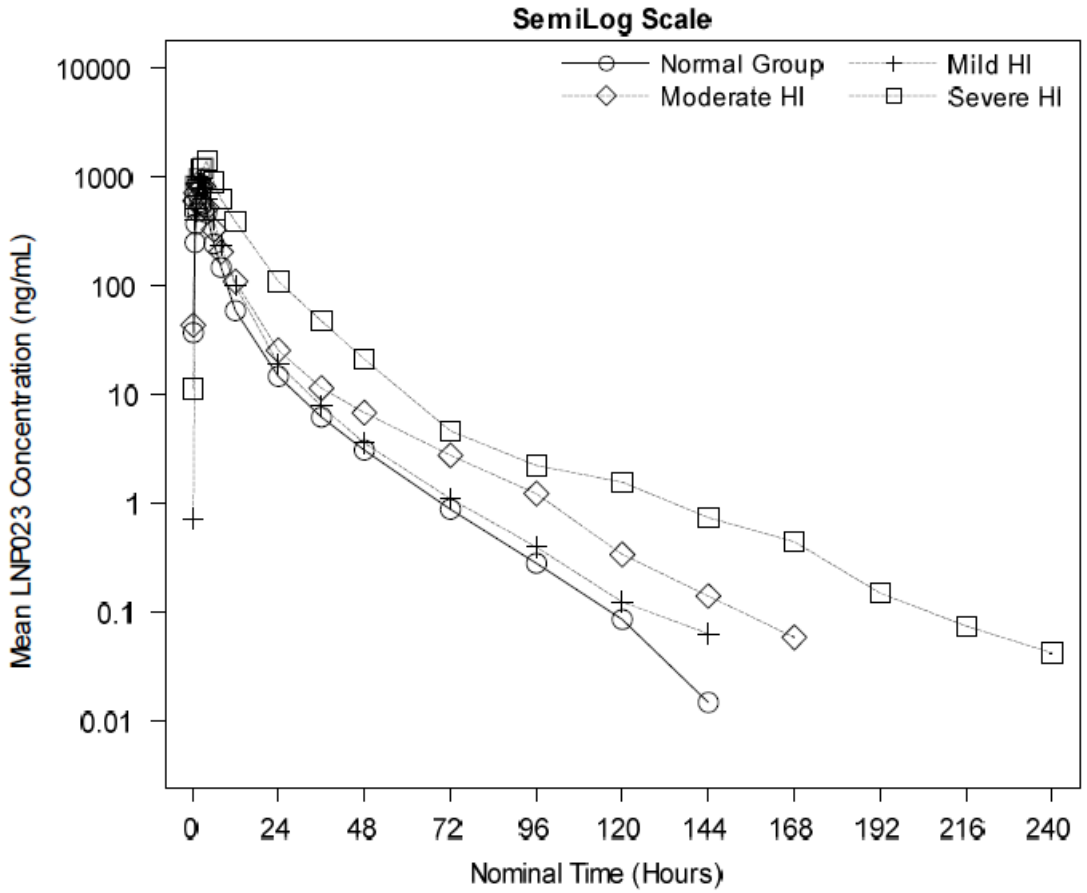
Source：Figure 14.2-2.1
HI：肝機能障害を有する被験者
Normal：肝機能が正常な被験者
closed symbol：平均値
opened symbol：個々の値

（2）血漿中非結合型 LNP023

肝機能が正常な被験者並びに軽度，中等度，及び重度の肝機能障害を有する被験者に，LNP023 200 mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型 LNP023 濃度推移及び PK パラメータを，それぞれ Figure 2-5 及び Table 2-5 に示した。

肝機能が正常な被験者並びに軽度，中等度，及び重度の肝機能障害を有する被験者の Tmax（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（平均値）は，それぞれ 14.5，15.2，20.2，及び 19.4 時間であった。

Figure 2-5　LNP023 単回経口投与後の血漿中非結合型 LNP023 濃度推移（A2105 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.2

HI：肝機能障害を有する被験者

Normal：肝機能が正常な被験者

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

Table 2-5 LNP023 単回経口投与後の血漿中非結合型 LNP023 の PK パラメータ（A2105 試験，PK 解析対象集団）

肝機能障害		Cmax,u (ng/mL)	Tmax,u (h)	AUCinf,u (ng･h/mL)	AUClast,u (ng･h/mL)	AUC0-72,u (ng･h/mL)	T1/2,u (h)
正常	mean	746		3930	3920	3900	14.5
(n = 16)	(SD)	(246)		(1050)	(1050)	(1050)	(4.33)
	geometric mean	711		3800	3800	3780	14.0
	median	692	2.25	3600	3590	3580	12.9
	min	476	1.00	2810	2810	2810	8.81
	max	1280	4.00	5880	5870	5860	26.6
軽度	mean	1070		5980	5970	5950	15.2
(n = 8)	(SD)	(647)		(2740)	(2740)	(2730)	(5.50)
	geometric mean	905		5370	5350	5330	14.5
	median	922	1.88	5790	5780	5770	13.9
	min	334	1.00	2080	2060	2060	8.79
	max	2070	3.00	10100	10100	9970	25.8
中等度	mean	1150		5990	5980	5910	20.2
(n = 8)	(SD)	(477)		(2600)	(2600)	(2500)	(5.03)
	geometric mean	1070		5560	5550	5500	19.6
	median	1050	2.25	5060	5050	4990	20.7
	min	554	0.75	2980	2970	2950	13.2
	max	2070	3.00	11400	11400	11100	27.1
重度	mean	1470		14300	14300	14100	19.4
(n = 6)	(SD)	(266)		(4180)	(4180)	(4130)	(6.40)
	geometric mean	1450		13700	13700	13600	18.4
	median	1460	3.50	14300	14300	14000	21.2
	min	1120	1.00	7840	7840	7840	10.5
	max	1930	4.00	20200	20200	20100	26.3

Source：Table 14.2-2.2

Cmax,u，AUClast,u，AUCinf,u，及び AUC0-72,u，並びに Tmax に及ぼす肝機能障害の影響を，それぞれ線形モデル及び Hodges-Lehmann 法により検討した。

肝機能が正常な被験者に対する軽度，中等度，又は重度の肝機能障害を有する被験者の各 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 2-6）。Tmax の中央値には，各肝機能障害を有する被験者と正常な被験者間で差は認められなかった（Table 2-7）。

Table 2-6 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 (unit)	肝機能障害	n	adjusted geometric mean (90% CI)	geometric mean ratio [a]	(90% CI)
Cmax,u (ng/mL)	軽度	8	920 (759, 1120)	1.38	(1.11, 1.71)
	中等度	8	1120 (927, 1350)	1.67	(1.35, 2.08)

PK Parameter (unit)	肝機能障害	n	adjusted geometric mean (90% CI)	geometric mean ratio [a]	(90% CI)
	重度	6	1410 (1110, 1790)	2.11	(1.63, 2.73)
	正常	16	669 (580, 770)		
AUClast,u (ng･h/mL)	軽度	8	5480 (4770, 6290)	1.48	(1.26, 1.73)
	中等度	8	5850 (5110, 6690)	1.58	(1.35, 1.85)
	重度	6	13800 (11600, 16300)	3.72	(3.09, 4.47)
	正常	16	3700 (3340, 4100)		
AUCinf,u (ng･h/mL)	軽度	8	5490 (4780, 6300)	1.48	(1.27, 1.73)
	中等度	8	5860 (5120, 6700)	1.58	(1.35, 1.85)
	重度	6	13800 (11600, 16300)	3.71	(3.08, 4.47)
	正常	16	3710 (3350, 4110)		
AUC0-72,u (ng･h/mL)	軽度	8	5450 (4740, 6260)	1.48	(1.26, 1.73)
	中等度	8	5790 (5060, 6630)	1.57	(1.34, 1.84)
	重度	6	13600 (11500, 16100)	3.69	(3.06, 4.44)
	正常	16	3690 (3330, 4080)		

Source：Table 14.2-3.2

a：肝機能障害を有する被験者／肝機能が正常な被験者

Table 2-7　血漿中非結合型 LNP023 の Tmax に及ぼす肝機能障害の影響（A2105 試験，PK 解析対象集団）

PK Parameter (unit)	肝機能障害	n	median [Q1, Q3]	median difference [a]	(90% CI)
Tmax,u (h)	軽度	8	1.88 [1.50, 2.50]	−0.50	(−1.25, 0.00)
	中等度	8	2.25 [1.50, 2.75]	−0.50	(−1.00, 0.500)
	重度	6	3.50 [3.00, 4.0]	1.00	(0.00, 2.00)
	正常	16	2.25 [2.00, 3.50]		

Source: Table 14.2-3.4

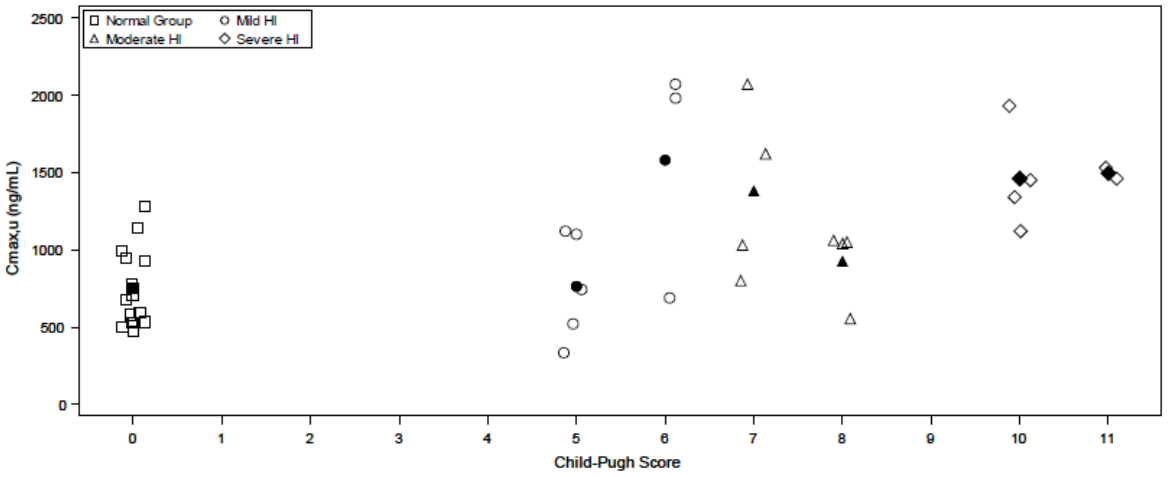
a：肝機能障害を有する被験者 − 肝機能が正常な被験者

Q1：第 1 四分位

Q3：第 3 四分位

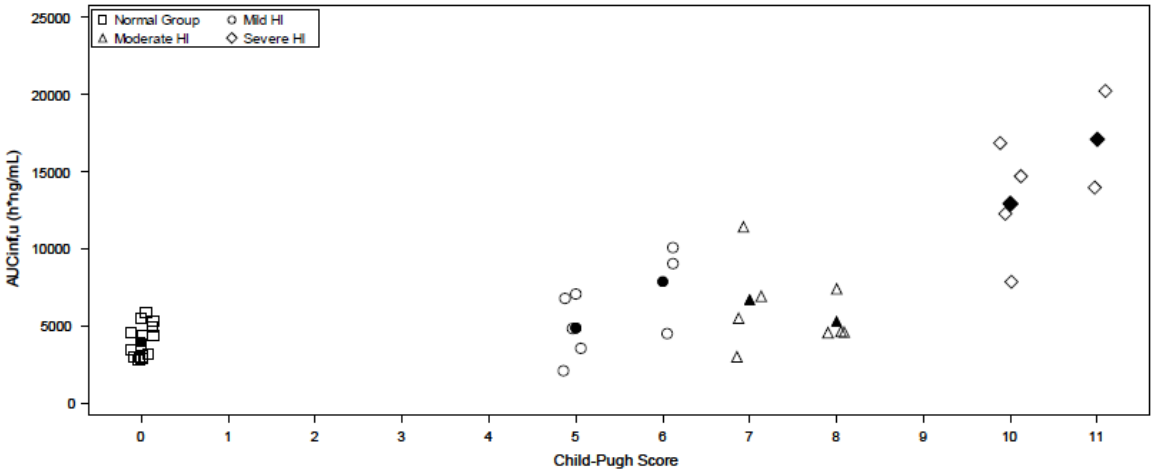
Cmax,u，AUClast,u，AUC0-72,u，及び AUCinf,u と Child-Pugh スコアとの関係を検討した（Figure 14.2-2.2）。いずれの PK パラメータも Child-Pugh スコアの増加に伴って増加した。AUC,u は Child-Pugh スコアが 10 以上の被験者（重度の肝機能障害を有する被験者群）で最大の増加を示した。典型例として Cmax,u 及び AUCinf,u のプロットを，それぞれ Figure 2-6 及び Figure 2-7 に示した。

Figure 2-6 Cmax,u と Child-Pugh スコアの関係（A2105 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.2
HI：肝機能障害を有する被験者
Normal：肝機能が正常な被験者
closed symbol：平均値
opened symbol：個々の値

Figure 2-7 AUCinf,u と Child-Pugh スコアの関係（A2105 試験，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.2
HI：肝機能障害を有する被験者
Normal：肝機能が正常な被験者
closed symbol：平均値
opened symbol：個々の値

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.4.1 A2104 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-1-A2104 試験

試験の標題

A phase I, open-label, three-cohort, two-period, fixed-sequence study to investigate the interaction of clopidogrel (CYP2C8 inhibitor) and cyclosporine (OATP inhibitor), on LNP023 pharmacokinetics and to assess the effect of multiple oral doses of LNP023 on the pharmacokinetics of digoxin (P-gp substrate) and rosuvastatin (OATP substrate) in healthy participants

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康成人におけるイプタコパン（LNP023）の薬物動態（PK）に及ぼすクロピドグレル［チトクローム P450（CYP）2C8 阻害薬］の影響を評価する。
- 健康成人における LNP023 の PK に及ぼすシクロスポリン［有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）阻害薬］の影響を評価する。
- 健康成人におけるジゴキシン［P 糖蛋白（P-gp）基質］及びロスバスタチン（OATP 基質）の PK に及ぼす LNP023 の影響を評価する。

副次目的

- LNP023 を単独又はクロピドグレル（CYP2C8 阻害薬）と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- LNP023 を単独又はシクロスポリン（OATP 阻害薬）と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- LNP023 を単独，又はジゴキシン（P-gp 基質）及びロスバスタチン（OATP 基質）と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- CYP2C8 阻害による肝クリアランスの低下が及ぼす LNP023 の腎クリアランスへの影響を評価する。
- OATP 阻害による肝クリアランスの低下が及ぼす LNP023 の腎クリアランスへの影響を評価する。

試験方法

本試験は，健康成人男性及び女性を対象とした，非盲検，3 コホート，2 期，固定投与順試験であり，コホート 1 では LNP023 とクロピドグレル（CYP2C8 阻害薬），コホート 2 では LNP023 とシクロスポリン（OATP 阻害薬），コホート 3 では LNP023 とジゴキシン（P-gp 基質）及びロスバスタチン（OATP 基質）との薬物相互作用を検討した。コホート 1，コホート 2，及びコホート 3 に，それぞれ 18 名，21 名，及び 17 名の被験者が組み入れられた（計 56 名）。すべての被験者は治験薬の最終投与から 30 日後に電話又は電子メールによる安全性確認が実施された。

コホート 1：LNP023 とクロピドグレル（CYP2C8 阻害薬）との薬物相互作用

コホート 1 は，スクリーニング期（Day −29～Day −2，最長 28 日間），ベースライン評価（Day −1），投与期 1（Day 1～Day 5），投与期 2（Day 6～Day 11），及び試験終了時評価（Day 18）で構成された。被験者は Day –1～Day 11 の期間は実施医療機関に入院した。LNP023 及びクロピドグレルの投与スケジュールを Table 2-1 に示した。

Table 2-1　コホート 1 の投与スケジュール（A2104 試験）

	投与期 1（単独投与）	投与期 2（併用投与）			
	Day 1 0 h	Day 6 0 h	Day 7 −1 h	Day 7 0 h	Day 8～Day 10 0 h
LNP023	100 mg			100 mg	
クロピドグレル		300 mg	75 mg		75 mg

コホート 2：LNP023 とシクロスポリン（OATP 阻害薬）との薬物相互作用

コホート 2 は，スクリーニング期（Day −29～Day −2，最長 28 日間），ベースライン評価（Day −1），投与期 1（Day 1～Day 5），投与期 2（Day 6～Day 10），及び試験終了時評価（Day 17）で構成された。被験者は Day –1～Day 10 の期間は実施医療機関に入院した。LNP023 及びシクロスポリンの投与スケジュールを Table 2-2 に示した。

Table 2-2 コホート 2 の投与スケジュール（A2104 試験）

	投与期 1（単独投与）	投与期 2（併用投与）			
	Day 1 0 h	Day 6 −2 h	Day 6 0 h	Day 6 12 h	Day 7〜Day 9
LNP023	100 mg		100 mg		
シクロスポリン		175 mg		175 mg	175 mg b.i.d.

b.i.d.：1 日 2 回

コホート 3：LNP023 とジゴキシン（P-gp 基質）及びロスバスタチン（OATP 基質）との薬物相互作用

コホート 3 は，スクリーニング期（Day −63〜Day −2，最長 63 日間），ベースライン評価（Day –1 及び Day 11），投与期 1（Day 1〜Day 10），投与期 2（Day 12〜Day 26），及び試験終了時評価（Day 33）で構成された。被験者は Day –1〜Day 4 及び Day 11〜Day 27 の期間は実施医療機関に入院した。LNP023，ジゴキシン，及びロスバスタチンの投与スケジュールを Table 2-3 に示した。

Table 2-3 コホート 3 の投与スケジュール（A2104 試験）

	投与期 1（単独投与）	投与期 2（併用投与）			
	Day 1 0 h	Day 12〜Day 16	Day 17 0 h	Day 17 12 h	Day 18〜Day 26
ジゴキシン／ロスバスタチン	0.25 mg / 10 mg		0.25 mg / 10 mg		
LNP023		200 mg b.i.d.	200 mg	200 mg	200 mg b.i.d.

b.i.d.：1 日 2 回
ジゴキシン及びロスバスタチンはカクテルで投与した。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：約 18 名／コホート
目標完了被験者数：少なくとも 15 名／コホート

対象疾患及び主要な組入れ基準

コホート 3 の被験者は，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投与開始前に接種していることとした。

- 18〜55 歳の男性及び妊娠の可能性のない女性
- スクリーニング時及びベースライン評価時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査から健康状態が良好と判断された者
- 体重は 50 kg 以上，体格指数（BMI）は 18.0〜29.9 kg/m^2 の範囲

治験薬

本試験で使用した治験薬を Table 2-4 に示した。

Table 2-4 治験薬（A2104 試験）

治験薬	商品名	含量	剤形	投与経路
LNP023		100 mg	カプセル	経口
クロピドグレル	Plavix®，Clopidogrel Ratiopharm®，又は同等品	75 及び 300 mg	錠剤	経口
シクロスポリン	Sandimmun® Optoral 又は同等品	25，50，及び 100 mg	カプセル	経口
ジゴキシン	Lanoxin®又は同等品	0.25 mg	錠剤	経口
ロスバスタチン	Rosuvastatin-Ratiopharm®又は同等品	5 及び 10 mg	錠剤	経口

