目 次

目 次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 8
1 製品開発の根拠 9
1.1 目標適応症及び開発の根拠 9
1.1.1 C3 腎症の臨床的特性及び病態生理学的特性 9
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 10
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 11
1.2 臨床開発計画 11
1.2.1 C3 腎症に対する臨床開発計画の概略 11
1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 12
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 13
2 生物薬剤学に関する概括評価 14
3 臨床薬理に関する概括評価 14
3.1 薬物動態 14
3.1.1 B12301 試験 14
3.1.2 X2202 試験 15
3.1.3 B12001B 試験 15
3.2 薬力学 16
3.2.1 血清中 AP 活性（Wieslab assay） 16
3.2.2 血漿中 Bb 濃度 16
3.2.3 血漿中 sC5b-9 濃度 17
3.2.4 血清中 C3 濃度 18
3.2.5 尿中 sC5b-9 濃度 18
3.3 母集団解析 19
3.3.1 母集団薬物動態解析 19
3.3.2 曝露量-反応関係 19
4 有効性の概括評価 21
4.1 有効性評価の計画 21
4.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略 21
4.1.2 有効性の評価方法 24
4.2 主要試験の用法・用量設定の根拠 28
4.3 目標適応症に対する有効性 29
4.3.1 被験者の内訳 29

4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性 30
4.3.3 尿蛋白 32
4.3.4 eGFR 36
4.3.5 複合腎エンドポイント 45
4.3.6 腎生検での病理組織学的変化 47
4.3.7 バイオマーカー 49
4.4 部分集団での有効性 49
4.4.1 全被験者での部分集団別の結果 49
4.4.2 日本人被験者での有効性 49
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 52
4.6 有効性の結論 53
5 安全性の概括評価 54
5.1 安全性評価の計画 54
5.1.1 評価方法 55
5.1.2 曝露状況 56
5.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 56
5.2 有害事象 56
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 57
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 59
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 61
5.3.1 莢膜形成細菌による感染症 62
5.4 部分集団での検討 65
5.4.1 内因性要因及び外因性要因 65
5.4.2 日本人集団 66
5.5 臨床検査 67
5.6 バイタルサイン及び心電図 67
5.7 その他の安全性に関する項目 67
5.8 申請後に得られた最新の安全性データ 67
5.8.1 全般的な曝露状況 68
5.8.2 比較的よくみられる有害事象 68
5.8.3 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 70
5.8.4 器官別又は症候群別有害事象の解析 72
5.8.5 日本人集団 75
5.9 安全性の結論 76
6 ベネフィットとリスクに関する結論 77
6.1 治療の背景 77
6.1.1 疾患又は症状 77

6.1.2 現行の治療 77
6.2 ベネフィット 77
6.2.1 尿蛋白の減少及び eGFR の安定化 78
6.2.2 組織学的変化及び第二経路の過剰活性化の阻害 82
6.2.3 特殊な集団に対するベネフィット 83
6.3 リスク 83
6.4 ベネフィット・リスク評価 84
6.5 補遺 87
7 参考文献 89

表 一 覧

Table 3-1 LNP023 の Ctrough（PK 解析対象集団，日本人を含む全体集団） 14
Table 4-1 本書に示す有効性評価項目 25
Table 4-2 有効性の解析対象集団の定義 26
Table 4-3 人口統計学的特性及び疾患特性（B12301 試験，FAS） 30
Table 4-4 UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の対数変換による解析（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS） 32
Table 4-5 Day 180 の eGFR のベースラインからの変化量（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS） 37
Table 5-1 有害事象の概要（B12301 試験・二重盲検投与期，併合データ，二重盲検投与期及び併合 SAF） 57
Table 5-2 PT 別の有害事象（いずれかの群で発現率 5%以上）（B12301 試験・二重盲検投与期，併合データ，二重盲検投与期及び併合 SAF） 58
Table 5-3 注目すべき有害事象（B12301 試験・二重盲検投与期，併合データ，二重盲検投与期及び併合 SAF） 62
Table 5-4 莢膜形成細菌による感染症（B12301 試験・二重盲検投与期，併合データ，二重盲検投与期及び併合 SAF） 64
Table 5-5 日本人集団の有害事象の概要（B12301 試験・二重盲検投与期，併合データ，二重盲検投与期及び併合 SAF） 66
Table 5-6 有害事象の概要（B12301 試験・試験終了時，併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF） 68
Table 5-7 注目すべき有害事象（B12301 試験・試験終了時，併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF） 73
Table 5-8 日本人集団の有害事象の概要（B12301 試験・試験終了時，併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF） 75
Table 6-1 C3 腎症に対する LNP023 の主要なベネフィットの要約（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS） 78

図 一 覧

Figure 3-1 C3 腎症患者における薬力学的バイオマーカーの曝露量-反応関係.....20
Figure 4-1 試験デザイン（B12301 試験）.....22
Figure 4-2 試験デザイン（X2202 試験）.....24
Figure 4-3 UPCR（FMV）のベースラインに対する比の幾何平均値（変化率換算値）の推移（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）.....33
Figure 4-4 UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の幾何平均値（変化率換算値）の推移（B12301 試験・試験終了時，FAS）.....34
Figure 4-5 UPCR（24 時間蓄尿）のカテゴリー別の被験者の割合（B12301 試験・試験終了時，FAS）.....35
Figure 4-6 eGFR のベースラインからの平均変化量の推定値（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）.....37
Figure 4-7 eGFR のベースラインからの平均変化量の推定値（B12301 試験・試験終了時，FAS）.....38
Figure 4-8 eGFR slope の LNP023 投与前後の変化（B12301 試験・試験終了時，FAS）.....40
Figure 4-9 eGFR slope の治験薬投与前後の変化（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）.....42
Figure 4-10 eGFR slope の LNP023 投与前後の変化（併合データ，FAS）.....44
Figure 4-11 eGFR slope の LNP023 投与前後の変化（申請後に得られた最新の併合データ，FAS）.....45
Figure 4-12 日本人被験者の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の個別推移（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）.....50
Figure 4-13 日本人被験者の eGFR のベースラインからの変化量の個別推移（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）.....50
Figure 4-14 日本人被験者の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の個別推移（B12301 試験・試験終了時，FAS）.....51
Figure 4-15 日本人被験者の eGFR のベースラインからの変化量の個別推移（B12301 試験・試験終了時，FAS）.....52
Figure 6-1 C3 腎症に対する主要なベネフィット及び主要なリスクの要約（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS 又は SAF）.....86
Figure 6-2 診断から 1 年後の尿蛋白の減少と腎不全の発現リスクの関連（RaDaR）.....87
Figure 6-3 診断から 2 年間での eGFR slope と腎不全の発現リスクの関連（RaDaR）.....88

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)
ACEi	angiotensin converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ALOQ	above the limit of quantification	定量上限超
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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AP	alternative pathway	第二経路
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
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 curve	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
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BL	baseline	ベースライン
BLOQ	below the limit of quantification	定量下限未満
BMI	body mass index	体格指数
C3	complement component 3	補体成分 3
C3G	C3 glomerulopathy	C3 腎症
C3G-HI	C3 Glomerulopathy-Histologic Index	—
C3GN	C3 glomerulonephritis	C3 腎炎
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration	—
CMQ	customized MedDRA queries	—
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	copy-reference	—
CRF	case report/record form (paper or electronic)	症例報告書（紙又は電子症例報告書）
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
Ctrough	trough drug plasma concentration	トラフ時の血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
DDD	dense deposit disease	—
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
EC90	90% effective concentration	90%有効血中濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EOS	end of study	治験終了

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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
FMV	first morning void	早朝第一尿
FWER	familywise error rate	ファミリーワイズエラー率
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位用語
HR	hazard ratio	ハザード比
IA	interim analysis	中間解析
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
J2R	jump to reference	―
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	―
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
MAR	missing at random	―
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
MMRM	mixed model with repeated measures	反復測定混合効果モデル
MPA	mycophenolic acid	ミコフェノール酸
MPGN	membranoproliferative glomerulonephritis	膜性増殖性糸球体腎炎
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin	好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン
NPP	nephrotic proportion proteinuria	―
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PRIME	PRIority MEdicines	―
PT	preferred term	基本語
q.d.	quaque die/once daily	1 日 1 回
RaDaR	National Registry of Rare Kidney Diseases	―
RAS	renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
RRT	renal replacement therapy	腎代替療法
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SGLT2	sodium-dependent glucose transporter 2	ナトリウム-グルコース共輸送体 2
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
TBL	total bilirubin	総ビリルビン
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
UACR	urinary albumin creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UPCR	urinary protein to creatinine ratio	尿蛋白／クレアチニン比

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：CLNP023X2202 試験は X2202 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）。
二重盲検投与期解析	ランダム化されたすべての被験者が 6 ヵ月間の二重盲検投与期を完了した時点で実施する解析
多重性を調整した p 値	解析計画書に従って多重性を調整した p 値。なお，多重性を調整していない p 値は，本書では p 値と記載した。

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

イプタコパン（開発コード LNP023，以下，LNP023）は経口投与可能な補体阻害薬で，補体 B 因子を選択的に阻害して補体活性化経路のうち第二経路を阻害する。C3 腎症では，第二経路の過剰活性化が生じていることから，LNP023 は C3 腎症に対して効果が期待できる。

LNP023 は発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対する治療薬として国内外で承認されており，補体介在性疾患である IgA 腎症，特発性免疫複合体型膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN），非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS），及び全身型重症筋無力症（gMG）に対しても開発中である。

本書では，C3 腎症に対する LNP023 の臨床開発で得られたデータを概括する。

1.1.1 C3 腎症の臨床的特性及び病態生理学的特性

C3 腎症では，後天性自己免疫抗体又は遺伝的変異により血漿中及び糸球体微小循環中の第二経路活性化の制御が機能せず，第二経路の過剰活性化が生じ C3 等の補体蛋白が糸球体に蓄積することで生じる極めてまれな腎疾患である（Smith et al. 2019，Heiderscheit et al. 2022）。C3 腎症では C3 の糸球体への沈着がみられ，基底膜の二重化を伴う MPGN 及び糸球体の毛細血管壁のリモデリングが認められ（Licht et al. 2016，Noris et al. 2023），進行性の腎機能低下，最終的には末期腎不全に至る。

C3 腎症は指定難病である一次性 MPGN（告示番号 223）に含有される（健生発 1030 第 1 号令和 5 年 10 月 30 日，難病情報センター 2024，日本腎臓学会 2023）。外国では，C3 腎症の診断及び治療は KDIGO2021 のガイドラインに従って行われている。国内では C3 腎症に特化したガイドラインはなく，実臨床では KDIGO 2021 のガイドラインに沿って対応されている。C3 腎症の診断に国内外で違いはなく，診断には腎生検が必須であり，蛍光抗体法で糸球体に C3 が単独で又は免疫グロブリンと比較して優位に沈着していることにより診断される。さらに電子顕微鏡像により C3 腎炎（C3GN）及び dense deposit disease（DDD）の疾患サブタイプに類別される（Bomback et al. 2018，澤井, 奥田 2018）。

C3 腎症患者は血尿，蛋白尿等の慢性糸球体腎炎の典型的な特徴を呈し，高血圧，末梢性浮腫，食欲不振，睡眠障害，疲労等の臨床症状を呈することもある（Tyagi et al. 2019，Proudfoot et al. 2023）。血液検査では，血清 C3 低値や sC5b-9 高値を伴うことが多く，これらはそれぞれ第二経路及び終末補体経路の過剰活性化を反映している（Zhang et al. 2014，Marinozzi et al. 2017）。

C3 腎症患者の診断時の年齢は 40 歳未満が多く，約 30%～40%は小児期又は青年期に診断される（Servais et al. 2012，Medjeral-Thomas et al. 2014，Chauvet et al. 2022）。日本人でも患者数は少ないものの，同様に報告されている（Nakagawa et al. 2021，水野 他 2024）。C3 腎症の予後は不良で，約 50%の患者が診断後 10 年以内に末期腎不全に至ることが報告されている（Servais et al. 2012，Smith et al. 2019，Chauvet et al. 2022）。診断時の疾患進行の予測因子として，尿蛋白，eGFR，腎生検での病理組織学的変化，間質線維化又は尿細管萎縮の程度等が報告されている

（Bomback et al. 2018，Nester et al. 2021，Caravaca-Fontán et al. 2022，Lomax-Browne et al. 2022）。腎不全まで進行した場合に，腎移植が治療選択肢となる場合もあるが，C3腎症患者は腎移植後の再発リスクが高いことも知られており，C3腎症で腎移植を受けた患者の50%～85%で再発し，再発までの期間は移植後約1～2年であると報告されている。さらに，移植後のC3腎症再発患者では，移植後約4～6年で高い割合で移植腎機能喪失がみられる（Servais et al. 2012，Zand et al. 2014，Regunathan-Shenk et al. 2019，Caravaca-Fontán et al. 2023a）。移植後のC3腎症再発患者でも，第二経路の制御異常を主とする病態及び腎不全のリスクは依然として存在している（Salvadori and Bertoni 2016，Zand et al. 2014）。

C3腎症の有病率は，外国では100万人あたり14～140人と報告されている（Smith et al. 2019）。国内では，C3腎症の有病率に関する報告はないが，難治性腎障害に関する調査研究で実施中のMPGN又はC3腎症のレジストリに，2021年2月時点で一次性MPGN又はC3腎症患者が約200名登録されている（成田 2021）。また，C3腎症を含む一次性MPGNの患者数は約1000人と推定されており（難病情報センター 2024），C3腎症の患者数はこれよりも少ないと考えられる。なお，一次性MPGNの令和4年度末時点での特定医療費受給者証所持者数は373名であり（難病情報センター特定医療費（指定難病）受給者証所持者数），C3腎症での受給者証所持者数はそれよりも少ないと考えられる。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

C3腎症に対して承認された治療法は国内外ともにない。免疫抑制療法を含む支持療法が腎機能障害の重症度，尿蛋白の程度，血尿の有無，腎組織学的所見等を考慮して選択されているものの，エビデンスレベルの高い治療法はない（KDIGO 2021）。

- 疾患非特異的な支持療法として，抗蛋白尿作用や降圧作用のあるレニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬［アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi），アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）］が投与される。
- 尿蛋白が改善しない場合又は進行性に腎機能が低下する中等度から重度の患者では，副腎皮質ステロイドやミコフェノール酸（MPA，ミコフェノール酸モフェチル／ミコフェノール酸ナトリウム）等の免疫抑制剤の追加が推奨される。しかし，これらのステロイドや免疫抑制剤では一貫した有効性がみられておらず，さまざまな重篤な副作用の懸念がある（プレドニン添付文書，セルセプト添付文書）。
- これらの治療が奏効しない患者では，エクリズマブ等の補体阻害薬が適応外で投与されることもあるが，治療ベネフィットは確立されていない。
- さらに，これらの治療法が奏効しない患者では臨床試験への参加の検討が推奨されている。

以上より，尿蛋白が高く末期腎不全への進行が懸念されている C3 腎症に対して，その病態生理に特異的に作用し，短期的及び長期的な有効性が確認され，末期腎不全への進行を遅らせることが期待できる安全性の高い新たな治療薬の開発が望まれている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

LNP023 は，ノバルティス社で創製された，経口投与可能な低分子の補体阻害薬であり，強力かつ選択的に補体 B 因子を阻害する（Schubart et al. 2019）。LNP023 は B 因子の活性部位に結合することでその活性を阻害し，C3 転換酵素による C3 から C3b への分解を阻害して第二経路活性化を阻害する。これにより，C3 の増幅回路の活性化，C3 フラグメントによる細胞のオプソニン化，並びに C5 転換酵素及び膜侵襲複合体の形成が阻害される。LNP023 は，古典経路及びレクチン経路には直接的に作用しない。

C3 腎症では，第二経路活性化の制御が機能せず，第二経路の過剰活性化が生じている（1.1.1 項）。この原因として，第二経路での C3 転換酵素又は C5 転換酵素等を認識して安定化させる自己抗体や第二経路活性化の制御に関わる補体制御因子の遺伝子変異等が報告されている（Smith et al. 2019，Heiderscheidt et al. 2022）。これらの自己抗体又は遺伝子変異により，第二経路で C3 転換酵素が過剰に活性化する結果，C3 等の補体蛋白が糸球体に沈着し，糸球体で炎症及び傷害が生じて最終的に線維化に至る（Smith et al. 2019）。LNP023 は，C3 腎症の病態形成に関与する C3 転換酵素を作用標的とし，補体 B 因子阻害を介して，C3 転換酵素の活性を直接阻害する。これにより，LNP023 は第二経路の過剰活性化を阻害し，C3 の分解及び増幅回路の阻害，並びに C3 の糸球体への沈着を抑制して，C3 腎症に対し治療効果を発揮すると期待できる（1.13.1-1-2.6.2-2.2.2）（Schubart et al. 2019）。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 C3 腎症に対する臨床開発計画の概略

外国での臨床開発計画

C3 腎症に対する効果を探索するために，外国第 II 相試験の X2202 試験を実施した。X2202 試験は，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（コホート A）及び腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（コホート B）に，LNP023 を 12 週間（最長 24 週間）投与したときの有効性及び安全性を評価した。X2202 試験の中間解析の結果から，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者で，LNP023 の投与後に尿蛋白の減少，血清 C3 濃度の増加（正常化），血清 Wieslab アッセイで評価した第二経路活性の低下が示された。なお，本中間解析時点では，腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者の有効性データは得られていなかったが，試験終了時解析の結果から，腎組織での C3 沈着の減少が示された。また，腎移植歴を問わず，C3 腎症患者での LNP023 投与による安全性上の大きな問題はみられなかった。

X2202 試験の中間解析の結果を踏まえ，国際共同第 III 相試験の B12301 試験を計画した。B12301 試験は，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者に LNP023 を 12 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性を評価するプラセボ対照の検証試験で，試験デザインは世界各国の規制当局との協議結果を踏まえて決定し，試験を実施した。

今般，B12301 試験の成人被験者の 6 ヵ月間の二重盲検投与期解析の結果から，LNP023 のプラセボに対する優越性が尿蛋白の減少を指標に検証され，LNP023 の良好な安全性プロファイルが確認された。加えて，X2202 試験の試験終了時解析，及び両試験の投与期を完了した被験者が移行可能な継続試験である B12001B 試験の中間解析の結果から，C3 腎症に対する LNP023 の良好な有効性及び安全性が裏付けられた。これらのことから，LNP023 は，確立された治療がない C3 腎症の新たな治療選択肢になると考え，欧州では 2024 年 7 月に承認申請し，現在審査中である。また，米国及び中国では 2024 年中に申請予定である。

LNP023 は米国で 2020 年に C3 腎症に対する Rare Pediatric Disease Designation（希少小児疾患指定）を受けており，2023 年に Breakthrough Therapy にも指定されている。また，欧州では 2020 年に C3 腎症に対して PRIority MEdicines（PRIME）に指定されている。

なお，B12301 試験では別コホートとして青少年（12～17 歳）の C3 腎症患者の登録が進行中であり，本コホートで良好な結果が得られた場合は，青少年患者への適応拡大を行う計画である。

国内での臨床開発計画

国内では，C3 腎症の特性，診断，及び治療に国内外で大きな違いはないこと（1.1.1 項，1.1.2 項），LNP023 の安全性，薬物動態（PK），及び薬力学（PD）に民族差がないことが日本人健康成人（X1102 試験）及び外国人健康成人（X2101 試験）で確認されたことから，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談[redacted]を実施し（受付番号[redacted] 号），B12301 試験に参加した。

B12301 試験の二重盲検投与期解析の結果から，B12301 試験の全被験者と日本人被験者で LNP023 の有効性，安全性，及び PK に大きな違いはなかったことから，C3 腎症患者全体での良好なベネフィット・リスクバランスを日本人患者にも適用できると考え，国内でも承認申請をすることとした。PMDA との協議を踏まえ，B12301 試験に加えて，外国第 II 相試験の X2202 試験及び両試験の投与期を完了した被験者が移行可能な継続試験である B12001B 試験の計 3 試験を評価資料とした。臨床データパッケージを「5.2 全臨床試験一覧表」に示す。

2024 年 8 月に，ノバルティス社は LNP023 の C3 腎症に対する希少疾病用医薬品の指定を得た。

1.2.2 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

検証試験である B12301 試験の試験デザインの妥当性を以下に示す。試験デザインの詳細及び解析方法は 4.1 項に，用法・用量の設定根拠は 4.2 項に，その他の評価項目及び被験者数の設定根拠はそれぞれ 2.7.3-1.2.1 項及び 2.7.3-1.2.3.1.3 項に示す。

B12301試験は，腎移植を受けたことがないC3腎症患者を対象に，LNP023のプラセボに対する優越性を，Month 6の尿蛋白の減少を指標に検証することを主要目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である（Figure 4-1）。対象集団は，組入れ前12ヵ月以内に実施した腎生検でC3腎症と確定診断され，血清C3値が低下しており，最大推奨用量又は最大忍容用量のACEi又はARBを投与下でも尿蛋白高値の患者とした（2.7.3-3.1.1項）。

主要評価項目は，Month 6の24時間蓄尿による尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）のベースラインに対する比の対数変換値とした。UPCRや尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）で評価される尿蛋白の減少は，複数の慢性腎臓病（糖尿病性腎症，IgA腎症等）の進行及び腎臓の予後に対する代替エンドポイントとして確立している（Thompson et al. 2020）。24時間蓄尿によるUPCRは，24時間蓄尿による尿蛋白総排泄量と比べて採取時のばらつきが小さいため（Price et al. 2005），選択した。

現在，C3腎症に対して承認されている治療法はない。したがって，LNP023の有効性及び安全性を適切に評価するために，プラセボを対照薬として設定した。

6ヵ月間のプラセボ対照の二重盲検投与期は，LNP023投与の有効性を評価できる十分な期間と，プラセボ投与を患者が許容可能な期間（Feldman et al. 2018）とのバランスを考慮し設定した。C3腎症患者を対象としたX2202試験及びB12001B試験の利用可能であったデータから，LNP023は投与開始から数週間以内に補体系バイオマーカーに対する効果が認められ，2ヵ月以内に臨床的に重要なUPCRの減少効果が示されている。したがって，6ヵ月間の二重盲検プラセボ対照期間は，C3腎症におけるLNP023のベネフィットを評価できる十分な期間であると考えた。また，C3腎症の診断及び治療に精通した腎臓専門医並びに患者団体との相談の結果，プラセボ投与期間を6ヵ月間より長期とすることは許容できないとの見解が得られた。そのため，倫理的な配慮から，プラセボ群にランダム化された場合でも，6ヵ月間の二重盲検投与期を終了した被験者に対しては，非盲検投与期にLNP023の投与を受ける機会が提供される試験デザインとした。

また，C3腎症に対して承認されている治療法がなく，すべての被験者が支持療法を受けているであろうことを考慮し，試験期間中には最大推奨用量又は最大忍容用量のACEi又はARBを一定用量で使用することとし，MPA，ステロイド，SGLT2阻害薬，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬等の尿蛋白抑制作用のある他の薬剤も一定用量で使用可とした。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

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

2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請にあたり新たな生物薬剤学に関する試験は実施していない。国際共同第 III 相試験（B12301 試験）及び継続投与試験（B12001B 試験）で用いた臨床製剤，並びに市販製剤の[redacted]は[redacted]であり，臨床製剤と市販製剤との相違は[redacted]の[redacted]のみ（B12301 試験及び B12001B 試験で用いた製剤：[redacted]，市販製剤：[redacted]）である。

3 臨床薬理に関する概括評価

本申請にあたり新たな臨床薬理に関する試験は実施していない。B12301 試験，X2202 試験，及び両試験の投与期を完了した被験者が移行可能な継続試験である B12001B 試験で，LNP023 を C3 腎症患者に経口投与したときの薬物動態及び薬力学的評価を以下に示す。

3.1 薬物動態

3.1.1 B12301 試験

日本人を含む C3 腎症患者を対象に，二重盲検投与期に，LNP023 群は LNP023 200 mg 1 日 2 回（b.i.d.）を，プラセボ-LNP023 群はプラセボを，Day 1 から Day 180 まで 6 ヵ月間投与した。非盲検投与期には，すべての被験者に LNP023 200 mg b.i.d.を投与した。薬物動態の評価では二重盲検投与期の Day 180 を LNP023 投与時の Day 1 とした。

Day 30，180，210 及び 360 の投与前に血漿中 LNP023 濃度測定用の試料を採取した。LNP023 群の Ctrough の平均値は，Day 30，180，210，及び 360 でそれぞれ 1590，2130，1720，及び 1890 ng/mL であった。プラセボ-LNP023 群の血漿中 LNP023 濃度の平均値は，LNP023 投与 Day 30，及び 180 でそれぞれ 1630 及び 1380 ng/mL であった。いずれの投与群でも Ctrough の平均値は投与期間を通して同程度であった（B12301 試験-M12-Table 14.2-8.1）。

LNP023 投与群の日本人患者の Ctrough は Day 30（n = 1）で 1060 ng/mL，Day 180（n = 1）で 1200 ng/mL，Day 210（n = 1）で 1050 ng/mL，Day 360（n = 2）で 1090 及び 540 ng/mL であり，Day 360 以外は全体集団の濃度範囲に含まれていた。プラセボ-LNP023 投与群の日本人患者の Ctrough は LNP023 投与 Day 30（n = 2）で 883 及び 733 ng/mL，Day 180（n = 2）で 864 及び 791 ng/mL であり，全体集団の濃度範囲に含まれていた。

Table 3-1 LNP023 の Ctrough（PK 解析対象集団，日本人を含む全体集団）

	LNP023 群 Day 30	LNP023 群 Day 180	LNP023 群 Day 210	LNP023 群 Day 360	プラセボ-LNP023 群 Day 30	プラセボ-LNP023 群 Day 180
n	32	28	31	32	29	31
平均 (SD) (ng/mL)	1590 （865）	2130 （1580）	1720 （887）	1890 （1150）	1630 （1250 ）	1380 （784）

	LNP023 群 Day 30	LNP023 群 Day 180	LNP023 群 Day 210	LNP023 群 Day 360	プラセボ-LNP023 群 Day 30	プラセボ-LNP023 群 Day 180
幾何平均 (ng/mL)	1400	1640	1540	1620	1340	1240
最小値, 最大値 (ng/mL)	482, 3920	501, 6640	555, 5060	540, 5790	572, 5570	690, 4580
日本人の個別値 (ng/mL)	1060	1200	1050	540, 1090	733, 883	791, 864

Source：B12301 試験-M12-Table 14.2-8.1，J-SCE Appendix 1-M12-Listing 3.3-1.5j

3.1.2 X2202 試験

腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（コホート A，16 名）及び腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（コホート B，11 名）を対象に，投与期 1 に LNP023 10 mg を 1 日 2 回（b.i.d.）で開始後，25，100，200 mg b.i.d.と 7 日間ごとに漸増し，200 mg b.i.d.は計 9 週間投与した（外国人試験）。投与期 1 終了後，任意の投与期 2 へ移行した被験者には，LNP023 200 mg b.i.d.投与を継続した（X2202 試験-Table 14.1-1.1）。投与期 1 の PK パラメータを評価するため，Day 7，14，21，及び 28 の投与前，投与後 0.5，1，2，4，6，及び 8 時間に採血を行い血漿中濃度を測定した。

コホート A 及び B において，LNP023 は速やかに吸収され，投与後 2 時間までに最高濃度に達した。血漿中 LNP023 濃度は 10～200 mg b.i.d.の範囲内で用量の増加に伴い上昇したが，用量比を下回った。Tmax の中央値はいずれの用量でも 2 時間であった。AUCtau 及び Cmax の平均値はコホート A に比べコホート B の方が高値を示した。LNP023 100 及び 200 mg b.i.d.投与時の Ctrough（Day 21 及び Day 28）の平均値は，コホート A でそれぞれ 1090 及び 1480 ng/mL，コホート B でそれぞれ 1650 及び 2180 ng/mL であった。コホート A 及び B の尿中 LNP023 回収率はそれぞれ 13.0%及び 14.6%，腎クリアランスはそれぞれ 1.17 L/h 及び 0.814 L/h であった（X2202 試験-Table 14.2-1.2）。これらの血漿中及び尿中 PK パラメータの値は健康被験者と同程度であった（1.13.1-1-2.7.2-Table 2-5，1.13.1-1-X2101 試験-Table 14.2-1.1b，1.13.1-1-2.7.2-3.1.4）。

3.1.3 B12001B 試験

X2202 試験の投与期を完了した，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（コホート A）及び腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（コホート B）を対象に，LNP023 200 mg を b.i.d.経口投与した。Day 84，174，264， 354，及び 444 の投与前に採血し血漿中 LNP023 濃度を測定した。

Day 84，174，264,，354，及び 444 の LNP023 の Ctrough の平均値（CV%，例数）は，コホート A で 1440～1910 ng/mL（28.9～49.0%，16 名），コホート B で 2010～3260 ng/mL（15.3～72.3%，10 名）であった。LNP023 の Ctrough の平均値はコホート B の方がコホート A よりも高かったが，コホート B の患者では Ctrough の変動が大きかった（B12001B 試験-IA 5-Table 14.2-1.1）。

3.2 薬力学

3.2.1 血清中 AP 活性（Wieslab assay）

B12301 試験・二重盲検投与期において（LNP023 群 31 名，プラセボ群 35 名），LNP023 投与によりベースラインからの血清中 AP 活性の低下が認められ，試験期間を通して持続した。LNP023 はプラセボに対して，Day 180 の血清中 AP 活性を 38.3%低下させた（B12301 試験-M12-Table 14.2-7.1a，2.7.3-Figure 3-14）。日本人における血清中 AP 活性は，LNP023 群（n = 2），プラセボ群（n = 2）のすべての時点で定量下限未満であった（J-SCE Appendix 1-M12-Listing 3.3-1.3aj）。

B12301 試験・試験終了時において，ベースラインに対する比の幾何平均値は，LNP023 群では Day 180 に認められた低下が Day 360 まで持続した。プラセボ-LNP023 群では，Day 180 に LNP023 の投与開始後に低下が認められた（2.7.3-Figure 3-14）。

X2202 試験において（コホート A 16 名，コホート B 10 名），血清中 AP 活性の用量反応性の低下が示され，これは Day 7（10 mg b.i.d.最終投与日）から認められた。LNP023 による血清中 AP 活性の阻害作用は，200 mg の用量で Day 84 まで持続した。最大阻害作用は 200 mg で認められた（X2202 試験-Figure 14.2-11.5）。

B12001B 試験において（コホート A 16 名，コホート B 10 名），血清中 AP 活性の低下は投与期間を通じて持続が認められた。Day 354 の血清中 AP 活性は，ベースラインと比べてそれぞれコホート A で 58%，コホート B で 71%低下した（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-11.4）。

以上の結果から，C3 腎症患者において，LNP023 200 mg b.i.d.投与により，血清中 AP 活性が，持続的に阻害されることが示された。

3.2.2 血漿中 Bb 濃度

B12301 試験・二重盲検投与期において（LNP023 群 31 名，プラセボ群 35 名），LNP023 はプラセボに対して，Day 180 の血漿中 Bb 濃度を 3.5%低下させた（B12301 試験-M12-Table 14.2-7.1a）。Day 180 における日本人の血漿中 Bb 濃度は，ベースラインと比べて，LNP023 群（n = 2）で 40%及び 10%の低下が認められ，プラセボ群（n = 2）では低下が認められなかった（J-SCE Appendix 1-M12-Listing 3.3-1.3aj）。