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度，血漿中ジゴキシン濃度，及び血漿中ロスバスタチン濃度は，いずれもバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は，それぞれ 1 ng/mL，20 pg/mL，及び 0.1 ng/mL であった。

Phoenix WinNonlin により，以下に示した PK パラメータを実際の採取時間を用いてノンコンパートメント法により算出した。

- コホート 1 及びコホート 2（LNP023）
  主要 PK パラメータ：Cmax，AUClast，及び AUCinf
  副次 PK パラメータ：AUC0-24，AUC0-48，Tmax，T1/2，CL/F，及び Vz/F
- コホート 3（ジゴキシン及びロスバスタチン）
  主要 PK パラメータ：Cmax，AUClast，及び AUCinf
  副次 PK パラメータ：Tmax，T1/2，CL/F，及び Vz/F

尿中 LNP023 濃度は，バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 10 ng/mL であった。尿中 LNP023 濃度及び尿量から投与後 24 及び 48 時間までの排泄量（Ae0-24 及び Ae0-48）を算出した。また，Ae 及び対応する AUC から腎クリアランス（CLr0-24 及び CLr0-48）を算出した。

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データが得られ，PK データに影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者

2. 有効性

該当なし

3. 安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.0 を使用した。また，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）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

4. PK

血漿中 LNP023 濃度，血漿中ジゴキシン濃度，及び血漿中ロスバスタチン濃度は，いずれもコホート別，投与期別，及び評価時点別に，LLOQ 未満の測定値の頻度（n，%）を含め，記述統計量により要約した。記述統計量には平均値（算術及び幾何），SD，CV（算術及び幾何），中央値，最小値，及び最大値を含めた。LLOQ 未満の濃度は，幾何平均及びその CV の算出時には欠損値とし，PK パラメータの算出には 0 として扱った。

PK パラメータは，コホート別及び投与期別に記述統計量により要約した。記述統計量には平均値（算術及び幾何），SD，CV（算術及び幾何），中央値，最小値，及び最大値を含めた。ただし，Tmax は，n，中央値，最小値，及び最大値とした。

尿中 LNP023 濃度は，コホート別，投与期別，及び評価時点別に，LLOQ 未満の測定値の頻度（n，%）を含め，記述統計量により要約した。記述統計量には平均値（算術及び幾何），SD，CV（算術及び幾何），中央値，最小値，及び最大値を含めた。LLOQ 未満の濃度は，幾何平均及びその CV の算出時には欠損値とし，PK パラメータの算出には 0 として扱った。

尿中 PK パラメータは，コホート別及び投与期別に記述統計量により要約した。記述統計量には平均値（算術及び幾何），SD，CV（算術及び幾何），中央値，最小値，及び最大値を含めた。

LNP023 の PK に及ぼすクロピドグレル（CYP2C8 阻害薬）又はシクロスポリン（OATP 阻害薬）の影響を検討するため，対数変換した Cmax，AUClast，及び AUCinf を，投与期（投与期 1 又は投与期 2）を固定効果及び被験者を変量効果とした混合効果モデルで解析し，投与期差の推定値及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。推定値及びその 90% CI は，元のスケールの幾何平均比（投与期 2／投与期 1）の推定値及びその 90% CI に逆変換した。副次 PK パラメータ（AUC0-24 及び AUC0-48）についても AUClast 及び AUCinf と同様に解析した。

ジゴキシン（P-gp 基質）又はロスバスタチン（OATP 基質）の PK に及ぼす LNP023 の影響を検討するため，対数変換した主要 PK パラメータ（Cmax，AUClast，及び AUCinf）を，投与期

（投与期 1 又は投与期 2）を固定効果及び被験者を変量効果とした混合効果モデルで解析し，投与期差の推定値及びその 90% CI を算出した。推定値及びその 90% CI は，元のスケールの幾何平均比（投与期 2／投与期 1）の推定値及びその 90% CI に逆変換した。

試験成績

被験者の内訳

コホート 1，コホート 2，及びコホート 3 で計 56 名の被験者が組み入れられた。49 名が試験を完了し，7 名が試験を中止した。コホート 2 で 1 名が治験薬を投与されなかったため，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団から除外した（Table 2-5）。

Table 2-5　被験者の内訳及び解析対象集団（A2104 試験，組み入れられた全被験者）

	コホート 1 (N = 18) n（%）	コホート 2 (N = 21) n（%）	コホート 3 (N = 17) n（%）	全体 (N = 56) n（%）
被験者				
試験完了	18（100）	15（71.4）	16（94.1）	49（87.5）
試験中止	0	6（28.6）	1（5.9）	7（12.5）
中止の主な理由				
有害事象	0	3（14.3）	1（5.9）	4（7.1）
被験者又は保護者の判断	0	3（14.3）	0	3（5.4）
中止時の投与期				
投与期 1	0	5（23.8）	0	5（8.9）
投与期 2	0	0	1（5.9）	1（1.8）
中止時の治験薬				
LNP023	0	5（23.8）	1（5.9）	6（10.7）
解析対象集団				
安全性解析対象集団	18（100）	20（95.2）	17（100）	55（98.2）
PK 解析対象集団	18（100）	20（95.2）	17（100）	55（98.2）

Source：Table 14.1-1.1 及び Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

いずれのコホートもほとんど（8 割以上）の被験者が男性で，人種は White であった。コホート 1，コホート 2，及びコホート 3 の年齢（中央値）は，それぞれ 34.5，43.5，及び 47.0 歳，体重（平均値）は，それぞれ 82.23，77.80，及び 82.21 kg，BMI（平均値）は，それぞれ 25.11，24.38，及び 26.16 kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

1. 治験薬の曝露状況

コホート 1 では，投与期 1 の Day 1 及び投与期 2 の Day 7 に LNP023 100 mg が 18 名に単回経口投与された。投与期 2 の Day 6 にクロピドグレル 300 mg，Day 7～Day 10 にクロピドグレル 75 mg が 18 名に反復経口投与された（Table 14.3-1.1a）。

コホート 2 では，投与期 1 の Day 1 に LNP023 100 mg が 20 名に単回経口投与された。このうち，5 名が試験を中止した。投与期 2 の Day 6 に LNP023 100 mg が 15 名に単回経口投与され，Day 6 にシクロスポリン 175 mg，Day 7～Day 9 にシクロスポリン 175 mg 1 日 2 回（b.i.d.）で 15 名に反復経口投与された（Table 14.3-1.1b）。

コホート 3 では，投与期 1 の Day 1 及び投与期 2 の Day 17 にジゴキシン 0.25 mg 及びロスバスタチン 10 mg が 17 名に単回経口投与された。投与期 2 の Day 12～Day 26 に LNP023 200 mg b.i.d. で 17 名に反復経口投与された。このうち，1 名が試験を中止し，Day 21 以降は LNP023 200 mg b.i.d.は 16 名であった（Table 14.3-1.1c）。

2. 有害事象

コホート 1 では被験者の 55.6%（10/18 名）に計 23 件の有害事象が認められた。すべての有害事象は軽度であった。4 名（22.2%）で治験薬との関連ありと判断された有害事象が 8 件報告された。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Listing 16.2.7-1.1a）。全体で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は胃腸障害（4 名，22.2%）であり，続いて，筋骨格系および結合組織障害，神経系障害，及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（各 3 名，16.7%），一般・全身障害および投与部位の状態（2 名，11.1%）であった。その他，傷害，中毒および処置合併症，精神障害，及び生殖系および乳房障害（各 1 名，5.6%）が報告された。PT 別の有害事象（10.0%以上）は背部痛，鼻出血，頭痛，筋肉痛，及び悪心（各 2 名，11.1%）が報告された（Table 14.3.1-1.1a）。

コホート 2 では被験者の 60.0%（12/20 名）に計 29 件の有害事象が認められ，7 件は中等度，22 件は軽度であった。8 名（40.0%）で治験薬との関連ありと判断された有害事象が 16 件報告された。重篤な有害事象は報告されなかった。2 名（10.0%）の被験者で投与中止に至った有害事象が 3 件発現し（投与期 1，LNP023 投与後），そのうち 1 件は治験薬との関連ありと判断された（Listing 16.2.7-1.1b）。全体で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は胃腸障害（7 名，35.0%）であり，続いて，一般・全身障害および投与部位の状態（4 名，20.0%），神経系障害（3 名，15.0%）であった。その他，感染症および寄生虫症（2 名，10.0%），耳および迷路障害，傷害，中毒および処置合併症，代謝および栄養障害，筋骨格系および結合組織障害，及び皮膚および皮下組織障害（各 1 名，5.0%）が報告された。PT 別の有害事象（10.0%以上）は熱感（3 名，15.0%），腹部不快感，浮動性めまい，頭痛，及び嘔吐（各 2 名，10.0%）が報告された（Table 14.3.1-1.1b）。

コホート 3 では被験者の 64.7%（11/17 名）に計 30 件の有害事象が認められ，6 件は中等度，24 件は軽度であった。5 名（29.4%）で治験薬との関連ありと判断された有害事象が 13 件報告された。1 名（5.9%）の被験者で投与中止に至った有害事象が 4 件発現し（投与期 2，LNP023 投与後），いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された（Listing 16.2.7-1.1c）。全体で発現率が最も高かった SOC 別の有害事象は胃腸障害，筋骨格系および結合組織障害，及び神経系障害（各 4 名，23.5%）であり，続いて，呼吸器，胸郭および縦隔障害（3 名，17.6%），及び一般・全身障害および投与部位の状態（2 名，11.8%）であった。その他，傷害，中毒および処置合併症，皮膚および皮下組織障害，及び血管障害（各 1 名，5.9%）が報告された。PT 別の有害事象（10.0%以上）は頭痛（3 名，17.6%），関節痛，浮動性めまい，消化不良，及び四肢痛（各 2 名，11.8%）が報告された（Table 14.3.1-1.1c）。

PK の結果

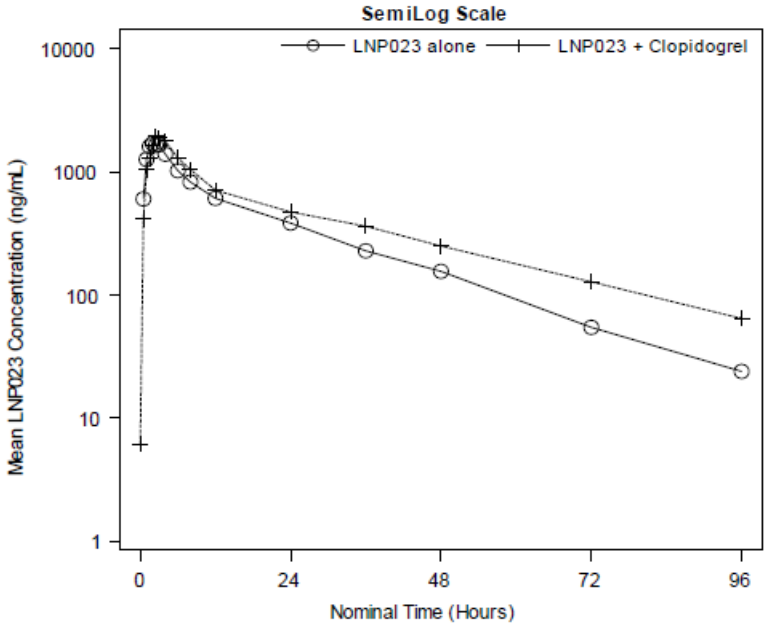
LNP023 の PK に及ぼすクロピドグレルの影響

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 2-6 に示した。

LNP023 を単独投与又はクロピドグレルと併用投与したときの Tmax（中央値）は，それぞれ 1.51 及び 2.50 時間であった。T1/2（平均値）及び CL/F は，それぞれ 17.2 及び 22.5 時間並びに 3.72 及び 2.72 L/h であった。

LNP023 の Cmax，AUClast，及び AUCinf に及ぼすクロピドグレルの影響を，混合効果モデルにより検討した。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各 PK パラメータの幾何平均比（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 2-7）。

Figure 2-1 **LNP023 を単独又はクロピドグレル（CYP2C8 阻害薬）と併用投与後の血漿中 LNP023 濃度推移（A2104 試験コホート 1，PK 解析対象集団）**



Source：Figure 14.2-1.1a
平均値（n = 18）

Table 2-6 **LNP023 を単独又はクロピドグレル（CYP2C8 阻害薬）と併用投与後の血漿中 LNP023 の PK パラメータ（A2104 試験コホート 1，PK 解析対象集団）**

Group		Cmax (ng/mL)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
LNP023	mean	2000	27900	28600		17.2	3.72	89.5
(n = 18)	(SD)	(499)	(7210)	(7630)		(5.36)	(0.934)	(31.6)
	geometric mean	1940	27100	27700		16.5	3.61	85.7
	median	1770	26100	26400	1.51	15.9	3.79	82.3
	min	1430	17600	17700	1.00	10.2	2.25	62.7
	max	2950	42200	44400	4.00	32.0	5.65	199
LNP023	mean	2130	37100	39700		22.5	2.72	82.6
＋クロピドグレル	(SD)	(612)	(9610)	(11800)		(7.09)	(0.755)	(13.8)
	geometric mean	2040	35900	38100		21.5	2.62	81.5
(n = 18 [a])	median	1890	36800	38000	2.50	19.5	2.63	81.3
	min	1410	25500	25700	1.50	14.5	1.60	54.5
	max	3140	55700	62700	5.98	38.4	3.89	106

Source：Table 14.2-2.1a
a：AUCinf，T1/2，CL/F，及び Vz/F は n = 17

Table 2-7 血漿中 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 (unit)	Group	n	adjusted geometric mean (90% CI)	geometric mean ratio [a]	(90% CI)
Cmax (ng/mL)	LNP023 + クロピドグレル	18	2043.92 (1835.46, 2276.07)	1.05	(0.97, 1.14)
	LNP023	18	1944.28 (1745.97, 2165.10)		
AUClast (ng･h/mL)	LNP023 + クロピドグレル	18	35940.72 (32447.44, 39810.08)	1.33	(1.26, 1.40)
	LNP023	18	27081.88 (24449.64, 29997.50)		
AUCinf (ng･h/mL)	LNP023 + クロピドグレル	17	37800.85 (33817.24, 42253.72)	1.36	(1.28, 1.45)
	LNP023	18	27714.38 (24813.29, 30954.65)		

Source：Table 14.2-3.1a

a：併用投与／単独投与

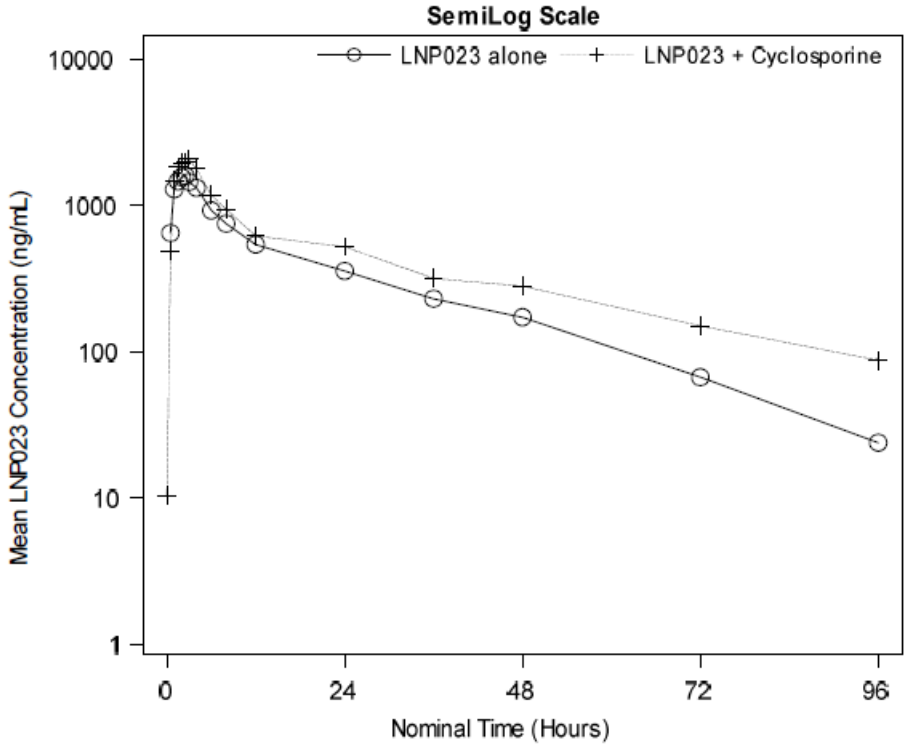
LNP023 の PK に及ぼすシクロスポリンの影響

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血漿中 LNP023 濃度推移及び PK パラメータを，それぞれ Figure 2-2 及び Table 2-8 に示した。

LNP023 を単独投与又はシクロスポリンと併用投与したときの Tmax（中央値）は，それぞれ 2.00 及び 2.50 時間であった。T1/2（平均値）及び CL/F は，それぞれ 16.6 及び 24.2 時間並びに 3.87 及び 2.75 L/h であった。

LNP023 の Cmax，AUClast，及び AUCinf に及ぼすシクロスポリンの影響を，混合効果モデルにより検討した。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各 PK パラメータの幾何平均比（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 2-9）。

Figure 2-2 LNP023 を単独又はシクロスポリン（OATP 阻害薬）と併用投与後の血漿中 LNP023 濃度推移（A2104 試験コホート 2，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1b

平均値（単独投与：n = 19，併用投与：n = 15）

Table 2-8 LNP023 を単独又はシクロスポリン（OATP 阻害薬）と併用投与後の血漿中 LNP023 の PK パラメータ（A2104 試験コホート 2，PK 解析対象集団）

Group		Cmax (ng/mL)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
LNP023	mean	1860	26500	27300		16.6	3.87	87.5
(n = 19 [a])	(SD)	(504)	(5660)	(6190)		(5.61)	(1.03)	(19.7)
	geometric mean	1800	25900	26600		15.8	3.76	85.5
	median	1720	25600	26500	2.00	16.4	3.77	82.5
	min	1130	14900	14900	1.00	8.84	2.64	51.6
	max	3000	37100	37800	4.00	29.6	6.72	127
LNP023	mean	2560	37800	39000		24.2	2.75	91.8
+ シクロスポリン	(SD)	(836)	(8830)	(10000)		(4.72)	(0.851)	(15.3)
(n = 15 [b])	geometric mean	2450	36800	37800		23.7	2.65	90.5
	median	2230	37700	39600	2.50	23.5	2.53	92.9
	min	1550	19300	19500	1.00	13.9	1.66	66.8
	max	4230	54600	60300	4.03	30.9	5.12	121

Source：Table 14.2-2.1b

a：AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F，及び Vz/F は n = 18

b：AUCinf，T1/2，CL/F，及び Vz/F は n = 13

Table 2-9 血漿中 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 (unit)	Group	n	adjusted geometric mean (90% CI)	geometric mean ratio [a]	(90% CI)
Cmax (ng/mL)	LNP023 + シクロスポリン	15	2539.62 (2276.39, 2833.28)	1.41	(1.35, 1.47)
	LNP023	19	1803.29 (1618.37, 2009.33)		
AUClast (ng･h/mL)	LNP023 + シクロスポリン	15	37686.59 (34158.66, 41578.89)	1.46	(1.39, 1.52)
	LNP023	18	25872.59 (23483.32, 28504.95)		
AUCinf (ng･h/mL)	LNP023 + シクロスポリン	13	40012.00 (35941.71, 44543.24)	1.50	(1.42, 1.59)
	LNP023	18	26610.59 (23985.42, 29523.07)		