B12301 試験・試験終了時において，Day 360 のベースラインに対する比の幾何平均値は，LNP023 群では 6%上昇し，プラセボ-LNP023 群では 13%上昇した（B12301 試験-M12-Table 14.2-7.3a）。

X2202 試験において（コホート A 16 名，コホート B 10 名），血漿中 Bb 濃度は，いずれのコホートでもベースラインからの低下が認められた（X2202 試験-Figure 14.2-11.6）。

B12001B 試験において（コホート A 16 名，コホート B 10 名），血漿中 Bb 濃度は，コホート A で Day 28 にベースラインと比べて 27%低下した。Day 174 から Day 354 にかけてベースライン付近まで上昇した後，Day 444 には 17%低下した。Day 264 の Bb のばらつきが大きかったことが，

平均血漿中 Bb 濃度が上昇した原因の可能性がある。コホート B では，Day 354 にベースラインと比べて 26%低下した（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-11.4，Figure 14.2-11.3）。

以上の結果から，日本人及び外国人 C3 腎症患者において，LNP023 200 mg b.i.d.投与により，血漿中 Bb が概ね低下する傾向が示された。

3.2.3 血漿中 sC5b-9 濃度

B12301 試験・二重盲検投与期において（LNP023 群 31 名，プラセボ群 35 名），LNP023 投与によりベースラインからの血漿中 sC5b-9 濃度の低下が認められ，試験期間を通して持続した。LNP023 はプラセボに対して，Day 180 の血漿中 sC5b-9 濃度を 66.3%低下させた（B12301 試験-M12-Table 14.2-7.1a，2.7.3-Figure 3-15）。Day 180 における日本人の血漿中 sC5b-9 濃度は，ベースラインと比べて，LNP023 群（n = 2）で 20%及び 80%の低下が認められ，プラセボ群（n = 2）では 10%及び 30%の上昇が認められた（J-SCE Appendix 1-M12-Listing 3.3-1.3aj）。

B12301 試験・試験終了時において，ベースラインに対する比の幾何平均値は，LNP023 群では Day 180 に認められた低下が Day 360 まで持続した。プラセボ-LNP023 群では，Day 180 に LNP023 の投与開始後に低下が認められた（2.7.3-Figure 3-15）。日本人においても 12 ヵ月のデータから同様の結果が認められた（J-SCE Appendix 1-M12-Listing 3.3-1.3aj）。

X2202 試験において（コホート A 16 名，コホート B 10 名），コホート A では血漿中 sC5b-9 濃度は 10 mg から 200 mg b.i.d.で用量依存的に低下した。この低下は Day 7 から Day 84 まで持続した。コホート B ではベースラインの平均値は 318.6 ng/mL で基準範囲であり，Day 84 は 132.1 ng/mL であった（X2202 試験-Table 14.2-11.1，2.7.3-3.2.5.5 項）。

B12001B 試験において（コホート A 16 名，コホート B 10 名），両コホートで，投与期間を通じて血漿中 sC5b-9 濃度の低下は持続した。Day 354 の血漿中 sC5b-9 濃度は，コホート A で 75%，コホート B で 35%，それぞれベースラインと比べて低下した（B12001B 試-IA 4-Table 14.2-11.4）。

以上の結果から，日本人及び外国人 C3 腎症患者において，LNP023 200 mg b.i.d.投与により血漿中 sC5b-9 濃度が低下することが示された。この低下は，ベースライン時の sC5b-9 濃度が高値の C3 腎症患者で明確に認められた。

3.2.4 血清中 C3 濃度

B12301 試験・二重盲検投与期において（LNP023 群 38 名，プラセボ群 36 名），LNP023 投与によりベースラインからの血清中 C3 濃度の上昇が認められ，LNP023 はプラセボに対して，Day 180 の血清中 C3 濃度を 185.2%上昇させた（B12301 試験-M12-Table 14.2-7.1，2.7.3-Figure 3-13）。Day 180 における日本人の血清中 C3 濃度は，ベースラインと比べて，LNP023 群（n = 2）で 100 及び 230%の上昇，プラセボ群（n = 1）では 30%の上昇が認められた。また，プラセボ群の 1 名ですべての時点で定量下限未満であった（J-SCE Appendix 1-M12-Listing 3.3-1.3aj）。

B12301 試験・試験終了時において，ベースラインに対する比の幾何平均値は，LNP023 群では Day 180 に認められた改善が Day 360 まで持続した。プラセボ-LNP023 群では，Day 180 に LNP023 の投与開始後に改善が認められた（2.7.3-Figure 3-13）。日本人においても 12 ヵ月のデータから同様の結果が認められた（J-SCE Appendix 1-M12-Listing 3.3-1.3aj）。

X2202 試験において（コホート A 16 名，コホート B 10 名），両コホートで，LNP023 投与により血清中 C3 濃度が上昇した（X2202 試験-Figure 14.2-11.3）。

B12001B 試験において（コホート A 16 名，コホート B 10 名），コホート A では Day 354 にベースラインからの 255%の血清中 C3 濃度上昇が認められ，Day 984 には 275%の上昇が認められた。コホート B では Day 354 にベースラインからの 100%の血清中 C3 濃度上昇が認められ，Day 984 には 102%の上昇が認められた（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-11.2）。申請後に得られた最新のデータでも，改善が長期にわたり維持された（B12001B 試験-IA 5-11.2.3 項）。

以上の結果から，日本人及び外国人 C3 腎症患者において，LNP023 200 mg b.i.d.投与により血清中 C3 濃度が上昇することが示された。

3.2.5 尿中 sC5b-9 濃度

B12301 試験・二重盲検投与期において（LNP023 群 31 名，プラセボ群 32 名），ベースライン時のクレアチニン値で標準化した尿中 sC5b-9（尿中 sC5b-9/クレアチン）濃度は，LNP023 投与により低下が認められ，試験期間を通して持続した。LNP023 はプラセボに対して，Day 180 の尿中 sC5b-9/クレアチニン濃度を 81.6%低下させた（B12301 試験-M12-Table 14.2-7.1a，2.7.3-Figure 3-16）。

B12301 試験・試験終了時において，ベースラインに対する比の幾何平均値は，LNP023 群では Day 180 に認められた改善が Day 360 まで持続した。プラセボ-LNP023 群では，Day 180 に LNP023 の投与開始後に改善が認められた（2.7.3-Figure 3-16）。

X2202 試験において（コホート A 16 名，コホート B 10 名），コホート A では Day 84 まで持続的な低下が認められた。コホート B では，投与期間を通じて低値であった（X2202 試験-Figure 14.2-11.7）。

以上の結果から，C3 腎症患者において，LNP023 200 mg b.i.d.投与により尿中 sC5b-9/クレアチニン濃度が低下することが示された。

3.3 母集団解析

3.3.1 母集団薬物動態解析

PNH 患者の申請時に構築した母集団薬物動態薬力学モデル（C3 腎症患者として X2202 試験を含む）から，日本人患者の曝露量は中国人，他のアジア人，及びアジア人以外の患者の曝露量と同程度であった。また，共変量として検討した，疾患／適応症（PNH 患者，C3 腎症患者，及び IgA 腎症患者）は LNP023 の PK パラメータに対して臨床的に意味のある影響を示さなかった（1.13.1-1-2.7.2-3.1.7）。

B12301 試験では，例数は少ないものの日本人患者の Ctrough は全体集団の濃度範囲に概ね含まれていたことから，C3 腎症患者においても，民族的要因による用量調整は不要であると考えられる。

3.3.2 曝露量-反応関係

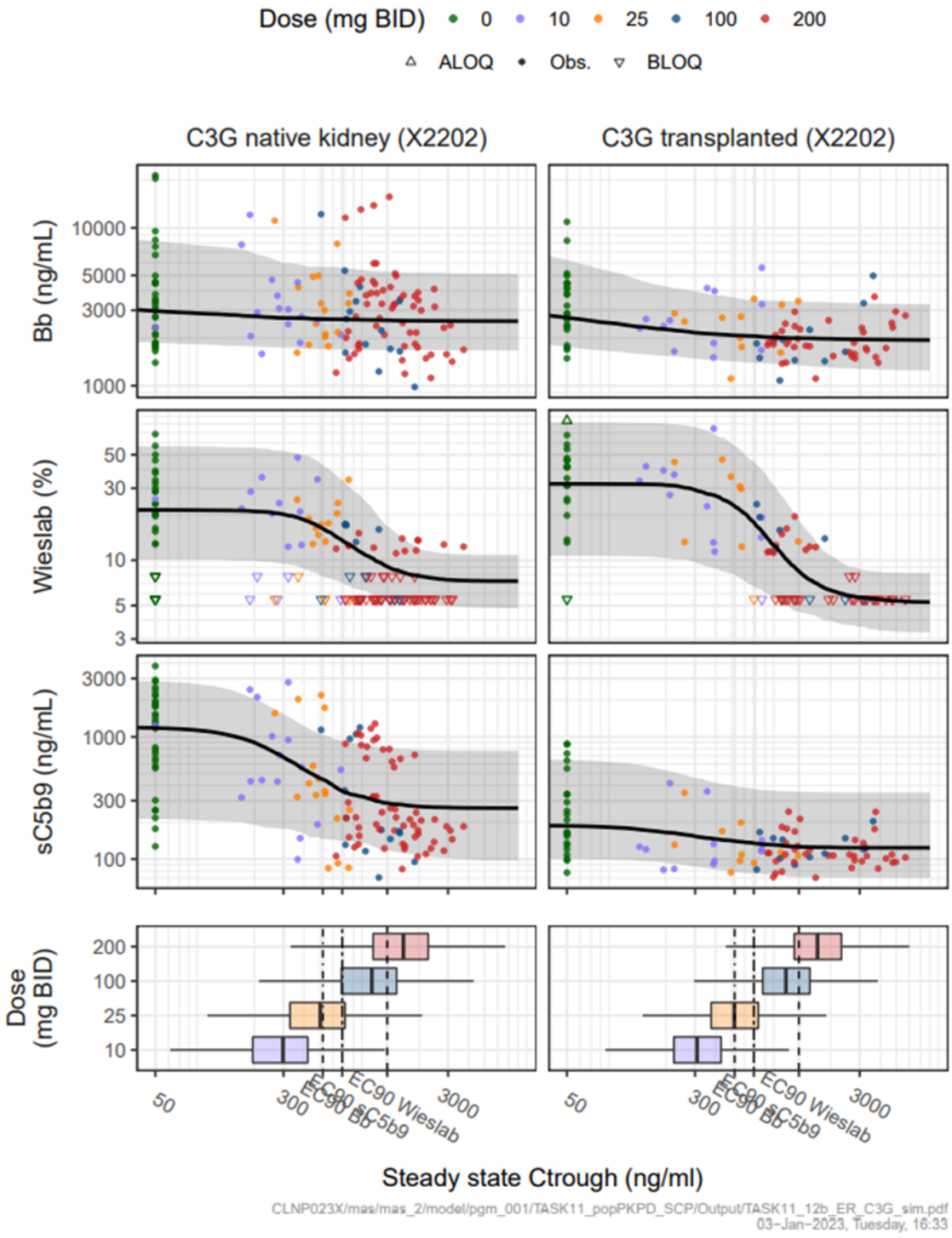
PNH 患者の申請時に構築した母集団薬物動態薬力学モデル（1.13.1-1-2.7.2-3.2.2）から，C3 腎症患者（X2202 試験）における薬力学的バイオマーカー（血漿中 Bb 濃度，血清中 AP 活性，及び血漿中 sC5b-9 濃度）の曝露量-反応関係の解析結果を Figure 3-1 に示した。

いずれの薬力学的バイオマーカーも LNP023 投与後にベースラインからの低下が認められ，血清中 AP 活性で最も明確な LNP023 の曝露量-反応関係が認められた。

C3 腎症の両集団（腎移植を受けたことがない C3 腎症患者及び腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者）のいずれにおいても，ベースラインの血清中 AP 活性は比較的低く，LNP023 投与によりさらに低下した。ベースラインの血漿中 Bb 濃度は C3 腎症患者の両集団で同程度であった。ベースラインの血漿中 sC5b-9 濃度は腎移植を受けたことがない C3 腎症患者で高かった。ベースラインの血漿中 sC5b-9 濃度が高い C3 腎症患者では，より明確な曝露量-反応関係が認められた。

この母集団薬物動態薬力学モデルから，血清中 AP 活性，血漿中 Bb 濃度，及び血漿中 sC5b-9 濃度の曝露反応関係に対して民族の影響は認められなかった（1.13.1-1-2.7.2-3.3.4）。B12301 試験では，例数は少なく，ばらつきは大きいものの，LNP023 を投与したときの日本人患者の薬力学的バイオマーカーへの影響は全体集団と同程度であり，C3 腎症患者においても，薬力学的バイオマーカーに民族的要因による差はないと考えられる。

Figure 3-1　C3 腎症患者における薬力学的バイオマーカーの曝露量-反応関係



Source：1.13.1-1-PopPKPD Report-Figure 11-34

左：腎移植を受けたことがない C3 腎症患者，右：腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者

実線：曝露量-反応曲線

灰色領域：集団の 90%の個体間変動

垂直線：血漿中 Bb 濃度，血漿中 sC5b-9 濃度，及び血清中 AP 活性の EC90
箱ひげ図：母集団薬物動態モデルからシミュレートした Ctrough
Log スケールのため，投与前の LNP023 濃度は x = 50 として示した。
上向き三角形は定量上限（ALOQ）を超えるデータ及び下向きの三角形は定量下限未満（BLOQ）のデータを示している。BLOQ データは y = LOQ/2 として表示した。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

成人 C3 腎症患者に対する LNP023 の有効性は，日本参加の国際共同第 III 相試験（B12301 試験），外国第 II 相試験（X2202 試験），及び両試験の投与期を完了した被験者が移行できる継続試験（B12001B 試験）の結果に基づき評価した。B12301 試験は腎移植を受けたことがない C3 腎症患者を，X2202 試験は腎移植を受けたことがない C3 腎症患者に加えて，腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者も対象とした。

なお，B12301 試験及び B12001B 試験は本承認申請時点で進行中である。B12301 試験は主要評価時点である Month 6 までのデータ（二重盲検投与期解析のデータ）を主に提示した。また，申請後に得られた最新のデータとして，成人被験者の試験終了時点である Month 12 までのデータを併記した。B12001B 試験は，X2202 試験から移行した全被験者が LNP023 投与開始後 33 ヵ月の来院（以下，Month 33。B12001B 試験の Month 30 に相当）を終了した時点で，X2202 試験から移行した被験者を対象に実施した中間解析（IA 4）のデータを提示した。また，申請後に，同被験者が LNP023 投与開始後 39 ヵ月の来院（以下，Month 39。B12001B 試験の Month 36 に相当）を終了した時点で実施した中間解析（IA 5）のデータが得られ，結果の概要を 4.5 項に提示し，詳細は 2.7.3-3.2 項に提示した。

4.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略

有効性の評価資料とした 3 試験（B12301 試験，X2202 試験，及び B12001B 試験）の概略を以下に，その詳細を「2.7.3 臨床的有効性」に示す。検証試験である B12301 試験の試験デザインの妥当性を 1.2.2 項に示す。

4.1.1.1 国際共同第 III 相試験（B12301 試験）

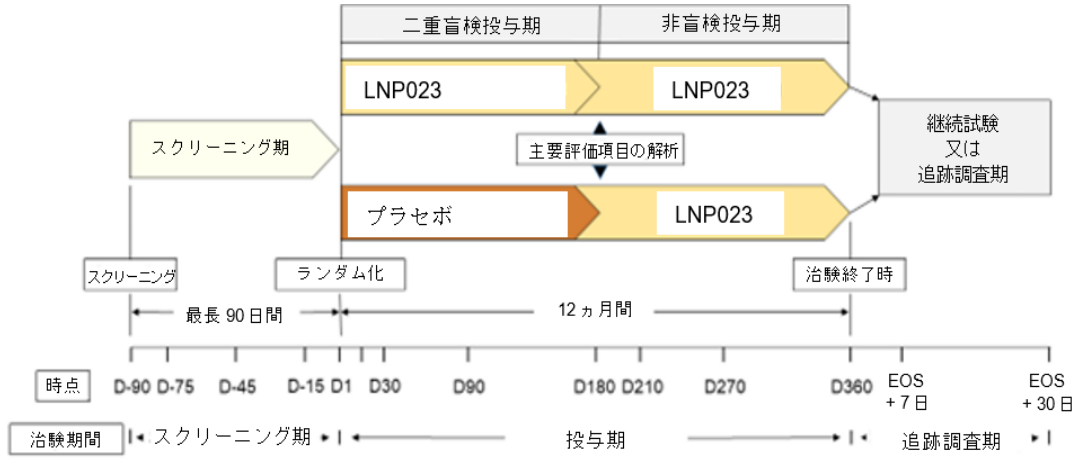
B12301 試験は，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者を対象に，Month 6 の尿蛋白の減少を指標として，LNP023 のプラセボに対する優越性を検証することを主要目的とした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。本試験はスクリーニング期，二重盲検投与期及び非盲検投与期（各 6 ヵ月間），並びに追跡調査期の 4 期で構成された（Figure 4-1）。なお，本試験では，試験開始後に治験実施計画書を改訂して青少年も登録可能とした。本書には，本承認申請の対象である成人のデータを提示する。

スクリーニング期に，被験者は選択基準（2.7.3-Table 3-1）に従いワクチン接種を完了することとした。被験者は KDIGO ガイドライン（KDIGO 2012）に従い，最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB を 90 日以上一定用量で使用した。MPA，ステロイド等の尿蛋白抑制作用のある他の薬剤を使用する場合も 90 日以上一定用量で使用した。目標被験者数は 68 名（LNP023 群 34 名，プラセボ群 34 名）とし，すべての適格性が確認された被験者を Day 1 に LNP023 群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダム化した。ランダム化では MPA 又はステロイドの使用の有無を層別因子とした。

二重盲検投与期に，LNP023 群の被験者は LNP023 200 mg 1 日 2 回（b.i.d.）を，プラセボ群の被験者はプラセボを，Day 1 から 6 ヵ月間経口投与した。非盲検投与期には，すべての被験者に LNP023 200 mg b.i.d.を経口投与した。非盲検投与期の完了後，継続試験（B12001B 試験）への移行を可とした。継続試験に移行しない被験者は追跡調査期へ移行し，LNP023 の最終投与から 30 日後まで安全性を評価した。

すべての成人被験者が二重盲検投与期（Month 6）を終了した時点で，二重盲検投与期解析を実施する計画とした。また，すべての成人被験者が非盲検投与期（Month 12）を終了した時点で，成人の試験終了時解析を実施する計画とした。

Figure 4-1　　試験デザイン（B12301 試験）



Source：B12301 試験-16.1.1 項-Figure 3-1 を改変

4.1.1.2 外国第 II 相試験（X2202 試験）

X2202 試験は，C3 腎症患者を対象に，LNP023 の有効性及び安全性を評価する，多施設共同，非盲検，単群試験である。腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（コホート A）では Month 3（Week 12）の尿蛋白の減少を，腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（コホート B）では Week 12 の腎生検での病理組織学的変化を評価することを主要目的とした。

両コホートとも，スクリーニング期（導入期及びベースライン期），投与期 1 及び任意の投与期 2（各 12 週間），漸減期，及び追跡調査期の 5 期で構成された（Figure 4-2）。コホート A では評価項目としての腎生検を任意としたほかは，両コホートの試験デザインは同一であった。

スクリーニング期に，被験者は選択基準（2.7.3-Table 3-1）に従いワクチン接種を完了することとした。被験者は KDIGO ガイドライン（KDIGO 2012）に従い，以下の支持療法を一定用量で受けることとした。

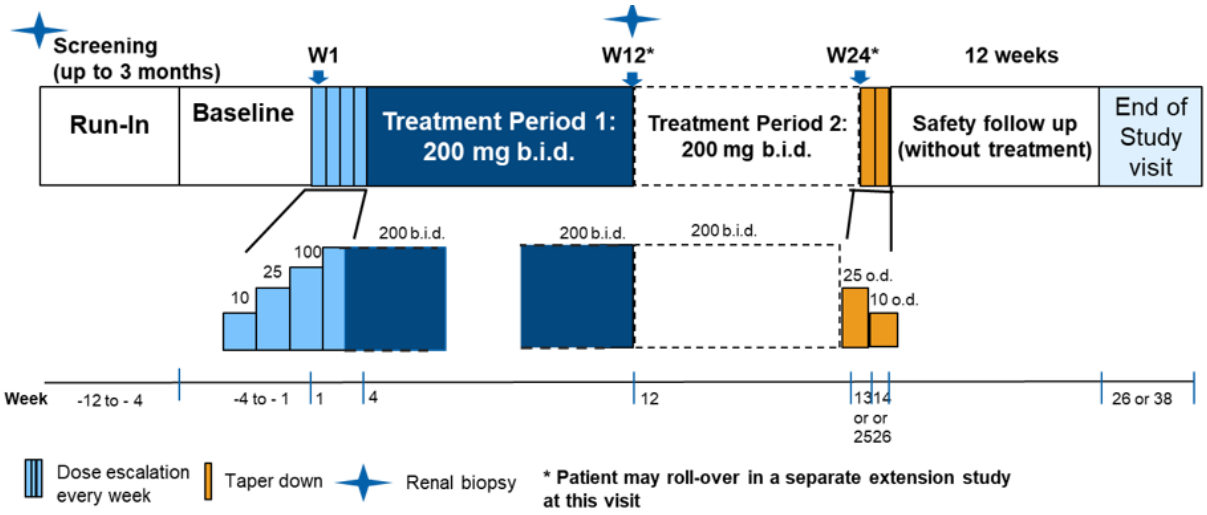
- 最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB を 30 日以上使用。ただし，コホート B では使用の要否を，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）が判断した。
- MPA を使用する場合は 30 日以上使用。
- ステロイド（コホート A ではプレドニゾロン 7.5 mg/日又はその等価量以下）を使用する場合は 90 日以上使用。

目標被験者数は 27 名（コホート A：15 名，コホート B：12 名）とした。すべての適格性が確認された被験者は，投与期 1 に LNP023 の経口投与を開始（Day 1）した。LNP023 10 mg b.i.d.で開始後，25，100，200 mg b.i.d.と 7 日間ごとに漸増し，200 mg b.i.d.で計 9 週間投与した。投与期 1 の終了後，任意の投与期 2 へ移行した被験者には，LNP023 200 mg b.i.d.投与を継続した。投与期 1 又は 2 の完了後，継続試験（B12001B 試験）への移行を可とした。

継続試験へ移行せず，本試験で LNP023 の投与を終了する被験者は漸減期へ移行し，LNP023 25 mg を 1 日 1 回（q.d.）7 日間投与した後，10 mg q.d.で 7 日間投与することとした。

追跡調査期には，LNP023 の最終投与から 12 週間後まで安全性及び有効性を評価した。

Figure 4-2　　試験デザイン（X2202 試験）



Source：X2202 試験-Figure 9-1 及び Figure 9-2 を改変
コホート A では評価項目としての腎生検は任意

4.1.1.3　国際共同継続試験（B12001B 試験）

B12001B 試験は，X2202 試験又は B12301 試験（以降，親試験）の投与期を完了した C3 腎症患者を対象に，LNP023 の長期有効性及び安全性を評価する，多施設共同，非盲検，単群，継続試験である。本試験はスクリーニング期及び投与期で構成された。親試験の治験薬投与最終日と同日又はそれ以降にスクリーニングを実施し，投与期に LNP023 を 200 mg b.i.d.で経口投与した。

X2202 試験から移行した全被験者が Month 33（X2202 試験での LNP023 投与開始日を起点。B12001B 試験の Month 30 に相当）を終了した時点で，X2202 試験から移行した被験者を対象に中間解析（IA 4）を実施した。なお，有効性解析には Month 33 までのデータを，安全性解析にはデータカットオフ日（2.7.3-Table 1-1）までに得られたすべてのデータを使用した。また，同被験者が Month 39（B12001B 試験の Month 36 に相当）を終了した時点で中間解析（IA 5）を実施した。

4.1.2　有効性の評価方法

4.1.2.1　評価項目

本書に示す有効性評価項目を Table 4-1 に，検証試験の B12301 試験の主要評価項目である尿蛋白の設定根拠を以下に，その他の評価項目の設定根拠を 2.7.3-1.2.1 項に示す。

Table 4-1　本書に示す有効性評価項目

	腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（自己腎）			腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（移植後再発）	
	B12301 試験 二重盲検投与期	X2202 試験 コホート A	B12001B 試験 X2202 試験・コホート A の移行例（自己腎コホート）	X2202 試験 コホート B	B12001B 試験 X2202 試験・コホート B の移行例（移植後再発コホート）
尿蛋白					
UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインからの変化	◎	◎	○	○	○
eGFR					
eGFR のベースラインからの変化	○	○	○	○	○
eGFR slope の変化 [a]	●	—	○	—	○
複合腎エンドポイントを達成した被験者の割合					
2 要素 [b]：ベースラインからの①eGFR の低下幅が 15%以下，かつ②UPCR の 50%以上減少。	○	—	—	—	—
3 要素 [c]：X2202 試験ベースラインからの①eGFR の低下幅が 10%以下，かつ②UPCR の 50%以上減少又は 300 mg/g 未満に減少，かつ③C3 値が 50%以上増加又は 90 mg/dL 以上に増加。	—	—	◎	—	—
B12001B 試験の 2 要素：上述の 3 要素のうち，③を除く	—	—	○	—	—
腎生検での病理組織学的変化 [d]					
疾患活動性スコア	○	—	—	—	—
C3 沈着スコア	●	—	—	◎	◎

◎：主要評価項目，○：副次評価項目，●：探索的評価項目，—：提示なし又は該当試験での主要，副次，又は探索的評価項目としての設定なし。

B12301 試験では，試験終了時のデータも併記した。

バイオマーカーの検討結果は 3.2 項に示す。

a) 腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（B12301 試験，X2202 試験のコホート A，及び B12001B 試験の自己腎コホート）の併合解析の結果も提示。

b) 抗蛋白尿療法（補体経路修飾薬，腎臓関連の適応でのステロイド又は免疫抑制薬）又は腎代替療法（RRT。血液透析，移植）の開始又は増量はエンドポイント不達成と判定。

c) エクリズマブ又は補体経路修飾薬の開始はエンドポイント不達成と判定

d) X2202 試験のコホート A 及び B12001B 試験の自己腎コホートでは，評価項目としての腎生検は任意

4.1.2.1.1 尿蛋白

24 時間蓄尿又は早朝第一尿（FMV）での UPCR や尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）で評価される尿蛋白の減少は，複数の慢性腎臓病（糖尿病性腎症，IgA 腎症等）の進行及び腎臓の予後に対する代替エンドポイントとして確立している（Thompson et al. 2020）。

尿蛋白を伴う慢性糸球体疾患では，UPCR 高値が腎臓の予後不良と関連している（Reich et al. 2007，Hemmelgarn et al. 2010）。C3 腎症は極めてまれな疾患のため，UPCR の変化と eGFR 及び腎臓の予後とを関連付けるデータは限定的であるが，欧米で実施された 3 つのコホート研究で，C3 腎症患者の尿蛋白の減少は eGFR の安定化又は改善や腎不全のリスク低下と関連していることが報告されている（Nester et al. 2021，Caravaca-Fontán et al. 2022，Masoud et al. 2024）。

主要評価項目の設定根拠

B12301 試験及び X2202 試験のコホート A では，24 時間蓄尿による UPCR を主要評価指標とした。UPCR は，尿蛋白総排泄量と比べて採取時のばらつきが小さくなるため，尿蛋白の測定のゴールドスタンダードである（Price et al. 2005）。検証試験の B12301 試験では，24 時間蓄尿をベースライン，Day 90，Day 180，Day 360 に行った。主要評価項目の評価時（ベースライン，Day 180）には，24 時間蓄尿を来院前日の朝から来院当日の朝に加えて，来院前 10 日以内にも行い，得られた 2 値の UPCR の幾何平均値を，その来院時の UPCR として解析に用いることで，ばらつきを小さくした。なお，その他の UPCR の評価には，被験者の利便性を考慮し，多くの腎臓専門医療機関の日常診療で多用されている FMV に基づく UPCR を用いた。

4.1.2.2 解析対象集団

検証試験である B12301 試験の有効性の解析対象集団の定義を Table 4-2 に示す。

Table 4-2 有効性の解析対象集団の定義

解析対象集団	試験	定義
最大の解析対象集団（FAS）	B12301	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。

Source：2.7.3-Table 1-3

4.1.2.3 解析方法

本項では，検証試験である B12301 試験の主要評価項目の解析方法の概要を示す。B12301 試験のその他の評価項目及び試験終了時の解析方法，X2202 試験，B12001B 試験，及び併合解析の解析方法は 2.7.3-1.2.3 項に示す。

4.1.2.3.1 国際共同第 III 相試験（B12301 試験）

特記しない限り，ベースラインは Day 1 の治験薬投与開始前の最終測定値とした。

主要評価項目

Month 6 の UPCR の減少について，LNP023 群のプラセボ群に対する優越性を検証した。主要 estimand の構成要素を以下に示す。

- 対象集団：腎生検で C3 腎症と確定診断され，腎移植を受けたことがない成人の C3 腎症患者
- 主要変数：Month 6 の UPCR（24 時間蓄尿）のベースライン（Day 1）に対する比の対数変換値
- 関心のある治療：割り付けられた治療（LNP023 200 mg b.i.d.又はプラセボ）。抗蛋白尿療法（補体経路修飾薬，腎臓関連の適応でのステロイド又は免疫抑制薬）又は RRT（血液透析，移植）の開始又は増量以外の理由での治験薬の投与中止の有無は問わない。

- 中間事象の取扱い：
  - 抗蛋白尿療法の開始又は増量：これらの治療は利用できないとする仮想ストラテジーで対応した。これらの治療後のデータは欠測とみなし，病態の悪化が示唆されることを考慮したモデリングアプローチにより補完した［LNP023 群：jump to reference（J2R）法を用いて，試験を継続しているプラセボ群の平均プロファイルに従うと仮定。プラセボ群：missing at random（MAR）と仮定］。なお，腎臓以外の適応でのステロイド（7 日間以内）の開始又は増量は許容し，中間事象としなかった。
  - RRT の開始：RRT を開始せずに疾患の進行が継続したとする仮想ストラテジーで対応した。上述の「抗蛋白尿療法の開始又は増量」と同様の方法で，欠測値を補完した。
  - 治験薬の投与中止（抗蛋白尿療法又は RRT の開始又は増量以外の理由）：治療方針ストラテジーで対応し，すべての実測値を利用した。
- 要約指標：群間の幾何平均値の比。治療効果の要約指標もパーセンテージスケールで示した。

LNP023 とプラセボの主要な比較は以下の片側仮説とし，有意水準は片側 0.025 とした。

H_0：$\mu_{LNP023} - \mu_{Placebo} \geq 0$

versus

H_A：$\mu_{LNP023} - \mu_{Placebo} < 0$

（μLNP023：LNP023 群の Month 6 の UPCR のベースラインに対する比の対数変換値の平均値，μPlacebo：プラセボ群の対応する平均値）

主要解析には，ベースラインから Month 6 の来院まで，抗蛋白尿療法又は RRT の開始又は増量のいずれか早い時点までに収集したすべての UPCR（中央検査機関のデータ）を含めた。なお，ベースライン及び Month 6 に，2 回の 24 時間蓄尿（来院前日の朝から来院当日の朝に加えて，来院前 10 日以内にも採取）から得られた 2 値の幾何平均値を，その来院時の UPCR として解析に使用した。データが 1 つしか得られない場合は，その値を解析に使用した。