Source：Table 14.2-3.1b

a：併用投与／単独投与

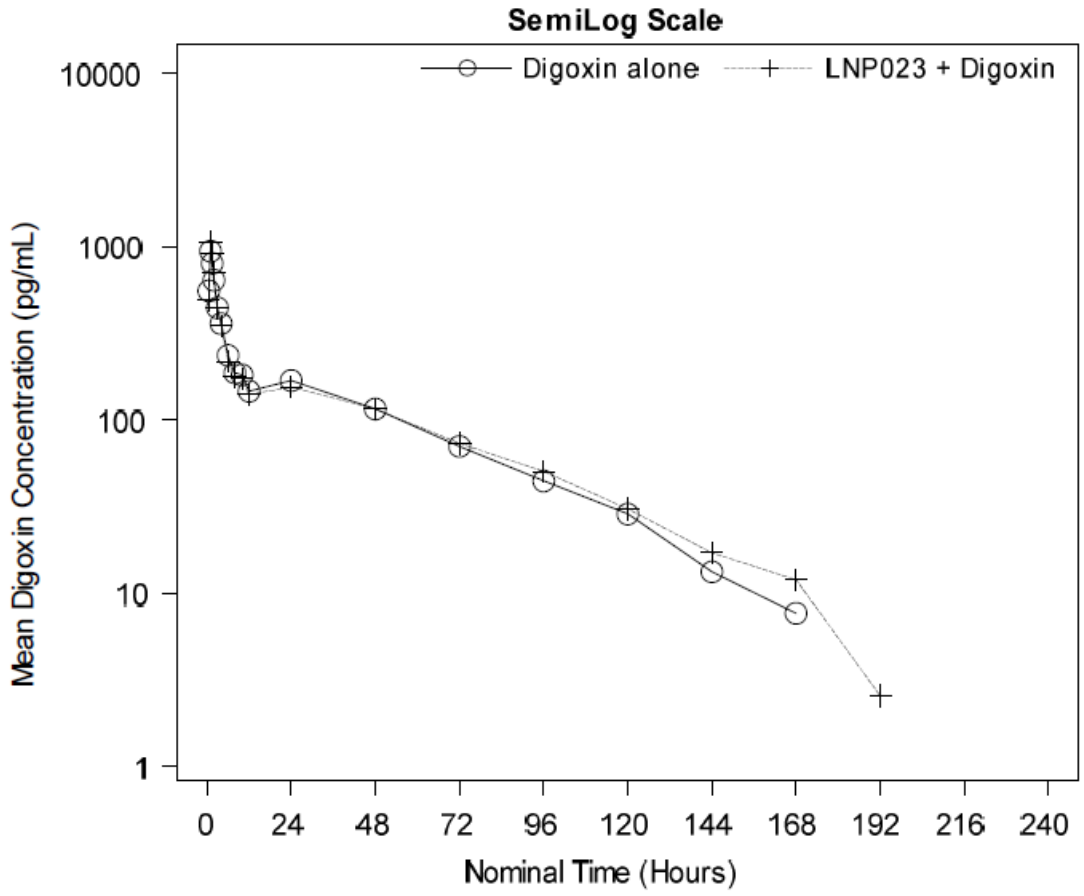
ジゴキシンの PK に及ぼす LNP023 の影響

P-gp の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 と併用して経口投与したときの血漿中ジゴキシン濃度推移及び PK パラメータを，それぞれ Figure 2-3 及び Table 2-10 に示した。

ジゴキシンを単独（ロスバスタチンを含む）投与又は LNP023 と併用投与したときの Tmax（中央値）は，いずれも 1.00 時間であった。T1/2（平均値）及び CL/F は，それぞれ 42.8 及び 42.7 時間並びに 16.5 及び 16.3 L/h であった。

ジゴキシンの Cmax，AUClast，及び AUCinf に及ぼす LNP023 の影響を，混合効果モデルにより検討した。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各 PK パラメータの幾何平均比（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 2-11）。

Figure 2-3　ジゴキシン（P-gp 基質）を単独（ロスバスタチンを含む）又は LNP023 と併用投与後の血漿中ジゴキシン濃度推移（A2104 試験コホート 3，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1c
平均値（n = 17）

Table 2-10 ジゴキシン（P-gp 基質）を単独（ロスバスタチンを含む）又は LNP023 と併用投与後の血漿中ジゴキシンの PK パラメータ（A2104 試験コホート 3，PK 解析対象集団）

Group		Cmax (pg/mL)	AUClast (pg･h/mL)	AUCinf (pg･h/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
ジゴキシン	mean	1020	14300	15900		42.8	16.5	997
(n = 17)	(SD)	(321)	(3160)	(3390)		(11.3)	(3.86)	(281)
	geometric mean	978	13900	15500		41.4	16.1	963
	median	989	14800	16200	1.00	41.0	15.5	961
	min	592	8200	9880	0.50	28.1	12.0	609
	max	1860	19100	20900	2.00	63.8	25.3	1770
LNP023	mean	1100	14400	16300		42.7	16.3	970
+ ジゴキシン	(SD)	(347)	(3760)	(4070)		(9.75)	(3.97)	(230)
	geometric mean	1050	13900	15800		41.3	15.8	944
(n = 17 [a])	median	1040	13600	15400	1.00	44.1	16.3	970
	min	664	8420	10400	0.50	18.1	9.92	515
	max	1720	22000	25200	2.05	54.9	24.1	1450

Source：Table 14.2-2.1c

a：AUCinf，T1/2，CL/F，及び Vz/F は n = 16

Table 2-11 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 (unit)	Group	n	adjusted geometric mean (90% CI)	geometric mean ratio [a]	(90% CI)
Cmax	LNP023	17	1054.39	1.08	(0.94, 1.24)
(pg/mL)	+ ジゴキシン		(928.25, 1197.67)		
	ジゴキシン	17	977.76		
			(860.79, 1110.62)		
AUClast	LNP023	17	13916.84	1.00	(0.90, 1.11)
(pg･h/mL)	+ ジゴキシン		(12541.25, 15443.30)		
	ジゴキシン	17	13930.19		
			(12553.28, 15458.12)		
AUCinf	LNP023	16	15836.60	1.02	(0.93, 1.12)
(pg･h/mL)	+ ジゴキシン		(14338.60, 17491.11)		
	ジゴキシン	17	15508.81		
			(14069.64, 17095.19)		

Source：Table 14.2-3.1c

a：併用投与／単独投与

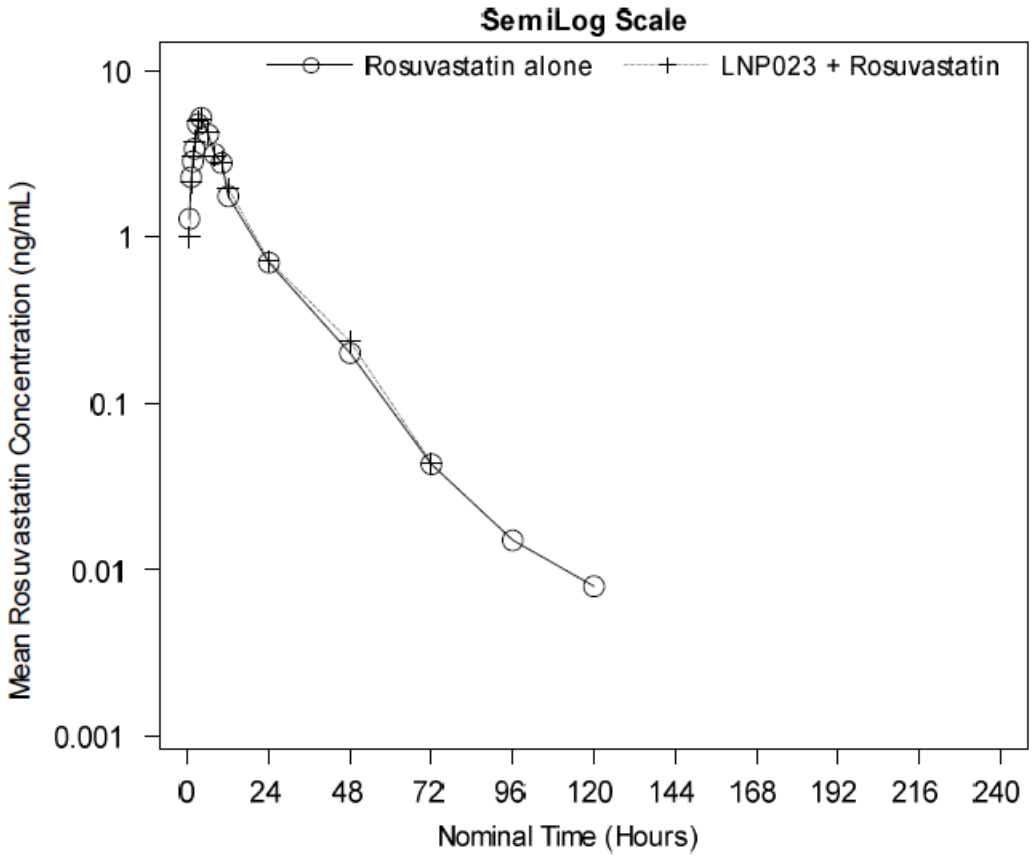
ロスバスタチンの PK に及ぼす LNP023 の影響

OATP の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 と併用して経口投与したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移及び PK パラメータを，それぞれ Figure 2-4 及び Table 2-12 に示した。

ロスバスタチンを単独（ジゴキシンを含む）投与又は LNP023 と併用投与したときの Tmax（中央値）は，いずれも 4.00 時間であった。T1/2（平均値）及び CL/F は，それぞれ 15.0 及び 12.8 時間並びに 166 及び 164 L/h であった。

ロスバスタチンの Cmax，AUClast，及び AUCinf に及ぼす LNP023 の影響を，混合効果モデルにより検討した。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各 PK パラメータの幾何平均比（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 2-13）。

Figure 2-4　ロスバスタチン（OATP 基質）を単独（ジゴキシンを含む）又は LNP023 と併用投与後の血漿中ロスバスタチン濃度推移（A2104 試験コホート 3，PK 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-1.1d
平均値（n = 17）

Table 2-12 ロスバスタチン（OATP 基質）を単独（ジゴキシンを含む）又は LNP023 と併用投与後の血漿中ロスバスタチンの PK パラメータ（A2104 試験コホート 3，PK 解析対象集団）

Group		Cmax (ng/mL)	AUClast (ng･h/mL)	AUCinf (ng･h/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
ロスバスタチン	mean	5.34	66.8	71.2		15.0	166	3270
	(SD)	(2.11)	(24.7)	(24.6)		(11.4)	(86.8)	(2190)
(n = 17)	geometric mean	4.94	61.5	66.2		13.0	151	2830
	median	5.26	67.9	74.3	4.00	11.5	135	2560
	min	2.58	21.4	24.3	3.00	6.73	93.7	1240
	max	9.32	103	107	10.00	56.8	411	10500
LNP023	mean	5.37	69.8	72.9		12.8	164	2910
+ ロスバスタチン	(SD)	(2.53)	(30.9)	(30.8)		(2.54)	(76.0)	(1160)
	geometric mean	4.95	63.5	66.9		12.6	149	2710
(n = 17)	median	4.07	67.3	69.9	4.00	12.6	143	2600
	min	3.31	24.3	26.6	2.00	7.76	76.9	1580
	max	11.5	128	130	6.00	16.8	376	5420

Source：Table 14.2-2.1d

Table 2-13 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 (unit)	Group	n	adjusted geometric mean (90% CI)	geometric mean ratio [a]	(90% CI)
Cmax	LNP023	17	4.95	1.00	(0.87, 1.15)
(ng/mL)	+ ロスバスタチン		(4.18, 5.85)		
	ロスバスタチン	17	4.94		
			(4.17, 5.85)		
AUClast	LNP023	17	63.50	1.03	(0.92, 1.16)
(ng･h/mL)	+ ロスバスタチン		(52.45, 76.88)		
	ロスバスタチン	17	61.46		
			(50.77, 74.41)		
AUCinf	LNP023	17	66.90	1.01	(0.91, 1.12)
(ng･h/mL)	+ ロスバスタチン		(55.87, 80.12)		
	ロスバスタチン	17	66.17		
			(55.26, 79.25)		

Source：Table 14.2-3.1d

a：併用投与／単独投与

LNP023 の尿中排泄に及ぼすクロピドグレルの影響

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 LNP023 の尿中排泄に及ぼすクロピドグレルの影響を探索的に検討した。LNP023 を単独又はクロピドグレルと併用投与したときの Ae0-48（平均値）は，それぞれ 17.6 及び 24.8 mg であった（Table 14.2-2.1e）。LNP023 の CLr に及ぼすクロピドグレルの影響を混合効果モデルにより検討した。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 CLr0-24 及び

CLr0-48 の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 1.20（1.13, 1.27）及び 1.14（1.08, 1.21）であり，いずれもクロピドグレルとの併用により増加した（Table 14.2-3.1e）。

LNP023 の尿中排泄に及ぼすシクロスポリンの影響

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 LNP023 の尿中排泄に及ぼすシクロスポリンの影響を探索的に検討した。LNP023 を単独又はシクロスポリンと併用投与したときの Ae0-48（平均値）は，それぞれ 15.6 及び 27.2 mg であった（Table 14.2-2.1f）。LNP023 の CLr に及ぼすシクロスポリンの影響を混合効果モデルにより検討した。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 CLr0-24 及び CLr0-48 の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 1.33（1.13, 1.57）及び 1.28（1.08, 1.51）であり，いずれもシクロスポリンとの併用により増加した（Table 14.2-3.1f）。

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.1.1 A2107 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.1-1-A2107 試験

試験の標題

A randomized, participant-blinded, placebo-controlled, single ascending dose study to measure the effect of supra-therapeutic doses of oral iptacopan (LNP023) on QTcF in healthy participants

治験実施医療機関

1 医療機関（米国）

試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康成人に臨床用量を超えるイプタコパン（LNP023）を単回経口投与したときの曝露量と Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の曝露-反応を，ヒト初回投与（FIH）試験である X2101 試験と併合して評価する。
- 健康成人に臨床用量を超える LNP023 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 臨床用量を超える LNP023 を漸増単回経口投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
- プラセボ群に対する LNP023 群の心電図パラメータの変化を X2101 試験と併合して評価する。
- QTcF，心拍数，PR 間隔，及び QRS 間隔のカテゴリカル変化を X2101 試験と併合して評価する。
- T 波及び U 波を含む心電図形態異常の出現率を X2101 試験と併合して評価する。

試験方法

本試験は，健康成人を対象としたランダム化，プラセボ対照，単盲検，用量漸増単回投与試験である。本試験は，スクリーニング期（Day −31～Day −3，最長 29 日間），ベースライン評価期（Day −2～Day −1），投与期（Day 1～Day 5，治験薬投与：Day 1），及び試験終了時評価（Day 6）で構成された。被験者は Day −2 から Day 6 の評価が完了するまで実施医療機関に入院した。被験者は Day 1 から 7～30 日間，電話による追跡調査を受けた。

本試験には計 32 名の被験者が組み入れられた。コホート 1（400 mg）では 8 名，コホート 2（800 mg）では 12 名，及びコホート 3（1200 mg）では 12 名が，いずれも LNP023 又はプラセボに 3：1 の比でランダム化された。被験者は 9 時間以上の絶食後に治験薬が投与され，少なくとも投与後 4 時間以上は絶食状態を維持した。

既に X2101 試験で LNP023 400 mg を単回経口投与したときの忍容性が確認されているため，コホート 1 及びコホート 2 の投与は並行して実施した。非盲検下で，コホート 2 の安全性を治験依頼者及び治験担当医師により確認後，コホート 3 の登録を開始した。

目標被験者数

32 名（3 コホートの合計）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時に既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査から健康状態が良好と評価された 18～55 歳の男性及び女性
- 体重は 45 kg 以上，体格指数（BMI）は 18～30 kg/m^2 の範囲
- 治験担当医師により，他に原因がなく，起立性低血圧の所見（バイタルサインが座位に比べ立位で以下の基準に該当）が認められた者は除外した。
  - 収縮期血圧の 20 mmHg 超の減少又は拡張期血圧の 10 mmHg 超の減少
  - 心拍数の 20 bpm の増加

治験薬

LNP023 カプセル（200 mg）
プラセボカプセル

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象

心臓安全性評価

- ベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）
- ベースラインからの心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，及び RR 間隔の変化量
- QTcF，PR 間隔，QRS 間隔，及び心拍数のカテゴリー分類
- T 波及び U 波を含む心電図形態異常の出現率

PK

血漿中 LNP023 濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。LLOQ は 1 ng/mL であった。

Phoenix WinNonlin により，以下に示した PK パラメータを実際の採取時間を用いてノンコンパートメント法により算出した。

- Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F，及び Vz/F

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬が投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データが得られ，PK データに影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者
- PK-ECG 解析対象集団：時間を一致させた PK 及び ECG データが少なくとも 1 組得られているすべての被験者。X2101 試験との併合解析では，X2101 試験（パート 1）の安全性解析対象集団及び PK-ECG 解析対象集団を含めた。

（2）有効性

該当なし

（3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.1 を使用した。また，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）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

（4）心臓安全性評価

解析には，Day 1 の投与前（ベースライン）及び投与後の心電図パラメータの平均値（n = 3）を用いた。

- ベースラインからの QTcF 変化量（ΔQTcF）

血漿中 LNP023 濃度と ΔQTcF との関連性を，線形混合効果モデルを用いて評価した。プラセボ群の血漿中 LNP023 濃度はすべての時点で 0 とした。LNP023 400 mg（X2101 試験及び A2107 試験），800 mg（A2107 試験），及び 1200 mg（A2107 試験）を単回経口投与したときの Cmax

（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%信頼区間（CI）を算出した。90% CIの上限が10 msを超えた場合にQTc延長リスクがあると判断した。

- ベースラインからの心拍数，PR間隔，QRS間隔，QT間隔，及びRR間隔の変化量
  ΔQTcFと同様の解析を実施した。
- QTcF，PR間隔，QRS間隔，及び心拍数のカテゴリー分類
  ベースライン及び投与後の心電図データをカテゴリー分類し比較した。
- T波及びU波を含む心電図形態異常の出現率
  ベースライン及び投与後のT波及びU波を含む心電図形態異常の出現率（被験者数及び被験者割合）を比較した。

（5）PK

血漿中LNP023濃度は投与群別及び評価時点別に記述統計量により要約した。記述統計量には平均値（算術及び幾何），SD，CV（算術及び幾何），中央値，最小値，最大値，及びLLOQ未満データの頻度（n，%）を含めた。

PKパラメータは投与群別に記述統計量により要約した。記述統計量には平均値（算術及び幾何），SD，CV（算術及び幾何），中央値，最小値，及び最大値を含めた。ただし，Tmaxは，中央値，最小値，及び最大値とした。

血漿中LNP023濃度がLLOQ未満の場合は0として記述統計量及びPKパラメータの算出に用いた。

対数変換したAUClast，AUCinf，及びCmaxを，それぞれ線形固定効果モデルを用いて解析し，点推定値及びその90% CIから用量比例性を検討した。

試験成績

被験者の内訳

コホート1，コホート2，及びコホート3で計32名の被験者が組み入れられ，すべての被験者が本試験を完了した。各コホートの組入れ被験者数の内訳を以下に示す（Table 14.1-1.1）。

- コホート1（400 mg）：LNP023 6名，プラセボ2名，計8名
- コホート2（800 mg）：LNP023 9名，プラセボ3名，計12名
- コホート3（1200 mg）：LNP023 9名，プラセボ3名，計12名

LNP023又はプラセボが投与されたすべての被験者（32名）が安全性解析対象集団及びPK-ECG解析対象集団に含まれた。LNP023が投与されたすべての被験者（24名）がPK解析対象集団に含まれた。なお，PK-ECG解析対象集団にはX2101試験（パート1）を完了したすべての被験者（LNP023：42名，プラセボ：14名，計56名）を含めた。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

本試験では，ほとんどの被験者が White（65.6%）で，主に男性（87.5%）であった。400，800，1200 mg 群，及びプラセボ群の年齢（中央値）は，それぞれ 51.5，35.0，36.0，及び 37.0 歳であった。体重（平均値）は，それぞれ 72.9，79.1，82.2，及び 81.2 kg であった。BMI（平均値）は，それぞれ 26.5，26.5，27.2，及び 25.7 kg/m^2 であった（Table 14.1-3.1）。

本試験及び X2101 試験（パート 1）の PK-ECG 解析対象集団に含めた被験者は，ほとんどが White（84.1%）で，主に男性（89.8%）であった。5，10，25，50，100，200，400，800，1200 mg 群，及びプラセボ群の年齢（中央値）は，それぞれ 52.0，47.0，47.5，37.5，38.5，48.0，48.0，35.0，36.0，及び 41.0 歳であった。体重（平均値）は，78.8，82.0，79.1，72.6，85.8，79.8，80.3，79.1，82.2，及び 78.9 kg であった。BMI（平均値）は，それぞれ 25.3，25.2，24.1，23.5，26.0，25.1，26.2，26.5，27.2，及び 24.8 kg/m^2 であった（Table 14.1-4.1）。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

6 名に LNP023 400 mg（コホート 1），9 名に LNP023 800 mg（コホート 2），及び 9 名に LNP023 1200 mg（コホート 3）が単回経口投与された。8 名にプラセボが単回経口投与された（Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

被験者の 21.9%（7/32 名）に 10 件の有害事象が認められた。有害事象の発現率はいずれの群においても同様であった。SOC 別の有害事象は，臨床検査（4 名，12.5%），一般・全身障害および投与部位の状態（2 名，6.3%），胃腸障害，傷害，中毒および処置合併症，及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（各 1 名，3.1%）であった（Table 14.3.1-1.1）。PT 別の有害事象は，血中コレステロール増加［1200 mg 及びプラセボの各 1 名（計 2 名，6.3%）］及び血管穿刺部位疼痛［400 mg 及びプラセボの各 1 名（計 2 名，6.3%）］，鼓腸（800 mg），リンパ節触知（400 mg），鼻閉（1200 mg），好中球数減少（800 mg），血管確保部位浮腫（400 mg），及び血管穿刺部位出血（プラセボ）であった（各 1 名，3.1%）（Table 14.3.1-1.1）。

すべての有害事象は軽度であり，そのうち治験薬との関連ありと判断された有害事象は 5 件で，血中コレステロール増加（2 件），リンパ節触知，鼓腸，及び好中球数減少（各 1 件）であった（Table 14.3.1-1.3）。

重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，及び死亡は報告されなかった。

心臓安全性評価の結果

血漿中 LNP023 濃度と 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 3-1）。400，800，及び 1200 mg の Cmax 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 を想定臨床用量である 200 mg 1 日 2 回（b.i.d.）で反復経口投与したときの Cmax,ss は 4020 ng/mL であり（X2101 試験），想定臨床用量の 4 倍を超える曝露においても QTc 延長リスクはないと判断された。

血漿中 LNP023 濃度と ΔQTcF との散布図を Figure 3-1 に示した。回帰直線は，ΔQTcF = 0 の水平線に概ね重なっており，上記の線形混合効果モデルの結果と一致した。

Table 3-1　線形混合効果モデルによる血漿中 LNP023 濃度と ΔQTcF との関連性評価（A2107 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

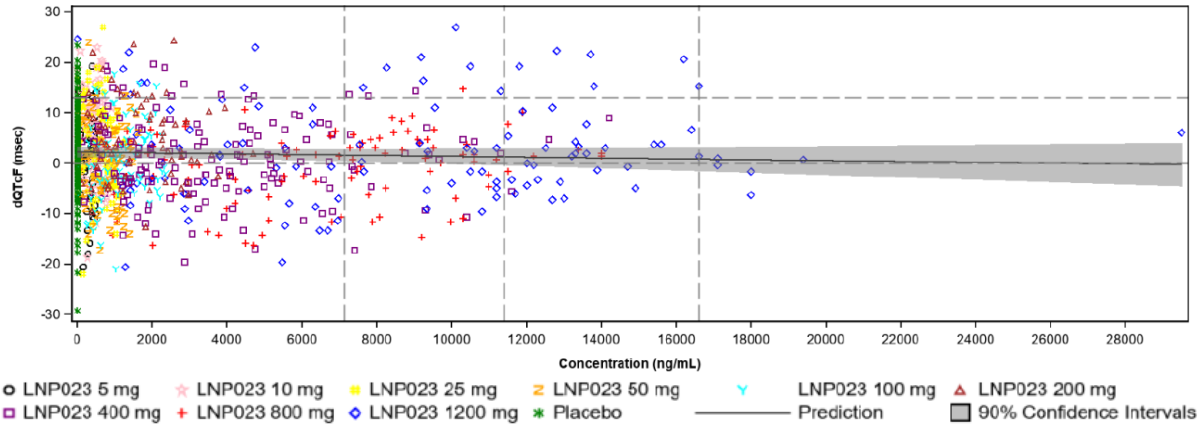
Source：Table 14.2-2.1

LCL：下限信頼限界

UCL：上限信頼限界

PK-ECG 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。

Figure 3-1　血漿中 LNP023 濃度と ΔQTcF の散布図（A2107 試験，PK-ECG 解析対象集団）



Source：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 名

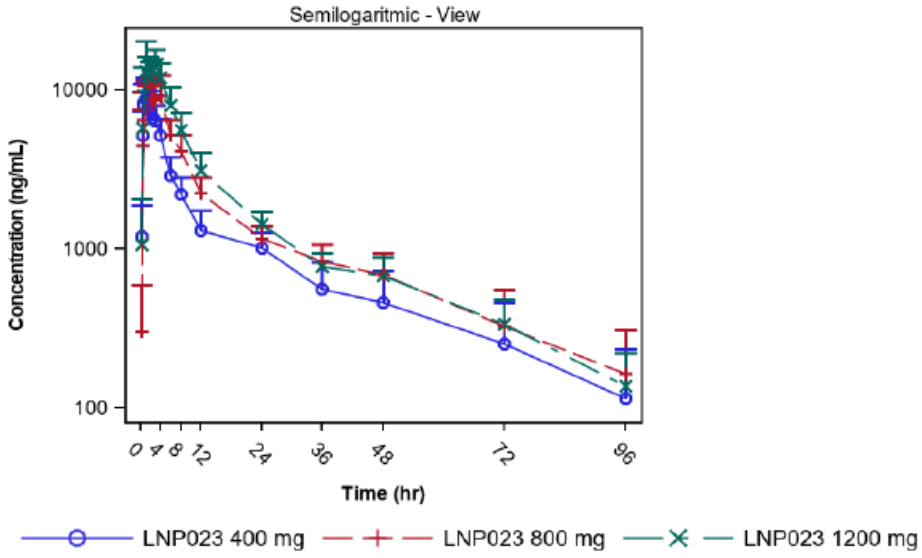
その他の心臓安全性評価の結果を以下に示す。

- カテゴリー分類による評価で，LNP023 は QTcF に影響を及ぼさなかった。
- 臨床用量を超える 3 用量の Cmax，曝露-反応（散布図），及びカテゴリー分類による評価で，LNP023 は PR 間隔及び QRS 間隔に影響を及ぼさなかった。
- ベースラインからの心拍数変化量の曝露-反応解析では，臨床用量を超える LNP023 の投与により心拍数は 3～5 bpm の増加を示したが，より厳密である時間を一致させた事後解析では臨床用量を超える LNP023 の投与による心拍数への影響は認められなかった。
- 心電図形態異常はプラセボ群を含むすべての用量で認められ，臨床用量を超える LNP023 の投与と心電図形態異常の出現率の増加に関連性は認められなかった。

PK の結果

LNP023 400，800，及び 1200 mg を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 3-2 及び Table 3-2 に示した。LNP023 はそれぞれ Tmax（中央値）1.06，2.00，及び 2.52 時間で吸収され，Tmax 以降は二相性に消失した。Cmax，AUClast，及び AUCinf の増加は用量比を下回ったが（Table 14.2-1.3），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 Cmax,ss（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 3-2 LNP023 単回経口投与後の血漿中 LNP023 濃度推移（A2107，PK 解析対象集団）



Source：Table 14.2-1.1

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

Table 3-2 LNP023 単回経口投与後の PK パラメータ（A2107 試験，PK 解析対象集団）

Parameter (unit)		LNP023 400 mg n = 6	LNP023 800 mg n = 9	LNP023 1200 mg 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)
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：Table 14.2-1.2

3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 C12302 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-C12302 試験，5.3.5.1-5-C12302 試験 Week 48

試験の標題

A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody

治験実施医療機関

計39医療機関（ブラジル，チェコ，フランス，ドイツ，イタリア，日本，韓国，オランダ，スペイン，台湾，イギリス，米国）

試験期間

2021年1月25日（最初の被験者の初回来院日）～2023年3月6日（最後の被験者の最終来院日，試験終了時）

- 主要評価期終了時解析のデータカットオフ：2022 年 9 月 26 日（全被験者が 24 週間の主要評価期を終了した時点）

開発の相

第 III 相

目的

本項では主要目的及び副次目的を示す。

主要目的

- 抗 C5 抗体薬投与下で貧血を有する PNH 患者を対象に，イプタコパン（LNP023）の抗 C5 抗体薬に対する優越性を，以下を指標に検証する。
  - 無輸血で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加が持続的に認められた被験者の割合
  - 無輸血で Hb 値 12 g/dL 以上が持続的に認められた被験者の割合

副次目的

- LNP023 の抗 C5 抗体薬に対する優越性を，以下を指標に検証する。
  - 無輸血の被験者の割合
  - Hb 値の平均変化量
  - 疲労（FACIT-Fatigue）の改善

- 網状赤血球数の平均変化量
- LDH 値の平均変化率
- ブレイクスルー溶血（BTH）の発現率
- 主要血管イベント（MAVE）（血栓症を含む）の発現率

- LNP023 の安全性及び忍容性を抗 C5 抗体薬と比較する。

継続投与期の主要目的

- LNP023 の長期安全性，忍容性，及び有効性を評価する。

試験方法

本試験は，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，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。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 4-1）。

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・用量で継続した。また，**選択基準**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 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。

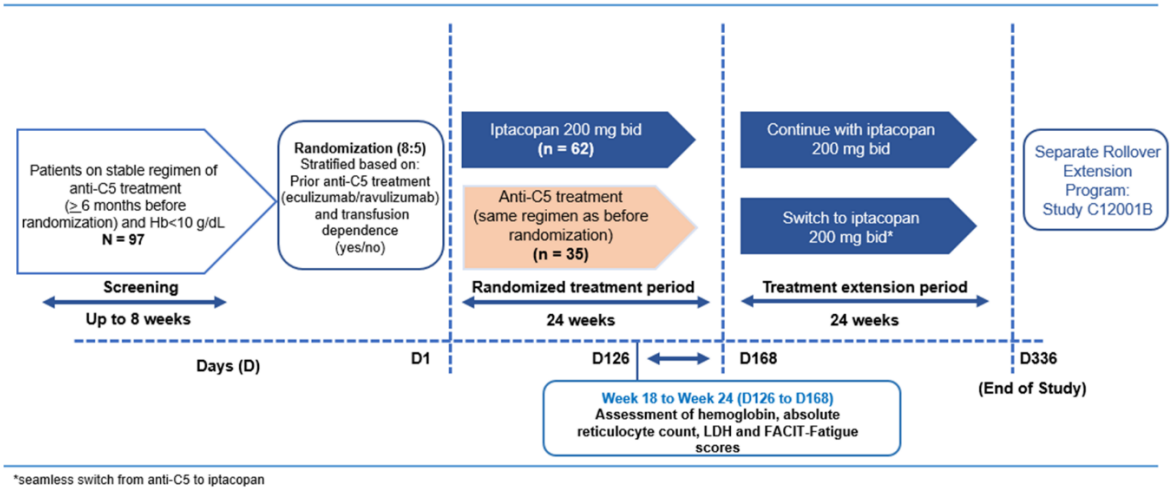
主要評価期終了後，継続投与期への移行に同意した両群の被験者には，主要評価期の LNP023 群と同じ用法・用量で LNP023 を投与した。

なお，LNP023 の投与を中止する場合には，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の判断により，抗 C5 抗体薬の投与再開が推奨された。さらに，LNP023 の投与を直ちに中止する必要がない場合には，14 日間の LNP023 漸減投与（LNP023 10 mg 3 カプセルを 1 日 1 回 7 日間，その後 LNP023 10 mg 1 カプセルを 1 日 1 回 7 日間）が推奨された。

継続投与期の完了後，継続試験（C12001B 試験）への移行を可とした。

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

Figure 4-1　　試験デザイン（C12302 試験）



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

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：91 名（LNP023 群 56 名，抗 C5 抗体薬群 35 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 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，18 歳以上の男女
- 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
- 平均 Hb 値が 10 g/dL 未満の患者：
  - スクリーニング前 4 ヵ月間の 2 回以上の測定記録（既往歴データ）により確認
    かつ
  - スクリーニング中及びランダム化前の中央検査機関の評価により確認
- 髄膜炎菌に対するワクチンを治験薬投与開始前に接種している患者。過去に接種を受けていない場合又はブースター接種が必要な場合には，治験薬初回投与の 2 週間以上前にワクチンを接種すること。ワクチン接種から 2 週間以内に治験薬の投与を開始する必要がある場合は，抗生物質の予防投与を開始すること。
- 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投与開始前に接種している患者（各国又は地域で接種可能な場合）。過去に接種を受けていない場合には，治験薬初回投与の 2 週間以上前にワクチンを接種すること。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。

主な除外基準

- エクリズマブの投与間隔が 11 日以下の患者，又はラブリズマブの投与間隔が 8 週未満の患者
- 遺伝性の補体欠損症が判明している又は疑われる患者
- 造血幹細胞移植の既往がある患者
- 骨髄不全を示す以下のいずれかの臨床検査所見を認める患者：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
- 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
- 髄膜炎菌や肺炎球菌等の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
- 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

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。

有効性

（1）主要評価項目

本試験では主要目的に基づき 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
- 「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

有効性の評価項目の「無輸血」は，Day 14～168 に輸血を受けておらず，かつ治験実施計画書に規定した以下の輸血基準に該当しない場合と定義した。

輸血基準

以下のいずれかに該当する場合に赤血球輸血を実施することとした：

- Hb 値が 9 g/dL 以下で，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 以下である

（2）継続投与期の評価項目

本書では，以下の評価項目の試験終了時までの結果を示す。

- 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

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

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

（2）有効性

本書で示した評価項目の統計手法を以下に示す。

1）主要評価項目

有効性の主要評価項目は，FAS を対象に，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。その構成要素を以下に示す。

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。

- 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

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。

- 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。

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。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。

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い，多重性を調整した。2 つの主要評価項目のうち，少なくとも 1 つの主要評価項目の仮説を棄却でき

た場合に優越性が検証できたとし，副次評価項目の仮説検定に進むことができることとした。各々の仮説検定の有意水準は，グラフィカル手順により明示されるαの伝搬規則（propagation rule）に従って決定され，試験全体の有意水準は片側 0.025（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。

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，両群とも MAR に従って補完した。

主要評価期終了時解析後のデータ更新については 2.7.3-1.2.3.1.6 項に示す。

2）継続投与期の評価項目

長期 FAS を対象に，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た被験者の割合，及び輸血の有無を問わず Hb 値 12 g/dL 以上が認められた被験者の割合を算出した。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。

（3）安全性

安全性の評価項目は，SAF を対象に解析した。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，LNP023 は Day 1 から最終投与 7 日後まで，抗 C5 抗体薬は Day 1 から次の投与予定日の前日までとした。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。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 25.0（主要評価期終了時の解析）及び 25.1（試験終了時の解析）を使用した。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）を用いた。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数と発現率を群別，SOC 別，PT 別，最悪重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

（4）PK

PK の評価項目は，SAF を対象に解析した。LNP023 群で，血漿中 LNP023 濃度データを来院別，検体採取時点別に要約した。

主要評価期の試験成績

被験者の内訳

本試験では，97 名（LNP023 群 62 名，抗 C5 抗体薬群 35 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。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 14.1-1.1）。

ランダム化及び治験薬を投与された 97 名全員が FAS 及び SAF に含まれた（Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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 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，基準値上限の 1.5 倍超の被験者の割合は 7.2%であった（Suppl-Table 14.1-3.2_u）。

有効性の結果

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 4-1）。

- 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：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 4-1）。

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 4-1）。

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（Listing 16.2-6.1，Suppl-1 章）。

Table 4-1　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）

					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：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）

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間（最終投与日 − 投与開始日 + 1）の中央値（範囲）は，LNP023 群で 169（141～171）日間，抗 C5 抗体薬群で 169（166～188）日間であった（Table 14.3-1.1a）。

（2）有害事象

1）有害事象

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頭痛（16.1%，2.9%）で，次いで，下痢（14.5%，5.7%），上咽頭炎（11.3%，5.7%）であった（Table 4-2）。

Table 4-2 有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの群で 5%以上に発現）（C12302 試験・主要評価期，SAF）

PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 62 n (%)	抗 C5 抗体薬 N = 35 n (%)
合計	51 (82.3)	28 (80.0)
頭痛	10 (16.1)	1 (2.9)
下痢	9 (14.5)	2 (5.7)
上咽頭炎	7 (11.3)	2 (5.7)
悪心	6 (9.7)	1 (2.9)
関節痛	5 (8.1)	1 (2.9)
COVID-19	5 (8.1)	9 (25.7)
尿路感染	5 (8.1)	1 (2.9)
腹痛	4 (6.5)	1 (2.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (6.5)	3 (8.6)
浮動性めまい	4 (6.5)	0
背部痛	3 (4.8)	2 (5.7)
ブレイクスルー溶血	2 (3.2)	6 (17.1)
発熱	2 (3.2)	3 (8.6)
副鼻腔炎	2 (3.2)	3 (8.6)
上気道感染	2 (3.2)	3 (8.6)
血管外溶血	0	2 (5.7)

Source：Table 14.3.1-1.17a
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 PT で 1 名として集計した。
PT は LNP023 群の発現率の高い順に提示した。