UPCR のベースラインに対する比の対数変換値を，反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。モデルには，治療，時点，ランダム化時のステロイド又は MPA の使用有無を固定効果とし，治療と時点の交互作用，ベースライン UPCR の対数変換値を共変量として含めた。被験者内の時点間の相関は，無構造の共分散行列を用いてモデル化した。

Month 6 の LNP023 群とプラセボ群の平均値の差及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。これを逆対数変換し，Month 6 の幾何平均の比（LNP023 vs プラセボ）及びその 95% CI を仮説検定の片側 p 値とともに示した。また，LNP023 群のプラセボ群に対する UPCR の減少率（%）も提示した。

中間事象に関連しない欠測値の取扱い

主要解析に用いた MMRM モデルは，MAR の仮定下で欠測値を暗黙的に補完した。管理上の理由（例：ロックダウンの影響で来院できず）による 24 時間尿検体の入手不可に関連する欠測値は，主要解析モデルで暗黙的に処理した。

治験薬の投与中止後に，データ収集を継続できなくなり，追跡調査の中止に至った場合，被験者のこれまでの測定歴，重要なベースライン共変量，投与中止時点での被験者の状態，及び投与中止の理由を考慮したモデルに基づいて欠測値を補完することとした。

4.2 主要試験の用法・用量設定の根拠

検証試験である B12301 試験の LNP023 の用法・用量は，PNH での国内外の承認用法・用量と同一である。B12301 試験の LNP023 の用法・用量は，外国第 I 相試験（X2101 試験），外国第 II 相試験（C3 腎症患者対象の X2202 試験に加えて，PNH 患者対象の X2201 試験及び X2204 試験，IgA 腎症患者対象の X2203 試験），及び継続試験（C3 腎症患者対象の B12001B 試験）で B12301 試験計画の立案時に利用可能であった PK，PD，有効性，及び安全性の結果に基づき，200 mg b.i.d.と設定した（2.7.3-4.1 項）。以下にこれらの結果を要約する。

- LNP023 の血漿中濃度は 200 mg b.i.d.が投与された C3 腎症，IgA 腎症，及び PNH 患者間で同程度であった。LNP023 投与後の補体系バイオマーカーの変化は，C3 腎症，IgA 腎症，及び PNH 患者間で同様であった。
- X2202 試験では，LNP023 10 mg b.i.d.で開始後，25，100，200 mg b.i.d.と 7 日ごとに漸増投与した。X2202 試験の中間解析結果では，LNP023 の用量増加に伴い血清 C3 濃度が増加し，Wieslab アッセイによる AP 活性，sC5b-9，Bb，及び尿中 sC5b-9 の低下が認められた。血漿中 sC5b-9 は LNP023 100 mg b.i.d.で最大抑制がみられたものの，AP 活性，Bb，及び尿中 sC5b-9 は LNP023 200 mg b.i.d.で最大抑制がみられた。したがって，C3 腎症患者において，LNP023 200 mg b.i.d.が C3 腎症に関連する補体系バイオマーカーに対して最大の効果を示す用量と考えられた。
- X2202 試験及び B12001B 試験の利用可能であったデータから，LNP023 200 mg b.i.d.投与の忍容性は良好で安全性に大きな問題はみられなかった。このことは，PNH 患者及び IgA 腎症患者を対象とした進行中の臨床試験からも裏付けられた。

さらに，日本人健康成人を対象とした第 I 相の X1102 試験で，LNP023（25 mg，100 mg，400 mg）を単回投与したときの安全性は良好であり，また，日本人と外国人（X2101 試験）の間で安全性，PK，及び PD に大きな違いはみられなかった。このことから，B12301 試験で日本人でも外国人と同一の用法・用量を検討することとした。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 被験者の内訳

4.3.1.1 B12301 試験

74名（LNP023群38名，プラセボ群36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2名がそれぞれ同意撤回及び技術的な問題（意図しない盲検解除）により，二重盲検投与期の治験薬投与を中止したが，74名全員が二重盲検投与期の評価を完了した。二重盲検投与期の評価を完了した74名全員が非盲検投与期に移行した。非盲検投与期にプラセボ-LNP023群の1名が同意撤回により治験薬の投与を中止し，その後，追跡不能により本試験を中止したが，本被験者以外の73名は本試験を完了した。治験薬を投与された74名全員がFASに含まれた（2.7.3-3.1.2.1項）。

4.3.1.2 X2202 試験

コホートA（腎移植を受けたことがないC3腎症患者）には16名が組み入れられ，全員に治験薬が投与された。16名全員が治験薬の投与を中止することなく投与期1を完了し，本試験を完了した。任意の投与期2に移行した被験者はいなかった。組み入れられた16名全員がPD解析対象集団1に含まれた。

コホートB（腎移植後にC3腎症の再発を認めた患者）には11名が組み入れられ，全員に治験薬が投与された。11名全員が治験薬の投与を中止することなく投与期1を完了した。任意の投与期2には，1名のみが移行した。組み入れられた11名全員が本試験を完了した。組み入れられた11名のうち，PD解析対象集団1には9名が含まれた。過量投与（コカイン）が報告された1名，併用禁止薬（シクロホスファミド及びエクリズマブ）を使用した1名の計2名はPD解析対象集団1から除外された（2.7.3-3.1.2.2項）。

4.3.1.3 B12001B 試験

B12001B試験に組み入れられた被験者は，B12301試験から移行した35名，X2202試験から移行した26名，計61名であった。

X2202試験のコホートAに組み入れられた16名全員がB12001B試験の自己腎コホートに組み入れられ，全員にB12001B試験の治験薬が投与された。Month 9（X2202試験から移行した全被験者がLNP023投与開始後12ヵ月となる時点）を完了した被験者は16名，Month 30を完了した被験者は14名であった。データカットオフ時点までに治験薬の投与を中止した被験者は4名で，主な中止理由は同意撤回（2名），死亡，疾患進行（各1名）であった。本試験を中止した被験者は4名であった。本試験に組み入れられた16名全員がSAFに含まれた。

X2202試験のコホートBに組み入れられた11名のうち，B12001B試験の移植後再発コホートには10名が組み入れられ，10名全員にB12001B試験の治験薬が投与された。Month 9を完了した被験者は9名，Month 30を完了した被験者は8名であった。データカットオフ時点までに治験薬の

投与を中止した被験者は 3 名で，主な中止理由は有害事象（2 名），医師の判断（1 名）であった。本試験を中止した被験者は 2 名で，主な中止理由は有害事象（2 名）であった。本試験に組み入れられた 10 名全員が SAF に含まれた（2.7.3-3.1.2.3 項）。

4.3.1.4 併合データ

併合対象とした試験に組み入れられ，LNP023 を投与された被験者は 101 名であった。101 名の内訳は B12301 試験の 74 名，X2202 試験・コホート A の 16 名，X2202 試験・コホート B の 11 名であった。データカットオフ時点で 8 割を超える被験者が両試験の継続試験である B12001B 試験又は B12301 試験を継続中であった。申請後に得られた最新のデータでも，101 名のうち 8 割を超える被験者が B12001B 試験を継続中であった（2.7.3-3.1.2.4 項）。

4.3.2 人口統計学的特性及び疾患特性

4.3.2.1 B12301 試験

人口統計学的特性及び疾患特性は，UPCR，eGFR，診断時の年齢，疾患サブタイプに群間の不均衡が認められ，LNP023 群では重症度の高い疾患表現型の被験者が多く，疾患進行のリスクが高いと考えられた。その他の特性は群間で概ね均衡していた。

平均年齢は LNP023 群で 26.1 歳，プラセボ群で 29.8 歳と，LNP023 群で若かった。全体で，男性が約 6 割，人種は白人が 68.9%を占め，アジア人の割合は 24.3%であった。

ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の幾何平均値は LNP023 群で 3.33 g/g，プラセボ群で 2.58 g/g と LNP023 群で高く，ネフローゼ域（UPCR が 3 g/g 以上）の被験者の割合は LNP023 群で 55.3%，プラセボ群で 30.6%と，LNP023 群で高かった。被験者の大部分はベースラインの eGFR が比較的良好に維持されていた。ベースラインの eGFR の平均値は LNP023 群で 89.3 mL/min/1.73m^2，プラセボ群で 99.2 mL/min/1.73m^2 で，プラセボ群と比べて LNP023 群で約 10 mL/min/1.73m^{2}低かった。また，C3 腎症の診断時に 18 歳未満であった被験者は LNP023 群で 15 名，プラセボ群で 6 名であった。疾患サブタイプは全体の約 8 割が C3GN で，DDD は LNP023 群（9 名）でプラセボ群（1 名）よりも多く，平均年齢が LNP023 群で若いことと一致していた（Table 4-3，2.7.3-3.1.3.1 項）。

Table 4-3 人口統計学的特性及び疾患特性（B12301 試験，FAS）

特性 カテゴリー／統計量	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	プラセボ N = 36 n (%)	全体 N = 74 n (%)
年齢（歳）			
平均値（SD）	26.1 (10.39)	29.8 (10.79)	27.9 (10.68)
C3 腎症の診断時の年齢 – n (%)			
< 18 歳	15 (39.5)	6 (16.7)	21 (28.4)
≥ 18 歳	23 (60.5)	30 (83.3)	53 (71.6)

特性 カテゴリー／統計量	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	プラセボ N = 36 n (%)	全体 N = 74 n (%)
性別 -n (%)			
男性	27 (71.1)	20 (55.6)	47 (63.5)
女性	11 (28.9)	16 (44.4)	27 (36.5)
UPCR（24 時間蓄尿，ベースライン） (g/g)			
幾何平均値	3.33	2.58	2.94
95% CI	2.793, 3.968	2.178, 3.051	2.600, 3.323
UPCR（24 時間蓄尿，ベースライン）のカテゴリー – n (%)			
< 339 g/mol [3 g/g]	17 (44.7)	25 (69.4)	42 (56.8)
≥ 339 g/mol [3 g/g]	21 (55.3)	11 (30.6)	32 (43.2)
eGFR（ベースライン） (mL/min/1.73m^2)			
平均値（SD）	89.3 (35.20)	99.2 (26.88)	94.1 (31.61)
eGFR（ベースライン）のカテゴリー – n (%)			
< 60 mL/min/1.73m^2	10 (26.3)	4 (11.1)	14 (18.9)
≥ 60 mL/min/1.73m^2	28 (73.7)	32 (88.9)	60 (81.1)
< 90 mL/min/1.73m^2	19 (50.0)	12 (33.3)	31 (41.9)
≥ 90 mL/min/1.73m^2	19 (50.0)	24 (66.7)	43 (58.1)
副腎皮質ステロイド又は MPA による治療（ランダム化時）– n (%)			
あり	16 (42.1)	17 (47.2)	33 (44.6)
なし	22(57.9)	19 (52.8)	41 (55.4)
高血圧 – n (%)			
あり	23 (60.5)	18 (50.0)	41 (55.4)
なし	15 (39.5)	18 (50.0)	33 (44.6)
C3 腎症の診断時の年齢 – n (%)			
< 18 歳	15 (39.5)	6 (16.7)	21 (28.4)
≥ 18 歳	23 (60.5)	30 (83.3)	53 (71.6)
C3 腎症の診断からの期間– n (%)			
< 2 年	15 (39.5)	15 (41.7)	30 (40.5)
≥ 2 年	23 (60.5)	21 (58.3)	44 (59.5)
C3 腎症の診断時のサブタイプ– n (%)			
C3GN	26 (68.4)	32 (88.9)	58 (78.4)
DDD	9 (23.7)	1 (2.8)	10 (13.5)
C3GN 及び DDD	2 (5.3)	2 (5.6)	4 (5.4)
不明	1 (2.6)	1 (2.8)	2 (2.7)

Source：2.7.3-Table 3-4
UPCR（24 時間蓄尿，ベースライン）：ベースラインは，24 時間蓄尿を来院前日の朝から来院当日の朝に加えて，来院前 10 日以内にも行い，得られた 2 値の UPCR の幾何平均値。
尿中総蛋白（24 時間蓄尿，ベースライン）：上述の UPCR と同じ方法で，得られた 2 値の尿中総蛋白の幾何平均値。
eGFR（ベースライン）：Day −15 及び Day 1 に得られた 2 値の eGFR の算術平均値。
高血圧：CRF の「C3G Medical History」ページの「Hypertension at diagnosis」及び「Medical History」ページで報告された高血圧に基づく。
C3GN：C3 腎炎

DDD：dense deposit disease

4.3.2.2 X2202 試験

コホート A の SAF 16 名の年齢の中央値（範囲，以下同様）は 22.0（18～59）歳で，男性が 10 名と多く，人種はすべて白人であった。ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）は 391（199～1019） g/mol，eGFR は 65（28～134） mL/min/1.73m^2 であった。DDD は 2 名（12.5%）に，nephrotic proportion proteinuria（NPP，24 時間蓄尿の UPCR が ＞250 g/mol と定義）は 13 名（81.3%）に認められた。

コホート Bの SAF 11名の年齢の中央値（範囲，以下同様）は 31.0（18～70）歳で，男性が 8名と多く，人種は大部分が白人（9 名）であった。ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）は 24（9～445） g/mol，eGFR は 59（27～74） mL/min/1.73m^2 であった。DDD は 3 名（27.3%）に，NPP は 2 名（18.2%）に認められた（2.7.3-3.1.3.2 項）。

4.3.2.3 B12001B 試験（X2202 試験の移行例）

X2202 試験から移行した被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は 4.3.2.2 項と同様である。B12001B 試験で集計した結果は 2.7.3-3.1.3.3 項に示す。

4.3.3 尿蛋白

4.3.3.1 B12301 試験・二重盲検投与期（主要評価項目）

B12301 試験の主要評価項目である Month 6 の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の対数変換値について，LNP023 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（片側有意水準 0.025）。

Month 6（Day 180）の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の調整幾何平均値（95% CI）は，LNP023 群で 0.698（0.572，0.852），プラセボ群で 1.076（0.881，1.313）で，LNP023 群でプラセボ群と比べて 35.1%減少した（片側 p 値＝0.0014，MMRM）。LNP023 投与後の最初の UPCR（24時間蓄尿）測定時点である Month 3（Day 90）時点で 39.7%の減少が認められた（Table 4-4）。

Table 4-4 UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の対数変換による解析（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）

					LNP023 200 mg b.i.d. vs プラセボ		
時点	投与群	N	n	調整幾何平均値 (95% CI)	幾何平均比 (95% CI)	%減少 (95% CI)	片側 p 値
Day 90	LNP023 200 mg b.i.d.	38	36	0.601 (0.493, 0.731)	0.603 (0.454, 0.800)	39.7 (20.0, 54.6)	
	プラセボ	36	35	0.996 (0.816, 1.217)			
Day 180	LNP023 200 mg b.i.d.	38	36	0.698 (0.572, 0.852)	0.649 (0.489, 0.862)	35.1 (13.8, 51.1)	0.0014
	プラセボ	36	36	1.076 (0.881, 1.313)			

Source：2.7.3-Table 3-5

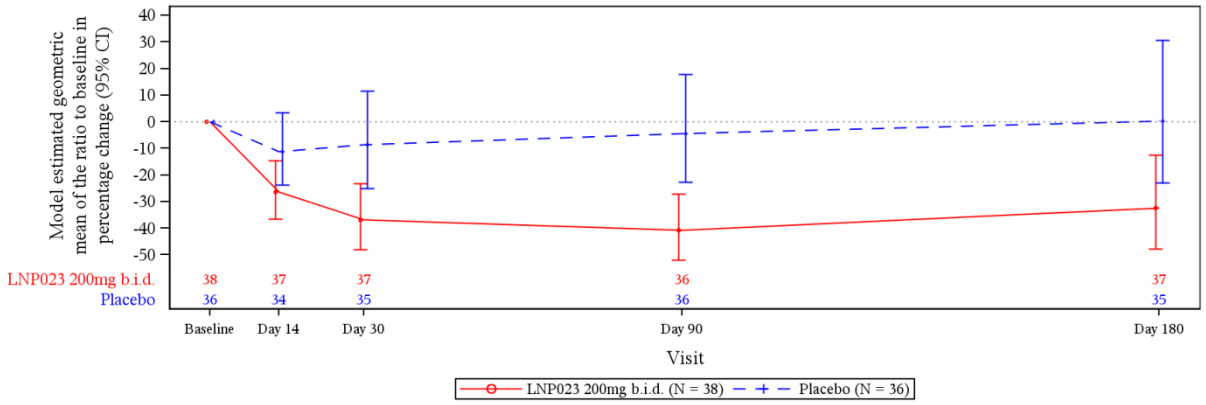
N = 解析に含めた被験者数（ベースライン又は共変量に欠測値がない被験者数）
n = 該当する来院時に欠測値がなく，中間事象の取扱い（4.1.2.3.1 項）に従ったデータ補完をしていない被験者数
抗蛋白尿療法又は RRT の開始又は増量後のデータは欠測とみなし，LNP023 群は J2R 法，プラセボ群は MAR と仮定し，欠測値を補完した（仮想ストラテジー）。
治療，時点，ランダム化時のステロイド又は MPA の使用有無を固定効果，治療と時点の交互作用，ベースライン UPCR の対数変換値を共変量とした MMRM を用いて解析した。
被験者内の時点間の相関は，無構造の共分散行列を用いてモデル化した。
対数変換には自然対数を用いた。結果は逆変換により幾何平均値として示した。

主要評価項目の感度分析・補助的解析

事前に計画した感度分析 2 つ及び補助的解析 3 つ（2.7.3-1.2.3.1.1 項）を実施した結果，いずれも主解析と一貫した結果が得られ，主要評価項目の主解析の結果の頑健性が確認された。

また，補助的解析である FMV に基づく UPCR の結果，LNP023 投与後の UPCR の減少は速やかで投与後最初の評価時点である Day 14 で既に認められ，Month 6 でもその減少が維持された（Figure 4-3，2.7.3-3.2.1.1 項）。

Figure 4-3　UPCR（FMV）のベースラインに対する比の幾何平均値（変化率換算値）の推移（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）



Source：2.7.3-Figure 3-2
N = 解析に含めた被験者数。エラーバーは 95% CI を示す。
治療，時点，ランダム化時のステロイド又は MPA の使用有無を固定効果，治療と時点の交互作用，ベースライン UPCR の対数変換値を共変量とした MMRM を用いて解析した。

事後解析として，ネフローゼ域の尿蛋白（24 時間蓄尿での UPCR が 3 g/g 以上）に該当した被験者の割合及び UPCR 1 g/g 未満を達成した被験者の割合を評価する補助的解析を実施した。

- ベースライン時の UPCR（24 時間蓄尿）の幾何平均値は LNP023 群でプラセボ群よりも 0.75 g/g 高く，ネフローゼ域の尿蛋白の被験者の割合は LNP023 群で高い不均衡（4.3.2.1 項）がみられたにもかかわらず，ネフローゼ域の尿蛋白が認められた被験者の割合は，LNP023 群ではベースラインの 55.3%から Month 6 に 31.6%と減少し，プラセボ群では 30.6%から Month 6 に 41.7%と増加した。ネフローゼ域の尿蛋白は，感染症，血栓症及び血栓塞栓症，並

びに脂質異常症等の合併症と関連し（難治性腎障害に関する調査研究班 2020），予後不良とも関連しているため（Ravindran et al. 2018，Lomax-Browne et al. 2022），LNP023 投与後のネフローゼ域の尿蛋白からの改善は，長期的かつ短期的な予後の両面で臨床的に意義がある。

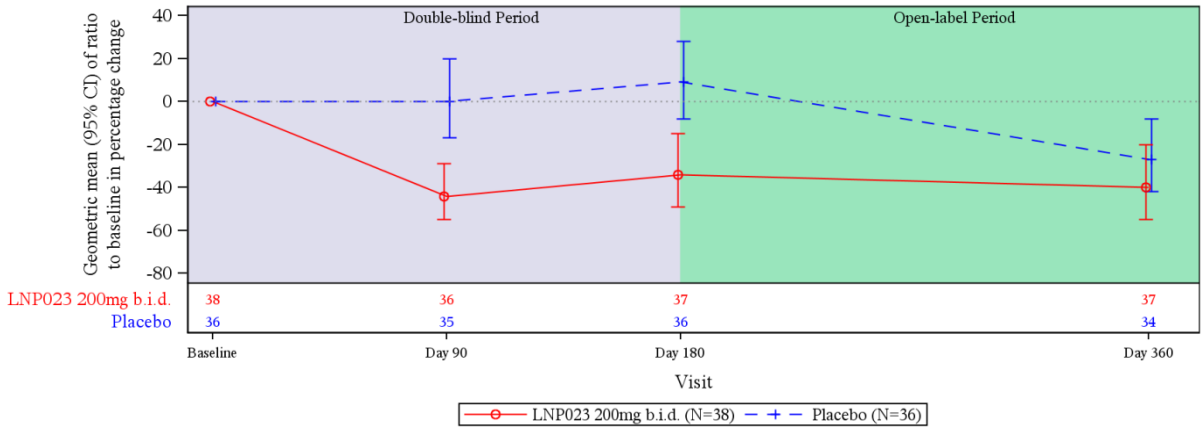
- Month 6 に UPCR 1 g/g 未満を達成した被験者の割合は LNP023 群で 10.5%，プラセボ群で 5.6%と，LNP023 群で高かった（2.7.3-Figure 3-3）。なお，UPCR 0.88 g/g 未満に減少すると腎不全リスクは大幅に減少することが報告されている（4.1.2.1.1 項）。

4.3.3.2 B12301 試験・試験終了時

LNP023 群では，Month 12（Day 360，n = 37）の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の幾何平均値（95% CI）は 0.60（0.45，0.80）で，ベースラインと比べて 40%減少し，主要評価時点（Month 6）で認められた尿蛋白の減少は Month 12 まで維持された（Figure 4-4）。

プラセボ-LNP023 群では，Month 6 に LNP023 の投与を開始後，Month 12 に UPCR の減少が認められた。Month 12（n = 34）の UPCR のベースラインに対する比の幾何平均値（95% CI）は 0.73（0.58，0.92）であった。Month 12 の UPCR は LNP023 投与開始時の Month 6 と比べて 31%減少し，尿蛋白の減少は LNP023 群の被験者での Month 6 まで（34%）と同程度であった（2.7.3-3.2.1.2 項）。

Figure 4-4 UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の幾何平均値（変化率換算値）の推移（B12301 試験・試験終了時，FAS）



Source：2.7.3-Figure 3-4

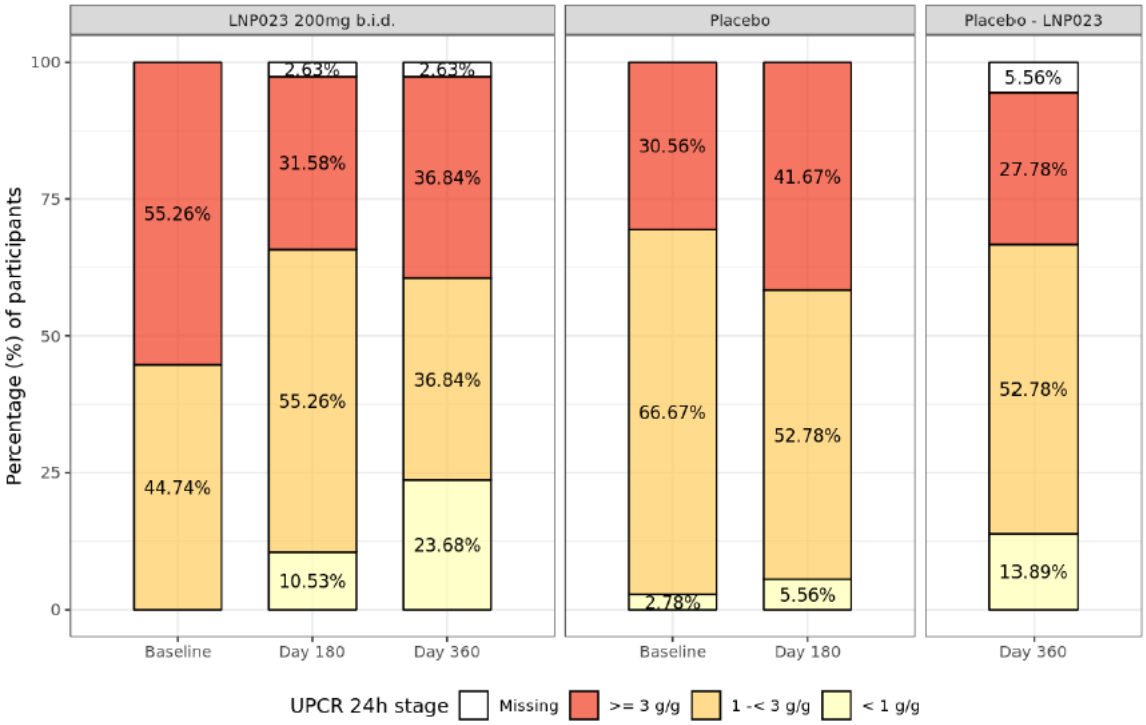
N = 各時点の FAS の被験者数。エラーバーは 95% CI を示す。

事後解析として，ネフローゼ域の尿蛋白（24 時間蓄尿での UPCR が 3 g/g 以上）に該当した被験者の割合及び UPCR 1 g/g 未満を達成した被験者の割合を評価する補助的解析を実施した。

- 二重盲検投与期（4.3.3.1 項）に示された LNP023 投与後のネフローゼ域の尿蛋白からの改善効果は，LNP023 群では Month 12 まで維持された。プラセボ-LNP023 群では，Month 6 に LNP023 投与を開始後に，ネフローゼ域の尿蛋白からの改善効果が示された。

- 二重盲検投与期（4.3.3.1 項）に示された LNP023 投与後の UPCR 1 g/g 未満を達成した被験者の増加は，LNP023 群では Month 12 まで増加が持続した。プラセボ-LNP023 群では，Month 6 に LNP023 投与を開始後に，UPCR 1 g/g 未満を達成した被験者の増加が示された（Figure 4-5）。

Figure 4-5　UPCR（24 時間蓄尿）のカテゴリー別の被験者の割合（B12301 試験・試験終了時，FAS）



Source：B12301 試験-M12-Figure 14.2-2.13

4.3.3.3　X2202 試験・コホート A（主要評価項目）

UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の調整幾何平均値（80% CI）は，Month 1（Day 28，n = 15）に 0.79（0.70，0.89），Month 3（Day 84，n = 16）に 0.55（0.46，0.65）であり，Month 3 に 45%の減少が認められた（両側 p 値 = 0.0003，MMRM）。尿蛋白総排泄量（24 時間蓄尿）及び UPCR（FMV）を用いた評価でも，UPCR（24 時間蓄尿）と同様の結果が得られた（2.7.3-3.2.1.3 項）。

4.3.3.4　B12001B 試験（X2202 試験・コホート A の移行例）

UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の調整幾何平均値（95% CI）は Month 12（n = 15）に 0.43（0.31，0.59）と 57%の減少が認められ（両側 p 値 < 0.0001，MMRM），Month 12 でも尿蛋白の減少効果が維持された。UPCR（FMV）のベースラインに対する比の調整幾何平

均値（95% CI）は，Month 33（n = 13）に 0.59（0.40，0.88）と 41%の減少が認められ，Month 33 までの長期にわたり効果は維持された（両側 p 値 = 0.0097，MMRM）（2.7.3-3.2.1.4 項）。

4.3.3.5 X2202 試験・コホート B

コホート B（腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者）では，尿蛋白が正常又は高値の患者を組入れ対象としており，ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の中央値は 24 g/mol で基準範囲内の被験者も多く登録された。

UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の調整幾何平均値（80% CI）は Month 3（Day 84，n = 4）に 0.79（0.49，1.28）と 21%の減少がみられた（両側 p 値 = 0.4766，MMRM）（2.7.3-3.2.1.5 項）。

4.3.3.6 B12001B 試験（X2202 試験・コホート B の移行例）

UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の調整幾何平均値（95% CI）は Month 12（n = 6）に 0.71（0.46，1.10）と 29%の減少がみられた（両側 p 値 = 0.1133，MMRM）。

UPCR（FMV）のベースラインに対する比の調整幾何平均値（95% CI）は，Month 33（n = 6）に 1.23（0.73，2.09）（両側 p 値 = 0.4305，MMRM）であったものの，Month 33 の UPCR（FMV）の中央値（0.075 g/g）は基準範囲内（< 0.2 g/g）を維持していた（2.7.3-3.2.1.6 項）。

4.3.4 eGFR

4.3.4.1 B12301 試験・二重盲検投与期

Month 6（Day 180）の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は LNP023 群で 1.295（−2.136，4.726） mL/min/1.73m^2，プラセボ群で−0.861（−4.357，2.635） mL/min/1.73m^2 であり，その群間差は 2.156（−2.749，7.061） mL/min/1.73m^2 で統計学的に有意な差ではなかった（多重性を調整した片側 p 値 = 0.3241，MMRM）（Table 4-5）。しかしながら，Month 6 までのすべての評価時点で，LNP023 群ではプラセボ群と比べて eGFR の数値的な改善がみられた（Figure 4-6）。

なお，B12301 試験では，ベースラインの UPCR（FMV）が 1.0 g/g 以上の患者を組入れ対象としたが（2.7.3-Table 3-1），両群ともに被験者の大部分でベースラインの eGFR が基準範囲内であったこと，またベースラインの疾患特性に群間で不均衡がみられ LNP023 群では重症度の高い被験者が多かったこと（LNP023 群では UPCR 値が高く，eGFR は低く，DDD が多い）（4.3.2.1 項）により，eGFR に対する LNP023 の治療効果の検出に影響した可能性があったと考えられる。

Table 4-5 Day 180 の eGFR のベースラインからの変化量（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）

				LNP023 200 mg b.i.d vs プラセボ	
投与群	N	n	調整平均値 (95% CI)	調整平均値の差 (95% CI)	多重性を調整した片側 p 値
LNP023 200 mg b.i.d	38	37	1.295 (−2.136, 4.726)	2.156 (−2.749, 7.061)	0.3241
プラセボ	36	36	−0.861 (−4.357, 2.635)		

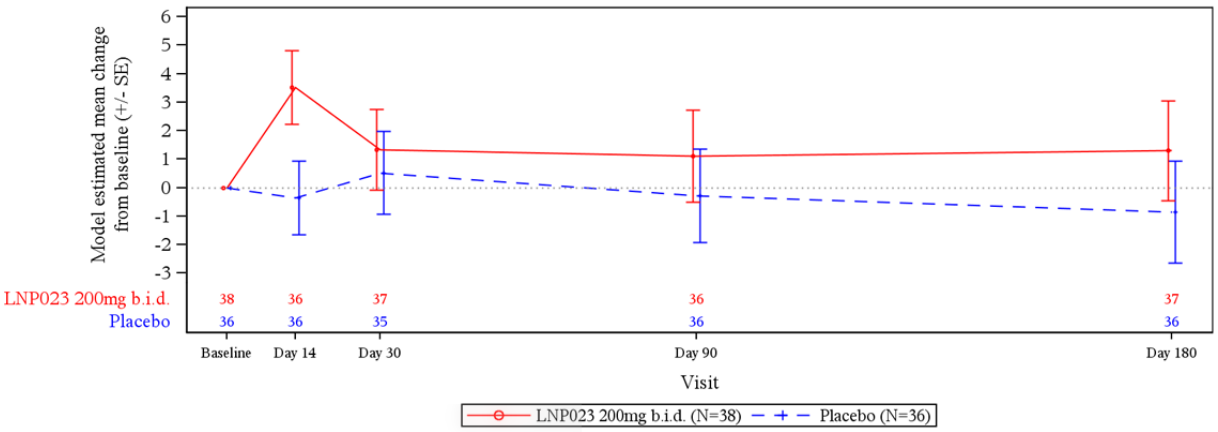
Source：2.7.3-Table 3-7

N = 解析に含めた被験者数（ベースライン又は共変量に欠測値がない被験者数）
n = 該当する来院時に欠測値がなく，中間事象の取扱いに従ったデータ補完をしていない被験者数

抗蛋白尿療法又は RRT の開始又は増量後のデータは欠測とみなし，LNP023 群は J2R 法，プラセボ群は MAR と仮定し，欠測値を補完した（仮想ストラテジー）。これら以外の理由による治験薬の投与中止は治療方針ストラテジーで対応した。

治療，時点，ランダム化時のステロイド又は MPA の使用有無を固定効果，治療と時点の交互作用，ベースライン eGFR を共変量とした MMRM を用いて解析した。
被験者内の時点間の相関は，無構造の共分散行列を用いてモデル化した。

Figure 4-6 eGFR のベースラインからの平均変化量の推定値（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）



Source：2.7.3-Figure 3-6

N = 各時点の FAS の被験者数

治療，時点，ランダム化時のステロイド又は MPA の使用有無を固定効果，治療と時点の交互作用，ベースライン eGFR を共変量とした MMRM を用いて解析した。

被験者内の時点間の相関は，無構造の共分散行列を用いてモデル化した。
エラーバーは標準誤差を示す。

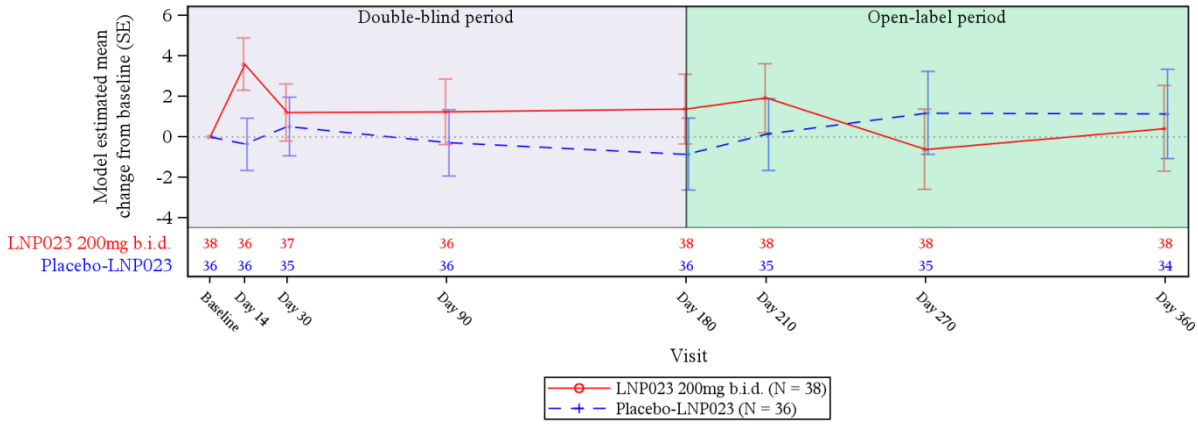
また，事後解析として，ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の群間の不均衡（4.3.2.1 項）が eGFR の結果に及ぼす影響を評価するために，副次評価項目である Month 6 の eGFR のベースラインからの変化量の解析に，ベースラインの UPCR を共変量に追加した解析を実施した。その結果，Month 6 の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は LNP023 群で 1.763

（−1.587，5.113） mL/min/1.73m^2，プラセボ群で−1.436（−4.856，1.984） mL/min/1.73m^2 で，その群間差は 3.199 mL/min/1.73m^2（95% CI：−1.614，8.012）であり，LNP023 群でより大きな数値的な改善が認められた（片側 p 値＝0.0963，MMRM）。これは主に，事前に計画されたモデルと比較してプラセボ群で eGFR の低下が速かったことによるもので，LNP023 群では eGFR の安定化は同程度であった（2.7.3-3.2.2.1 項）。

4.3.4.2 B12301 試験・試験終了時

LNP023 群の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は Month 12 でも 0 近くで安定化し 0.439（−3.762，4.641）mL/min/1.73m^2 であった。プラセボ-LNP023 群の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は，プラセボ投与下の Month 6 に−0.848（−4.375，2.680） mL/min/1.73m^2 と低下したが，Month 6 に LNP023 の投与を開始後の Month 12 に 1.152（−3.222，5.526） mL/min/1.73m^2 と数値的な改善がみられ，Month 12 の eGFR のベースラインからの平均変化量の推定値は LNP023 群と同程度となった（Figure 4-7，2.7.3-3.2.2.2 項）。

Figure 4-7 eGFR のベースラインからの平均変化量の推定値（B12301 試験・試験終了時，FAS）



Source：2.7.3-Figure 3-7

N＝各時点の FAS の被験者数

治療，時点，ランダム化時のステロイド又は MPA の使用有無を固定効果，治療と時点の交互作用，ベースライン eGFR を共変量とした MMRM を用いて解析した。

被験者内の時点間の相関は，無構造の共分散行列を用いてモデル化した。

エラーバーは標準誤差を示す。

4.3.4.3 B12301 試験・eGFR slope の解析

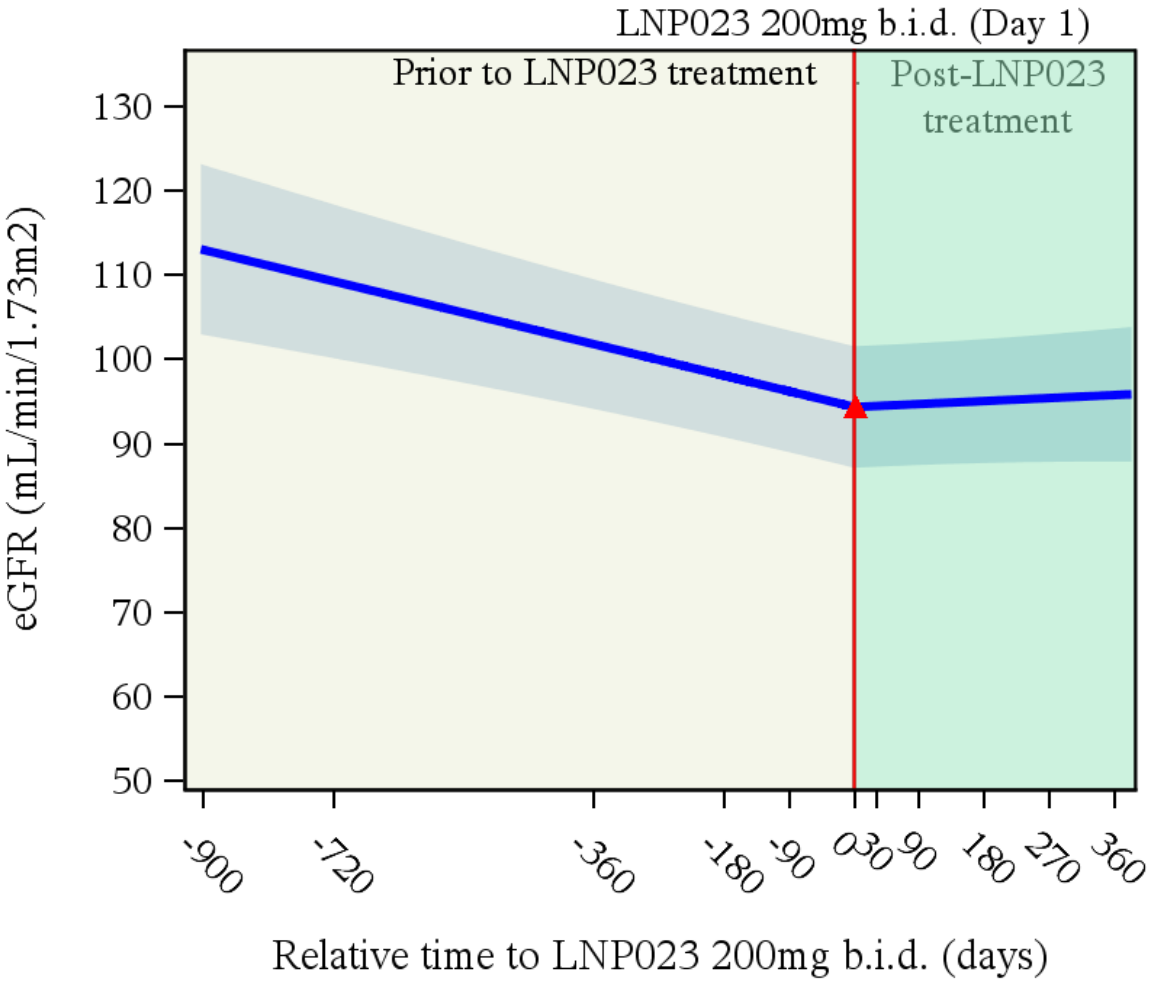
eGFR slope が−5 mL/min/1.73m^2/year より負に急峻な患者では疾患進行が速く，それ未満の患者と比べて腎不全に至る割合が高いと報告されている（Caravaca-Fontán et al. 2023b）。

治験実施計画書で規定した上で，試験登録前2年間の血清クレアチニン値を収集し，eGFRを算出した（ヒストリカルデータ）。その結果，全体集団（LNP023群及びプラセボ-LNP023群）でのLNP023投与前のeGFR slope（平均値，以下同様）は−7.57 mL/min/1.73m^2/yearであり，LNP023投与前から経時的に腎機能が低下していたことが示された。この低下率に基づくと，有効な治療介入を行わなければ，支持療法を受けていても平均的な患者は約10年以内に腎不全に至ると予想された。

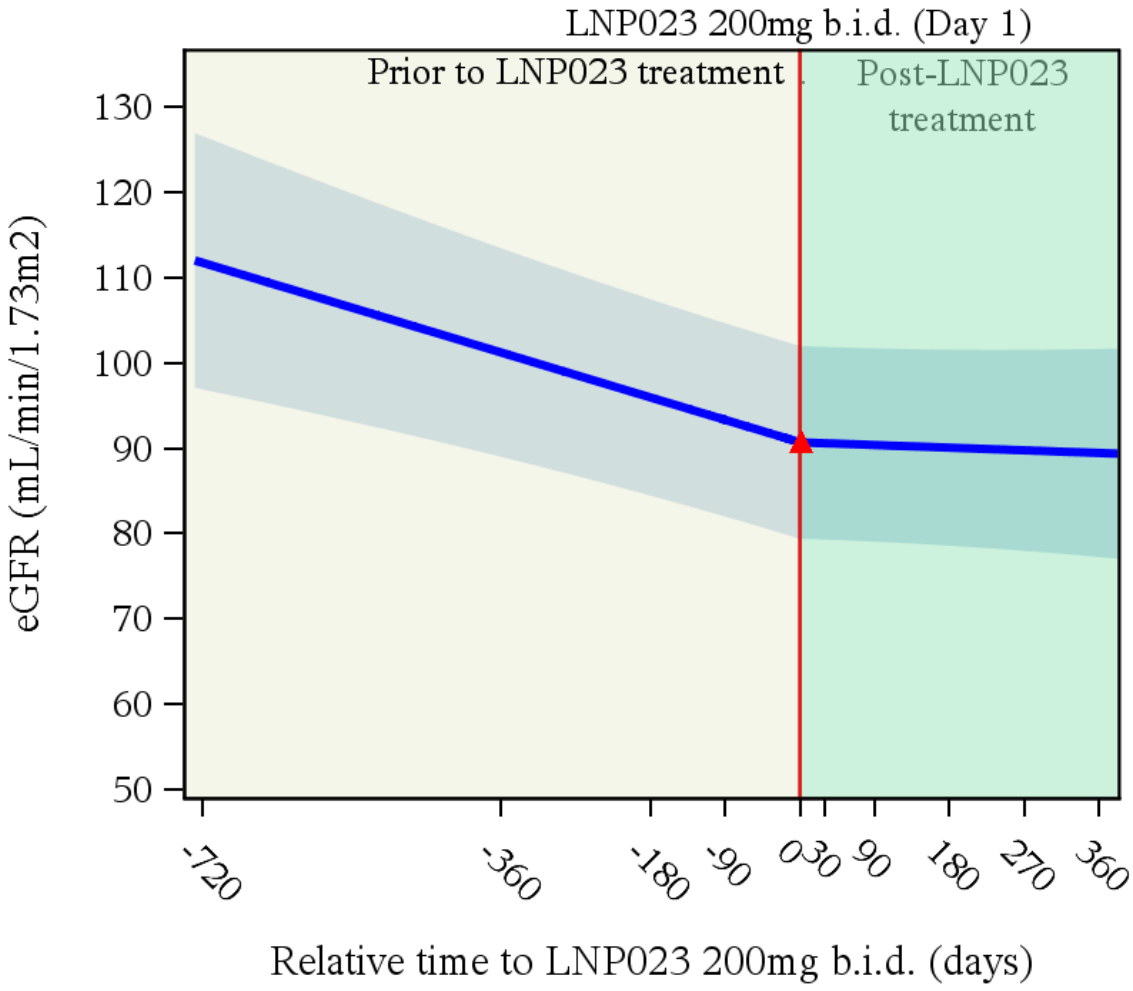
試験終了時（Month 12）の解析で，全体集団でのLNP023投与後のeGFR slopeは1.44 mL/min/1.73m^2/yearとなり，eGFR slopeの投与前後の変化は9.01 mL/min/1.73m^2/yearであった（$p < 0.0001$，一般化線形混合モデル）。事後解析として，LNP023群のみを対象に実施した解析では，LNP023投与前のeGFR slopeは−10.68 mL/min/1.73m^2/year，LNP023投与後のeGFR slopeは−1.26 mL/min/1.73m^2/yearで，eGFR slopeの投与前後の変化は9.42 mL/min/1.73m^2/yearであった（Figure 4-8，2.7.3-3.2.2.3項）。

Figure 4-8 eGFR slope の LNP023 投与前後の変化（B12301 試験・試験終了時，FAS）

全体集団（LNP023 群及びプラセボ-LNP023 群）：74 名，事前に計画した解析



LNP023 群：38 名，事後解析

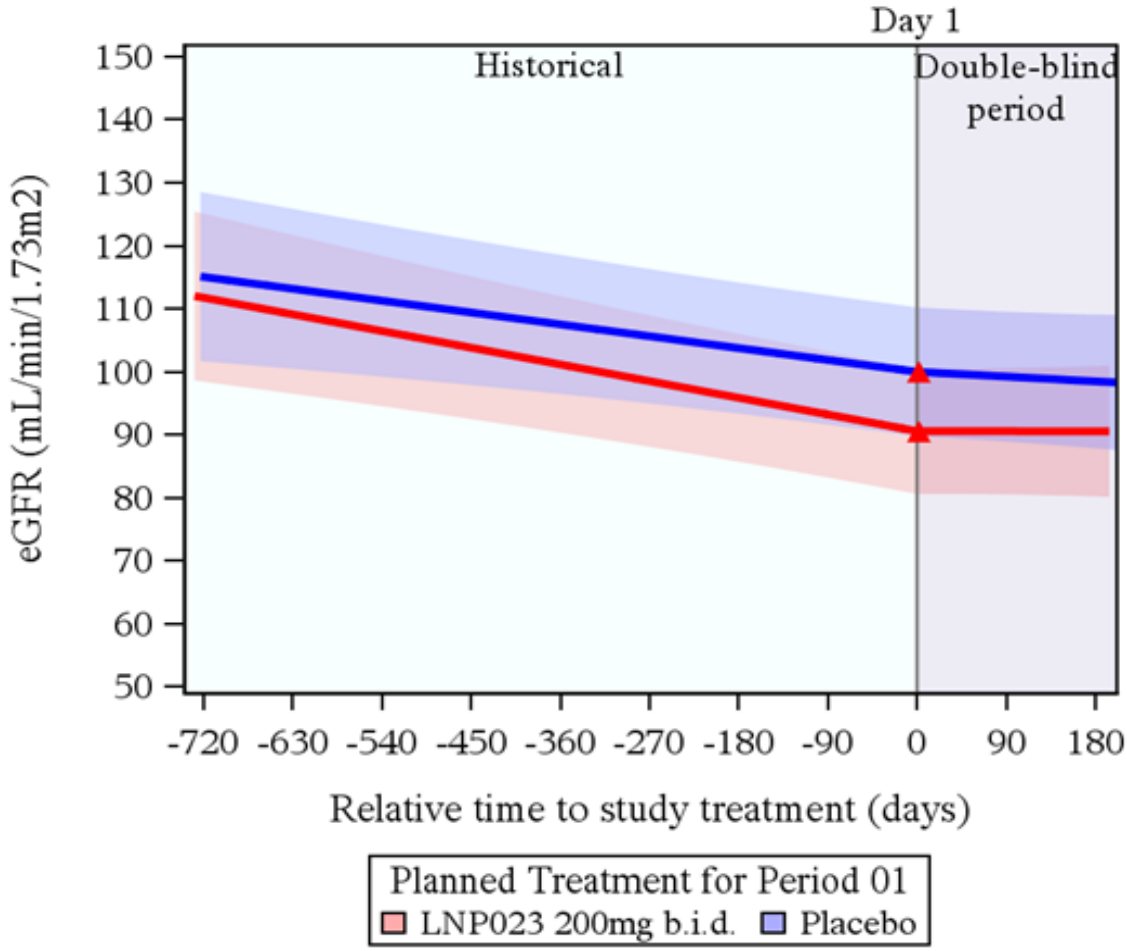


Source：2.7.3-Figure 3-8
プラセボ投与下のデータは，ヒストリカルデータに含めて解析した。
X 軸：LNP023 初回投与日からの日数。青の太線は平均値。
LNP023 投与前後の eGFR の経時変化を予測するために，共通の切片，LNP023 投与前の eGFR の傾き及び LNP023 投与後の eGFR の傾きの変化を含む一般化線形混合モデルを用いた。

ベースラインの UPCR 及び eGFR に群間で不均衡（LNP023 群でプラセボ群と比べて UPCR 値が高く，eGFR が低い。4.3.2.1 項）が確認されたため，二重盲検投与期解析の事後解析として，投与群別の eGFR slope を評価した。その結果，治験薬投与前の eGFR slope（平均値，以下同様）は LNP023 群で−10.753 mL/min/1.73m^2/year，プラセボ群で−7.641 mL/min/1.73m^2/year であり，LNP023 群ではプラセボ群と比べて eGFR の低下が速かった。治験薬投与後の eGFR slope は LNP023 群で−0.025 mL/min/1.73m^2/year，プラセボ群で−3.079 mL/min/1.73m^2/year であった。eGFR slope の治験薬投与前後の変化は LNP023 群で 10.728 mL/min/1.73m^2/year，プラセボ群で

4.562 mL/min/1.73m^2/year で，LNP023 群で，より eGFR の安定化が示された（Figure 4-9，2.7.3-3.2.2.3 項）。

Figure 4-9　eGFR slope の治験薬投与前後の変化（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）



Source：2.7.3-Figure 3-9

LNP023 群：38 名，プラセボ群：36 名，赤と青の太線は平均値。

治験薬投与前後の eGFR の経時変化を予測するために，切片，治療，治験薬投与前の eGFR の傾き，治療と治験薬投与前の eGFR の傾きとの交互作用，治験薬投与後の eGFR の傾きの変化，治療と治験薬投与後の eGFR の傾きの変化との交互作用を含む一般化線形混合モデルを用いた。

さらに，ベースラインにネフローゼ域の尿蛋白（24 時間蓄尿による UPCR が 3 g/g 以上）の被験者（n = 32）及びネフローゼ域に達しない尿蛋白（24 時間蓄尿による UPCR が 3 g/g 未満）の被験者（n = 42）の部分集団で，上述の 2 つの eGFR slope の解析（全体集団の事前に計画した解析及び投与群別の事後解析）と同様の事後解析を実施した。その結果，全体集団のネフローゼ域の尿蛋白の被験者では，ネフローゼ域に達しない尿蛋白の被験者と比べて LNP023 投与前の eGFR

の低下が速かった。投与群別の治験薬投与後の eGFR slope の平均値は，いずれの部分集団でも，LNP023 群でより安定化が示された。ネフローゼ域の尿蛋白の患者のように疾患進行がより速い（予後が悪い）患者においても，LNP023 投与後により eGFR の安定化が示された（2.7.3-3.2.2.3 項）。

4.3.4.4 X2202 試験・コホート A

ベースラインの eGFR の平均値（SD）は 70.1（35.10） mL/min/1.73m^2 で，B12301 試験（LNP023 群：89.3 mL/min/1.73m^2，プラセボ群：99.2 mL/min/1.73m^2）と比べて低かった。

Month 3 の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（80% CI）は 2.59（0.12，5.06） mL/min/1.73m^{2}で，eGFRの数値的な改善がみられた（両側p値 = 0.1795，MMRM）（2.7.3-3.2.2.4 項）。

4.3.4.5 B12001B 試験（X2202 試験・コホート A の移行例）

Month 33（Day 984）の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は−3.18（−9.94，3.58） mL/min/1.73m^{2}で（両側 p 値 = 0.3512，MMRM），eGFR は概ね長期にわたり安定していた。

ベースラインの eGFR の平均値は B12301 試験と比べて低かった（4.3.4.4 項）。LNP023 投与前の eGFR slope（平均値，以下同様）は −15.27 mL/min/1.73m^2/year で，B12301 試験（−7.57 mL/min/1.73m^2/year，4.3.4.3 項）と比べて eGFR の低下が速かった。LNP023 投与後の eGFR slope は−1.14 mL/min/1.73m^2/year と eGFR 低下は抑制され，eGFR slope の投与前後の変化は 14.13 mL/min/1.73m^2/year であった（2.7.3-3.2.2.5 項）。

4.3.4.6 X2202 試験・コホート B

ベースラインの eGFR の平均値（SD）は 52.6（15.39） mL/min/1.73m^2 であった。

Month 3 の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（80% CI）は−0.61（−3.36，2.15） mL/min/1.73m^2 で，eGFR に大きな変化はみられなかった（両側 p 値 = 0.7763，MMRM）（2.7.3-3.2.2.6 項）。

4.3.4.7 B12001B 試験（X2202 試験・コホート B の移行例）

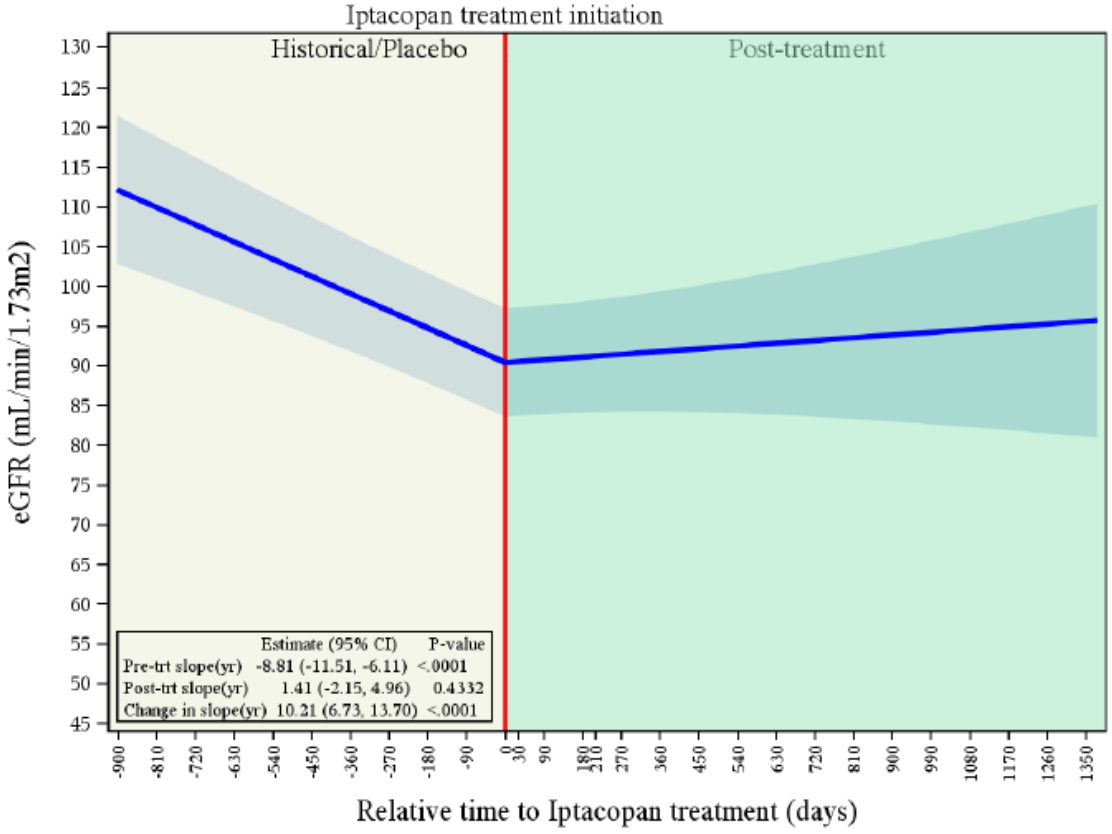
Month 33 の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は−6.34（−12.87，0.20） mL/min/1.73m^2 であった（両側 p 値 = 0.0571，MMRM）。

eGFR slope（平均値，以下同様）は，LNP023 投与前に−3.75 mL/min/1.73m^2/year，LNP023 投与後に−4.49 mL/min/1.73m^2/year で，eGFR slope の投与前後の変化は−0.74 mL/min/1.73m^2/year であった。移植後再発コホートでは LNP023 投与前の eGFR 低下が緩やかで，LNP023 投与後も同様であった（2.7.3-3.2.2.7 項）。

4.3.4.8 併合データ

腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（B12301 試験，X2202 試験のコホート A，及び B12001B 試験の自己腎コホート）の利用可能な eGFR データとヒストリカルデータを用いた併合解析の結果，eGFR slope （95% CI ）は LNP023 投与前に−8.81 （−11.51 ， −6.11 ） mL/min/1.73m^2/year，LNP023 投与後に 1.41（−2.15，4.96） mL/min/1.73m^2/year であり，LNP023 投与後の eGFR の安定化が併合データからも示された（Figure 4-10）。

Figure 4-10 eGFR slope の LNP023 投与前後の変化（併合データ，FAS）



Source：2.7.3-Figure 3-10

腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（B12301 試験，X2202 試験のコホート A，及び B12001B 試験の自己腎コホート）のデータを解析した。

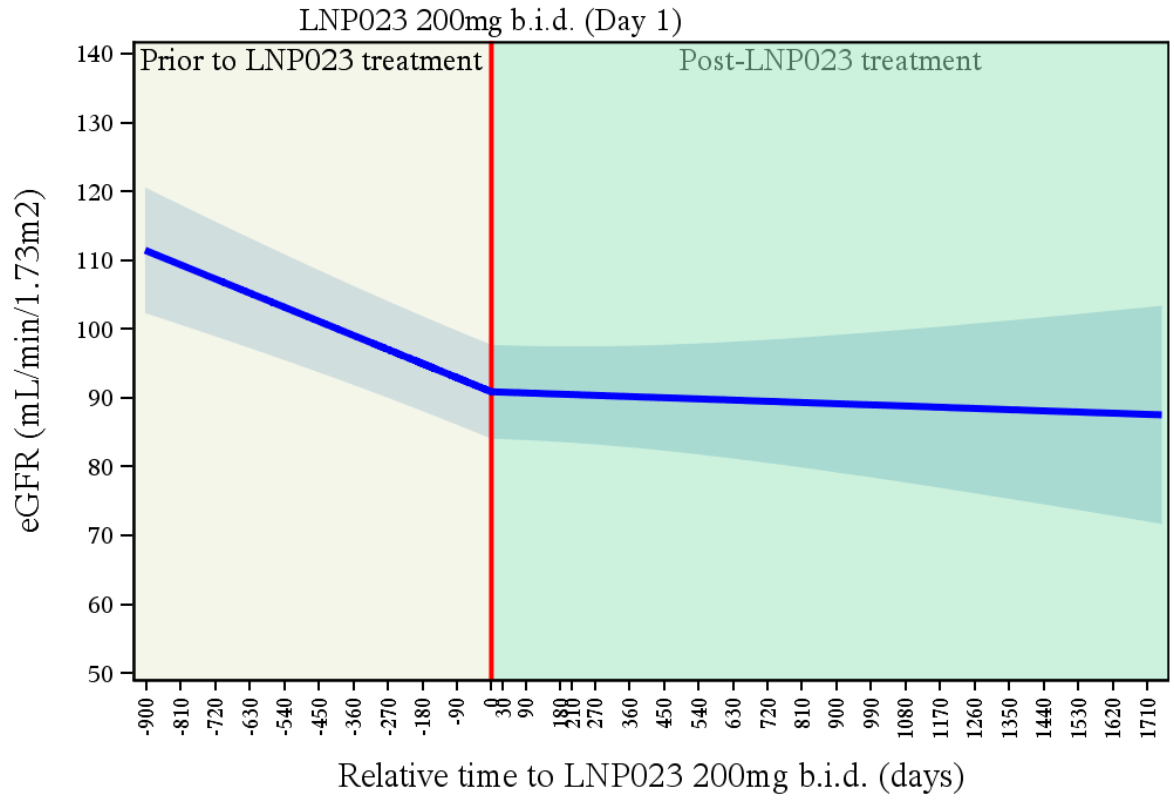
B12301 試験のプラセボ投与下のデータは，ヒストリカルデータに含めて解析した。

LNP023 投与前後の eGFR の経時変化を予測するために，共通の切片，LNP023 投与前の傾き及び LNP023 投与後の傾きの変化を含む一般化線形混合モデルを用いた。

申請後に得られた最新のデータでは，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（B12301 試験，X2202 試験のコホート A，及び B12001B 試験の自己腎コホート）の利用可能な eGFR データとヒストリカルデータを用いた併合解析の結果，eGFR slope（95% CI）は LNP023 投与前に−8.32（−10.89，−5.74） mL/min/1.73m^2/year，LNP023 投与後に−0.70（−3.77，2.36） mL/min/1.73m^2/year

で，投与前後の変化は 7.62（4.62，10.62） mL/min/1.73m^2/year であり，LNP023 投与後の eGFR の安定化が申請時に提示した併合データと同様に示された（Figure 4-11，2.7.3-3.2.2.8 項）。

Figure 4-11　eGFR slope の LNP023 投与前後の変化（申請後に得られた最新の併合データ，FAS）



Source：2.7.3-Figure 3-11

腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（B12301 試験，X2202 試験のコホート A，及び B12001B 試験の自己腎コホート）のデータを解析した。