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，LNP023 群で 25.8%（16 名），抗 C5 抗体薬群で 8.6%（3 名）であった。LNP023 群で 2 名以上に発現した事象は，頭痛（4 名），関節痛，悪心（各 3 名），下痢，ほてり，血小板減少症（各 2 名）であった（Table 14.3.1-1.19a）。

3）重症度別の有害事象

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率は，LNP023 群で 4.8%（3 名），抗 C5 抗体薬群で 8.6%（3 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（Table 14.3.1-1.20a，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡は報告されなかった（Listing 14.3.2-1.1）。

2）重篤な有害事象

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）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），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 14.3.1-1.2a，Listing 14.3.2-1.2）。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Listing 14.3.2-1.3）。

PK の結果

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（Figure 14.2-10.1.1）。

各評価時点（Day 7，28，168）の LNP023 濃度の平均値は，投与前で 1474～1755 ng/mL，投与 2 時間後で 3942～4286 ng/mL であった。Day 28 以降の各評価時点の LNP023 濃度の CV は，投与前で 35%～44%，投与 2 時間後で 40%～43%であった（Table 14.2-10.1）。

試験終了時の試験成績

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 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。

被験者の内訳

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（Week 48-Table 14.1-1.5）。

FAS 及び 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 FAS 及び長期 SAF に含まれた（Week 48-Table 14.1-2.2）。

有効性の結果

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（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 4-3）。

Table 4-3　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：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

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

LNP023 の曝露期間（最終投与日 − 投与開始日 + 1）の中央値（範囲）は，全体で 337（141～355）日間であった（Week 48-Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

LNP023投与下での有害事象の発現率は，LNP023群で93.5%，全体（LNP023群の主要評価期及び継続投与期並びに抗C5抗体薬群の継続投与期）で88.5%（以下同順）で，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COVID-19（29.0%，27.1%）で，次いで，頭痛（19.4%，14.6%），下痢（16.1%，12.5%），上咽頭炎（14.5%，12.5%）であった（Table 4-4）。

Table 4-4　有害事象発現被験者数・発現率（LNP023群又は全体で5%以上に発現）（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)
浮動性めまい	4 (6.5)	4 (4.2)
不眠症	4 (6.5)	4 (4.2)
発熱	4 (6.5)	5 (5.2)
血小板減少症	3 (4.8)	5 (5.2)
嘔吐	2 (3.2)	5 (5.2)

Source：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，各PTで1名として集計した。
PTはLNP023群の発現率の高い順に提示した。

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，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（6.5%，5.2%），悪心（6.5%，4.2%），関節痛及び下痢（各4.8%，3.1%），ほてり，血小板減少症，及

び肺炎（各3.2%，2.1%）であった。これらの事象のほか，全体で2名（2.1%）以上に発現した事象は，血小板数減少（1.6%，4.2%）であった（Week 48-Table 14.3.1-1.19）。

3）重症度別の有害事象

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率は，LNP023 群で 9.7%（6 名），全体で 9.4%（9 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（Week 48-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡は報告されなかった（Week 48-Table 14.3.1-1.12）。

2）重篤な有害事象

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。

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（Week 48-Table 14.3.1-1.2，Listing 14.3.2-1.7）。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Week 48-Table 14.3.1-1.7）。

PK の結果

LNP023 群及び抗 C5 抗体薬-LNP023 群の，LNP023 初回投与からの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。

各評価時点（Day 7，28，168，196，336）の LNP023 濃度の平均値は，投与前で 1568～1761 ng/mL，投与 2 時間後で 3923～4478 ng/mL であった。Day 28 以降の各評価時点の LNP023 濃

度の CV は，投与前で 42%～47%，投与 2 時間後で 37%～46%であった（Week 48-Table 14.2-10.2）。

4.2 非対照試験

4.2.1 C12301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-C12301 試験，5.3.5.2-5-C12301 試験 Week 48

試験の標題

A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy

治験実施医療機関

計16医療機関（中国，チェコ，フランス，ドイツ，イタリア，日本，マレーシア，韓国，シンガポール，イギリス）

試験期間

2021年7月19日（最初の被験者の初回来院日）～2023年4月18日（最後の被験者の最終来院日，試験終了時）

- 主要評価期終了時解析のデータカットオフ：2022年11月2日（全被験者が24週間の主要評価期を終了した時点）

開発の相

第III相

目的

本項では主要目的及び副次目的を示す。

主要目的

- 補体阻害薬（抗C5抗体薬等）未治療のPNH患者にイプタコパン（LNP023）を投与したときの効果を，無輸血でHb値のベースラインから2 g/dL以上の増加が持続的に認められた被験者の割合で評価する。

副次目的

- LNP023の効果を，以下を指標に評価する。
  - 無輸血でHb値12 g/dL以上が持続的に認められた被験者の割合
  - 無輸血の被験者の割合
  - Hb値の平均変化量
  - LDH値の平均変化率
  - ブレイクスルー溶血（BTH）の発現率
  - 網状赤血球数の平均変化量
  - 疲労（FACIT-Fatigue）の改善

- 主要血管イベント（MAVE）（血栓症を含む）の発現率

- LNP023 の安全性及び忍容性を評価する。

継続投与期の主要目的

- LNP023 の長期安全性，忍容性，及び有効性を評価する。

試験方法

本試験は，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，第 III 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。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 4-1）。

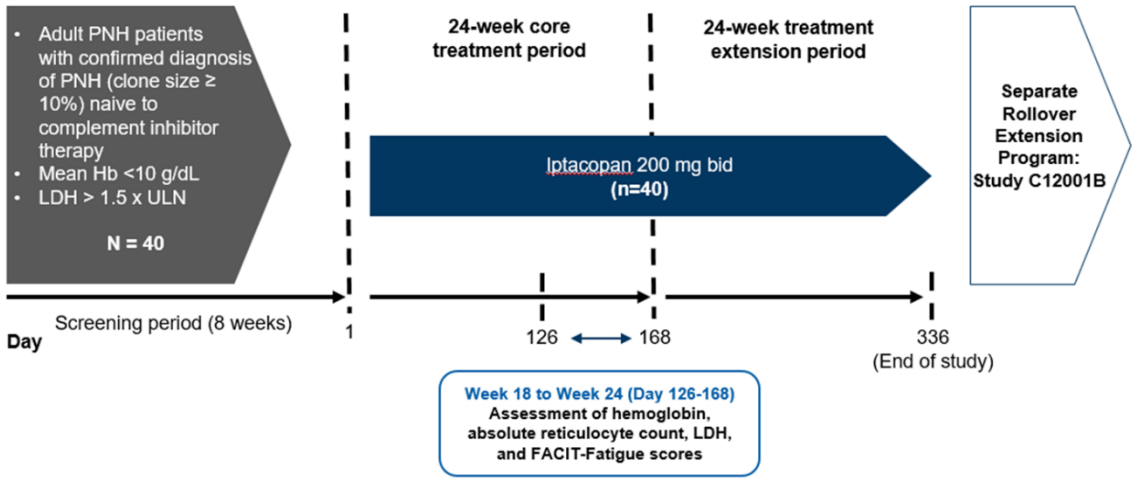
スクリーニング期に，**選択基準**に従いワクチン接種を完了することとした。すべての適格性が確認された被験者は，主要評価期に移行し，Day 1 に LNP023 200 mg カプセル 1 日 2 回（b.i.d.，400 mg/日）の経口投与を開始した。主要評価期終了後，継続投与期への移行に同意した被験者には，主要評価期と同じ用法・用量で LNP023 を投与した。

なお，LNP023 の投与を中止する場合には，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の判断により，抗 C5 抗体薬等の適切な他の治療の開始が推奨された。さらに，LNP023 の投与を直ちに中止する必要がない場合には，14 日間の LNP023 漸減投与（LNP023 10 mg 3 カプセルを 1 日 1 回 7 日間，その後 LNP023 10 mg 1 カプセルを 1 日 1 回 7 日間）が推奨された。

継続投与期の完了後，継続試験（C12001B 試験）への移行を可とした。

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

Figure 4-1　　試験デザイン（C12301 試験）



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

目標被験者数

目標組入れ被験者数：40 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 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，18 歳以上の男女
- 平均 Hb 値が 10 g/dL 未満であることが，スクリーニング中及び治験薬投与開始前の中央検査機関の評価で確認された患者
- LDH 値が ULN の 1.5 倍を超えることが，スクリーニング期に 2～8 週間隔の 2 回以上の中央検査機関の評価で確認された患者
- 髄膜炎菌に対するワクチンを接種している患者。LNP023 投与開始の 2 週間前までの接種が推奨される。なお，LNP023 の投与開始前 2 週間以内又は投与開始の 2 週間後（Day 14）までにワクチンを接種する場合は治験担当医師の判断で実施することとし，LNP023 の投与開始時とワクチン接種後 2 週間以上にわたり抗生物質の予防投与を行うこと。
- 肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチンを接種している患者（各国又は地域で接種可能な場合）。過去に接種を受けていない場合には，LNP023 投与開始の 2 週間前までの接種が推奨される。なお，LNP023 の投与開始前 2 週間以内又は投与開始の 2 週間後（Day 14）までにワクチンを接種する場合は治験担当医師の判断で実施することとし，LNP023 の投与開始時とワクチン接種後 2 週間以上にわたり抗生物質の予防投与を行うこと。

主な除外基準

- 補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）による治療歴がある患者
- 遺伝性の補体欠損症が判明している又は疑われる患者
- 造血幹細胞移植の既往がある患者
- 骨髄不全を示す以下のいずれかの臨床検査所見を認める患者：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
- 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
- 髄膜炎菌や肺炎球菌等の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
- 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

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。

有効性

（1）主要評価項目

- 「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

有効性の評価項目の「無輸血」は，Day 14～168 に輸血を受けておらず，かつ治験実施計画書に規定した以下の輸血基準に該当しない場合と定義した。

輸血基準

以下のいずれかに該当する場合に赤血球輸血を実施することとした：

- Hb 値が 9 g/dL 以下（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（中国人被験者では 6 g/dL 以下）である

（2）継続投与期の評価項目

本書では，以下の評価項目の試験終了時までの結果を示す。

- 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

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：適格性が確認されて治験薬を割り当てられた全被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された全被験者

（2）有効性

本書で示した評価項目の統計手法を以下に示す。

1）主要評価項目

有効性の主要評価項目は，FAS を対象に解析した。主要 estimand の構成要素を以下に示す。

- 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

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。

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 missing at random（MAR）に従って補完した。

2）継続投与期の評価項目

FAS を対象に，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た被験者の割合を算出した。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。

（3）安全性

安全性の評価項目は，SAF を対象に解析した。安全性の要約には治験薬投与下（Day 1 から最終投与 7 日後まで）で得られたデータのみを含めた。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 25.1（主要評価期終了時の解析）及び 26.0（試験終了時の解析）を使用した。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）を用いた。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数と発現率を群別，SOC 別，PT 別，最悪重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

（4）PK

PK の評価項目は，SAF を対象に解析した。血漿中 LNP023 濃度データを来院別，検体採取時点別に要約した。

主要評価期の試験成績

被験者の内訳

本試験には 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 14.1-1.1）。

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

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS の 40 名の年齢の平均値（範囲，以下同様）は 42.1（18～81）歳で，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 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 であった（Table 14.1-3.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

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について，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 4-1）。

Table 4-1 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）

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)

Source：Table 14.2-1.1
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）

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

LNP023 の曝露期間（最終投与日−投与開始日+1）の中央値（範囲）は，169（165～175）日間であった（Table 14.3-1.1a）。

（2）有害事象

1）有害事象

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頭痛（27.5%）で，次いで，COVID-19（15.0%），上気道感染（12.5%）であった（Table 4-2）。

Table 4-2　有害事象発現被験者数・発現率（5%以上に発現）（C12301 試験・主要評価期，SAF）

PT	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)
腹痛	2 (5.0)
血中ブドウ糖増加	2 (5.0)
白内障	2 (5.0)
結膜炎	2 (5.0)
便秘	2 (5.0)
アレルギー性皮膚炎	2 (5.0)
鼻出血	2 (5.0)
高脂血症	2 (5.0)
鼻閉	2 (5.0)
悪心	2 (5.0)
関節周囲炎	2 (5.0)
発熱	2 (5.0)
腎機能障害	2 (5.0)
嘔吐	2 (5.0)

Source：Table 14.3.1-1.17a
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 PT で 1 名として集計した。
PT は発現率の高い順に提示した。

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は 35.0%（14 名）であった。2 名以上に発現した事象は，頭痛（4 名）及び嘔吐（2 名）であった（Table 14.3.1-1.19a）。

3）重症度別の有害事象

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率は 2.5%（1 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（Table 14.3.1-1.20a）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡は報告されなかった（Listing 14.3.2-1.1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は 10.0%（4 名）であった。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 14.3.1-1.2a，Listing 14.3.2-1.2）。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Listing 14.3.2-1.3）。

PK の結果

各評価時点（Day 7，28，84，168）の LNP023 濃度の平均値は，投与前で 1867～2306 ng/mL，投与 2 時間後で 4616～5386 ng/mL であった。Day 28 以降の各評価時点の LNP023 濃度の CV は，概ね 30%～50%であった（Table 14.2-10.1）。

試験終了時の試験成績

被験者の内訳

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（Week 48-Table 14.1-1.1）。

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

有効性の結果

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た被験者の割合は，Day 168 に 94.9%，Day 336 に 97.4%であり，その割合は維持された（Table 4-3）。

Table 4-3　輸血の有無を問わず Hb 値 2 g/dL 以上の増加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)
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)

Source：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
Hb 値のベースラインは，スクリーニング中に実施した 2 回の選択基準確認の測定の平均値とし，1 回目の測定後に輸血を受けた被験者では 1 回目の測定値とした。
a) 割合（%）は，同 visit の Hb 値が非欠測の被験者数に基づき算出.

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

LNP023 の曝露期間（最終投与日 − 投与開始日 + 1）の中央値（範囲）は，337（330～381）日間であった（Week 48-Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

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 4-4）。

Table 4-4 有害事象発現被験者数・発現率（5%以上に発現）（C12301 試験・試験終了時，長期 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：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，各 PT で 1 名として集計した。
PT は発現率の高い順に提示した。

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は 42.5%（17 名）であった。2 名以上に発現した事象は，頭痛（4 名）及び嘔吐（2 名）であった（Week 48-Table 14.3.1-1.19）。

3）重症度別の有害事象

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率は 10.0%（4 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（Week 48-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡は報告されなかった（Week 48-Table 14.3.1-1.12）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は 20.0%（8 名）であった。発現した事象は COVID-19（2 名），細菌性肺炎，2 型糖尿病，白内障，肺炎，ブレイクスルー溶血，悪性黒色腫，及び感染（各 1 名）であった。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（Week 48-Table 14.3.1-1.2，Listing 14.3.2-1.7）。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Week 48-Table 14.3.1-1.7）。

4.2.2 X2201 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2-X2201 試験

試験の標題

An open label, single arm, multiple dose study to assess efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LNP023 when administered in addition to Standard of Care (SoC) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with signs of active hemolysis

治験実施医療機関

計 4 医療機関（フランス，ドイツ，イタリア）

試験期間

2018年4月9日（最初の被験者の初回来院日）～2022年2月28日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

本項では主要目的及び副次目的を示す。

主要目的

抗 C5 抗体薬を投与中の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者に，イプタコパン（LNP023）を追加投与したときの慢性的な溶血の抑制効果を Week 13 の血清 LDH 値で評価する。

副次目的

- LNP023 の安全性及び忍容性を評価する。
- 血管内溶血のマーカー及び血管外溶血のマーカーに対する LNP023 の効果を評価する。
- LNP023 の薬物動態（PK）を評価する。

試験方法

本試験は，抗 C5 抗体薬（エクリズマブ）投与下で活動性溶血を有する PNH 患者を対象に，LNP023 を追加投与したときの最長 3.5 年の有効性及び安全性を検討する，第 II 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。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（Figure 4-1）。

スクリーニング期に，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・用量で継続した。また，組入れ基準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。

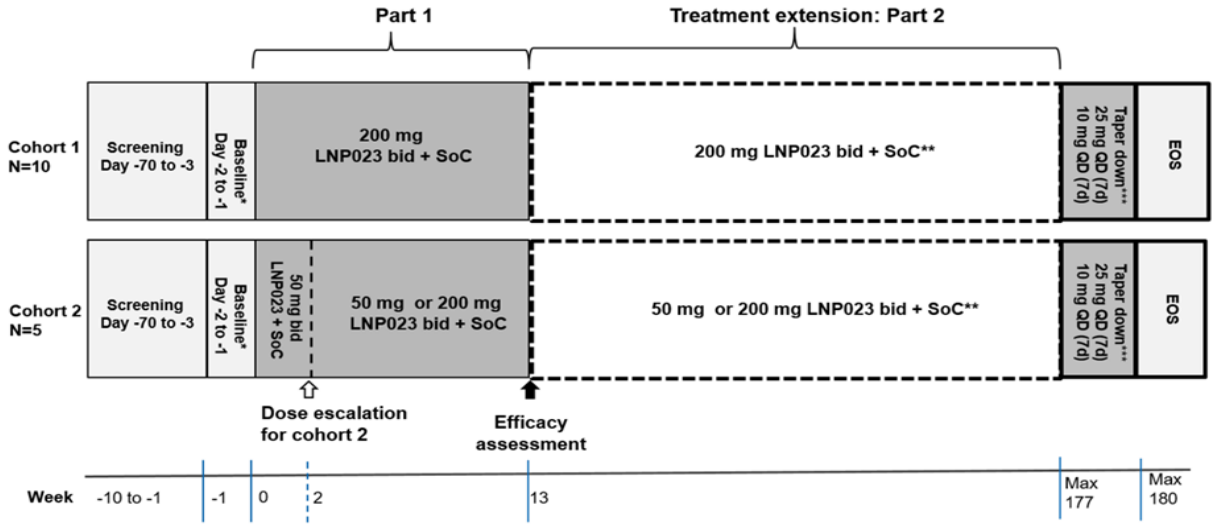
- コホート 1：200 mg を 1 日 2 回（b.i.d.，400 mg/日）投与
- コホート 2：50 mg を b.i.d.（100 mg/日）投与で開始，Day 15 又はそれ以降（継続投与期終了まで）に LDH 値が基準範囲外又はベースラインから 60%以上の減少が認められない場合は 200 mg b.i.d.へ増量可

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。

継続試験に移行せず，本試験で LNP023 の投与を終了する被験者は漸減期へ移行し，両コホートとも，LNP023 25 mg を 1 日 1 回（q.d.）7 日間投与した後，10 mg q.d.で 7 日間投与した。追跡調査期には，LNP023 の最終投与から 2 週後に最終来院で安全性及び有効性を，最終投与から 30 日後に電話で安全性を評価した。

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。

Figure 4-1　　試験デザイン（X2201 試験）



Source：Figure 9-1

Part 1：主要評価期，Part 2：継続投与期

コホート 2 の LNP023 増量：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

有効性の評価：LNP023 投与のベネフィットが得られた被験者は，継続投与期へ移行可

*：投与開始日（Day 1）がスクリーニング来院から 7 日以内の場合，ベースライン来院をスクリーニング来院で兼ねて良い。
**：抗 C5 抗体薬の用法・用量は，LNP023 の投与開始から 6 ヵ月後まで変更不可とした。
***：継続試験に移行せず LNP023 の投与を終了する被験者のみ，漸減期へ移行した。

治験実施計画書の改訂

本試験では治験実施計画書を 5 回改訂した。試験開始後（改訂 3～5）の主な変更点を以下に示す。

- 継続投与期の追加及び期間変更：本試験に参加中の被験者の有効性データに基づき，LNP023 投与のベネフィットが得られた被験者が移行可能な継続投与期（最長 9 ヵ月）を追加した（改訂 3）。被験者の 50%が Week 4 を完了した時点の中間解析の結果に基づき，継続投与期を 3 年に延長した（改訂 4）。第 II 相及び第 III 相の試験を完了した被験者が移行可能な継続試験（C12001B 試験）を開始したことに伴い，本試験で 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ることとした（改訂 5）。
- コホート 2 の追加：コホート 1 の被験者の 50%が Week 4 を完了した時点の中間解析の結果に基づき，より低用量を検討するコホート 2 を追加した（改訂 4）。
- 組入れ基準の緩和：年齢の上限を 75 歳から 80 歳に緩和した（改訂 3）。
- 抗 C5 抗体薬の減量又は中止の許容：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（改訂 4）。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：15 名（コホート 1：10 名，コホート 2：5 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- フローサイトメトリーで，グリコシルホスファチジルイノシトール（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，18 歳以上 80 歳以下の男女
- 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
- LDH 値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上の患者（コホート 1），又は LDH 値が ULN の 1.25 倍以上かつ血中 Hb 値が 10.5 g/dL 未満の患者（コホート 2）
- 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 の投与開始の 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。

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- Week 13 の LDH 値

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された全被験者。
- PK 解析対象集団：利用可能な PK データが 1 つ以上あり，治験薬を 1 回以上投与され，PK 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。
- PD 解析対象集団：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。

いずれの解析も，実際に投与された治験薬に基づき実施した。

（2）有効性

PD 解析対象集団を対象に，Week 13 までの LDH 値の経時推移に分散モデルの反復測定混合効果モデル（MMRM）を適用した。モデルには時点を固定効果，ベースラインの LDH 値を固定共変量として含め，無構造の分散共分散行列を用いた。このモデルを用いて，Week 13 の LDH 値の平均値及び 95% CI を推定した。

（3）安全性

SAF を対象に解析した。有害事象の要約には治験薬投与下（Day 1 から最終投与 7 日後まで）で得られたデータを含めた。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.1 を使用した。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）を用いた。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数と発現率をコホート別，SOC 別，PT 別，最悪重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

（4）PK

PK 解析対象集団を対象に解析した。血漿中 LNP023 濃度データをコホート及び用量別，検体採取時点別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

本試験では 16 名がスクリーニングを受け，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。治験薬を投与された 16 名が SAF，PK 解析対象集団，及び PD 解析対象集団に含まれた（Table 14.1-1.1，Listing 16.2.1-1.1，Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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（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（7.4～12.3） g/dL 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（Table 14.3-8.1，Table 14.1-3.2）。

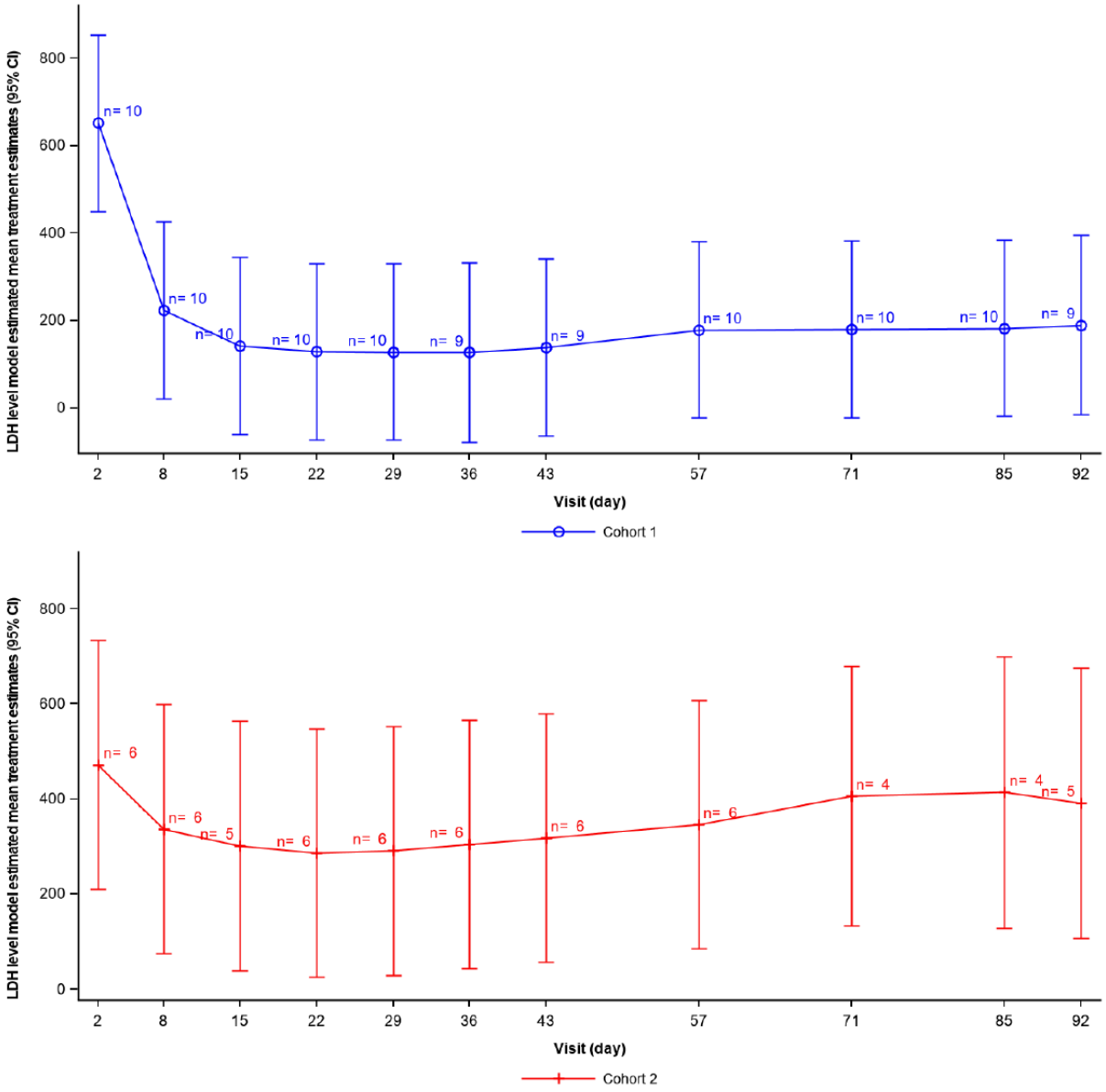
有効性の結果

（1）主要評価項目

MMRM で推定した Week 13 の LDH 値の最小二乗平均値（95% CI）は，コホート 1 で 189（−15.8，394.7） U/L，コホート 2 で 391（106.4，674.8） U/L であった（Table 14.2-2.2，Figure 4-2）。

両コホートの 16 名全員に LDH 値の早期かつ臨床的に意味のある低下が認められ，Week 13 に LDH 値の ULN 未満を達成した被験者は，コホート 1 で 10 名中 6 名，コホート 2 で 6 名中 1 名であった。コホート 1 では，コホート 2 と比べて LDH 値のベースラインからの低下幅が数値的に大きかった（Listing 16.2.6-1.1）。

Figure 4-2　　Week 13 までの LDH 値の推移（X2201 試験，PD 解析対象集団）



Source：Figure 14.2-2.3
分散モデルの MMRM を適用，縦軸の単位：U/L

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

LNP023 の曝露期間［（最終投与日 − 投与開始日 + 1）/7，以下同様］の中央値（範囲）は，コホート 1 で 166.6（52.9～185.0）週間，コホート 2 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（Table 14.3-6.1，Figure 10-1，Listing 16.2.5-1.1）。

エクリズマブの曝露期間の中央値（範囲）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 の単独投与を 1 年以上受けた（Table 14.3-6.1，Figure 10-1，Listing 16.2.5-1.2）。

（2）有害事象

1）有害事象

上述のとおり，コホート 2 の被験者のほとんどがコホート 1 と同一用量の LNP023 200 mg b.i.d. 投与へ増量したため，以降の安全性の結果はコホート 1 及び 2 の合計で述べる。

被験者（16 名）全員に有害事象が発現した。発現率が最も高かった有害事象は発熱及び頭痛（各 5 名）で，次いで，無力症及び高トリグリセリド血症（各 4 名）であった（Table 4-1）。

Table 4-1　有害事象発現被験者数・発現率（全体で 3 名以上に発現）（X2201 試験，SAF）

PT	Cohort 1 N = 10 n (%)	Cohort 2 N = 6 n (%)	Total N = 16 n (%)
合計	10 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
発熱	3 (30.0)	2 (33.3)	5 (31.3)
頭痛	2 (20.0)	3 (50.0)	5 (31.3)
無力症	2 (20.0)	2 (33.3)	4 (25.0)
高トリグリセリド血症	2 (20.0)	2 (33.3)	4 (25.0)
貧血	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
排尿困難	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
不眠症	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
鼻漏	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)
血小板減少症	2 (20.0)	1 (16.7)	3 (18.8)

Source：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，各 PT で 1 名として集計した。
PT は Total の発現率の高い順に提示した。

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

治験薬との関連ありと判断された有害事象は 6 名（37.5%）に発現した。2 名以上に発現した事象は無力症，排尿困難，及びそう痒症（各 2 名）であった（Table 14.3.1-1.3）。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象（180 件）の大半が軽度又は中等度であった。

高度の有害事象は 8 名に 11 件発現した。2 名以上に発現した事象はなく，貧血（同一被験者に 2 件発現），舌扁平上皮癌及び口腔内扁平上皮癌（同一被験者に発現），基底細胞癌及び穿通性

大動脈潰瘍（同一被験者に発現），リンパ増殖性障害，膀胱移行上皮癌，血小板減少症，尿路感染，頭蓋内出血が各 1 名に発現した（Table 14.3.1-1.2，12.1.2.2 項，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

最終報告時までに 3 名（いずれもコホート 1）の死亡が報告された。なお，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（Table 4-2）。

Table 4-2　死亡の一覧（X2201 試験，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（[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 −227～168 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（[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（[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: Listing 14.3.2-1.2，Listing 14.3.2-1.1，12.2.1 項，14.3.3 項

2）重篤な有害事象

治験薬投与下で，重篤な有害事象は 6 名（37.5%。コホート 1：4 名，コホート 2：2 名）に発現した。内訳は，舌扁平上皮癌及び口腔内扁平上皮癌，基底細胞癌及び穿通性大動脈潰瘍，リンパ増殖性障害（以上，上述の死亡した被験者に発現），頭蓋内出血，尿路感染，膀胱ポリープ及び膀胱移行上皮癌が各 1 名であった。上述のリンパ増殖性障害を除き，治験薬との関連なしと判断された（Table 14.3.1-1.7，Listing 14.3.2-1.1）。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は 2 名（12.5%，いずれもコホート 1）に発現した。内訳は，リンパ増殖性障害，口腔内扁平上皮癌（以上，上述の死亡した被験者に発現）が各 1 名であった。口腔内扁平上皮癌は，治験薬を休薬した後に被験者が死亡し，治験薬の投与は再開されなかった（Table 12-1，12.2.3 項，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

PK の結果

血漿中 LNP023 濃度は，LNP023 200 mg b.i.d.では 50 mg b.i.d.に比べて高かったが，用量比を下回った。LNP023 投与後の定常状態（Day 29）における LNP023 濃度の範囲（Cmin～Cmax，各平均値）は，200 mg b.i.d.で 1190～3500 ng/mL，50 mg b.i.d.で 903～1770 ng/mL であった。LNP023 濃度は，両用量とも投与後ほぼ 1.5～2 時間後（Tmax）に最高に達した。LNP023 の全身への累積はごくわずか（両用量とも AUCtau は Day 1 と比べて Day 29 で 2 倍未満）で，両用量とも各評価時点の PK パラメータで CV は概ね 40%未満であった（Table 14.2-1.2）。

4.2.3 X2204 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-3-X2204 試験

試験の標題

A multi-center, randomized, open-label, efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics study, assessing multiple LNP023 doses in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and active hemolysis

治験実施医療機関

計 5 医療機関（韓国，シンガポール，マレーシア，台湾）

試験期間

2019 年 4 月 5 日（最初の被験者の初回来院日）～2022 年 2 月 9 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

本項では主要目的及び副次目的を示す。

主要目的

- 補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者にイプタコパン（LNP023）を投与したときの PNH に起因する溶血の抑制効果を，Week 12 までに血清 LDH 値がベースラインから 60%以上減少又は基準値上限（ULN）未満に減少した被験者の割合で評価する。

副次目的

- 溶血抑制に対する LNP023 の用量反応性を評価する。
- 血管内溶血のマーカー及び血管外溶血のマーカーに対する LNP023 の効果を評価する。
- LNP023 の安全性及び忍容性を評価する。
- LNP023 の薬物動態（PK）を評価する。
- 血栓マーカーに対する LNP023 の効果を評価する。

試験方法

本試験は，補体阻害薬（抗 C5 抗体薬等）未治療で活動性溶血を有する PNH 患者を対象に，LNP023 を約 2 年間投与したときの有効性及び安全性を検討する，第 II 相，多施設共同，ランダム化，非盲検試験である。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（Figure 4-1）。

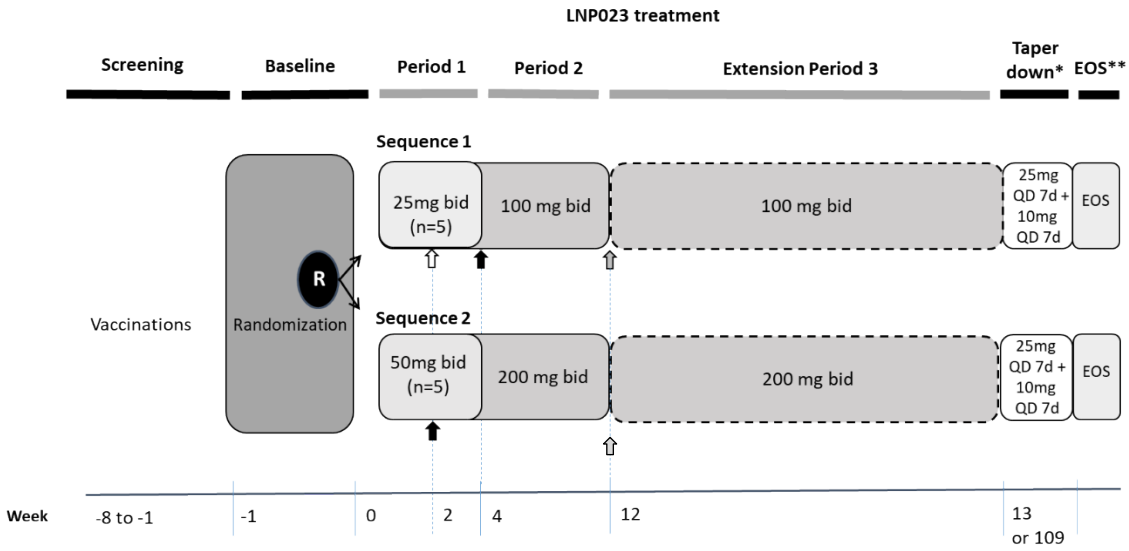
スクリーニング期に，組入れ基準に従いワクチン接種を完了することとした。すべての適格性が確認された被験者を，主要評価期開始時（Day 1）に LNP023 25/100 mg 群又は 50/200 mg 群に 1：1 の比でランダム化し，LNP023 の経口投与を開始した。LNP023 の用法・用量は以下のとおりであった。

- LNP023 25/100 mg 群：低用量期に 25 mg，高用量期に 100 mg を 1 日 2 回（b.i.d.）投与した（それぞれ 50 mg/日，200 mg/日）。ただし，Day 15 までに LDH 値がベースラインから 40%以上減少しなかった場合は 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 LDH 値もベースラインから 40%以上減少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。
- LNP023 50/200 mg 群：低用量期に 50 mg，高用量期に 200 mg を b.i.d.投与した（それぞれ 100 mg/日，400 mg/日）。ただし，Day 15 までに LDH 値がベースラインから 40%以上減少しなかった場合は 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。

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。

主要評価期に LNP023 投与のベネフィットが得られなかった被験者及び継続試験に移行しない被験者は漸減期へ移行し，LNP023 25 mg を 1 日 1 回（q.d.）7 日間投与した後，10 mg q.d.で 7 日間投与した。追跡調査期には，LNP023 の最終投与から 7 日後に試験終了時来院で安全性及び有効性を，最終投与から 30 日後に電話で安全性を評価した。

Figure 4-1　　試験デザイン（X2204 試験）



Source：Figure 9-1
Period 1：主要評価期の低用量期，Period 2：主要評価期の高用量期，Extension Period 3：継続投与期
Sequence 1：LNP023 25/100 mg 群，Sequence 2：LNP023 50/200 mg 群
白矢印：LDH 値がベースラインから 40%以上減少していない場合は 100 mg b.i.d.に増量
黒矢印：LDH 値がベースラインから 40%以上減少していない場合は 200 mg b.i.d.に増量
グレー矢印：LNP023 投与のベネフィットが得られた場合は継続投与期へ移行可
*：LNP023 の投与を終了する場合は漸減期へ移行
**：継続試験に移行しない場合は最終投与から 7 日後，移行する場合は最終投与日に試験終了時来院を実施

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：10 名（LNP023 25/100 mg 群 5 名，LNP023 50/200 mg 群 5 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

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を組み入れた。主な選択基準を以下に示す。

- フローサイトメトリーで，グリコシルホスファチジルイノシトール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，18 歳以上の男女
- LDH 値が ULN の 1.5 倍以上の患者
- Hb 値が 10.5 g/dL 未満の患者
- 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。

評価項目

有効性

（1）主要評価項目

- Week 12 までに LDH 値がベースラインから 60%以上減少又は ULN 未満に減少した場合と定義する奏効の有無

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬を 1 回以上投与された全被験者
- PK 解析対象集団：利用可能な PK データが 1 つ以上あり，治験薬を 1 回以上投与され，PK データに影響する治験実施計画書からの逸脱がない全被験者
- 薬力学（PD）解析対象集団：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

いずれの解析も，実際に投与された治験薬に基づき実施した。

（2）有効性

PD 解析対象集団を対象に，Week 12 までに奏効が認められた被験者の割合を算出した。奏効被験者は，早期増量の有無にかかわらず，Week 12 までに LDH 値がベースラインから 60%以上減少又は ULN 未満に減少した被験者と定義した。ベースラインはランダム化前の直近 3 回の LDH 値の平均値とした。奏効被験者の割合を算出する際，有効性及び安全性以外の理由で中止した被験者を除く全被験者を分母に含めた（効果不十分で中止した被験者は非奏効被験者）。ただし，LNP023 増量から 4 週後までに中止した被験者は中止理由にかかわらず解析に含めなかった。

（3）安全性

FAS を対象に解析した。有害事象の要約には治験薬投与下（Day 1 の投与から最終投与 7 日後まで）で得られたデータを含めた。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.1 を使用した。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）を用いた。特記しない限り，有