B12301 試験のプラセボ投与下のデータは，ヒストリカルデータに含めて解析した。

LNP023 投与前後の eGFR の経時変化を予測するために，共通の切片，LNP023 投与前の傾き及び LNP023 投与後の傾きの変化を含む一般化線形混合モデルを用いた。

4.3.5　複合腎エンドポイント

4.3.5.1　B12301 試験・二重盲検投与期

Month 6（Day 180）に 2 要素の複合腎エンドポイント（定義は Table 4-1 参照）を達成した被験者は LNP023 群で 11 名（29.7%），プラセボ群で 2 名（5.6%）であり，LNP023 群のプラセボ群に対するオッズ比（95% CI）は 7.145（1.429，35.723）であった（多重性を調整した片側 p 値＝0.0166，ロジスティック回帰モデル）。2 要素のうち，eGFR の安定化（ベースラインからの低

下幅が 15%以下）は両群とも約 9 割の被験者が達成した。UPCR の減少（24 時間蓄尿。ベースラインから 50%以上減少）を達成した被験者の割合は LNP023 群で 29.7%，プラセボ群で 5.6%で，LNP023 群でプラセボ群と比べて高く，2 要素の複合腎エンドポイントの達成に対する LNP023 の効果は，主に UPCR の減少によるものであった。

また，UPCR 減少の臨床的意義をさらに評価するために，事後解析として，UPCR のカテゴリー別の被験者の割合の変化を評価した。Month 6 に UPCR（24時間蓄尿）のベースラインから 20%以上，30%以上，40%以上，50%以上の減少の閾値に達した被験者の割合は，いずれも LNP023 群でプラセボ群よりも高かった［ベースラインから 20%以上減少：LNP023 群 67.6%，プラセボ群 19.4%（以下同順）。30%以上減少：45.9%，11.1%。40%以上減少：43.2%，11.1%。50%以上減少：29.7%，5.6%］（2.7.3-3.2.3.1 項）。尿蛋白の減少は eGFR の安定化又は改善や腎不全のリスク低下と関連していることが報告されており（4.1.2.1.1 項），LNP023 群で認められた UPCR の減少は臨床的に意義のあるものと考える。

4.3.5.2 B12301 試験・試験終了時

LNP023 群で 2 要素の複合腎エンドポイントを達成した被験者の割合は，Month 6（29.7%）から Month 12（44.7%）に増加した。

プラセボ-LNP023 群で 2 要素の複合腎エンドポイントを達成した被験者の割合は，Month 6（5.6%）から LNP023 投与開始後の Month 12（23.5%）に増加した。プラセボ-LNP023 群で Month 12（LNP023 投与開始後 6 ヵ月）に達成した被験者の割合（23.5%）は，LNP023 群で Month 6 に達成した被験者の割合（29.7%）と同程度であった（2.7.3-3.2.3.2 項）。

4.3.5.3 B12001B 試験（X2202 試験・コホート A の移行例）

3 要素の複合腎エンドポイント（主要評価項目）

主要評価時点である Month 12（Day 354，B12001B 試験の Month 9 に相当）に，3 要素の複合腎エンドポイントを達成した被験者の割合は 53.3%（95% CI：30.1%，75.2%）であった。

- eGFR の基準（X2202 試験のベースラインと比較して低下幅が 10%以下）を達成した被験者の割合は 93.8%（95% CI：71.7%，98.9%）であった。
- UPCR の基準（X2202 試験のベースラインと比較して 50%以上減少又は 300 mg/g 未満に減少）を達成した被験者の割合は 53.3%（95% CI：30.1%，75.2%）であった。
- C3 の基準（X2202 試験のベースラインと比較して 50%以上増加又は 90 mg/dL 以上に増加）を達成した被験者の割合は 100%（95% CI：80.6%，100.0%）であった。

なお，エクリズマブ又は補体経路修飾薬の投与を開始した被験者はいなかった（2.7.3-3.2.3.3 項）。

B12001B（継続）試験の 2 要素の複合腎エンドポイント

Month 6（Day 174，B12001B試験の Month 3に相当）に，継続試験の 2要素（主要評価項目での 3 要素のうち C3 の基準を除く）の複合腎エンドポイントを達成した被験者の割合は 35.7%（95% CI：16.3%，61.2%）であった。これは，B12301 試験で eGFR の低下幅が 10%以下とした複合腎エンドポイント（事後解析）を達成した LNP023 群の被験者の割合（27.0%）と同程度であった。

Month 12（Day 354）に継続試験の 2 要素の複合腎エンドポイントを達成した被験者の割合は 53.3%（95% CI：30.1%，75.2%）で，Month 33（Day 984）では 42.9%（95% CI：21.4%，67.4%）であった（2.7.3-3.2.3.3 項）。

4.3.6 腎生検での病理組織学的変化

4.3.6.1 疾患活動性スコア

4.3.6.1.1 B12301 試験・二重盲検投与期

C3 腎症の組織学的指標である C3 Glomerulopathy-Histologic Index（C3G-HI）を用いて，疾患活動性スコア（範囲：0～21，7 つの要素に基づく）を算出した（2.7.3-1.2.1.4 項）。

Month 6（Day 180）の疾患活動性スコアのベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は LNP023 群で−1.946（−2.691，−1.201），プラセボ群で−1.113（−1.831，−0.394）であり，その群間差は−0.833（−1.872，0.205）で，統計学的に有意な差ではなかったものの（多重性を調整した片側 p 値 = 0.2895，ANCOVA），LNP023 群ではプラセボ群と比べて疾患活動性スコアの数値的な減少（改善）がみられた。

事後解析で，疾患活動性スコアの 7 つの要素別のベースラインからの変化量を評価した結果，細胞性炎症に関連する管内増殖（endocapillary proliferation）及び白血球浸潤（leukocyte infiltration）では LNP023 による有効性が示唆され，LNP023 の薬理作用からも想定されるとおりの結果であった。Month 6 の疾患活動性スコアの要素別のベースラインからの変化量の調整平均値の群間差（95% CI）は，管内増殖で−0.443（−0.883，−0.004），白血球浸潤で−0.461（−0.899，−0.022）であった。一方で，その他の項目は，組入れ基準で除外されている項目や 6 ヵ月以内の短期間での変化が想定されないものであり，変化はほとんどなかった（2.7.3-3.2.4.1.1 項）。

4.3.6.1.2 B12301 試験・試験終了時

非盲検投与期に，腎生検から評価可能なデータが得られた被験者は 6 名（LNP023 群 2 名，プラセボ-LNP023 群 4 名）と少数であった。

LNP023 群では，疾患活動性スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，Month 6（N = 33）に−2.3（2.32）であった。Month 12 にデータが得られた 2 名のうち，1 名はベースライン，Month 6，Month 12 のスコアに変化はなく，1 名はベースラインと比べて Month 6 及び Month 12 にスコアが低下した。

プラセボ-LNP023 群では，疾患活動性スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，Month 6（N = 34）に−0.8（2.93）であった。Month 12 にデータが得られた 4 名のうち，2 名は LNP023 投与開始前の Month 6 と LNP023 投与開始後の Month 12 のスコアに変化はなく，2 名は Month 6（欠測の被験者ではベースライン）と比べて Month 12 にスコアが低下した（2.7.3-3.2.4.1.2 項）。

4.3.6.2 C3 沈着スコア

4.3.6.2.1 B12301 試験・二重盲検投与期

ベースライン及び Month 6（Day 180）に腎生検のデータが得られた被験者は 67 名（LNP023 群 32 名，プラセボ群 35 名）であった。Month 6 の C3 沈着スコア（範囲：0〜12）のベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は LNP023 群で−0.781（−1.811，0.250），プラセボ群で 1.094（0.111，2.078）で，その群間差は−1.875（−3.298，−0.452）であり，LNP023 群では C3 沈着スコアの減少がみられた（片側 p 値 = 0.0053，ANCOVA）（2.7.3-3.2.4.2.1 項，1.2.1.4 項）。

4.3.6.2.2 B12301 試験・試験終了時

ベースライン及び Month 12 に腎生検から評価可能なデータが得られた被験者は 6 名（各群 3 名）と少数であった。

LNP023 群では，C3 沈着スコアのベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は Month 6（N = 32）に−0.836（−1.868，0.196），Month 12（N = 3）に−0.746（−8.155，6.663）であった（MMRM）。

プラセボ-LNP023 群では，C3 沈着スコアのベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は Month 6（N = 35）に 1.028（0.038，2.018），LNP023 投与開始後 6 ヵ月の Month 12（N = 3）に−4.162（−11.208，2.884）であった（MMRM）（2.7.3-3.2.4.2.2 項）。

4.3.6.2.3 X2202 試験・コホート B（主要評価項目）

ベースライン及び Month 3（Week 12）に腎生検のデータが得られた被験者は 7 名であった。Month 3 の C3 沈着スコアのベースラインとの差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値（80% CI）は−2.50（−3.75，−0.75）で，ベースラインからの減少がみられた（p = 0.0313）（2.7.3-3.2.4.2.3 項）。

4.3.6.2.4 B12001B 試験（X2202 試験・コホート B の移行例）（主要評価項目）

Month 9〜12（B12001B 試験の Month 6〜9 に相当）に C3 沈着スコアの評価に適した腎生検のデータが得られた被験者は 4 名であった。Month 9〜12 の C3 沈着スコアのベースラインとの差の中央値の Hodges-Lehmann 推定値（80% CI）は−5.50（−10.0，4.00）であり，LNP023 の長期投与においてもベースラインからのスコアの数値的な減少が認められた（p = 0.3750）（2.7.3-3.2.4.2.4 項）。

4.3.7 バイオマーカー

バイオマーカーの検討結果は 3.2 項に示す。

4.4 部分集団での有効性

4.4.1 全被験者での部分集団別の結果

B12301 試験の主要評価項目に対し，年齢，性別，人種，地域，ランダム化時のステロイド又は MPA の投与，ベースラインの UPCR，ベースラインの eGFR，ベースラインの C3 値，C3 腎症の診断時の疾患サブタイプ等の部分集団別の解析を実施した結果，検討したすべての部分集団で，プラセボ群と比較して LNP023 群で Month 6 の尿蛋白減少効果が一貫して認められた（2.7.3-3.3.1 項）。

4.4.2 日本人被験者での有効性

B12301 試験では日本人 4 名がランダム化され（LNP023 群，プラセボ群に各 2 名），全員に割り付けられた治験薬が投与され，FAS に含まれた。LNP023 群の 1 名が技術的な問題により，二重盲検投与期（Day 91）に治験薬の投与を中止したが，4 名全員が二重盲検投与期の評価を完了した。4 名全員が非盲検投与期に移行した。Day 91 に二重盲検投与期の治験薬の投与を中止した LNP023 群の 1 名は，Day 176 に非盲検投与期の治験薬の投与を開始した。4 名全員が非盲検投与期の治験薬投与及び評価を完了した（2.7.3-3.3.2 項）。

人口統計学的特性及び疾患特性

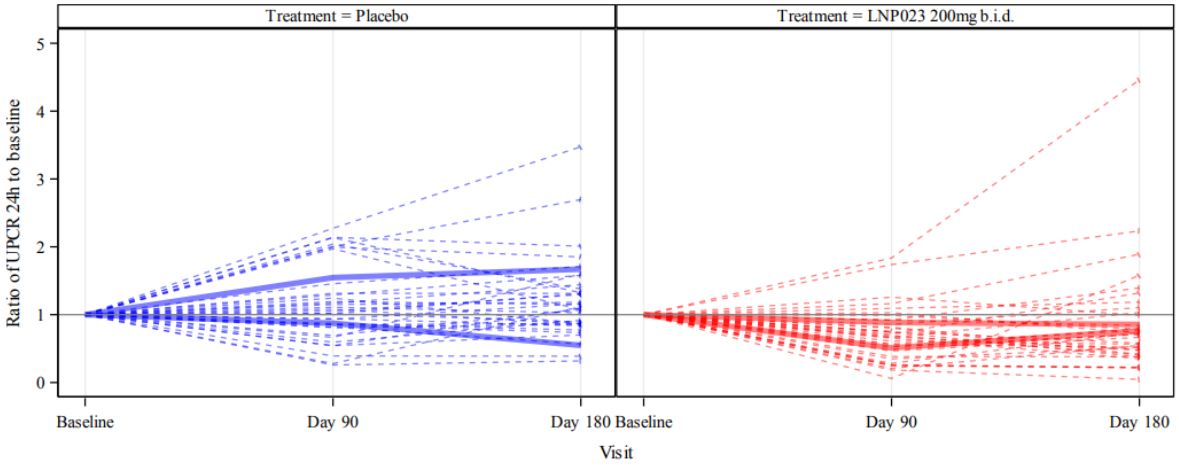
日本人集団 4 名の年齢の中央値（範囲）は 29.5（22～51）歳で，性別は男女各 2 名，C3GN が 3 名，C3GN と DDD の混合が 1 名であった。ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の中央値（範囲）は 1.85（1.5～6.7） g/g で，3 g/g 未満の被験者は 3 名であった。ベースラインの eGFR の中央値（範囲）は 104.49（85.6～106.9） mL/min/1.73m^2 であった（2.7.3-3.3.2.1 項）。

有効性の結果

UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の推移は，日本人被験者でも概ね LNP023 投与後に尿蛋白の減少傾向がみられ，全体集団と同様の有効性が示唆された（二重盲検投与期：Figure 4-12，試験終了時：Figure 4-14）。また，eGFR のベースラインからの変化量の推移も，日本人被験者でも LNP023 投与後に明らかな悪化傾向はみられず，eGFR は安定しており，全体集団と概ね同様の結果が示唆された（二重盲検投与期：Figure 4-13，試験終了時：Figure 4-15）。なお，プラセボ-LNP023 群の 1 名は，LNP023 に切替え後も尿蛋白及び eGFR の改善が認められなかった。本被験者の血清中 C3 はベースラインから低値（検出限界未満）であり，LNP 投与後も 5.7～10 mg/dL と低値が持続したことが影響している可能性も考えられた（2.7.3-3.3.2.2 項）。

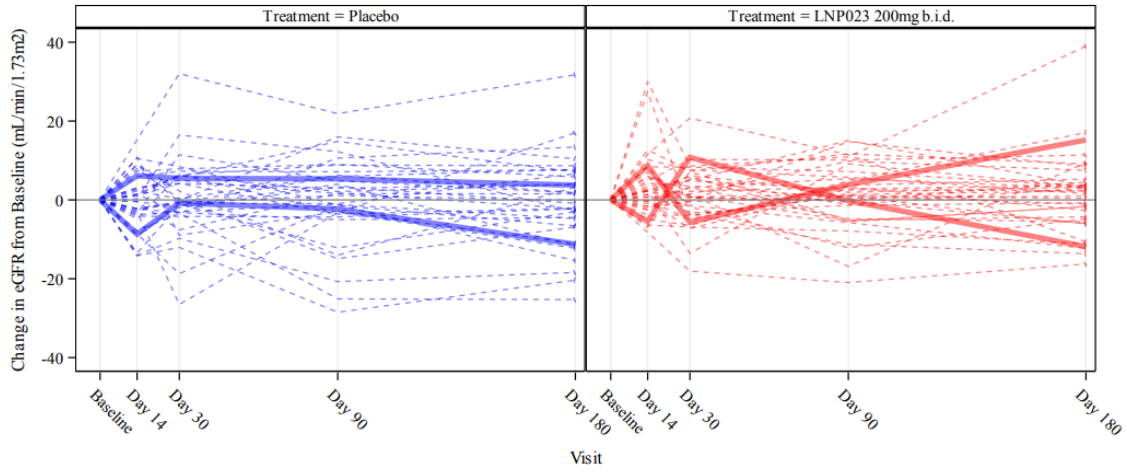
日本人被験者の有効性の結果の一覧を 2.7.3-Table 3-16 に示す。

Figure 4-12　日本人被験者の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の個別推移（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）



Source：2.7.3-Figure 3-18
日本人被験者を実線，非日本人被験者を破線で記載
LNP023 群の 1 名は Day 91 に治験薬の投与を中止

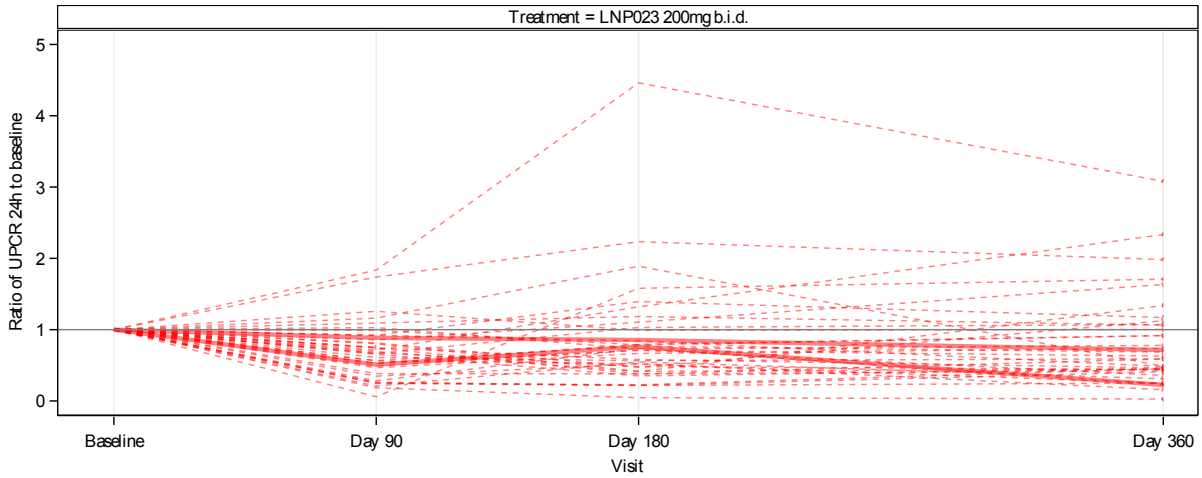
Figure 4-13　日本人被験者の eGFR のベースラインからの変化量の個別推移（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）



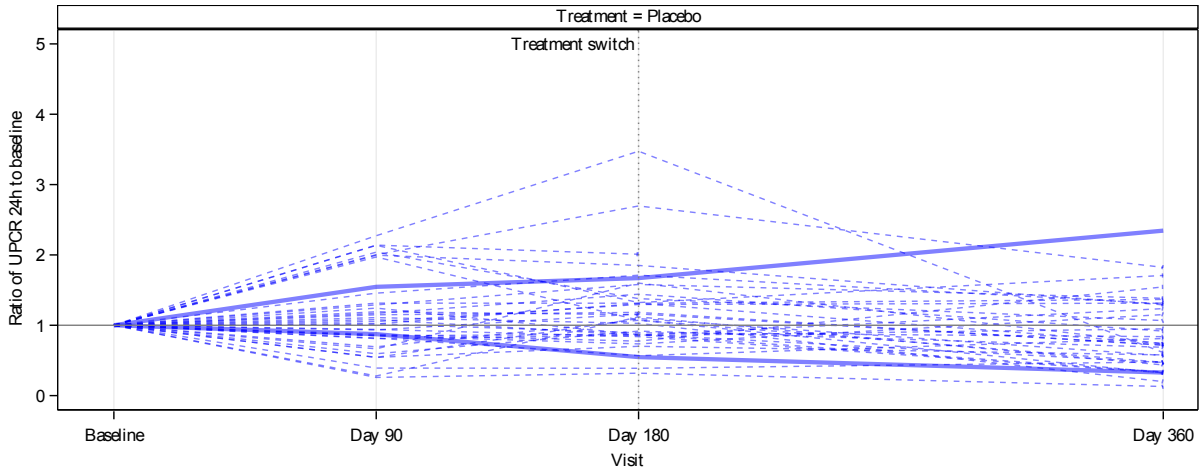
Source：2.7.3-Figure 3-19
日本人被験者を実線，非日本人被験者を破線で記載
LNP023 群の 1 名は Day 91 に治験薬の投与を中止

Figure 4-14　日本人被験者の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の個別推移（B12301 試験・試験終了時，FAS）

LNP023 群



プラセボ-LNP023 群



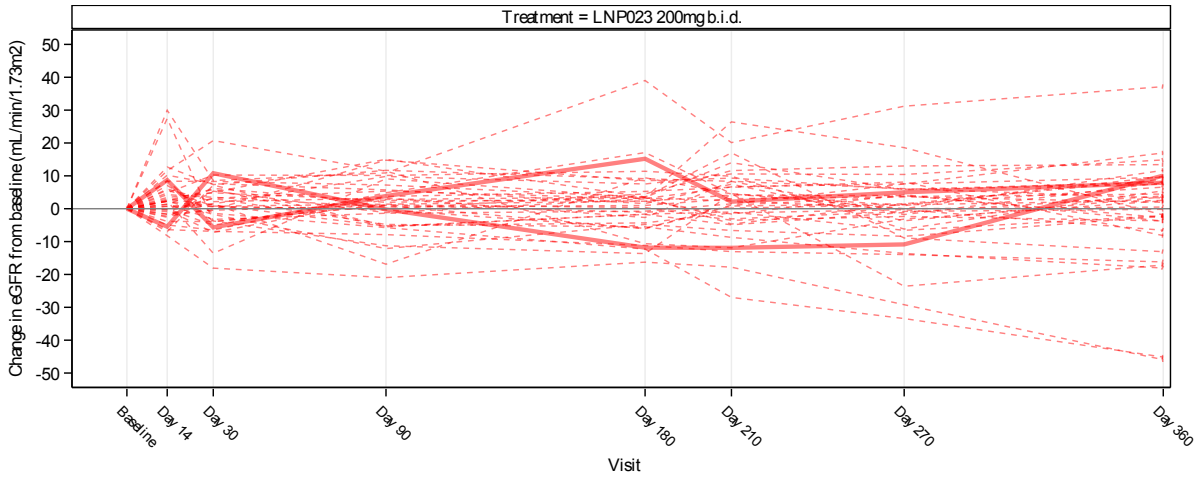
Source：2.7.3-Figure 3-20

日本人被験者を実線，非日本人被験者を破線で記載

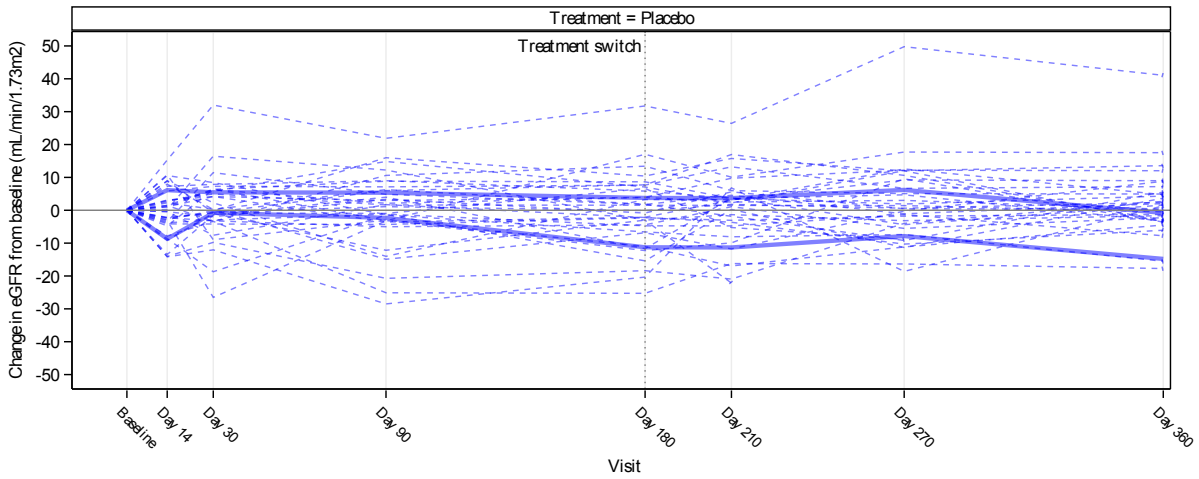
LNP023 群の 1 名は Day 91 に二重盲検投与期の治験薬の投与を中止後，Day 176 に非盲検投与期の治験薬の投与を開始

Figure 4-15　日本人被験者の eGFR のベースラインからの変化量の個別推移（B12301 試験・試験終了時，FAS）

LNP023 群



プラセボ-LNP023 群



Source：2.7.3-Figure 3-21

日本人被験者を実線，非日本人被験者を破線で記載

LNP023 群の 1 名は Day 91 に二重盲検投与期の治験薬の投与を中止後，Day 176 に非盲検投与期の治験薬の投与を開始

4.5　長期投与時の有効性及び耐薬性

継続試験の B12001B 試験には，親試験の投与期を完了した C3 腎症患者を組み入れ，LNP023 を 200 mg b.i.d. で継続した。X2202 試験から移行した全被験者が Month 33（B12001B 試験の Month 30 に相当）を終了した時点で，X2202 試験から移行した被験者を対象に実施した中間解析

のデータ（4.3 項）から，LNP023 を Month 33 まで投与した場合の耐薬性及び効果の減弱はみられず，長期的な効果の持続が確認された。

申請後に，X2202 試験から B12001B 試験に移行した全被験者が Month 39（B12001B 試験の Month 36 に相当）を終了した時点で，X2202 試験から移行した被験者を対象に実施した中間解析のデータ（2.7.3-3.2 項）が得られた。LNP023 を Month 39 まで投与した場合の耐薬性及び効果の減弱はみられず，長期的な効果の持続が確認された。

4.6 有効性の結論

成人 C3 腎症患者に対する LNP023 の有効性は，日本参加の国際共同第 III 相試験（B12301 試験），外国第 II 相試験（X2202 試験），及び両試験の投与期を完了した被験者が移行できる継続試験（B12001B 試験）の結果に基づき評価した。

B12301 試験で，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者に一定の支持療法（最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB を受けていることとし，尿蛋白抑制作用のある MPA，ステロイド等も併用可）に追加して LNP023 又はプラセボを投与した。その結果，主要評価項目である Month 6 の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の調整幾何平均値は，LNP023 群でプラセボ群と比べて 35.1%減少し（片側 p 値 = 0.0014，MMRM），LNP023 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。この主要評価項目に対して，事前に計画した感度分析及び補助的解析を実施した結果，いずれも主解析と一貫した結果が得られ，主解析の結果の頑健性が確認された（4.3.3.1 項）。また，LNP023 投与による尿蛋白の減少効果は，検討したすべての部分集団で一貫して認められた（4.4.1 項）。B12301 試験で確認された LNP023 投与による尿蛋白の減少効果は，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者を組み入れた X2202 試験・コホート A でも認められた（4.3.3.3 項）。さらに，これらの被験者が移行した B12001B 試験の中間解析のデータから，尿蛋白の減少効果は Month 33 まで維持されることが確認され（4.3.3.4 項），申請後に得られたデータからは Month 39 までの長期的な効果の持続が確認された（4.5 項）。

B12301 試験の Month 6 の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値の群間差（LNP023 群－プラセボ群）は 2.156 mL/min/1.73m^2 で統計学的に有意な差ではなかったものの，LNP023 群ではプラセボ群と比べて eGFR の数値的な改善がみられた。また，ヒストリカルデータを用いて LNP023 投与前後の eGFR slope を評価した結果，LNP023 投与前には eGFR の急激な低下がみられたが，LNP023 投与後にはその低下が抑制され，eGFR を安定化することが示された［eGFR slope の投与前後の変化は B12301 試験（二重盲検投与期解析）の LNP023 群で 10.73 mL/min/1.73m^2/year，併合データ（B12301 試験，X2202 試験のコホート A，B12001B 試験の自己腎コホートを併合）で 10.21 mL/min/1.73m^2/year］（4.3.4.3 項，4.3.4.8 項）。

さらに，申請後に得られた B12301 試験の Month 12 までの結果から，Month 6 までに認められた LNP023 の尿蛋白の減少効果及び eGFR の安定化は，Month 12 までの長期にわたり維持されることが示された（4.3.3.2 項，4.3.4.2 項）。

B12301 試験で LNP023 の投与後に，腎生検での病理組織学的変化，すなわち疾患活動性スコアの減少及び C3 沈着スコアの減少が認められた（4.3.6 項）。これらの結果は，LNP023 投与による尿蛋白の減少及び eGFR の安定化の効果を，LNP023 の薬理作用の観点からも支持するものである。

B12301 試験の日本人被験者数は少ないものの，日本人被験者でも概ね LNP023 投与後に尿蛋白の減少傾向がみられ，eGFR のベースラインからの変化量の推移に LNP023 投与後に明らかな悪化傾向はみられず，全体集団と同様の結果が示唆された（4.4.2 項）。

腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者を対象とした X2202 試験・コホート B では，LNP023 投与後に C3 沈着スコアの減少（4.3.6.2.3 項）が認められ，eGFR に大きな変化はみられず（4.3.4.6 項），LNP023 が C3 腎症の病因にある第二経路の制御異常に作用して病態を改善させることが示唆された。

以上より，C3 腎症患者に対する LNP023 の臨床的に意味のある有効性が示された。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

成人 C3 腎症患者に対する LNP023 の安全性を，日本参加の国際共同第 III 相検証試験（B12301 試験），外国第 II 相試験（X2202 試験），及び両試験の投与期を完了した被験者が移行できる継続試験（B12001B 試験），計 3 試験の結果に基づき評価した。併合して被験者数を増やすことで，試験別では評価が難しい安全性の傾向も最大限に評価できるよう，また長期の安全性も評価できるよう，これら 3 試験で LNP023 を 200 mg b.i.d.で投与された被験者を併合したデータも評価した。

なお，B12301 試験及び B12001B 試験は本承認申請時点で進行中である。試験別の結果では，B12301 試験は二重盲検投与期（6 ヵ月）のデータ，B12001B 試験は中間解析時点（X2202 試験から移行した全被験者が LNP023 投与開始後 33 ヵ月となる B12001B 試験の Month 30 を終了した時点）までに得られた X2202 試験から移行した被験者のデータを提示した。併合データでは，B12301 試験の二重盲検投与期解析時に得られたデータ（一部の被験者の非盲検投与期のデータ。プラセボ群で LNP023 投与に切替え後のデータを含む）及び B12001B 試験の中間解析時点（IA 4）までに得られた X2202 試験又は B12301 試験から移行した被験者のデータを提示した。併合データの安全性解析対象集団（SAF）は 101 名，曝露期間（中央値）は 11.27 ヵ月であった（2.7.4-1.1.1.2 項）。また，申請後に得られた最新のデータとして，B12301 試験の成人の試験終了時解析（12 ヵ月）のデータ，並びに B12301 試験の成人の試験終了時解析のデータ及び進行中の B12001B 試験の中間解析時点（IA 5）までに得られたデータを含む併合データを 5.8 項に提示した。

本書では安全性の主な評価結果を提示し，詳細な評価計画及び結果は「2.7.4 臨床的安全性」に示す。

5.1.1 評価方法

安全性の評価資料とした 3 試験（B12301 試験，X2202 試験，及び B12001B 試験）の概略を 4.1.1 項に示す。

有害事象の評価方法

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を，和訳には MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を使用した。B12301 試験の二重盲検投与期解析の試験総括報告書及び併合解析（B12301 試験・二重盲検投与期を含む）では version 26.1 を，X2202 試験の試験総括報告書では version 24.0 を，B12001B 試験の試験総括報告書では version 26.0 を用いた。また，B12301 試験の成人の試験終了時解析の試験総括報告書及び併合解析では version 27.0 を用いた。

特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。

有害事象のうち，LNP023 の作用機序，補体阻害薬のクラスエフェクト，並びに LNP023 で得られている非臨床及び臨床のデータから懸念される事象を注目すべき有害事象とし，MedDRA 標準検索式（SMQ）等を用いて関連する事象を定義し（2.7.4-Table 1-4），評価した。

解析対象集団

SAF は，治験薬を 1 回以上投与された全被験者と定義した。

- 二重盲検投与期 SAF：B12301 試験の二重盲検投与期に LNP023 200 mg b.i.d.又はプラセボを 1 回以上投与された全被験者
- 併合 SAF：各試験で LNP023 200 mg b.i.d.を 1 回以上投与された全被験者
- 長期 SAF：B12301 試験の二重盲検投与期又は非盲検投与期に LNP023 を 1 回以上投与された全被験者
- 長期併合 SAF：申請後に得られた最新の安全性データでの併合 SAF

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

なお，併合解析では，B12301 試験の二重盲検投与期のデータ（LNP023 200 mg b.i.d.，プラセボ）を，併合データ（LNP023 200 mg b.i.d.）と横並びに示す。該当する図表では，解析対象集団を「二重盲検投与期及び併合 SAF」と示す。また，B12301 試験の成人の試験終了時解析のデータ（LNP023 200 mg b.i.d.，全体）を，併合データ（LNP023 200 mg b.i.d.）と横並びに示す。該当する図表では，解析対象集団を「長期 SAF 及び長期併合 SAF」と示す。

解析方法

安全性の要約には治験薬（LNP023 又はそのプラセボ）投与下で得られたデータのみを含めた。治験薬投与下とは，初回投与日（Day 1）から最終投与日に 7 日間（半減期や有効性の持続に基づき定義）を加えた期間とした。二重盲検投与期における治験薬投与下は，初回投与日から上記で定義された日付と非盲検投与期の LNP023 の初回投与日 − 1 日とを比較し，早い日付までの期間とした。B12301 試験では，Month 6 までの二重盲検投与期のデータ，試験終了時のデータのそれぞれに対して集計した。

併合データでは，各被験者の LNP023 200 mg b.i.d.の初回投与日以降，データカットオフ日（2.7.4-Figure 1-1）までに得られたデータ（B12301 試験の Month 6 以降のデータ及び B12001B 試験で B12301 試験から移行した被験者のデータを含む）を集計した。B12001B 試験のデータは，各被験者の親試験（B12301 試験又は X2202 試験）のデータと紐づけ，同一被験者の同一データについて複数試験での重複カウントを避けた。

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

5.1.2 曝露状況

5.1.2.1 B12301 試験・二重盲検投与期

治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は，LNP023 群で 5.90（2.76～6.37）ヵ月，プラセボ群で 5.95（4.86～6.60）ヵ月であった（2.7.4-1.2.2 項）。

5.1.2.2 併合データ

LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は 11.27（0.53～50.10）ヵ月であった。腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（以下，自己腎コホート）では 10.68（0.53～50.10）ヵ月，腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（以下，移植後再発コホート）では 39.98（2.66～46.39）ヵ月で，移植後再発コホートの方が長かった。これは，移植後再発コホートの被験者は，B12301 試験より早期に開始した X2202 試験に参加した被験者であるためであった。なお，曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 48 名，24 ヵ月以上の被験者は 22 名であった（2.7.4-1.2.2 項，Table 1-7）。

5.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

B12301 試験の対象集団の特性を 4.3.2.1 項に，併合データの対象集団の特性を 2.7.4-1.3 項に示す。

5.2 有害事象

有害事象の概要を Table 5-1 に，詳細を次項以降に示す。

Table 5-1 有害事象の概要（B12301 試験・二重盲検投与期，併合データ，二重盲検投与期及び併合 SAF）

	B12301 試験・二重盲検投与期		併合
	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	プラセボ N = 36 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
有害事象	30 (78.9)	24 (66.7)	78 (77.2)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	7 (18.4)	4 (11.1)	21 (20.8)
高度の有害事象	2 (5.3)	1 (2.8)	9 (8.9)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (1.0)
重篤な有害事象	3 (7.9)	1 (2.8)	17 (16.8)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	1 (2.6)	0	3 (3.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	2 (2.0)
休薬に至った有害事象	4 (10.5)	4 (11.1)	9 (8.9)

Source：2.7.4-Table 2-1

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

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

5.2.1.1 B12301 試験・二重盲検投与期

有害事象の発現率は LNP023 群で 78.9%（30/38 名），プラセボ群で 66.7%（24/36 名）で，LNP023 群でプラセボ群と比べて高かった。SOC 別で，LNP023 群で発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（LNP023 群 47.4%，プラセボ群 36.1%，以下同順）で，次いで，臨床検査（26.3%，11.1%），胃腸障害（15.8%，19.4%）であった。これらの事象のうち，LNP023 群でプラセボ群と比べて発現率が高かった事象は，感染症および寄生虫症，臨床検査であった。

PT 別で，LNP023 群で発現率が最も高かった事象は COVID-19（21.1%，16.7%）で，次いで，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（13.2%，2.8%），上咽頭炎（10.5%，2.8%）であり，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び上咽頭炎は LNP023 群でプラセボ群と比べて発現率が高かった。LNP023 群で報告された血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，いずれも治療を要することなく回復し，治験担当医師により，運動との関連ありと評価された。

発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。LNP023 群に発現した高度の事象は胸部不快感及び血液培養陽性（各 1 名）で，いずれも重篤な有害事象であり，詳細を 5.2.2.2.1 項に示す。

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 18.4%（7 名），プラセボ群で 11.1%（4名）であった。LNP023群で 2名以上に発現した事象はなかった。LNP023群に発現した事象は，悪心（LNP023 群 1 名，プラセボ群 1 名，以下同順），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血液培養陽性，咳嗽，ジヒドロテスト

ステロン減少，頭痛，下気道感染，中耳炎，肺炎，及び上気道感染（各 1 名，0 名）であった（Table 5-1，Table 5-2，2.7.4-2.1.1 項，3.2 項）。

5.2.1.2 併合データ

併合データの有害事象の発現率は 77.2%（78/101 名）であった。SOC 別で発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（56.4%）で，次いで，臨床検査（23.8%），胃腸障害（21.8%）であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は COVID-19（26.7%）で，次いで，上咽頭炎（11.9%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.9%）であった。発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は 20.8%（21 名）であった。発現率が最も高かった事象は悪心及び尿路感染（各 3 名）で，次いで，肺炎球菌性肺炎及び敗血症性ショック（各 2 名）であった（Table 5-1，Table 5-2，2.7.4-2.1.1 項）。

なお，併合データのうち移植後再発コホート（N = 11）の有害事象の発現率は 100%であった。SOC 別で発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（81.8%）で，次いで，胃腸障害（45.5%），代謝および栄養障害（45.5%），腎および尿路障害（45.5%）であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は COVID-19（54.5%）で，次いで，貧血（27.3%），嘔吐（27.3%），急性腎障害（18.2%），高カリウム血症（18.2%），発熱（18.2%）であった（2.7.4-2.1.1 項）。

Table 5-2 PT 別の有害事象（いずれかの群で発現率 5%以上）（B12301 試験・二重盲検投与期，併合データ，二重盲検投与期及び併合 SAF）

	B12301 試験・二重盲検投与期		併合
PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	プラセボ N = 36 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
合計	30 (78.9)	24 (66.7)	78 (77.2)
COVID-19	8 (21.1)	6 (16.7)	27 (26.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (13.2)	1 (2.8)	8 (7.9)
上咽頭炎	4 (10.5)	1 (2.8)	12 (11.9)
咳嗽	2 (5.3)	1 (2.8)	7 (6.9)
貧血	2 (5.3)	0	6 (5.9)
頭痛	2 (5.3)	1 (2.8)	6 (5.9)
血中クレアチニン増加	2 (5.3)	0	5 (5.0)
中耳炎	2 (5.3)	0	3 (3.0)
上気道感染	2 (5.3)	0	2 (2.0)
ウイルス性気道感染	2 (5.3)	0	2 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.3)	0	2 (2.0)
下痢	1 (2.6)	0	7 (6.9)
嘔吐	1 (2.6)	1 (2.8)	6 (5.9)
悪心	1 (2.6)	2 (5.6)	4 (4.0)

PT	B12301 試験・二重盲検投与期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	B12301 試験・二重盲検投与期 プラセボ N = 36 n (%)	併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
高コレステロール血症	1 (2.6)	2 (5.6)	1 (1.0)

Source：2.7.4-Table 2-3

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

四捨五入前の発現率がいずれかの群で 5%以上の事象を提示。

B12301 試験の LNP023 群で発現率が高い順，次いで併合データで発現率が高い順に提示。

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1 死亡

併合データで，X2202 試験に参加し，その後 B12001B 試験に移行した 1 名（2[redacted] 歳，白人女性，自己腎コホート）の死亡が報告された。被験者は Day 480 に高度の不整脈を発現し，無反応状態で発見され，同日に死亡が確認された（治験薬最終投与日 Day 480）。死因は突然死に至る不整脈と推定された。

被験者は，不安，動悸，及び副甲状腺機能亢進症の合併症を有していた。事象が発現する前の臨床検査，尿検査，心電図検査を含む被験者の状態に懸念すべきものはなかった。剖検では明らかな死因は認められなかった。剖検結果には，細動脈腎硬化症に関連した不整脈，C3 腎症及び高血圧の病歴，限局性心筋瘢痕，低カルシウム血症が記載されていた。不整脈の交絡因子として，メチルフェニデート及びベンラファキシン（いずれも頻脈又は不整脈の副作用を有する）の併用，トラゾドン（QT 延長の副作用を有する）の併用，並びに低カルシウム血症の合併症が考えられた。不整脈は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.2 項）。

5.2.2.2 その他の重篤な有害事象

5.2.2.2.1 B12301 試験・二重盲検投与期

重篤な有害事象の発現率は，LNP023 群で 7.9%（3/38 名），プラセボ群で 2.8%（1/36 名）であった。SOC 別で，LNP023 群に発現した事象は感染症および寄生虫症，一般・全身障害および投与部位の状態，臨床検査（各 1 名）であった。

PT 別で，LNP023 群に発現した事象は咬傷感染，胸部不快感，及び血液培養陽性（各 1 名）であった。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液培養陽性（肺炎球菌）で，治験薬の休薬及び治療の後に回復し，治験薬の投与を再開した。咬傷感染及び胸部不快感は，いずれも治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した（2.7.4-2.1.3 項，2.1.5.1 項）。

5.2.2.2.2 併合データ

重篤な有害事象の発現率は 16.8%（17/101 名）であった。SOC 別で最も多く発現した事象は感染症および寄生虫症（7名）で，次いで，心臓障害，胃腸障害，腎および尿路障害（各 3 名）であった。

PT 別で 2 名以上に発現した事象は急性腎障害，肺炎球菌性肺炎，敗血症性ショック（各 2 名）であった。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 3 名に発現し，自己腎コホート（N = 90）では血液培養陽性（B12301 試験・二重盲検投与期と同一事象，5.3.1.1 項），肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，及び敗血症性ショック（同一被験者に 4 事象発現，5.3.1.2 項），移植後再発コホート（N = 11）では肺炎球菌性肺炎，敗血症性ショック，及び急性呼吸窮迫症候群（同一被験者に 3 事象発現，5.3.1.2 項），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 1 名）であった。重篤な有害事象のうち，治験薬の投与中止に至った事象は移植後再発コホートの 2 名に発現し，事象は C3 糸球体症（医師報告事象名：progression of the C3 glomerulonephropathy recurrence）及び急性腎障害（各 1 名）であった（5.2.2.3.2 項）。重篤な有害事象のうち，休薬に至った事象は 5 名に発現し，自己腎コホートでは血液培養陽性（B12301 試験・二重盲検投与期と同一事象），肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，敗血症性ショック，及び急性左室不全（同一被験者に 5 事象発現），薬物乱用，急性腎障害（各 1 名），移植後再発コホートでは，肺炎球菌性肺炎，敗血症性ショック，及び急性呼吸窮迫症候群（同一被験者に 3 事象発現），腎盂腎炎（各 1 名）であった。不整脈（自己腎コホート）は死亡に至り（5.2.2.1 項），急性腎障害及び C3 糸球体症（いずれも移植後再発コホート）は未回復，心房細動（移植後再発コホート）は軽快し，その他の事象はいずれも回復した（2.7.4-2.1.3 項）。

5.2.2.3 投与中止に至った有害事象

5.2.2.3.1 B12301 試験・二重盲検投与期

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.2.2.3.2 併合データ

投与中止に至った有害事象の発現率は 2.0%（2/101 名，いずれも移植後再発コホート）であった。発現した事象は C3 糸球体症（医師報告事象名：progression of the C3 glomerulonephropathy recurrence）及び急性腎障害（各 1 名，いずれも上述の重篤な有害事象と同一事象）であった。

投与中止に至った有害事象の概要を以下に示す。

- C3 糸球体症：Day 694 より C3 腎症の進行，Day 886 に腎生検で悪化が認められ重篤（入院）に該当した。治験薬は Day 948 から Day 954 まで 100 mg b.i.d.に減量され，その後 C3 腎症の進行のために治験薬の投与は中止された（最終投与日：Day 954）。本事象に対して透析が実施された。本事象は未回復であった。本事象は治験薬との関連なしと判断された。

- 急性腎障害：Day 211 に急性腎障害が発現した。同日の血清クレアチニン値は 3.23 mg/dL（基準値：0.6～1.2 mg/dL）であった。被験者は本事象により Day 212 に入院し，メチルプレドニゾロン及びプレドニゾンが投与された。Day 314 に本事象により治験薬の投与は中止された。本事象は未回復であった。本事象は治験薬との関連なしと判断された（2.7.4-2.1.4.1 項）。

5.2.2.4 休薬に至った有害事象

5.2.2.4.1 B12301 試験・二重盲検投与期

休薬に至った有害事象の発現率は，LNP023 群で 10.5%（4/38 名），プラセボ群で 11.1%（4/36 名）であった。LNP023 群で報告された事象は COVID-19（4 名），血液培養陽性，及び RS ウイルス検査陽性（各 1 名）であった。これらの事象のうち，重篤な有害事象は血液培養陽性（5.2.2.2.1 項）のみで，本事象は治験薬との関連ありと判断された。その他の事象はいずれも非重篤で治験薬との関連なしと判断された。いずれの事象も回復した（2.7.4-2.1.4.2 項）。

5.2.2.4.2 併合データ

休薬に至った有害事象の発現率は 8.9%（9/101 名）であった。2 名以上に発現した事象は，COVID-19（5名，B12301 試験・二重盲検投与期に記載した 4名を含む），肺炎球菌性肺炎，敗血症性ショック，及び急性腎障害（各 2 名）であった。

休薬に至った有害事象のうち，重篤な有害事象は 5 名に発現し，自己腎コホート（N = 90）では血液培養陽性（B12301 試験・二重盲検投与期と同一事象），肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，敗血症性ショック，及び急性左室不全（同一被験者に 5 事象発現），薬物乱用，急性腎障害（各 1 名），移植後再発コホート（N = 11）では肺炎球菌性肺炎，敗血症性ショック，及び急性呼吸窮迫症候群（同一被験者に 3 事象発現），腎盂腎炎（各 1 名）であった。治験薬との関連ありと判断された事象は 2 名に発現し，自己腎コホートでは同一被験者に発現した血液培養陽性，肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，及び敗血症性ショック，移植後再発コホートでは同一被験者に発現した肺炎球菌性肺炎，敗血症性ショック，及び急性呼吸窮迫症候群であった。休薬に至った有害事象は，いずれも軽快又は回復した（2.7.4-2.1.4.2 項）。

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

LNP023 の作用機序，補体阻害薬のクラスエフェクト，並びに LNP023 で得られている非臨床及び臨床のデータから懸念される注目すべき有害事象（2.7.4-Table 1-4）を評価した。

Table 5-3 注目すべき有害事象（B12301 試験・二重盲検投与期，併合データ，二重盲検投与期及び併合 SAF）

	B12301 試験・二重盲検投与期		併合
注目すべき有害事象	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	プラセボ N = 36 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
「莢膜形成細菌による感染症」	2 (5.3)	1 (2.8)	6 (5.9)
重篤又は高度の感染症 a)	2 (5.3)	0	7 (6.9)
過敏症	0	0	5 (5.0)
精巣への影響 b)	0	0	0
甲状腺の変化	0	1 (2.8)	0
血小板数減少	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	0

Source：2.7.4-Table 2-6

a) 莢膜形成細菌による感染症の評価の一部として，すべての重篤又は高度の有害事象のうち，SOC の感染症および寄生虫症，並びに HLGT の微生物学的および血清学的検査に該当する事象の起因菌を評価した（2.7.4-Table 1-4）。

b) 男性被験者のみ評価

過敏症は併合データで 5 名に認められた。発現した事象は発疹（4 名），手皮膚炎及びアレルギー性鼻炎（各 1 名）で，いずれも非重篤かつ軽度で，治験薬との関連なしと判断され，アナフィラキシーショックに該当するものはなかった（2.7.4-2.1.5.2 項）。本項では，特に重要な莢膜形成細菌による感染症について要約する。

5.3.1 莢膜形成細菌による感染症

髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌を含む莢膜形成細菌による感染症は，LNP023 の主要なリスクである。各臨床試験の選択基準に髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌に対するワクチン接種に関して規定（2.7.3-Table 3-1）するとともに，莢膜形成細菌による感染症を注目すべき有害事象として評価した。

「莢膜形成細菌による感染症」の定義（2.7.4-Table 1-4）には，莢膜形成細菌による感染症に加えて，莢膜形成細菌に起因する可能性が高い感染症を保守的に含めた。すなわち，本項に示す結果には，起因菌が特定されていない感染症（例：中耳炎，細菌性肺炎，丹毒，せつ）が含まれる可能性がある。

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

5.3.1.1 B12301 試験・二重盲検投与期

「莢膜形成細菌による感染症」の発現率は，LNP023 群で 5.3%（2/38 名），プラセボ群で 2.8%（1/36 名）であった。発現した事象は LNP023 群で中耳炎（2 名），プラセボ群で淋菌性尿道炎（1 名）であった（Table 5-4）。

LNP023 群で報告された中耳炎は 2 名に 3 件発現し，いずれの事象も非重篤で，軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した。1 件は治験薬との関連ありと判断され，2 件は治験薬との関連なしと判断された。プラセボ群で報告された淋菌性尿道炎は非重篤，軽度であり，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した。本事象は治験薬との関連なしと判断された。

さらに，すべての重篤又は高度の感染症について，莢膜形成細菌による感染症が含まれる可能性がないか，起因菌を評価した。その結果，LNP023 群で報告された咬傷感染及び血液培養陽性（各 1 名）が莢膜形成細菌に起因する可能性の高い感染症として新たに特定された。起因菌は，咬傷感染では同定されず，血液培養陽性では肺炎球菌であった。血液培養陽性は治験薬との関連ありと判断され，治験薬の休薬に至ったものの治療により回復した（2.7.4-2.1.5.1 項，B12301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

以上より，莢膜形成細菌による感染症は LNP023 群で 3 名，プラセボ群で 1 名に発現したものの，いずれも適切な処置により回復した。

5.3.1.2 併合データ

「莢膜形成細菌による感染症」の発現率は 5.9%（6/101 名）であった。発現した事象は中耳炎（3名，B12301試験・二重盲検投与期に記載した2名を含む），肺炎球菌性肺炎（2名），肺炎球菌性敗血症及び蜂巣炎（各 1 名）であった（Table 5-4）。

自己腎コホート（N = 90）で「莢膜形成細菌による感染症」は 5 名に発現し，その事象は中耳炎（3 名，B12301 試験・二重盲検投与期に記載した 2 名を含む），肺炎球菌性肺炎及び肺炎球菌性敗血症（1 名，B12301 試験・二重盲検投与期に血液培養陽性を発現した被験者と同一被験者に発現し，敗血症性ショックを併発），並びに蜂巣炎（1 名）であった。重篤な事象は肺炎球菌性肺炎及び肺炎球菌性敗血症で，いずれも中等度で，治験薬の休薬及び治療により回復した。両事象は治験薬との関連ありと判断された。中耳炎及び蜂巣炎はいずれも非重篤で，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく回復した。中耳炎の 1 件（B12301 試験・二重盲検投与期に記載）を除き，いずれも治験薬との関連なしと判断された。

移植後再発コホート（N = 11）で「莢膜形成細菌による感染症」は 1 名に肺炎球菌性肺炎が発現した。肺炎球菌性肺炎は重篤かつ高度で，急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショックを併発した。これら 3 事象により治験薬は休薬され，いずれの事象も治療により 2 週間以内に回復した。いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された。

さらに，すべての重篤又は高度の感染症について，莢膜形成細菌による感染症が含まれる可能性がないか，起因菌を評価した。その結果，B12301試験・二重盲検投与期に記載した事象に加えて，椎間板炎，腎盂腎炎，骨盤内炎症性疾患，及び肺炎が莢膜形成細菌に起因する可能性の高い感染症として新たに特定された。移植後再発コホートの患者で報告された椎間板炎の起因菌は *Streptococcus gallolyticus* で，その他の事象では同定されなかった。椎間板炎は重篤で，治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく，治療により回復した（2.7.4-2.1.5.1 項）。

以上より，莢膜形成細菌による感染症は 7 名に発現したものの，いずれも適切な処置により回復した。また，髄膜炎菌による感染症の報告はなかった。

Table 5-4　莢膜形成細菌による感染症（B12301 試験・二重盲検投与期，併合データ，二重盲検投与期及び併合 SAF）

	B12301 試験・二重盲検投与期		併合
莢膜形成細菌による感染症 PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	プラセボ N = 36 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
合計	3 (7.9)	1 (2.8)	7 (6.9)
事前の定義に基づく集計結果	2 (5.3)	1 (2.8)	6 (5.9)
中耳炎	2 (5.3)	0	3 (3.0)
淋菌性尿道炎	0	1 (2.8)	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	2 (2.0) [a), b)]
肺炎球菌性敗血症	0	0	1 (1.0) [a)]
蜂巣炎	0	0	1 (1.0)
重篤又は高度の感染症の起因菌を同定			
血液培養陽性	1 (2.6)	0	1 (1.0) [a)]
敗血症性ショック	0	0	2 (2.0) [a), b)]
椎間板炎	0	0	1 (1.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 2.1-14，Listing 1.4-2

事前の定義は 2.7.4-Table 1-4 に提示。重篤又は高度の感染症は起因菌が同定されたもののみを提示。

a) 同一被験者が 4 事象を発現。

b) 同一被験者が 2 事象を発現。

ワクチンの接種状況

LNP023 200 mg b.i.d.の投与前又は投与中に，併合データに含まれた 101 名全員が髄膜炎菌・血清型 A，C，Y，W-135，及び多価肺炎球菌のワクチンを接種した。インフルエンザ菌 b 型及び髄膜炎菌・血清型 B のワクチンを接種した被験者の割合は，いずれも約 8 割であった。これは，治験に参加した国又は地域によっては，これらのワクチンが利用可能ではなかったことによるものと考える（2.7.4-2.1.5.1 項）。

5.4 部分集団での検討

5.4.1 内因性要因及び外因性要因

B12301試験の二重盲検投与期及び併合データを対象に，内因性要因（年齢，性別，人種，並びにベースラインの UPCR 及び eGFR）及び外因性要因（地域）の要因別に，曝露期間，有害事象，及び重篤な有害事象の発現状況を評価した。一部の部分集団の被験者数は少数であり，厳密な比較は困難であるものの，LNP023 の安全性成績は，検討した部分集団間で明らかな違いはなかった（2.7.4-5.1 項，5.2 項）。

また，B12301 試験の二重盲検投与期及び併合データを対象に，免疫抑制療法の併用の有無別に，SOC 別の感染症および寄生虫症，注目すべき有害事象の「莢膜形成細菌による感染症」，重篤又は高度の感染症の発現状況を評価した。評価結果の概要を以下に，詳細を 2.7.4-5.3 項に示す。

B12301 試験・二重盲検投与期

免疫抑制療法の併用ありの部分集団で，SOC 別の感染症および寄生虫症，注目すべき有害事象の「莢膜形成細菌による感染症」，重篤又は高度の感染症の発現状況に群間で明らかな違いはみられなかった。SOC別の感染症および寄生虫症の発現率は，LNP023群で 43.8%（7/16名），プラセボ群で 35.3%（6/17 名）であった。「莢膜形成細菌による感染症」は，LNP023 群の 1 名に中耳炎が報告され，プラセボ群では報告されなかった。重篤又は高度の感染症は，LNP023 群の 1 名に血液培養陽性（5.3.1 項）が報告され，プラセボ群では報告されなかった。

免疫抑制療法の併用なしの部分集団でも同様に，これらの感染症の発現状況に群間で明らかな違いはみられなかった。SOC 別の感染症および寄生虫症の発現率は，LNP023 群で 50.0%（11/22 名），プラセボ群で 36.8%（7/19 名）であった。「莢膜形成細菌による感染症」は，LNP023 群の 1 名に中耳炎，プラセボ群の 1 名に淋菌性尿道炎が報告された。重篤又は高度の感染症は，LNP023 群の 1 名に咬傷感染が報告され，プラセボ群では報告されなかった。

各部分集団の群別の被験者数は少数であり，厳密な比較は困難であるものの，免疫抑制療法の併用ありの部分集団で，LNP023 投与による感染症の発現率への影響は特定されなかった（2.7.4-5.3 項）。

併合データ

免疫抑制療法の併用の有無別の総曝露期間は，併用あり（52 名）で 83.2 人年，併用なし（49 名）で 58.8 人年で，併用ありの方が長かった。これは，免疫抑制療法を必須とする移植後再発コホートの被験者は，より早期に開始した X2202 試験に参加した被験者であるためであった。

免疫抑制療法の併用の有無別で，SOC 別の感染症および寄生虫症の発現率は，併用ありで 65.4%（34/52 名），併用なしで 46.9%（23/49 名）であった。「莢膜形成細菌による感染症」は併用ありで 3 名，併用なしで 3 名，重篤又は高度の感染症は併用ありで 5 名，併用なしで 2 名に報告された（2.7.4-5.3 項）。

以上より，長期投与を含め，免疫抑制療法の併用下でも LNP023 投与による感染症のリスク増大は特定されなかった。

5.4.2 日本人集団

B12301試験の二重盲検投与期及び併合データを用いて，日本人集団の安全性を評価した。日本人被験者数は少数であり，厳密な評価は難しいが，日本人に特有の安全性の問題は認められなかった（Table 5-5，2.7.4-5.4 項）。日本人集団の安全性データを以下に要約する。人口統計学的特性及び疾患特性は 4.4.2 項に示す。

Table 5-5 日本人集団の有害事象の概要（B12301 試験・二重盲検投与期，併合データ，二重盲検投与期及び併合 SAF）

	B12301 試験・二重盲検投与期		併合
	LNP023 200 mg b.i.d. N = 2 n (%)	プラセボ N = 2 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 4 n (%)
有害事象	1 (50.0)	0	1 (25.0)
上咽頭炎	1 (50.0)	0	1 (25.0)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	0	0	0
高度の有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	0
注目すべき有害事象	0	0	0

Source：2.7.4-Table 5-2

B12301 試験・二重盲検投与期

日本人は 4 名（LNP023 群 2 名，プラセボ群 2 名）がランダム化され，全員に割り付けられた治験薬が投与された。LNP023 群に割り付けられた 2 名のうち，1 名は Month 6 の二重盲検投与期の評価を完了し，もう 1 名は二重盲検投与期中の Day 90 に技術的な問題のため二重盲検投与期の治験薬の投与を中止した。両被験者の曝露期間はそれぞれ 5.72 ヵ月及び 2.99 ヵ月であった。プラセボ群に割り付けられた 2 名は Month 6 の二重盲検投与期の評価を完了した。プラセボ群の治験薬の曝露期間は 5.75 ヵ月及び 5.91 ヵ月であった。治験薬を投与された 4 名全員が SAF に含まれた（2.7.4-5.4 項）。

有害事象は，LNP023 群の 1 名（50.0%）に上咽頭炎が発現した。プラセボ群での発現はなかった。治験薬との関連ありと判断された有害事象，高度の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤

な有害事象，投与中止や休薬に至った有害事象，及び注目すべき有害事象の発現はなかった（Table 5-5）。

併合データ

日本人の SAF 4 名（B12301 試験に組み入れられた 4 名と同一）の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は 8.54（0.72～19.09）ヵ月であった（2.7.4-5.4 項）。

有害事象は，4名のうち 1名（25.0%）に上咽頭炎（B12301試験・二重盲検投与期に記載した事象と同一）が発現した。治験薬との関連ありと判断された有害事象，高度の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，投与中止や休薬に至った有害事象，及び注目すべき有害事象の発現はなかった（Table 5-5）。

5.5 臨床検査

B12301 試験の二重盲検投与期及び併合データで，血液学的検査項目，並びに総コレステロール，LDL コレステロール，HDL コレステロール，トリグリセリド，及びクレアチンキナーゼを含む血液生化学的検査項目の平均値に，臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（2.7.4-3.1 項，3.2 項）。肝機能検査値の異常はほとんど認められず，Hy's law の基準に該当した被験者もいなかった（2.7.4-3.2.4 項）。

5.6 バイタルサイン及び心電図

B12301試験の二重盲検投与期及び併合データで，収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍の平均値に，LNP023 投与後の臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（2.7.4-4.1 項）。

また，B12301 試験の二重盲検投与期及び併合データで，LNP023 投与後の心電図パラメータに臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（2.7.4-4.2 項）。

5.7 その他の安全性に関する項目

薬物相互作用，妊娠及び授乳時の使用，過量投与，薬物乱用，離脱症状及び反跳現象の検討結果は CTD2.7.4 に示す。

5.8 申請後に得られた最新の安全性データ

B12301 試験の成人の試験終了時解析のデータ，並びに B12301 試験の成人の試験終了時解析のデータ及び進行中の B12001B 試験の最新データを含む併合データに基づき安全性を評価した。その結果，LNP023 の安全性プロファイルに影響を及ぼすような新たな所見は認められなかった。

有害事象の概要を Table 5-6 に，検討結果の詳細を次項以降に示す。

Table 5-6 有害事象の概要（B12301 試験・試験終了時，併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF）

	B12301 試験・試験終了時		併合
	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	全体 N = 74 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
有害事象	32 (84.2)	56 (75.7)	86 (85.1)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	8 (21.1)	10 (13.5)	23 (22.8)
高度の有害事象	2 (5.3)	2 (2.7)	12 (11.9)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (1.0)
重篤な有害事象	4 (10.5)	6 (8.1)	20 (19.8)
治験薬との関連ありと判断された重篤な有害事象	1 (2.6)	1 (1.4)	4 (4.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	3 (3.0)
休薬に至った有害事象	4 (10.5)	5 (6.8)	11 (10.9)

Source：2.7.4-Table 5-3

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

B12301 試験・試験終了時の全体：LNP023 群の二重盲検投与期及び非盲検投与期並びにプラセボ-LNP023 群の非盲検投与期

5.8.1 全般的な曝露状況

5.8.1.1 B12301 試験・試験終了時

LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は，LNP023 群で 361.5（273～384）日，全体（LNP023 群の二重盲検投与期及び非盲検投与期並びにプラセボ-LNP023 群の非盲検投与期）で 285.5（107～384）日であった（2.7.4-5.11.1 項）。