害事象は基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数と発現率を群別，器官別大分類（SOC）別，PT 別，最悪重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

（4）PK

PK 解析対象集団を対象に，血漿中 LNP023 濃度データを用量別，来院別，検体採取時点別に要約した。ノンコンパートメント法を用いて Day 29 及び Day 57 の PK パラメータを算出した。

試験成績

被験者の内訳

13名がスクリーニングを受け，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。投与を中止した 2 名の内訳は，LNP023 25/100 mg 群で 1 名が医師判断により継続投与期から漸減期に移行して中止し（最終投与日：Day 98），50/200 mg 群で 1 名が有害事象により低用量期に中止した（漸減せず。最終投与日：Day 2）。Day 15 に早期増量を要した被験者はいなかった。治験薬を投与された 13 名が FAS，PK 解析対象集団，及び PD 解析対象集団に含まれた（10.1 項，Table 14.1-1.1，Listing 16.2.1-1.1，Listing 16.2.5-1.1，Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

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 であった。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。ただし，輸血単位数は 1 名で著しく高かった（LNP023 50/200 mg 群，52 単位）。本被験者は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 LDH 値は 1212 U/L，Hb 値は 7.3 g/dL であった（Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2，Listing 16.2.4-1.3，Listing 16.2.6-4.1，Listing 16.2.8-2.1，Listing 16.2.8-2.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

PD 解析対象集団のうち主要評価項目の解析の対象となった 12 名全員（各群 100%）で Week 12 までに奏効が認められた。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。LDH 値の減少は速やかで，Week 2 にはほとんどの被験者（11 名）で奏効が認められた（Table 4-1，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（90% CI）は LNP023 25/100 mg 群で −86.17%（−93.49%，−78.85%），50/200 mg 群で −85.92%（−96.52%，−75.31%）であった（Figure 4-2，Table 14.2-3.2）。

Table 4-1　Week 12 までに奏効が認められた被験者の割合（X2204 試験，PD 解析対象集団）

	LNP023 25 mg/100 mg b.i.d. N = 7	LNP023 50 mg/200 mg b.i.d. N = 6
Visit	n (%)	n (%)
Week 2	6 (85.7)	5 (100)
Week 4	7 (100)	5 (100)
Week 8	7 (100)	5 (100)
Week 12	7 (100)	5 (100)

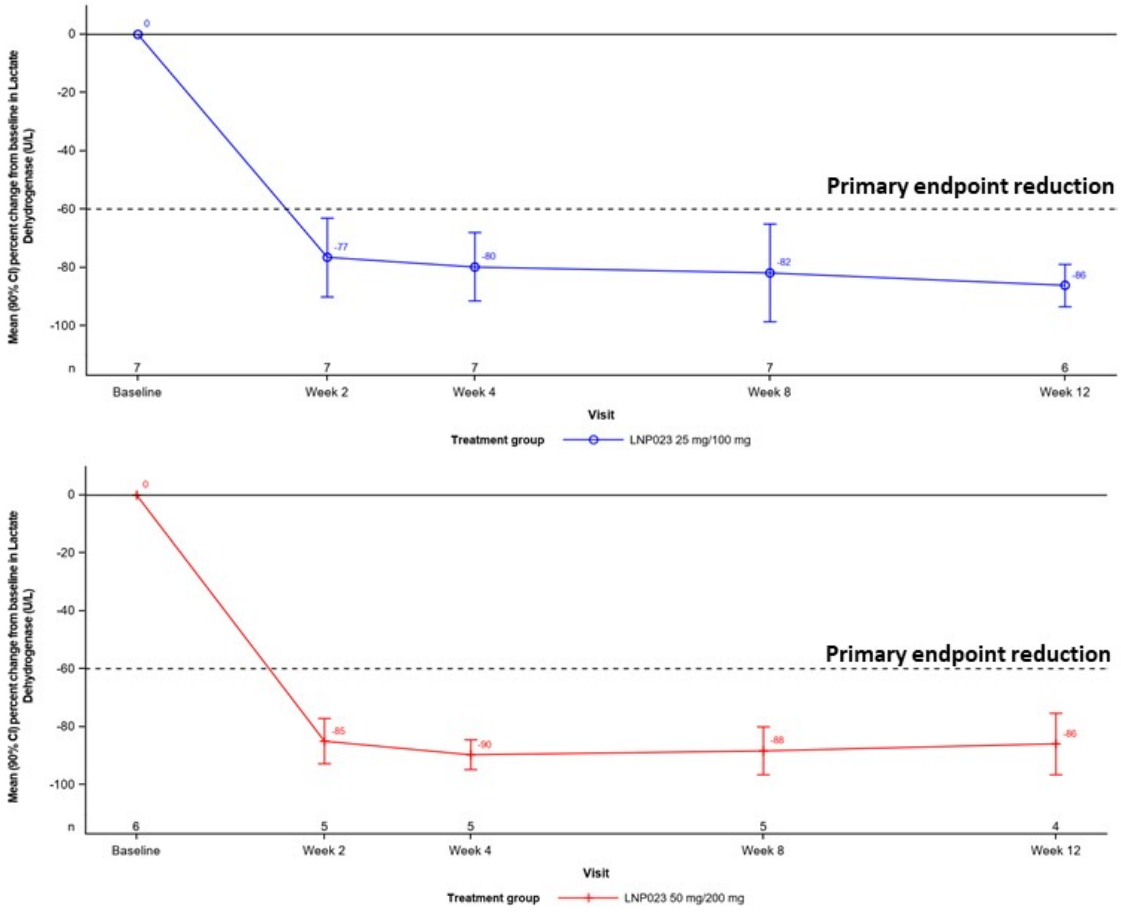
Source: Table 14.2-2.1

奏効：当該時点までに LDH 値がベースラインから 60%以上減少又は ULN 未満に減少

Day 2 に有害事象により投与中止した LNP023 50/200 mg 群の 1 名は主要評価項目の解析の対象としなかった。

奏効被験者の割合の算出では，当該時点の LDH 値がある全被験者を分母に含めた。

Figure 4-2 Week 12 までの LDH 値のベースラインからの変化率の推移（X2204 試験，PD 解析対象集団）



Source: Figure 14.2-3.2c

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

FAS の 13 名の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲，以下同様）は 108.9（0.3～114.3）週間であった。用量別（漸減期を含まない）では，LNP023 25/100 mg 群では 25 mg b.i.d.が 4.1（3.7～4.9）週間，100 mg b.i.d.が 104.9（1.0～109.7）週間，50/200 mg 群では 50 mg b.i.d.が 4.1（0.3～4.3）週間，200 mg b.i.d.が 104.9（104.0～107.1）週間であった（Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.2）。

（2）有害事象

1）有害事象

13 名中 9 名で有害事象が発現した。最も多かった PT 別事象は頭痛（4 名）で，次いで発熱（3 名）が多かった（Table 4-2）。

Table 4-2 有害事象発現被験者数・発現率（全体で 2 名以上に発現）（X2204 試験, FAS）

PT	LNP023 25 mg/100 mg b.i.d. N = 7 n (%)	LNP023 50 mg/200 mg b.i.d. N = 6 n (%)	Total N = 13 n (%)
合計	4 (57.1)	5 (83.3)	9 (69.2)
頭痛	1 (14.3)	3 (50.0)	4 (30.8)
発熱	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (23.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
上気道感染	2 (28.6)	0	2 (15.4)
腹部不快感	2 (28.6)	0	2 (15.4)
腹痛	2 (28.6)	0	2 (15.4)
咳嗽	2 (28.6)	0	2 (15.4)
口腔咽頭痛	2 (28.6)	0	2 (15.4)

Source: Table 14.3.1-1.5
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 PT で 1 名として集計した。
PT は Total の発現率の高い順に提示した。

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

治験薬との関連ありと判断された有害事象は 5 名（38.5%）（LNP023 25/100 mg 群 2 名，50/200 mg 群 3 名，以下同順）に発現した。2 名以上に発現した事象は頭痛（0 名，2 名）及び血中アルカリホスファターゼ増加（1 名，1 名）であった（Table 14.3.1-1.6）。

3）重症度別の有害事象

有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，高度の有害事象は発現しなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

本試験で死亡は報告されなかった（Listing 14.3.2-1.3）。

2）重篤な有害事象

治験薬投与下で重篤な有害事象は報告されなかった（Listing 14.3.2-1.1）。

LNP023 50/200 mg 群で 1 名が頭痛（非重篤）により Day 2 に治験薬の投与を中止し，その 18 日後に発熱を発現して精査のために入院したため，発熱は重篤な有害事象として報告された。脳脊髄液穿刺検査で髄膜炎菌は陰性であり，発熱は加療により回復した。発熱は治験薬との関連なしと判断された（14.3.3 項）。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は 1 名（7.7%，LNP023 50/200 mg 群）に発現した。本被験者は Day 2 に頭痛が認められて治験薬の投与を中止した。頭痛は加療により回復し，非重篤で，治験薬と関連ありと判断された（Table 14.3.1-1.3，Listing 14.3.2-1.2）。

PK の結果

いずれの群でも，血漿中 LNP023 の Cmax 及び AUCtau の幾何平均は LNP023 の増量に伴って増加したが，用量比を下回った。定常状態（各用量の投与開始後 2 週以降）での Cmin の幾何平均は，LNP023 25 mg b.i.d.で 469～553 ng/mL，50 mg b.i.d.で 797～894 ng/mL，100 mg b.i.d.で 865～1260 ng/mL，200 mg b.i.d.で 1540～1740 ng/mL であった。各用量での Tmax の中央値は 1.50～2.00 時間であった。各用量の各評価時点の Cmax 及び AUCtau の変動係数（CV）は概ね 30%未満であった（Listing 16.2.5-2.2，Table 14.2-1.1，Listing 16.1.9-1.1，Listing 16.1.9-1.2）。

4.2.4 LFG316X2201 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-4-LFG316X2201 試験

本試験は，本承認申請薬のイプタコパン（LNP023）とは異なる tesidolumab（LFG316）の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対する有効性及び安全性を評価する目的で開始した。LFG316 は抗 C5 抗体薬であり，エクリズマブとは異なった C5 上のエピトープに結合することで，エクリズマブに治療抵抗性の患者を含む PNH 患者に対する効果を期待して開発を進めていた。開発中の別の補体阻害薬である LNP023 は血管内溶血と血管外溶血の両方を効果的に抑制することが示されているため，LNP023 の開発を優先し，LFG316 は開発を中止することとした。LFG316 の PNH に対する開発中止に伴い，本試験に参加中の 9 名の被験者に治療継続の機会を提供すべく，LFG316 から LNP023 に切り替え，LNP023 の継続試験（C12001B 試験）への参加を検討できるよう，試験実施計画を変更した。本項には，LNP023 を投与した第 4 投与期の安全性データ及び LNP023 に関連する試験計画を示す。

試験の標題

An open-label proof of concept study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of LFG316, an anti-C5 monoclonal antibody in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

治験実施医療機関

計 7 医療機関（日本，チェコ共和国，リトアニア）

試験期間

2015年9月9日（最初の被験者の初回来院日）～2022年5月24日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的は，補体阻害薬による治療を一定期間受けていない PNH 患者に LFG316 を投与したときの血管内溶血の抑制効果を，血清 LDH 値を指標に評価することであった。

本承認申請薬の LNP023 を投与した第 4 投与期の探索目的を以下に示す。

- LNP023 の安全性及び忍容性
- LNP023 の有効性
- LNP023 の作用機序
- LNP023 の PK

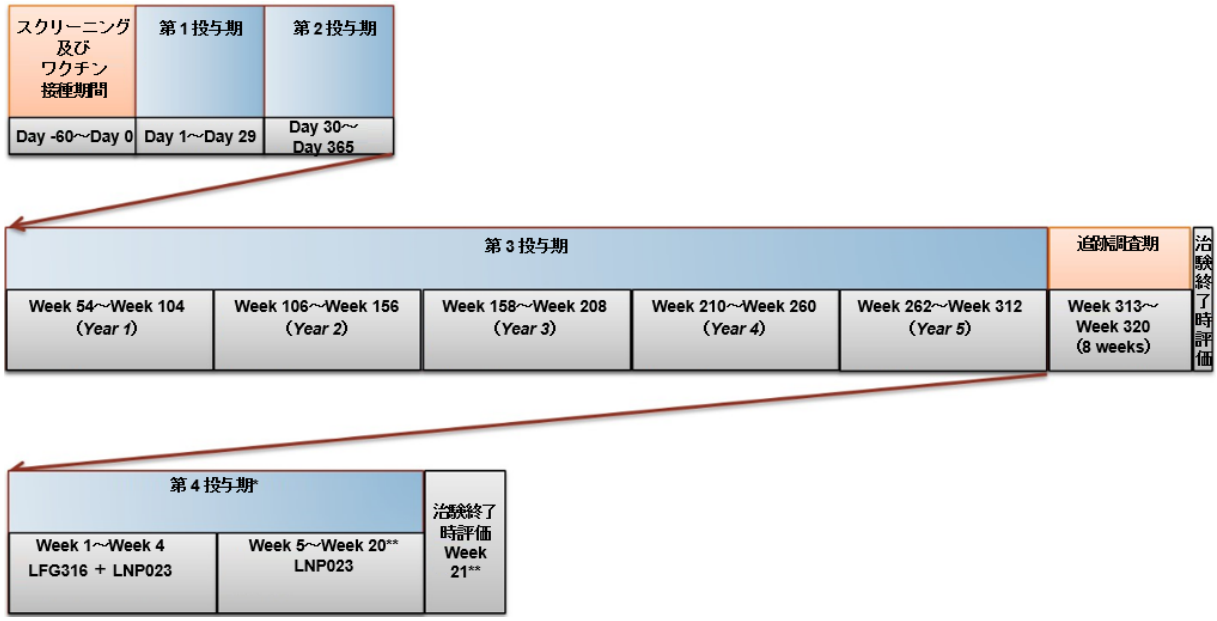
試験方法

本試験は，補体阻害薬による治療を一定期間受けていない PNH 患者に LFG316 を投与したときの有効性及び安全性を評価する，第 II 相，多施設共同，単群試験である。本試験は，スクリーニング期，LFG316 を投与する第 1～第 3 投与期，LNP023 に切り替える第 4 投与期（併用：4 週間，単独：16 週間），及び追跡調査期で構成された（Figure 4-1）。

第 1～第 3 投与期には LFG316 20 mg/kg を 2 週ごとに点滴静注した。LFG316 の PNH に対する開発中止に伴い，本承認申請薬の LNP023 の継続試験（C12001B 試験）に適格と考えられ，参加を希望する被験者は第 4 投与期へ移行し，その他の被験者は追跡調査期へ移行した。

第 4 投与期には，LNP023 200 mg を 1 日 2 回（b.i.d.，400 mg/日），経口投与した。LFG316 は第 1～第 3 投与期と同一用法用量で 4 週間継続後，中止することとした。第 4 投与期に参加した被験者は，LNP023 の継続試験で被験者の組入れを開始次第，継続試験への移行を可とした。

Figure 4-1　　試験デザイン（LFG316X2201 試験）



Source：Figure 9-1
* 第 4 投与期は，LNP023 の継続試験（C12001B 試験）に適格と考えられ，参加を希望する被験者のみ移行した。
** ± 28 日

第 4 投与期の予定被験者数

最大 9 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

補体阻害薬による継続的な治療を受けていない PNH 患者を組み入れた（例：エクリズマブのウォッシュアウト期間は 8 週間）。主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上（チェコ共和国の規制要件に基づく地域では 18 歳以上 65 歳以下）の PNH と診断された男女
- フローサイトメトリーで，グリコシルホスファチジルイノシトール（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%以上の患者
- LDH 値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以上の患者
- 髄膜炎菌・血清型 A，C，Y，W-135 に対するワクチンを接種している患者

第 4 投与期の追加の選択基準を以下に示す。

- 本試験の第 3 投与期に参加中で，LNP023 の継続試験（C12001B 試験）に参加を希望する患者
- 肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対するワクチンを，LNP023 の投与開始の 2 週間以上前に接種している患者（各国又は地域で接種可能な場合）。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。

安全性の評価項目

有害事象

安全性の統計手法

安全性解析対象集団（SAF）を対象に解析した。SAF は治験薬を投与された全被験者と定義した。

有害事象の要約には治験薬投与下で得られたデータを含め，第 1～第 3 投与期，LNP023 を投与した第 4 投与期，全期間の別に集計した。第 1～第 3 投与期に発現して第 4 投与期に継続中の有害事象は，第 4 投与期の集計には含めなかった。本書には，第 4 投与期の結果を示す。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 25.0 を使用した。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）を用いた。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数と発現率を SOC 別，PT 別，及び治験薬との関連別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

本試験には 10 名が組み入れられた。このうち 9 名が第 4 投与期に移行し，LNP023 が投与され，9 名全員が第 4 投与期を完了した。LNP023 を投与された 9 名が SAF に含まれた（Table 14.1-1.1，Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ

LNP023 を投与された 9 名（男性 6 名，女性 3 名）の年齢の中央値（範囲，以下同様）は 42.0（35～66）歳で，体重は 75.80（46.8～108.0） kg，BMI は 25.590（21.85～31.89） kg/m^2 であった。人種はアジア人 6 名（いずれも日本人），白人 3 名であった（Table 14.1-3.1）。

第 4 投与期の安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

9 名の LNP023 の曝露期間は 134 日間から 169 日間であった（Listing 16.2.5-1.1.2）。

（2）有害事象

1）有害事象

9 名のうち 6 名（66.7%）に有害事象が発現した。発現した事象は頭痛，関節痛，蜂巣炎，四肢痛，蛋白尿，そう痒症，腎仙痛，及びシャント狭窄（各 1 名）であった（Table 14.3.1-1.1）。

2）治験薬との関連を否定できない有害事象

治験薬との関連を否定できない有害事象は 1 名（11.1%）に発現した。発現した事象は頭痛で，重症度は軽度であった（Table 14.3.1-1.2，Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であり，高度の有害事象は報告されなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった（Listing 14.3.2-1.2，Table 14.3.1-1.3）。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Listing 16.2.7-1.1）。

4.3 その他の臨床試験

4.3.1 N12002R 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-1-N12002R 試験

本試験は，補体阻害薬未治療の PNH 患者を対象としたイプタコパン（LNP023）の単群試験である C12301 試験で治験治療を受けた患者での抗 C5 抗体薬の血液学的な反応をリアルワールドデータを二次利用して推定し，外部対照として利用するために実施した。

試験の標題

Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients.