5.8.1.2 併合データ

LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は 17.22（2.66～57.26）ヵ月であった。曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 78 名，24 ヵ月以上の被験者は 31 名であった（2.7.4-5.11.1 項，Table 5-5）。

5.8.2 比較的よくみられる有害事象

5.8.2.1 B12301 試験・試験終了時

LNP023 投与下での有害事象の発現率は，LNP023 群で 84.2%（32/38 名），全体（プラセボ-LNP023 群の被験者は，二重盲検投与期のプラセボ投与下の有害事象を含まない）で 75.7%（56/74 名）であった。SOC 別で，LNP023 群で発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（LNP023 群 57.9%，全体 50.0%，以下同順）で，次いで，臨床検査（34.2%，18.9%），胃腸障害（28.9%，17.6%）であった。

PT 別で，LNP023 群で発現率が最も高かった事象は COVID-19（23.7%，16.2%）で，次いで，上咽頭炎（15.8%，9.5%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15.8%，8.1%）であった。

発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。LNP023 群で高度の有害事象は 2 名に発現した。事象の内訳は胸部不快感及び血液培養陽性（各 1 名）で，いずれも二重盲検投与期に発現し（5.2.1.1 項），非盲検投与期に新たな発現はなかった。全体でも，高度の有害事象は 2 名に発現し，いずれも上述の LNP023 群の被験者であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，LNP023 群で 21.1%，全体で 13.5%であった。LNP023 群で 2 名以上に発現した事象はなかった。LNP023 群に発現した事象は，血液培養陽性，肺炎球菌性敗血症，レンサ球菌性菌血症，及び肺炎球菌性肺炎（同一被験者に 4 事象発現），頭痛，悪心，中耳炎，及び上気道感染（同一被験者に 4 事象発現），尿路感染，下痢，及び血中クレアチニン増加（同一被験者に 3 事象発現），ジヒドロテストステロン減少及びジヒドロテストステロン増加（同一被験者に発現），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（同一被験者に発現），咳嗽，下気道感染，肺炎であった。全体でも 2 名以上に発現した事象はなく，LNP023 群に発現した事象に加えて，プラセボ-LNP023 群で LNP023 に切替え後に，医薬品副作用（医師報告事象名：nausea due to damaged iptacopan capsule. adverse drug reaction）及び浮動性めまい（同一被験者に発現），口腔カンジダ症が各 1 名に発現した（Table 5-6，2.7.4-5.11.2 項）。

5.8.2.2 併合データ

併合データの有害事象の発現率は 85.1%（86/101 名）であった。SOC 別で発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（61.4%）で，次いで，臨床検査（29.7%），胃腸障害（26.7%）であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は COVID-19（29.7%）で，次いで，上咽頭炎（13.9%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10.9%）であった。発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 12 名に発現し，2 名以上に発現した事象は急性腎障害及び腎機能障害（各 2 名）であった。

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は 22.8%であった。発現率が最も高かった事象は尿路感染（3 名，B12301 試験・試験終了時に記載した 1 名を含む）で，次いで，悪心，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，及び肺炎球菌性肺炎（各 2 名，いずれも B12301 試験・試験終了時に記載した 1 名を含む）であった。なお，申請時に提示した敗血症性ショック（1 名）はレンサ球菌性菌血症に事象名が変更された。

なお，併合データのうち移植後再発コホート（N = 11）の有害事象の発現率は 100%であった。SOC 別で発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（81.8%）で，次いで，代謝および栄養障害（54.5%），胃腸障害，腎および尿路障害，血液およびリンパ系障害（各 45.5%）であった。PT 別で発現率が最も高かった事象は COVID-19（54.5%）で，次いで，貧血，嘔吐，発熱（各 27.3%）であった（Table 5-6，2.7.4-5.11.2 項）。

5.8.3 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.8.3.1 死亡

申請時に提示したデータ（5.2.2.1 項）以降に死亡は報告されなかった（2.7.4-5.11.3 項）。

5.8.3.2 その他の重篤な有害事象

5.8.3.2.1 B12301 試験・試験終了時

重篤な有害事象の発現率は，LNP023 群で 10.5%（4/38 名），全体で 8.1%（6/74 名）であった。SOC 別で，LNP023 群又は全体で 2 名以上に発現した事象は，感染症および寄生虫症（LNP023 群 2 名，全体 3 名）であった。PT 別で，LNP023 群で 2 名以上に発現した事象はなく，二重盲検投与期に発現した咬傷感染，胸部不快感，及び血液培養陽性に加えて，急性左室不全，肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，及びレンサ球菌性菌血症（いずれも血液培養陽性と同一被験者に発現），後腹膜血腫が発現した。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，プラセボ-LNP023 群で肺炎及び薬物乱用（アンフェタミン）が発現した。

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，血液培養陽性，肺炎球菌性敗血症，肺炎球菌性肺炎，及びレンサ球菌性菌血症（いずれも同一被験者に発現）であった。いずれの事象も治験薬の休薬に至ったものの，投与中止に至ることなく，治療により回復した（Table 5-6，2.7.4-5.11.4 項）。

5.8.3.2.2 併合データ

重篤な有害事象の発現率は 19.8%（20/101 名）であった。SOC 別で最も多く発現した事象は感染症および寄生虫症（9 名）で，次いで，腎および尿路障害（5 名），心臓障害，胃腸障害（各 3 名）であった。PT 別で 2 名以上に発現した事象は急性腎障害（3 名），肺炎球菌性肺炎（2 名）であった。申請時には 2 名に発現した事象として提示した敗血症性ショックのうち 1 名（自己腎コホート）は，レンサ球菌性菌血症に事象名が変更された。

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 4 名に発現した。事象の内訳は，自己腎コホート（N = 90）では血液培養陽性，肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，及びレンサ球菌性菌血症（いずれも B12301 試験・試験終了時と同一事象），ノロウイルス感染（各 1 名），移植後再発コホート（N = 11）では肺炎球菌性肺炎，敗血症性ショック，及び急性呼吸窮迫症候群（同一被験者に 3 事象発現），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 1 名，いずれも 5.2.2.2.2 項と同一事象）であった。

重篤な有害事象のうち，治験薬の投与中止に至った事象は 3 名に発現した。事象の内訳は，自己腎コホートでは腎機能障害（1 名），移植後再発コホートでは C3 糸球体症及び急性腎障害（各 1 名，いずれも 5.2.2.2.2 項と同一事象）であった。重篤な有害事象のうち，休薬に至った事象は 6 名に発現した。事象の内訳は，自己腎コホートでは血液培養陽性，肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，レンサ球菌性菌血症，及び急性左室不全（1 名，同一被験者に 5 事象発現，

B12301試験・試験終了時と同一事象），薬物乱用（アンフェタミン），急性腎障害，ノロウイルス感染（各1名），移植後再発コホートでは，肺炎球菌性肺炎，敗血症性ショック，及び急性呼吸窮迫症候群（同一被験者に3事象発現），腎盂腎炎（各1名，いずれも5.2.2.2.2項と同一事象）であった。不整脈（自己腎コホート）は死亡に至り（5.2.2.1項），腱断裂，急性腎障害，及び腎機能障害（各1名，いずれも自己腎コホート），C3糸球体症及び急性腎障害（各1名，いずれも移植後再発コホート）は未回復であったものの，その他の事象はいずれも軽快又は回復した（Table 5-6，2.7.4-5.11.4項）。

5.8.3.3 投与中止に至った有害事象

5.8.3.3.1 B12301試験・試験終了時

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 5-6）。

5.8.3.3.2 併合データ

投与中止に至った有害事象の発現率は3.0%（3/101名）であった。事象の内訳は，自己腎コホートでは腎機能障害（1名），移植後再発コホートではC3糸球体症及び急性腎障害（各1名，いずれも5.8.3.2.2項の重篤な有害事象と同一事象）であった。申請時に提示したデータ（5.2.2.3.2項）以降に報告された腎機能障害の概要を以下に示す。

- 腎機能障害：Day 362に中等度の腎機能障害が発現した。Day 408に本事象が高度に悪化し，Day 410に本事象により治験薬の投与は中止された。本事象に対し，パラセタモール，グルコン酸カルシウム，インスリン，エノキサパリン，酢酸カルシウム，及びコレカルシフェロールが投与された。本事象は未回復であった。本事象は治験薬との関連なしと判断された（Table 5-6，2.7.4-5.11.5.1項）。

5.8.3.4 休薬に至った有害事象

5.8.3.4.1 B12301試験・試験終了時

休薬に至った有害事象の発現率は，LNP023群で10.5%（4/38名），全体で6.8%（5/74名）であった。LNP023群で報告された事象は，二重盲検投与期に発現したCOVID-19（4名），血液培養陽性，RSウイルス検査陽性（各1名）に加え，ビタミンD欠乏，心筋症，急性腎障害，低ナトリウム血症，肺炎球菌性敗血症，肺炎球菌性肺炎，レンサ球菌性菌血症，急性左室不全，及び小球性貧血（1名，COVID-19，血液培養陽性，及びRSウイルス検査陽性と同一被験者に9事象発現）であった。全体では，LNP023群で発現した事象に加えて，プラセボ-LNP023群で薬物乱用（アンフェタミン）が1名に発現した。

休薬に至った有害事象のうち，重篤な事象は血液培養陽性，肺炎球菌性敗血症，肺炎球菌性肺炎，レンサ球菌性菌血症，急性左室不全（同一被験者に5事象発現），及び薬物乱用（5.8.3.2.1項）が報告された。また，休薬に至った有害事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象

は血液培養陽性，肺炎球菌性敗血症，肺炎球菌性肺炎，及びレンサ球菌性菌血症（同一被験者に4事象発現）が報告された。

休薬に至った有害事象は，いずれも軽快又は回復した（Table 5-6，2.7.4-5.11.5.2項）。

5.8.3.4.2 併合データ

休薬に至った有害事象の発現率は10.9%（11/101名）であった。2名以上に発現した事象は，COVID-19（6名，B12301試験・試験終了時に記載した4名を含む），肺炎球菌性肺炎，及び急性腎障害（各2名）であった。申請時に提示した敗血症性ショック（1名，自己腎コホート）はレンサ球菌性菌血症に事象名が変更された。

休薬に至った有害事象のうち，重篤な事象は6名に発現した。事象の内訳は，自己腎コホート（N = 90）では肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，レンサ球菌性菌血症，血液培養陽性，及び急性左室不全（B12301試験・試験終了時と同一事象，同一被験者に5事象発現），薬物乱用（アンフェタミン），急性腎障害，ノロウイルス感染（各1名），移植後再発コホート（N = 11）では肺炎球菌性肺炎，敗血症性ショック，及び急性呼吸窮迫症候群（同一被験者に3事象発現），腎盂腎炎（各1名，いずれも5.2.2.4.2項と同一事象）であった。

休薬に至った有害事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象は3名に発現した。事象の内訳は，自己腎コホートでは肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，レンサ球菌性菌血症，及び血液培養陽性（1名，同一被験者に4事象発現），ノロウイルス感染及び副鼻腔炎（1名，同一被験者に発現），移植後再発コホートでは肺炎球菌性肺炎，急性呼吸窮迫症候群，及び敗血症性ショック（1名，同一被験者に3事象発現）であった。

休薬に至った有害事象は，いずれも軽快又は回復した（Table 5-6，2.7.4-5.11.5.2項）。

5.8.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

注目すべき有害事象の概要をTable 5-7に示す。

Table 5-7 注目すべき有害事象（B12301 試験・試験終了時，併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF）

	B12301 試験・試験終了時		
注目すべき有害事象	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	全体 N = 74 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
「莢膜形成細菌による感染症」	5 (13.2)	7 (9.5)	9 (8.9)
重篤又は高度の感染症 a)	2 (5.3)	3 (4.1)	9 (8.9)
過敏症	0	3 (4.1)	8 (7.9)
精巣への影響 b)	0	0	0
甲状腺の変化	0	0	0
血小板数減少	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	0

Source：2.7.4-Table 5-13

a) 莢膜形成細菌による感染症の評価の一部として，すべての重篤又は高度の有害事象のうち，SOC の感染症および寄生虫症，並びに HLGT の微生物学的および血清学的検査に該当する事象の起因菌を評価した（2.7.4-Table 1-4）。

b) 男性被験者のみ評価

過敏症に関する有害事象は，併合データで 8 名に認められた。発現した事象は，発疹（5 名），手皮膚炎，アレルギー性鼻炎，湿疹，及び眼窩周囲皮膚炎（各 1 名）で，いずれも非重篤かつ軽度で，治験薬との関連なしと判断され，アナフィラキシーショックに該当するものはなかった（2.7.4-5.11.6.2 項）。本項では，特に重要な莢膜形成細菌による感染症について要約する。

5.8.4.1 莢膜形成細菌による感染症

「莢膜形成細菌による感染症」の定義（2.7.4-Table 1-4）には，莢膜形成細菌による感染症に加えて，莢膜形成細菌に起因する可能性が高い感染症を保守的に含めた。なお，申請後に得られた最新の安全性データの解析前に，「莢膜形成細菌による感染症」を定義している Case Retrieval Strategy を改訂し（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日版），複数の事象（PT 外耳膿瘍，細菌性滑液包炎，細菌性爪感染，細菌性脳炎）を追加した。本項に示すデータは改訂後の Case Retrieval Strategy を用いて解析したが，これらの追加した事象の発現はなかった（2.7.4-5.11.6.1 項）。

5.8.4.1.1 B12301 試験・試験終了時

「莢膜形成細菌による感染症」の発現率は，LNP023 群で 13.2%（5/38 名），全体で 9.5%（7/74 名）であった。LNP023 群では，二重盲検投与期に発現した中耳炎（2 名）に加え，肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，及びレンサ球菌性菌血症（5.3.1.2 項の敗血症性ショックから事象名変更。同一被験者に 3 事象発現），中耳炎，蜂巣炎が各 1 名に発現した。全体では，LNP023 群で発現した事象に加えて，プラセボ-LNP023 群で中耳炎（2 名）が発現した。

申請時に提示したデータ（5.3.1.2 項）以降に報告された中耳炎及びレンサ球菌性菌血症の概要を以下に示す。

- 中耳炎は 2 名に 3 件が発現した。いずれの事象も非重篤かつ軽度で，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく治療により回復した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。
- レンサ球菌性菌血症は，肺炎球菌性敗血症及び肺炎球菌性肺炎（5.3.1.2 項）とともに発現した。本事象は重篤かつ中等度で，治験薬の休薬及び治療により回復した。本事象は治験薬との関連ありと判断された。

さらに，すべての重篤又は高度の感染症について，莢膜形成細菌による感染症が含まれる可能性がないか起因菌を評価した。その結果，申請時に提示したデータ（5.3.1.2 項）以降に新たに特定された事象はなかった（Table 5-7，2.7.4-5.11.6.1 項）。

5.8.4.1.2 併合データ

「莢膜形成細菌による感染症」の発現率は 8.9%（9/101 名）であった。発現した事象は中耳炎（5 名，B12301 試験・試験終了時に記載した被験者と同一），肺炎球菌性肺炎（2 名，B12301 試験・試験終了時に記載した 1 名を含む），肺炎球菌性敗血症及びレンサ球菌性菌血症（1 名，B12301 試験・試験終了時に記載した被験者と同一），蜂巣炎（1 名，B12301 試験・試験終了時に記載した被験者と同一），急性中耳炎（1 名）であった。

自己腎コホート（N = 90）で「莢膜形成細菌による感染症」は 8 名に発現し，その事象は，中耳炎（5 名），肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，及びレンサ球菌性菌血症（1 名，同一被験者に 3 事象発現），蜂巣炎，急性中耳炎（各 1 名）であった。申請時に提示したデータ（5.3.1.2 項）以降に報告された急性中耳炎は同一被験者に 2 件発現し，いずれも非重篤かつ軽度で，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく治療により回復した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。移植後再発コホート（N = 11）で「莢膜形成細菌による感染症」は 1 名に発現し，申請時に提示したデータ（5.3.1.2 項）以降の新たな事象は報告されなかった。

さらに，すべての重篤又は高度の感染症について，莢膜形成細菌による感染症が含まれる可能性がないか，起因菌を評価した。その結果，椎間板炎，腎盂腎炎，骨盤内炎症性疾患，肺炎，胃腸炎，及び虫垂炎が莢膜形成細菌に起因する可能性の高い感染症として新たに特定された。これらの事象のうち，申請時に提示したデータ（5.3.1.2 項）以降に報告された事象は胃腸炎及び虫垂炎で，起因菌は同定されなかった。

以上より，莢膜形成細菌による感染症は 10 名［起因菌が同定された椎間板炎（5.3.1.2 項）を含む］に発現したものの，いずれも適切な処置により回復した。また，髄膜炎菌による感染症の報告はなかった（Table 5-7，2.7.4-5.11.6.1 項）。

5.8.5 日本人集団

B12301試験の試験終了時データ及び併合データを用いて，日本人集団の安全性を評価した。日本人被験者は少数であり，厳密な評価は難しいが，日本人に特有の安全性の問題は認められなかった（Table 5-8，2.7.4-5.11.7 項）。日本人集団の安全性データを以下に要約する。

Table 5-8 日本人集団の有害事象の概要（B12301 試験・試験終了時，併合データ，長期 SAF 及び長期併合 SAF）

	B12301 試験・試験終了時		併合
	LNP023 200 mg b.i.d. N = 2 n (%)	全体 N = 4 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 4 n (%)
有害事象	1 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)
上咽頭炎	1 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
COVID-19	0	0	1 (25.0)
腱断裂	0	0	1 (25.0)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	0	0	0
高度の有害事象	0	0	1 (25.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (25.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	1 (25.0)
注目すべき有害事象	0	0	0

Source：2.7.4-Table 5-14

B12301 試験・試験終了時

B12301 試験で二重盲検投与期を完了した日本人 4 名（LNP023 群 2 名，プラセボ群 2 名）全員が非盲検投与期に移行した。4 名全員が 6 ヵ月間の非盲検投与期の治験薬投与及び評価を完了した。

有害事象は，LNP023 群の 1 名に上咽頭炎が発現した。全体で発現した有害事象は，LNP023 群に発現した事象と同一であった。治験薬との関連ありと判断された有害事象，高度の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，投与中止や休薬に至った有害事象，及び注目すべき有害事象の発現はなかった（Table 5-8，2.7.4-5.11.7 項）。

併合データ

日本人 4 名（B12301 試験に組み入れられた 4 名と同一）の LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は 14.64（6.67～26.25）ヵ月であった。

有害事象は，4 名のうち 2 名（50.0%）に発現した。発現した事象は上咽頭炎，COVID-19，及び腱断裂（各 1 名）であった。腱断裂は重篤及び高度な有害事象として報告され，未回復であっ

た。治験薬との関連ありと判断された有害事象，死亡に至った有害事象，投与中止に至った有害事象，及び注目すべき有害事象の発現はなかった（Table 5-8，2.7.4-5.11.7 項）。

5.9 安全性の結論

LNP023 の安全性プロファイルは，既承認の PNH に対する申請資料（1.13.1-1-2.7.4）で詳細に検討した。C3 腎症患者に対する LNP023 の安全性を，日本参加の国際共同第 III 相検証試験（B12301 試験）の二重盲検投与期の結果及び併合データ（B12301 試験を含む 3 試験で LNP023 を 200 mg b.i.d.で投与された被験者）に基づき評価した。併合データの SAF は 101 名，曝露期間（中央値）は 11.27 ヵ月で，曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 48 名，24 ヵ月以上の被験者は 22 名であった（5.1 項）。

B12301 試験の 6 ヵ月間の二重盲検投与期のデータから，LNP023 の安全性及び忍容性にプラセボとの明らかな違いは特定されなかった。莢膜形成細菌による感染症が報告されたものの，適切な処置によりいずれも回復した。髄膜炎菌による感染症の報告はなかった。また，併合データから，LNP023 の投与期間の延長に伴う新たな安全性の問題は認められなかった（5.2 項，5.3 項）。

併合データの移植後再発コホート（11 名）の安全性所見は，感染症（SOC の感染症および寄生虫症）の発現率が全体集団より高かったほかは（5.2.1.2 項），全体集団と明らかな違いは特定されなかった。感染症の発現率が高かったことは，腎同種移植後の拒絶反応を予防するために受けている免疫抑制療法に起因する可能性が考えられる。なお，免疫抑制療法の併用の有無による感染症の発現率への影響は特定されなかった（5.4.1 項）。

また，B12301試験の二重盲検投与期及び併合データから，日本人に特有の安全性の問題は認められなかった（5.4.2 項）。

さらに，申請後に得られた最新のデータとして，B12301 試験の非盲検投与期までの 12 ヵ月間の結果及び併合データ（曝露期間が 12 ヵ月以上の被験者は 78 名，24 ヵ月以上の被験者は 31 名）を検討した結果，LNP023 の安全性プロファイルに影響を及ぼすような新たな所見は認められなかった（5.8 項）。

以上より，C3 腎症患者に LNP023 を投与したときの安全性プロファイルは，LNP023 の既承認の PNH 患者に対する安全性プロファイルと同様であり，C3 腎症で新たに認められた安全性の問題はなかった。LNP023 の主要なリスクである莢膜形成細菌による感染症に注意する必要があるものの，C3 腎症患者での LNP023 の忍容性及び安全性は良好であった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

C3腎症は，血漿中及び糸球体微小循環中の第二経路活性化の制御が機能せず，第二経路の過剰活性化が生じてC3等の補体蛋白が糸球体に蓄積することで生じる極めてまれな腎疾患である。C3腎症は指定難病である一次性MPGN（告示番号223）に含有される。

C3腎症患者は血尿，蛋白尿等の慢性糸球体腎炎の典型的な特徴を呈し，高血圧，末梢性浮腫，食欲不振，睡眠障害，疲労等の臨床症状を呈することもある。血液検査では，血清C3低値やsC5b-9高値を伴うことが多く，これらはそれぞれ第二経路及び終末補体経路の過剰活性化を反映している。

C3腎症患者の診断時の年齢は40歳未満が多く，約30%～40%は小児期又は青年期に診断される。C3腎症の予後は不良で，約50%の患者が診断後10年以内に末期腎不全に至ることが報告されている。末期腎不全に至ると患者負担が大きく，特に青壮年患者では社会的にも影響が大きい。また，C3腎症患者は腎移植後の再発リスクが高いことも知られており，C3腎症で腎移植を受けた患者の50%～85%で再発し，再発までの期間は移植後約1～2年であると報告されている。さらに，移植後のC3腎症再発患者では，移植後約4～6年で高い割合で移植腎機能喪失がみられる。移植後のC3腎症再発患者でも，第二経路の制御異常を主とする病態及び腎不全のリスクは依然として存在している（1.1.1項）。

6.1.2 現行の治療

C3腎症に対して承認された治療法は国内外ともにない。免疫抑制療法を含む支持療法が患者の状態を考慮して選択されているものの，エビデンスレベルの高い治療法はない。そのため，尿蛋白が高く末期腎不全への進行が懸念されているC3腎症に対して，その病態生理に特異的に作用し，短期的及び長期的な有効性が確認され，末期腎不全への進行を遅らせることが期待できる安全性の高い新たな治療薬の開発が望まれている（1.1.2項）。

6.2 ベネフィット

C3腎症に対するLNP023の主要なベネフィットは，尿蛋白の減少，eGFRの安定化，組織学的変化及び第二経路の過剰活性化の阻害とした。これらのベネフィットを，主に検証試験（B12301試験）の結果に基づき評価した（Table 6-1，Figure 6-1）。

Table 6-1 C3 腎症に対する LNP023 の主要なベネフィットの要約（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）

主要なベネフィット	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 (95% CI)	プラセボ N = 36 (95% CI)	群間比較 （LNP023 − プラセボ） (95% CI), p 値
尿蛋白の減少			
Month 6 の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の対数変換値 a)	調整幾何平均値: −30.2% (−42.8, −14.8)	調整幾何平均値: +7.6% (−11.9, 31.3)	%減少: 35.1% (13.8, 51.1) p = 0.0014 b)
Month 6 に複合腎エンドポイント（UPCR の減少及び eGFR の安定化）を達成した被験者の割合 c)	29.7% (n/M: 11/37) Marginal proportion: 29.0% (14.9, 43.1)	5.6% (n/M: 2/36) Marginal proportion: 5.7% (−1.9, 13.4)	オッズ比: 7.145 (1.429, 35.723) Diff. in marginal proportions: 23.3% (7.2, 39.4) p = 0.0166
eGFR の安定化			
治験薬投与前の eGFR slope (mL/min/1.73m²/year)	−10.75	−7.64	
治験薬投与 6 ヵ月後の eGFR slope (mL/min/1.73m²/year)	−0.03	−3.08	Post-treatment diff: +3.05 (−6.82, 12.92)
eGFR slope の治験薬投与前後の変化 (mL/min/1.73m²/year)	10.73 (3.23, 18.23)	4.56 (−2.90, 12.02)	6.17 (−4.41, 16.74)
Month 6 の eGFR のベースラインからの変化量 (mL/min/1.73m²)	調整平均値: 1.30 (−2.14, 4.73)	調整平均値: −0.86 (−4.36, 2.64)	調整平均値の差: 2.16 (−2.75, 7.06) p = 0.3241 b)
組織学的変化及び第二経路の過剰活性化の阻害			
Month 6 の疾患活動性スコアのベースラインからの変化量	調整平均値: −1.95 (−2.69, −1.20)	調整平均値: −1.11 (−1.83, −0.39)	調整平均値の差: −0.83 (−1.87, 0.21) p = 0.2895 b)
Month 6 の C3 沈着スコアのベースラインからの変化量	調整平均値: −0.78 (−1.81, 0.25)	調整平均値: 1.09 (0.11, 2.08)	調整平均値の差: −1.88 (−3.30, −0.45) p = 0.0053 d)

Source：Table 4-4，4.3.5.1 項，Table 4-5，4.3.4.1 項，4.3.4.3 項，4.3.6 項，2.7.3-Table 3-9，Table 3-8，Table 3-12

いずれの要約指標もモデル推定値。

n = 該当する来院時に複合腎エンドポイントを達成した被験者数

M = 該当する来院時に複合腎エンドポイントの達成に関するデータを有する被験者数

a) 治療，時点，ランダム化時のステロイド又は MPA の使用有無を固定効果，治療と時点の交互作用，ベースライン UPCR の対数変換値を共変量とした MMRM を用いて解析した。対数変換には自然対数を用いた。結果は逆変換により幾何平均値として示した。

b) 多重性を調整した片側 p 値。

c) UPCR の減少：ベースラインから 50%以上減少，eGFR の安定化：ベースラインからの低下幅が 15%以下。Marginal proportion は，各群の被験者の複合腎エンドポイント達成確率の集団平均と解釈できる。p 値は，治療及びランダム化時のステロイド又は MPA の使用有無を因子としたロジスティック回帰モデルによるオッズ比の検定結果であり，多重性を調整した片側 p 値を提示。

d) 未調整の片側 p 値。

6.2.1 尿蛋白の減少及び eGFR の安定化

ACEi 又は ARB を投与しても尿蛋白高値の C3 腎症患者に LNP023 を投与すると，尿蛋白は速やかに減少し，LNP023 投与前にみられた eGFR の低下が LNP023 投与後に安定化した。これらの効果は長期にわたり維持された。C3 腎症患者を対象としたコホート研究において報告されている，

腎不全のリスク低下をもたらす尿蛋白の減少の程度や eGFR slope の程度を踏まえると，本結果は LNP023 による腎不全のリスク低下が期待できるものである。

6.2.1.1 尿蛋白の減少

B12301 試験で，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者に一定の支持療法（最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB を受けていることとし，尿蛋白抑制作用のある MPA，ステロイド等も併用可）に追加して LNP023 又はプラセボを投与した。その結果，主要評価項目である Month 6 の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の調整幾何平均値は，LNP023 群でプラセボ群と比べて 35.1%減少し（片側 p 値 = 0.0014，MMRM），LNP023 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（Table 6-1）。この主要評価項目に対して，事前に計画した感度分析 2 つ及び補助的解析 3 つを実施した結果，いずれも主解析と一貫した結果が得られ，主解析の結果の頑健性が確認された（4.3.3.1 項）。また，LNP023 投与による尿蛋白の減少効果は，検討したすべての部分集団で一貫して認められた（4.4.1 項）。

LNP023 の効果発現は速やかで，UPCR（FMV）の減少は投与後最初の評価時点である Day 14 から認められた（Figure 4-3）。

B12301 試験で確認された LNP023 投与による尿蛋白の減少効果は，X2202 試験・コホート A の腎移植を受けたことがない C3 腎症患者でも認められた。さらに，これらの被験者が移行した B12001B 試験の中間解析のデータから，尿蛋白の減少効果は Month 33 までの長期にわたり維持されることが確認された。UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の調整幾何平均値は，X2202 試験・コホート A の Month 3 に 45%（4.3.3.3 項），B12001B 試験に移行後の Month 12 に 57%（4.3.3.4 項），それぞれ減少した。また，UPCR（FMV）のベースラインに対する比の調整幾何平均値は Month 33 に 41%の減少が認められ，Month 33 までの長期にわたり効果は維持された（4.3.3.4 項）。

B12301 試験で Month 6 に複合腎エンドポイント（UPCR のベースラインから 50%以上減少及び eGFR のベースラインからの低下幅が 15%以下）を達成した被験者の LNP023 群のプラセボ群に対するオッズ比（95% CI）は 7.145（1.429，35.723）であった（多重性を調整した片側 p 値 = 0.0166，ロジスティック回帰モデル）。複合腎エンドポイントの達成に対する LNP023 の効果は，主に UPCR の減少によるものであり，UPCR の 50%以上減少を達成した被験者の割合は LNP023 群（29.7%）でプラセボ群（5.6%）と比べて高かった（Table 6-1，4.3.5.1 項）。

B12301 試験で，ネフローゼ域の尿蛋白（24 時間蓄尿での UPCR が 3 g/g 以上）に該当した被験者の割合及び UPCR 1 g/g 未満を達成した被験者の割合を評価した（事後解析）。ベースライン時の UPCR の幾何平均値は LNP023 群でプラセボ群よりも 0.75 g/g 高い不均衡がみられたにもかかわらず，ネフローゼ域の尿蛋白が認められた被験者の割合は，LNP023 群ではベースラインの 55.3%から Month 6 に 31.6%と減少し，プラセボ群では 30.6%から Month 6 に 41.7%と増加した。

また，Month 6 に UPCR 1 g/g 未満を達成した被験者の割合は LNP023 群で 10.5%，プラセボ群で 5.6%と，LNP023 群で高かった。

6.2.1.2 eGFR の安定化

B12301 試験の Month 6 の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値の群間差（LNP023 群－プラセボ群）は 2.156 mL/min/1.73m^2 で統計学的に有意な差ではなかったものの，数値的な改善がみられた（4.3.4.1 項）。

試験登録前 2 年間の血清クレアチニン値を遡って収集して eGFR を算出し（ヒストリカルデータ），事前に計画した解析を実施した結果，全体（LNP023 群及びプラセボ群）での LNP023 投与前の eGFR slope（平均値，以下同様）は−7.57 mL/min/1.73m^2/year で，LNP023 投与前は経時的に腎機能が低下していた。この低下率に基づくと，有効な治療介入を行わなければ，支持療法を受けていても平均的な患者は約 10 年以内に腎不全に至ると予想された。B12301 試験の全体で，LNP023 投与後に eGFR は安定化し（投与後の eGFR slope は 0.90 mL/min/1.73m^2/year），LNP023 投与後の eGFR slope の投与前後の変化は 8.25 mL/min/1.73m^2/year であった（Figure 4-8）。投与群別に評価した結果（事後解析），LNP023 投与後に eGFR は安定化し，LNP023 群の投与前及び投与後の eGFR slope はそれぞれ−10.75 mL/min/1.73m^2/year，−0.03 mL/min/1.73m^2/year で，投与前後の変化は 10.73 mL/min/1.73m^2/year であった。一方，プラセボ群では eGFR の低下が続き，プラセボ投与前及び投与後の eGFR slope はそれぞれ−7.64 mL/min/1.73m^2/year，−3.08 mL/min/1.73m^2/year で，投与前後の変化は 4.56 mL/min/1.73m^2/year であった（Table 6-1，Figure 4-9，4.3.4.3 項）。

B12301 試験で確認された LNP023 投与による eGFR の安定化は，X2202 試験・コホート A でも認められ，これらの被験者が移行した B12001B 試験の中間解析のデータから，eGFR の低下を LNP023 投与 33 ヵ月後までの長期にわたり抑制することが確認された（LNP023 投与後の eGFR slope の投与前後の変化：14.13 mL/min/1.73m^2/year，投与後の eGFR slope：−1.14 mL/min/1.73m^2/year）（4.3.4.4 項，4.3.4.5 項）。さらに，併合データ（B12301 試験，X2202 試験のコホート A，B12001B 試験の自己腎コホートを併合，N＝90）からも LNP023 投与による eGFR の安定化の効果が裏付けられた（eGFR slope の投与前後の変化：10.21 mL/min/1.73m^2/year，投与後の eGFR slope：1.41 mL/min/1.73m^2/year）（Figure 4-10，4.3.4.8 項）。

以上より，C3 腎症は極めてまれな疾患のため被験者数は限られているものの，LNP023 の臨床試験で得られた eGFR slope のあらゆる解析結果から，C3 腎症患者でみられる eGFR の低下が LNP023 投与後に安定化し，LNP023 投与後の eGFR slope は概ね 0 又は 0 を上回り，LNP023 投与による eGFR の安定化のベネフィットが一貫して示された。また，eGFR の安定化の効果は長期にわたり維持された。

6.2.1.3 臨床試験で得られた尿蛋白の減少及び eGFR の安定化の臨床的意義

尿蛋白の減少の臨床的意義

欧米で実施された 3 つのコホート研究で，C3 腎症患者の尿蛋白の減少は eGFR の安定化又は改善や腎不全のリスク低下と関連していることが報告されている（4.1.2.1.1 項）。そのうち，英国の RaDaR のコホート研究で得られた C3 腎症患者 135 名の長期予後データでは，診断から 1 年後に尿蛋白が 20%以上減少すると，腎不全の発現リスクが統計学的に有意に低下した（Figure 6-2，Masoud et al. 2024）。他の 2 つのコホート研究（RaDaR と比べて症例数が少ない又は追跡調査期間が短い）でも，閾値は RaDaR とは異なる（30%，50%）ものの，尿蛋白の減少が eGFR の安定化又は改善や腎不全のリスク低下と関連していることが RaDaR と同様に報告されている（Nester et al. 2021，Caravaca-Fontán et al. 2022）。

B12301 試験の UPCR（24 時間蓄尿及び FMV），X2202 試験及び継続試験の UPCR（FMV，最長 33 ヵ月間）で認められた LNP023 投与による UPCR の減少の程度は，上記のコホート研究で eGFR の安定化又は改善や腎不全のリスク低下をもたらすことが報告されている尿蛋白減少の閾値を達成しており，LNP023 投与による腎不全のリスク低下が期待できる。

eGFR の安定化の臨床的意義

eGFR の低下は，慢性腎臓病（CKD）の重症度分類での主要な基準であり，腎予後の予測因子である。eGFR slope が−5 mL/min/1.73m^2/year より負に急峻な患者では，それ未満の患者と比べて腎不全に至る割合が高いと報告されている（Caravaca-Fontán et al. 2023b）。また，RaDaR のコホート研究では，診断から 2 年間での eGFR slope が−2 mL/min/1.73m^2/year より負に急峻な患者では，それ未満の患者と比べて腎不全に至る割合が高いと報告されている（Figure 6-3，Masoud et al. 2024）。LNP023 投与後に認められた eGFR slope に対する効果は，B12301 試験の二重盲検投与期のデータで 3.05 mL/min/1.73m^2/year（治験薬投与後の eGFR slope の群間差，Table 6-1），併合データで 10.21 mL/min/1.73m^2/year（LNP023 投与後の eGFR slope の投与前後の変化，4.3.4.8 項）で，RaDaR のデータを踏まえると LNP023 投与により腎不全の発現リスクを低下することが期待できる。

また，B12301 試験で Month 6 までに認められた LNP023 の尿蛋白の減少効果及び eGFR の安定化は Month 12 まで維持されたこと，尿蛋白及び eGFR に対する効果は X2202 試験・コホート A の被験者が移行した B12001B 試験の Month 39 まで長期的に維持されたことからも（4.6 項），LNP023 のベネフィットは長期にわたり期待できる。

6.2.2 組織学的変化及び第二経路の過剰活性化の阻害

C3 腎症では補体第二経路の過剰活性化が生じており，C3 等の補体蛋白が糸球体に沈着し，糸球体で炎症及び傷害が生じて最終的に線維化に至る（1.1.3 項）。LNP023 を投与すると，第二経路の過剰活性化を阻害することがバイオマーカーの変化から裏付けられ，また腎生検での病理組織学的変化（疾患活動性スコアの減少及び C3 沈着スコアの減少）が認められた。これらの結果は，LNP023 投与による尿蛋白の減少及び eGFR の安定化のベネフィットを，LNP023 の薬理作用の観点からも支持するものである。

6.2.2.1 組織学的変化

疾患活動性スコア

B12301 試験の Month 6 での疾患活動性スコアのベースラインからの変化量の調整平均値は LNP023 群で−1.95，プラセボ群で−1.11 で，その群間差は−0.83 であり，統計学的に有意な差ではなかったものの LNP023 群ではプラセボ群と比べて疾患活動性スコアの数値的な減少がみられた（Table 6-1）。この数値的な減少は主に，疾患活動性スコアの 7 つの要素のうち，細胞性炎症に関連する管内増殖及び白血球浸潤の 2 つの要素でのスコアの減少によるものであった（事後解析）。一方で，その他の要素は，組入れ基準で除外されている項目や 6 ヵ月以内の短期間での変化が想定されないものであり，変化はほとんどなかった（4.3.6.1 項）。米国のコホート研究では，疾患活動性スコアが 1 増加すると，血清クレアチニン値の倍増，CKD ステージ 5（末期腎不全）への進行，腎移植，又は死亡のリスクが 18%増加すると報告されている（Bomback et al. 2018）。LNP023 投与後に認められた疾患活動性スコアの数値的な減少から，LNP023 が補体の過剰活性化を阻害することで，糸球体の炎症を軽減し，腎不全のリスクを低下させることが示唆された。

C3 沈着スコア

B12301 試験の Month 6 での C3 沈着スコアのベースラインからの変化量の調整平均値の群間差は−1.875 で，LNP023 群ではプラセボ群と比べて C3 沈着スコアが減少した（Table 6-1，4.3.6.2.1 項）。腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者を組み入れた X2202 試験・コホート B（n = 7）では，Month 3 の C3 沈着スコアのベースラインとの差の中央値は−2.50 であった（p = 0.0313）。これらの被験者が移行した B12001B 試験に移行後の Month 9～12（n = 4）には−5.50 であり（p = 0.3750），統計学的に有意ではなかったものの LNP023 の長期投与でもベースラインからのスコアの減少が認められたことから（4.3.6.2.3 項，4.3.6.2.4 項），糸球体への C3 沈着が軽減されており，病態が改善されていることが示唆された。

6.2.2.2 第二経路の過剰活性化の阻害

C3 腎症では，第二経路の過剰活性化が生じており，血清 C3 低値や sC5b-9 高値を伴うことが多い。バイオマーカーの状態（例：C3 正常で sC5b-9 高値又は C3 低値で sC5b-9 正常）は，C3 腎症患者での腎不全への進行の予測因子である（Chauvet et al. 2022）。B12301 試験の Month 6 に示さ

れた血清中 C3 の増加（+185.2%）及び終末補体経路活性のバイオマーカーの減少（血清中 AP 活性：−38.3%，血漿中 sC5b-9：−66.3%，尿中 sC5b-9/クレアチニン：−81.6%）から，C3 腎症患者での第二経路の過剰活性化に対する LNP023 の阻害効果が裏付けられた。これらの改善は，LNP023 群では Month 12 まで持続した。プラセボ-LNP023 群では，Month 6 に LNP023 の投与開始後に改善が認められた。バイオマーカーの変化は速やかで，LNP023 の投与期間を通じて維持された（3.2 項）。

6.2.3 特殊な集団に対するベネフィット

腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者

C3 腎症で腎移植を受けた患者は，早期に再発の診断がされることが多く，X2202 試験・コホート B で認められたように尿蛋白は正常であることが多い（4.3.3.5 項）。また，尿蛋白は移植片拒絶によっても増加し得るため，UPCR は腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者での評価項目には適さない。腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者は患者数が非常に少ないことに加え，確立された評価項目がないため，第 III 相臨床試験を実施して有効性を評価することは困難である。

しかしながら，腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者と腎移植を受けたことがない C3 腎症患者で，第二経路の制御異常を主とする病態，臨床経過，及び腎不全のリスクは類似している。X2202 試験・コホート B に組み入れられた患者は多くが尿蛋白は正常であったものの，LNP023 投与による第二経路の過剰活性化の阻害（3.2 項）や糸球体への C3 沈着スコアの減少（6.2.2.1 項）が認められ，LNP023 投与によるベネフィットが示唆された。

日本人の C3 腎症患者

B12301 試験の 12 ヵ月間のデータから，日本人被験者数は少ないものの，日本人被験者でも概ね LNP023 投与後に尿蛋白の減少傾向がみられ，eGFR のベースラインからの変化量の推移に LNP023 投与後に明らかな悪化傾向はみられず，全体集団と同様の結果が示唆された（4.4.2 項）。また，バイオマーカーの評価でも，LNP023 を投与したときの日本人被験者の薬力学的バイオマーカーへの影響は全体集団と同程度であり，C3 腎症患者においても，薬力学的バイオマーカーに民族的要因による差はないと考えられたことから（3.2 項，3.3.2 項），日本人患者でも全体集団と同様のベネフィットが期待できると考えた。

以上より，LNP023 は C3 腎症患者に対する有効な治療薬となり得ると考える。

6.3 リスク

C3 腎症患者に対する LNP023 の安全性を，日本参加の国際共同第 III 相検証試験（B12301 試験）の二重盲検投与期の結果及び併合データ（B12301 試験を含む 3 試験で LNP023 を 200 mg b.i.d. で投与された被験者）に基づき評価した。C3 腎症患者に LNP023 を投与したときの安全性プロファ

イルは，LNP023 の既承認の PNH 患者に対する安全性プロファイルと同様であり，C3 腎症で新たに認められた安全性の問題はなかった。また，日本人に特有の安全性の問題は認められなかった。LNP023 の主要なリスクである莢膜形成細菌による感染症に注意する必要があるものの，C3 腎症患者での LNP023 の忍容性及び安全性は良好であった。申請後に得られた最新のデータからも，LNP023 の安全性プロファイルに影響を及ぼすような新たな所見は認められなかった（5.9 項）。莢膜形成細菌による感染症について，C3 腎症患者に関する評価結果を以下に要約する。

莢膜形成細菌による感染症

LNP023 の臨床試験は各試験の治験実施計画書に基づき，髄膜炎菌，肺炎球菌のワクチン接種下で実施した。インフルエンザ菌のワクチンは，各国又は地域で使用可であれば接種することとした。

莢膜形成細菌による感染症の発現率は，B12301 試験・二重盲検投与期の LNP023 群で 7.9%［3/38 名，起因菌が同定された血液培養陽性（肺炎球菌）を含む］，プラセボ群で 2.8%（1/36 名），併合データで 6.9%（7/101 名）であった。いずれの事象も，適切な処置により回復した。また，髄膜炎菌による感染症の報告はなかった（5.3.1 項，5.8.4.1 項）。

莢膜形成細菌による重篤な感染症リスクを軽減するために，既承認の PNH と同様に C3 腎症でも添付文書（案）で適切に情報提供し，ワクチン接種による予防，感染症が疑われた場合には直ちに適切な処置を行うことを注意喚起する。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

推奨する使用法は，検証試験である B12301 試験の成績に主に基づき，以下のように設定した。推奨する用法・用量は PNH での国内外の承認用法・用量と同一である。これらの設定根拠の詳細は CTD1.8 に示した。

効能・効果	C3 腎症
用法・用量	通常，成人にはイプタコパンとして 1 回 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。

総合的なベネフィットとリスク

C3 腎症は極めてまれな腎疾患で，診断時の年齢は 40 歳未満が多く，約半数は診断後 10 年以内に末期腎不全に至る。C3 腎症に対して承認された治療法は国内外ともになく，有効性が確認され，末期腎不全への進行を遅らせることが期待できる安全性の高い新たな治療薬の開発が望まれている（6.1 項）。

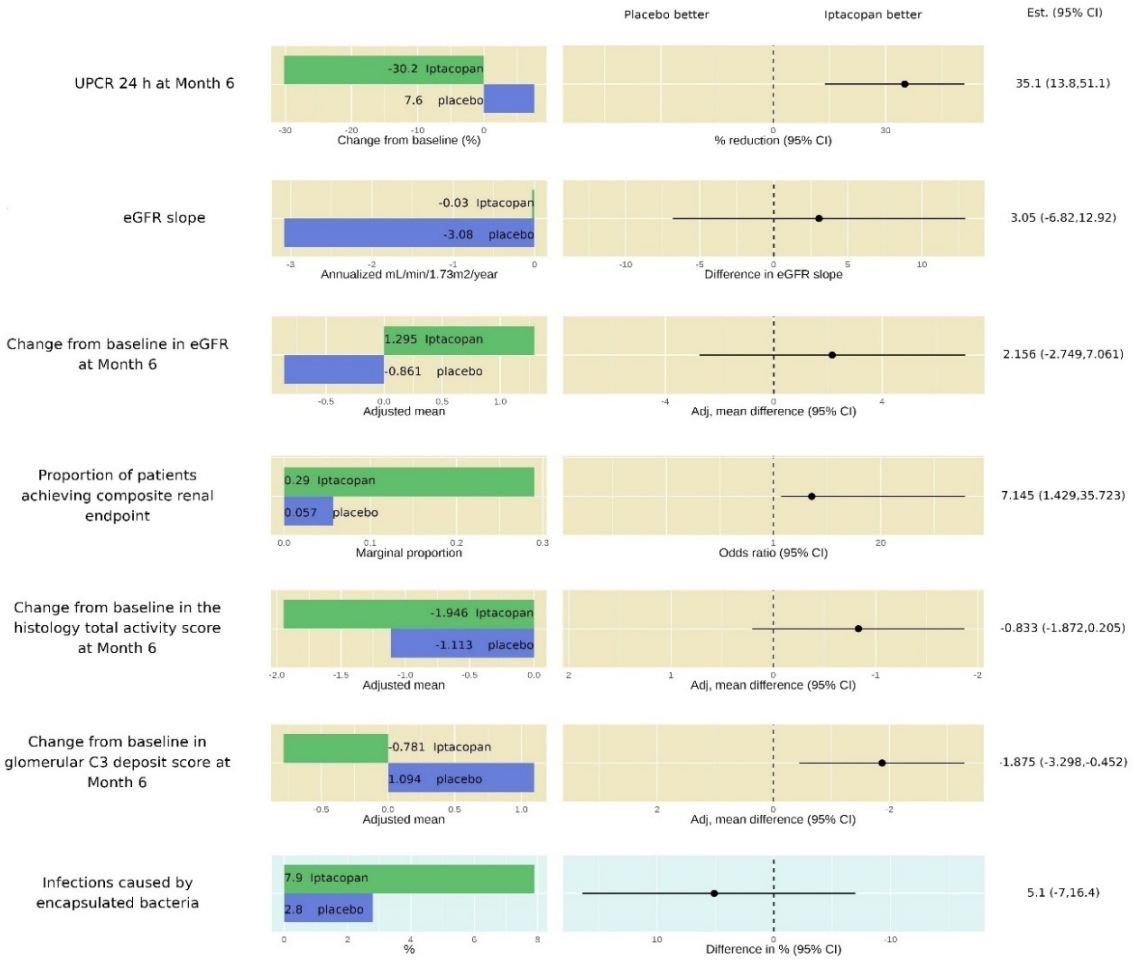
LNP023 は経口投与可能な選択的補体 B 因子阻害薬である。B12301 試験で，C3 腎症患者に一定の支持療法（最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB を受けていることとし，尿蛋白抑制作用のある MPA，ステロイド等も併用可）に追加して LNP023 又はプラセボを投与した。その結果，主要評価項目である Month 6 の UPCR（24 時間蓄尿）のベースラインに対する比の調整幾

何平均値は LNP023 群でプラセボ群と比べて 35.1%減少し，LNP023 のプラセボに対する優越性が検証された。また，複数の感度分析及び補助的解析，並びに検討したすべての部分集団でも，LNP023 の尿蛋白の減少効果が一貫して示された。LNP023 の効果発現は速やかかつ持続的で，UPCR（FMV）の減少は Day 14 から認められ，継続試験（B12001B 試験）を含め投与 39 ヵ月までの長期にわたり効果が維持された（6.2.1.1 項，6.2.1 項）。さらに，B12301 試験の Month 6 までのすべての評価時点で，LNP023 投与による eGFR の数値的な改善がみられた。LNP023 の臨床試験で得られた eGFR slope のあらゆる解析結果から，C3 腎症患者でみられる eGFR の低下が LNP023 投与後に安定化し，LNP023 投与後の eGFR slope は概ね 0 又は 0 を上回った。また，eGFR の安定化の効果は投与 39 ヵ月後までの長期にわたり維持された（6.2.1.2 項，6.2.1 項）。これらの UPCR の減少及び eGFR の低下抑制の程度は，コホート研究で腎不全のリスク低下をもたらすことがそれぞれ報告されている UPCR の減少及び eGFR の低下抑制の閾値を達成しており，LNP023 投与による腎不全のリスク低下が期待できる（6.2.1.3 項）。さらに，LNP023 を投与すると，第二経路の過剰活性化を阻害することがバイオマーカーの変化から裏付けられ，組織学的変化（疾患活動性スコアの減少及び C3 沈着スコアの減少）が認められた。以上より，LNP023 投与による尿蛋白の減少及び eGFR の安定化のベネフィットは，LNP023 の薬理作用の観点からも支持された（6.2.2 項）。

C3 腎症患者での LNP023 の忍容性及び安全性は良好であった。C3 腎症患者に LNP023 を投与したときの安全性プロファイルは，LNP023 の既承認の PNH 患者に対する安全性プロファイルと同様であり，C3 腎症で新たに認められた安全性の問題はなかった。LNP023 の主要なリスクである莢膜形成細菌による感染症に注意する必要があるものの，添付文書（案）での注意喚起により最小化できると考える（Figure 6-1，6.3 項）。

以上より，C3 腎症患者に対する LNP023 の期待されるベネフィットは予測されるリスクを上回る。

Figure 6-1 C3 腎症に対する主要なベネフィット及び主要なリスクの要約（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS 又は SAF）

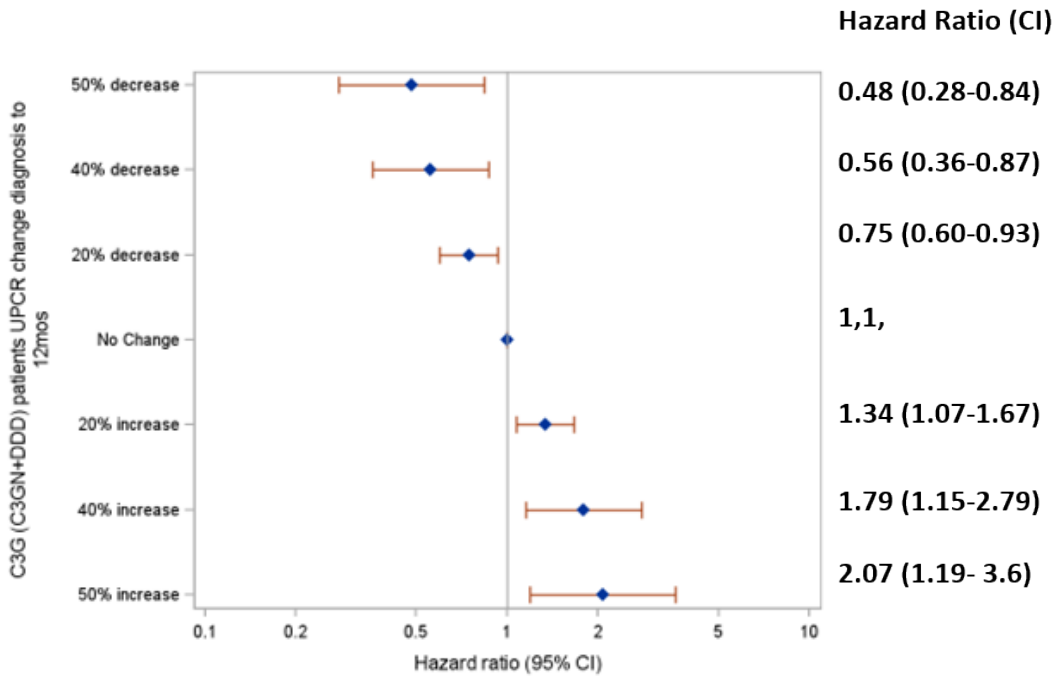


Source：Table 6-1，Table 5-4

Est = 群間比較の推定値

6.5 補遺

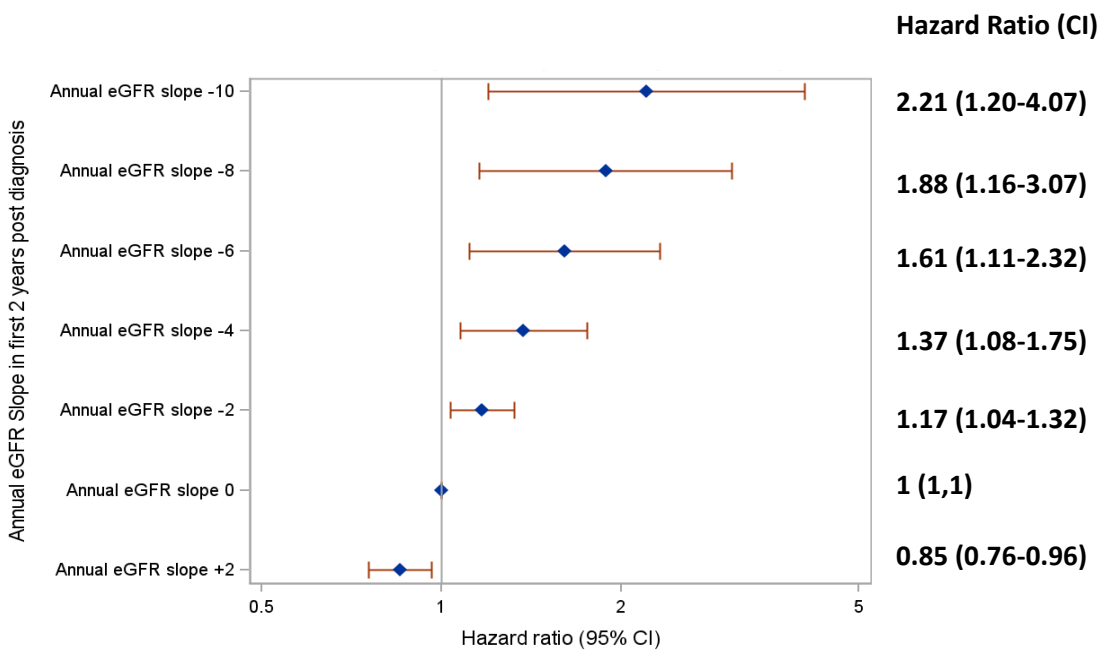
Figure 6-2 診断から 1 年後の尿蛋白の減少と腎不全の発現リスクの関連（RaDaR）



Source：Masoud et al. 2024

Forest plot は UPCR の変化率を連続変数として含めた Cox 回帰に基づく。ハザード比は UPCR の各カテゴリーの変化に対するハザードの変化を表す。これらの比較時の基準群は，UPCR の変化なしとした。

Figure 6-3　　診断から 2 年間での eGFR slope と腎不全の発現リスクの関連（RaDaR）



Source：Masoud et al. 2024

Forest plot は eGFR slope の投与前後の変化を連続変数として含めた Cox 回帰に基づく。ハザード比は eGFR slope の各カテゴリーの変化に対するハザードの変化を表す。これらの比較時の基準群は，eGFR slope が 0（eGFR の変化なし）とした。

7 参考文献

[Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. (2018)] C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. Kidney Int; 93(4):977-85.

[Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación M, Cabello V, et al. (2022)] Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant; 37(7):1270-80.

[Caravaca-Fontán F, Polanco N, Villacorta B, et al. (2023a)] Recurrence of immune complex and complement-mediated membranoproliferative glomerulonephritis in kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant; 38(1):222-35.

[Caravaca-Fontán F, Cavero T, Díaz-Encarnación M, et al. (2023b)] Clinical Profiles and Patterns of Kidney Disease Progression in C3 Glomerulopathy. Kidney360; 4(5):659-72.

[Chauvet S, Hauer JJ, Petitprez F, et al. (2022)] Results from a nationwide retrospective cohort measure the impact of C3 and soluble C5b-9 levels on kidney outcomes in C3 glomerulopathy. Kidney Int; 102(4):904-16.

[Feldman DL, Bomback A, Nester C (2018)] The Voice of the Patient. Externally–led Patient–Focused Drug Development Meeting. C3 Glomerulopathy (C3G).

[Heiderscheit AK, Hauer JJ, Smith RJH (2022)] C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. Am J Med Genet C Semin Med Genet; 190(3):344-57.

[Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. (2010)] Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. JAMA; 303(5):423-9.

KDIGO (2012) Kidney International supplements (Internet) Available from <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2012-GN-Guideline-English.pdf> (Accessed 16 Jul 2024) (available upon request)

[KDIGO (2021)] KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES. Kidney Int; 100:S1-S276.

[Licht C, Riedl M, Pickering MC, et al. (2016)] Membranoproliferative and C3-Mediated GN in Children. In: Avner ED (eds.) Pediatric Nephrology. pp. 1035-53. Seventh Edition. Springer Reference.

[Lomax-Browne HJ, Medjeral-Thomas NR, Barbour SJ, et al. (2022)] Association of Histologic Parameters with Outcome in C3 Glomerulopathy and Idiopathic Immunoglobulin-Associated Membranoproliferative Glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol; 17(7):994-1007.

[Marinozzi MC, Chauvet S, Le Quintrec M, et al. (2017)] C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. Kidney Int; 92(5):1232-41.

Masoud S, Wong K, Downward L, et al. (2024) Clinical Predictors of Long-term Outcomes in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis within the UK RaDaR Registry (Internet) Available from: <https://doi.org/10.1101/2024.02.03.24301605> (Accessed 16 Jul 2024) (available upon request)

[Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, et al. (2014)] C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. Clin J Am Soc Nephrol; 9(1):46-53.

Nakagawa N, Mizuno M, Kato S, et al. (2021) Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: A retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry (Internet) Available from:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257397> (Accessed 16 Jul 2024) (available upon request)

[Nester C, Breheny P, Hall M, et al. (2021)] RELATIONSHIP BETWEEN UPCR AND EGFR IN C3 GLOMERULOPATHY. (abstract) Nephrol Dial Transplant; MO136.

[Noris M, Daina E, Remuzzi G (2023)] Membranoproliferative glomerulonephritis: no longer the same disease and may need very different treatment. Nephrol Dial Transplant; 38(2):283-90.

[Price CP, Newall RG, Boyd JC (2005)] Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. Clin Chem; 51(9):1577-86.

[Proudfoot C, Pannagl K, Nguyen J, et al. (2023)] Real-world Signs and Symptoms at Diagnosis in Patients with C3 Glomerulopathy - interim results from a multi-country study. (abstract) Nephrol Dial Transplant; (38 Suppl 1):5478.

[Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, et al. (2018)] C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. Kidney Int; 94(1):178-86. Erratum in: Kidney Int; (2018) 94(5):1025.

[Regunathan-Shenk R, Avasare RS, Ahn W, et al. (2019)] Kidney Transplantation in C3 Glomerulopathy: A Case Series. Am J Kidney Dis; 73(3):316-23.

[Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. (2007)] Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol; 18(12):3177-83.

[Salvadori M and Bertoni E (2016)] Complement related kidney diseases: Recurrence after transplantation. World J Transplant; 6(4):632-45.

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

[Servais A, Noël LH, Roumenina LT, et al. (2012)] Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. Kidney Int; 82(4):454-64.

[Smith RJH, Appel GB, Blom AM, et al. (2019)] C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. Nat Rev Nephrol; 15(3):129-43.

[Thompson A, Smith K, Lawrence J (2020)] Change in Estimated GFR and Albuminuria as End Points in Clinical Trials: A Viewpoint From the FDA. Am J Kidney Dis; 75(1):4-5.

[Tyagi N, Aasaithambi S, Chauhan J, et al. (2019)] PUK33 PATIENT INSIGHTS FOR COMPLEMENT 3 GLOMERULOPATHY (C3G) USING SOCIAL MEDIA LISTENING. (abstract) Value Health; 22(Suppl 3):S919.

[Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, et al. (2014)] Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol; 25(5):1110-7.

[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.

[澤井俊宏，奥田雄介 (2018)] C3 腎症 (C3 glomerulopathy). 小児科; 59(8):1215-22.

成田一衛 (2021) 難治性腎障害に関する調査研究 (Internet) Available from: <https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/download_pdf/2020/202011077A.pdf> (Accessed 16 Jul 2024) (available upon request)

難治性腎障害に関する調査研究班 (編) (2020) エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 (Internet) Available from:

<https://jsn.or.jp/academicinfo/report/evidence_nephrotic_guideline2020.pdf> (Accessed 16 Jul 2024) (available upon request)

難病情報センター (2024) 一次性膜性増殖性糸球体腎炎（令和 6 年度） (Internet) Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4424> (Accessed 16 Jul 2024) (available upon request)

日本腎臓学会 (2023) 腎臓の病気について調べる 5.糸球体腎炎 (Internet) Available from: <https://jsn.or.jp/general/kidneydisease/symptoms05.php#p-006> (Accessed 16 Jul 2024) (available upon request)

水野正司，中川直樹，加藤佐和子，他 (2024) 日本一次性膜性増殖性糸球体腎炎/C3 腎症コホート研究（J-MPGN/C3G-CS），2017～2022 年の報告 第 2 報 (Internet) Available from: <https://endai.umin.ac.jp/cgi-open-bin/hanyou/lookup/detail.cgi?cond=%27A00018-00079-20436%27&&&parm=a00018-00079> (Accessed 16 Jul 2024) (available upon request)