試験実施医療機関

- レジストリに含まれている患者の所属国：フランス，イギリス（計 2 医療機関）

試験期間

- レジストリ調査期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発の相

該当なし

目的

本項では主要目的及び副次目的を示す。

主要目的

- 抗 C5 抗体薬の血液学的な反応を，無輸血で Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加が持続的に認められた患者の割合で評価する。

副次目的

- 抗 C5 抗体薬の血液学的な反応を，以下を指標に評価する。
  - 無輸血で Hb 値 12 g/dL 以上が持続的に認められた患者の割合
  - 無輸血の患者の割合
  - LDH 値の平均変化率
  - 網状赤血球数の平均変化量

試験方法

本試験は，ノバルティス社と欧州の 2 つの医療機関との共同研究であり，実臨床で補体阻害薬未治療の PNH 患者に抗 C5 抗体薬を投与したときの有効性データを二次利用して外部対照とする，レトロスペクティブな非介入試験である。

外部対照となる抗 C5 抗体薬投与のデータソースは文献レビュー及び PNH 専門家会議を通じて検討し，[redacted]（フランス）及び[redacted]（イギリス）のレジストリを用いることとした。データソースに含まれ適格基準を満たす患者をリアルワールドコホート（以下，抗 C5 抗体薬投与とも表記），C12301 試験で LNP023 を投与された患者を治験コホート（以下，LNP023 投与とも表記）とした。

追跡期間は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に抗 C5 抗体薬の投与を開始した患者の投与開始日（Day 1）から本試験の調査期間中の最終来院日までとした。レジストリから抽出する投与開始後データは，Month 3～4 から Month 6 までの，C12301 試験の評価時期（2 週間隔）に最も近い時期の測定値とした。

目標被験者数

目標評価患者数：抗 C5 抗体薬投与 75～90 名

対象疾患及び適格基準

リアルワールドコホートは以下の基準に基づいて選択した。なお，抗 C5 抗体薬の適応となる症状に溶血が含まれるため，LDH 値は適格基準に設定しなかった。

選択基準

- 抗 C5 抗体薬を新規に投与した患者（抗 C5 抗体薬の投与歴のエビデンスがなく新規投与である患者）
- 赤血球及び白血球の PNH クローンサイズが 10%を超えたこと等により PNH と確定診断された，18 歳以上の男女
- ベースラインの Hb 値が 10 g/dL 未満である患者

除外基準

- 遺伝性の補体欠損症を有する患者
- 抗 C5 抗体薬の投与開始前 1 年以内に造血幹細胞移植の既往がある患者
- 網状赤血球数が 60×10^9/L 未満である患者
- 妊娠している患者

評価項目

本書で示した評価項目を以下に示す。

有効性

Day 15～200 に輸血を受けていない場合を無輸血と定義した。

（1）主要評価項目

- 無輸血で Day 100～200 に Hb 値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加

（2）副次評価項目

- 無輸血で Day 100～200 に Hb 値 12 g/dL 以上
- 輸血回避（無輸血の該当の有無）
- Day 15～200 の LDH 値のベースラインからの変化率
- Day 1～200 の網状赤血球数のベースラインからの変化量

安全性

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

リアルワールドコホート及び治験コホートの全患者を有効性の解析対象とした。

（2）有効性

本書で示した評価項目の統計手法を以下に示す。

1）主要及び副次評価項目

主要評価変数及び副次評価変数をそれぞれ含む主要 estimand 及び副次 estimand について以下に述べる。

- 主要 estimand
  - 主要評価変数：無輸血で Day 100～200 に Hb 値の平均値のベースラインから 2 g/dL 以上の増加
  - 対象集団：貧血（Hb 値 < 10 g/dL）のほか，C12301 試験の LNP023 投与患者集団に類似する最低限のベースライン特性（適格基準で規定）を有し，実臨床下で抗 C5 抗体薬を新規に投与した PNH 患者
  - 関心のある治療：治療中止の有無にかかわらず，抗 C5 抗体薬による治療（治療方針ストラテジー）
  - 中間事象の取扱い：Day 15 以降の輸血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。治験薬の治療中止（理由を問わない），ブレイクスルー溶血（BTH），及び主要血管イベント（MAVE）は，治療方針ストラテジーを用いて対応した。
  - 要約指標：C12301 試験に組み入れられた患者集団特性で標準化した，無輸血で Day 100～200 に Hb 値の平均値がベースラインから 2 g/dL 以上増加した患者の割合
- 副次 estimand

副次 estimand は，主要 estimand と同じ対象集団及び関心のある治療を構成要素として有する。副次評価変数は以下の 4 変数を設定した。

a. 無輸血で Day 100～200 に Hb 値の平均値が 12 g/dL 以上
b. 無輸血の該当の有無

c. Day 15～200 の LDH 値の幾何平均の対ベースライン比に基づく変化率
d. Day 1～200 の網状赤血球数の平均値のベースラインからの変化量

副次評価変数 a において中間事象である輸血に対して複合ストラテジーを用いた。副次評価変数 a における輸血以外の場合，中間事象には治療方針ストラテジーを用いた。副次 estimand では，C12301 試験で LNP023 を投与された患者に対する反事実の効果としての抗 C5 抗体薬の血液学的な反応を推定することを計画した。

2）ベースライン値の定義

- Hb 値：Day 1 当日の測定値を含め Day 1 の評価として取り扱った。ベースライン値は Day 1 より前の直近の測定値と Day 1 の測定値の平均値とした。Day 1 より前の測定と Day 1 の測定の間に輸血が行われた場合は，Day 1 より前の測定値のみを用いた。Day 1 に測定値がない場合は，Day 1 より前の最後の 2 回の測定値の平均値とした。いずれかの測定前に輸血が行われた場合は，輸血前の測定値を用いた。
  - 輸血を頻繁に受けており輸血後 30 日間を超えるベースライン値として妥当な測定値を得られない患者については，利用可能な最小値をベースライン値として用いた。
  - 利用可能な値が 1 つのみの場合は輸血の有無にかかわらずベースライン値として用いた。
- LDH 値：ベースライン値は Day 1 の測定値とした。Day 1 の測定値が利用可能ではない場合は Day 1 前の 2 回の測定値の平均値とし，Day 1 前の利用可能な測定値が 1 つのみの場合は当該測定値をベースライン値とした。

3）デザインステージ

評価における交絡バイアスを最小化するために傾向スコアによる調整を含む二重ロバスト推定を行った（詳細は 4) 解析ステージに記載）。傾向スコア算出に用いる傾向スコアモデルはロジスティック回帰モデルとし，因子として Day 1 前 6 ヵ月の輸血単位数，ベースライン Hb 値，ベースライン網状赤血球数，MAVE 既往歴の有無，再生不良性貧血の併存の有無，年齢，及び性別をモデルに含めた。

コホート間の主な患者特性の類似の程度（比較可能性）を評価するために，患者特性を示す個々の項目に対する治験コホート（LNP023 投与）と傾向スコアによる調整前及び調整後のリアルワールドコホート（抗 C5 抗体薬投与）の間の standardized mean difference（SMD）を算出した。

4）解析ステージ

主要評価項目の解析では，仮に治験コホートの患者集団が抗 C5 抗体薬の治療を受けた場合に無輸血で Hb 値変化量 ≥ 2 g/dL となる患者の割合（反事実の効果）を傾向スコアに基づく重みとアウトカムモデルを利用した拡張逆確率重み付け推定法（AIPW 法）を用いて推定した（二重ロ

バスト推定）。アウトカムモデルはロジスティック回帰モデルとし，因子としてベースライン Hb 値，ベースライン網状赤血球数，Day 1 前 6 ヵ月の輸血単位数，再生不良性貧血の併存の有無，年齢，及び性別をモデルに含めた。無輸血で Hb 値変化量 ≥ 2 g/dL の患者の割合の AIPW 推定値の 95% CI は 5000 回の群別ブートストラップ抽出により 2.5%点及び 97.5%点を用いて推定した。

副次評価項目の解析は主要評価項目の主要な解析と同様の方法を用いて実施した。副次評価項目のうち 2 値変数である無輸血で Hb 値 ≥ 12 g/dL の有無，及び輸血回避については主要評価項目の解析と同様のアウトカムモデルを用いた。連続変数である LDH 値変化率（対数変換），及び網状赤血球数変化量については，アウトカムモデルは共分散分析モデルとし，因子として各ベースライン値，再生不良性貧血の併存の有無（網状赤血球数の変化量に対してのみ），年齢，及び性別をモデルに含めた。

主要評価項目及び副次評価項目の解析で得られた抗 C5 抗体薬の血液学的な反応を基準値とし C12301 試験で得られた LNP023 の血液学的な反応を以下の判定基準により評価した。

- 主要評価項目
  - 無輸血で Hb 値変化量 ≥ 2 g/dL の患者の割合において，LNP023 投与の 95% CI 下限値が抗 C5 抗体薬投与の 95% CI 上限値を上回った場合に，LNP023 の方が反応が良好と判定した。
- 副次評価項目
  - 無輸血で Hb 値 ≥ 12 g/dL の患者の割合において，LNP023 投与の 95% CI 下限値が抗 C5 抗体薬投与の 95% CI 上限値を上回った場合に，LNP023 の方が反応が良好と判定した。
  - 無輸血の患者の割合において，LNP023 投与の 95% CI 下限値が抗 C5 抗体薬投与の 95% CI 上限値を上回った場合に，LNP023 の方が反応が良好と判定した。
  - LDH 値の平均変化率（減少）において，LNP023 投与の 95% CI 上限値が抗 C5 抗体薬投与の 95% CI 上限値を 50%以上上回らなかった場合に，LNP023 の反応が抗 C5 抗体薬に劣らないと判定した。
  - 網状赤血球数の平均変化量（正常化）において，LNP023 投与の 95% CI 上限値が抗 C5 抗体薬投与の 95% CI 下限値を下回った場合に，LNP023 の方が反応が良好と判定した。

感度分析として，主要評価項目及び Hb 値に関連する副次評価項目に対して Hb 値の評価時期を変えて解析を実施した。また，主要評価項目及び副次評価項目に対して，傾向スコアモデル及びアウトカムモデルから性別及び年齢の因子を除き解析を実施した。

試験成績

被験者の内訳

リアルワールドコホートには，データソースに含まれスクリーニングされた 92 名のうち 85 名（フランス 47 名，イギリス 38 名）が含まれた。治験コホートには C12301 試験で LNP023 を投与された全 40 名が含まれた。これらの全患者を解析対象とした（Table 14.1-1.2，Table 14.1-2.1）。

抗 C5 抗体薬の曝露期間の中央値（範囲）は 200.0（190～200）日，LNP023 は 169.0（165～175）日であった。リアルワールドコホートに投与された抗 C5 抗体薬は 84 名でエクリズマブ，1 名でラブリズマブであった（Table 14.3-1.2，C12301 試験-Table 14.3-1.1a）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

各コホートの人口統計学的特性及び疾患特性を示す。

リアルワールドコホート及び治験コホート（以下同順）の平均年齢はそれぞれ 47.83 歳，42.10 歳であり，男性の割合は 40.0%，57.5%であった。PNH の罹病期間の平均値は 2.6 年，4.7 年であった。57.6%，70.0%の患者が投与開始前の 6 ヵ月間に赤血球輸血を受け，輸血歴を有する患者での輸血回数の平均値は 3.3 回，3.1 回，輸血単位数は 5.61 単位，5.68 単位であった。ベースラインの Hb 値の平均値は 8.373 g/dL，8.155 g/dL，LDH 値は 2375.98 U/L，1698.78 U/L であった。17.6%，12.5%の患者に MAVE の既往歴があり，21.2%，40.0%の患者で再生不良性貧血が併存していた（Table 14.1-3.1，C12301 試験-Table 14.1-3.1 及び Table 14.1-3.2）。

罹病期間，ベースラインの LDH 値，及び再生不良性貧血が併存する患者の割合を除き，人口統計学的特性及び疾患特性にコホート間で大きな違いはなかった。

傾向スコアによる共変量の分布の調整

治験コホートと傾向スコアによる調整後のリアルワールドコホートとの間の各共変量の SMD は± 0.10 の範囲内であり，各共変量の分布はコホート間で均衡した（Figure 14.2-1.3）。傾向スコアによる調整前及び調整後の人口統計学的特性及び疾患特性（傾向スコアの推定に用いなかった項目を含む）を Table 4-1 に示す。

Table 4-1 傾向スコアによる調整前及び調整後の人口統計学的特性及び疾患特性（N12002R 試験，リアルワールドコホート及び治験コホート）

特性 カテゴリー／統計量	治験コホート N = 40	調整前 リアルワールドコホート N = 85	SMD	調整後 リアルワールドコホート N = 40.94892	SMD
年齢（歳）					
平均（SD）	42.10 (15.850)	47.83 (19.073)	−0.362	42.55 (17.486)	−0.029
性別 - n (%)					
女性	17 (42.5)	51 (60.0)	−0.354	19 (46.3)	−0.077
男性	23 (57.5)	34 (40.0)	0.354	22 (53.7)	0.077
Hb 値（ベースライン）- n (%)					
< 8 g/dL	15 (37.5)	24 (28.2)	0.191	14 (33.0)	0.092
≥ 8 g/dL	25 (62.5)	61 (71.8)	−0.191	27 (67.0)	−0.092
Hb 値（ベースライン）（g/dL）					
平均（SD）	8.155 (1.0871)	8.373 (1.2694)	−0.200	8.118 (1.4867)	0.034
輸血歴（投与開始前 6 ヵ月）- n (%)					
有	28 (70.0)	49 (57.6)	0.270	25 (61.1)	0.194
無	12 (30.0)	36 (42.4)	−0.270	16 (38.9)	−0.194
輸血回数（投与開始前 6 ヵ月）					
平均（SD）	2.2 (2.25)	1.9 (2.93)	0.114	2.5 (3.66)	−0.153
赤血球輸血単位数					
平均（SD）	3.98 (4.081)	3.24 (4.037)	0.181	4.03 (4.675)	−0.014
輸血歴を有する患者における輸血回数（投与開始前 6 ヵ月）					
平均（SD）	3.1 (2.09)	3.3 (3.21)	−0.103	4.1 (3.94)	−0.483
輸血歴を有する患者における輸血回数（投与開始前 6 ヵ月）					
< 2	7 (25.0)	16 (32.7)	−0.177	7 (26.1)	−0.026
≥ 2	21 (75.0)	33 (67.3)	0.177	18 (73.9)	0.026
輸血歴を有する患者における赤血球輸血単位数					
平均（SD）	5.68 (3.745)	5.61 (3.861)	0.018	6.59 (4.335)	−0.245
網状赤血球数（× 10^9/L）					
平均（SD）	154.325 (63.6661)	149.293 (83.7254)	0.079	155.195 (91.4499)	−0.014
MAVE 既往歴 - n (%)					
有	5 (12.5)	15 (17.6)	−0.156	5 (12.3)	0.008
無	35 (87.5)	70 (82.4)	0.156	36 (87.7)	−0.008
再生不良性貧血の併存 - n (%)					
有	16 (40.0)	18 (21.2)	0.384	15 (36.9)	0.063
無	24 (60.0)	67 (78.8)	−0.384	26 (63.1)	−0.063

Source: Table 14.1-3.2

SD = 標準偏差

有効性の結果

（1）主要評価項目及び副次評価項目

リアルワールドコホートの主要及び副次評価項目の結果を Table 4-2 に示す。C12301 試験で得られた LNP023 投与による無輸血で Hb 値変化量 ≥ 2 g/dL の患者の割合（95% CI，以下同様）は 92.2%（82.5%，100.0%）であり（C12301 試験-Table 14.2-1.1），95% CI 下限値が抗 C5 抗体薬投与

による予測値の 95% CI 上限値（42.0%）を上回ったことから，抗 C5 抗体薬投与と比較して LNP023 投与で良好な血液学的反応が認められた。無輸血で Hb 値 ≥ 12 g/dL の患者の割合も，LNP023 投与では 62.8%（47.5%，77.5%）であり（C12301 試験-Table-14.2-2.1），95% CI 下限値が抗 C5 抗体薬投与での 95% CI 上限値（21.1%）を上回った。

他の副次評価項目でも同様に，抗 C5 抗体薬投与と比較して LNP023 投与で良好な血液学的な反応が認められた。無輸血の患者の割合は LNP023 投与で 97.6%（92.5%，100.0%）であり（C12301 試験-Table-14.2-3.1），95% CI 下限値が抗 C5 抗体薬投与での 95% CI 上限値（73.3%）を上回った。LDH 値のベースラインからの変化率は LNP023 投与で−83.55%（−84.90%，−82.08%）であり（C12301 試験-Table 14.2-7.1），95% CI 上限値が抗 C5 抗体薬投与での 95% CI 下限値（−75.1%）を下回った。網状赤血球数は，LNP023 投与ではベースラインから明らかに減少し（C12301 試験-Table 14.2-6.1），抗 C5 抗体薬投与では有意な変化はなかった。

感度分析では主解析と一貫した結果が得られた。Hb 値の評価時期を Day 40～200 及び Day 100～230 に広げて解析した結果，無輸血で Hb 値変化量 ≥ 2 g/dL の患者の割合，無輸血で Hb 値 ≥ 12 g/dL の患者の割合ともに，抗 C5 抗体薬投与と比較して LNP023 投与で良好な血液学的反応が認められた（Table 14.2-1.3）。傾向スコアモデル及びアウトカムモデルから性別及び年齢の因子を除いて解析した結果でも同様の傾向がみられた（Table 14.2-1.4.1）。

Table 4-2　主要及び副次評価項目の結果（N12002R 試験，リアルワールドコホート）

評価項目	調整前		調整後	
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)	該当患者数/n	19/79		
	割合 (%)	24.1	AIPW	27.9
	(95% CI)	(16.0, 34.5)	(95% CI)	(15.0, 42.0)
副次評価項目				
無輸血 a) で Hb 値 12 g/dL 以上 b)	該当患者数/n	9/79		
	割合 (%)	11.4	AIPW	11.5
	(95% CI)	(6.1, 20.3)	(95% CI)	(3.7, 21.1)
無輸血 a)	該当患者数/n	53/85		
	割合 (%)	62.4	AIPW	59.0
	(95% CI)	(51.7, 71.9)	(95% CI)	(43.7, 73.3)
LDH 値のベースラインからの変化率 a)	N	77		
	変化率 (%)	−76.2	AIPW 変化率 (%)	−70.7
	(95% CI)	(−79.6, −72.3)	(95% CI)	(−75.1, −66.1)
網状赤血球数のベースラインからの変化量 c)	N	80		
	変化量 (× 10^9/L) c)	2.7	AIPW 変化量	−2.5
	(95% CI)	(−10.7, 16.2)	(95% CI)	(−21.2, 13.7)

Source: Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2

a) Day 15～200，b) Day 100～200 に入手可能な全測定値の平均，c) Day 1～200

観察値（調整前）は割合又は平均値

n = 評価可能患者数

（2）限界

本書で示した抗 C5 抗体薬の血液学的な反応の推定には以下の限界があり，解釈には注意が必要である。リアルワールドコホートの患者では評価間隔が一律ではなく，Hb 値の測定数が限られた場合があることに加え，持続する血液学的反応の評価方法は，治験コホート（Day 126～168 の 4時点のうち 3時点以上の Hb値で判定）に比べてリアルワールドコホート（Day 100～200に得られた全 Hb 値の平均値で判定）では非保守的であったことから，過大評価された可能性がある。評価時期の範囲を広げた感度分析の結果は主解析と一貫したものの，測定数が少ないことによる不確実性を完全に解決できるものではない。また，LDH 値は評価間隔が一律ではないことに加え，リアルワールドコホートでは BTH の発現数が多かったことから，LDH 値の低下が過小評価され，結果に影響を及ぼした可能性がある。リアルワールドコホートの各評価項目のベースライン値には，治験コホートと異なる定義を用いている。リアルワールドコホートで生じたデータ入力エラーは，データがデータベースに転送された後は修正されていない。傾向スコア又はアウトカムモデルで因子として含めたベースライン値の影響は調整しているものの，地域間差を完全には調整できていない。

安全性の結果

該当なし