目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 3
1 背景及び概観 4
1.1 目標適応症及び開発の根拠 4
1.2 製剤開発の経緯 4
1.3 分析方法 4
1.3.1 LNP023 濃度 4
1.3.2 PD 指標 5
2 個々の試験結果の要約 7
3 全試験を通しての結果の比較と解析 7

表 一 覧

Table 1-1 臨床試験で使用した LNP023 濃度の分析法一覧 5
Table 1-2 LNP023 濃度のバリデーション試験結果の概要 5
Table 1-3 臨床試験で使用した PD 指標の分析法一覧 6
Table 1-4 PD 指標のバリデーション試験結果の概要 6

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）
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
AP	alternative pathway	第二経路
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定（吸着）法
gMG	generalized myasthenia gravis	全身型重症筋無力症
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MPGN	membranoproliferative glomerulonephritis	膜性増殖性糸球体腎炎
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
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

用語の定義一覧

用語	定義
試験番号	試験番号は治験薬記号（LNP023）を省略して記載した（例：CLNP023X1102 試験→X1102 試験）。
薬剤名	イプタコパン塩酸塩水和物及び LNP023 を使用した。
用量	イプタコパンとしての含量であり，LNP023 用量と表記した（例：LNP023 200 mg）。

1 背景及び概観

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。

C3 腎症における有効性及び安全性が臨床試験成績から確認されたことから，C3 腎症を効能・効果とする一部変更申請を行う。

1.2 製剤開発の経緯

国内では，イプタコパン塩酸塩水和物をイプタコパンとして 200 mg を含有する硬ゼラチンカプセル剤を，ファビハルタ®カプセル 200 mg として市販されている。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。

1.3 分析方法

本申請では薬物動態（PK）及び薬力学（PD）の指標としてそれぞれ血漿中 LNP023 濃度及びヒト血清中 AP 活性，ヒト血漿中 Bb 濃度，ヒト血清中 C3 濃度，ヒト血漿中 sC5b-9 濃度，並びにヒト尿中 sC5b-9 濃度を測定した。既承認の適応症の申請資料に示した測定法との間に大きな相違はない。各試験で用いた測定法の概要を以下に述べる。

1.3.1 LNP023 濃度

ヒト血漿中 LNP023 濃度は，いずれも遊離塩基として液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて測定した。臨床試験で使用した分析法及びバリデーション試験結果の概要を，それぞれ Table 1-1 及び Table 1-2 に示す。

ヒト血漿中 LNP023 の定量下限（LLOQ）は，いずれの分析施設においても 1.00 ng/mL であった。ヒト血漿中において，LNP023 は−20°C 以下及び−70°C 以下で少なくとも 1010 日間の凍結保存安定性が確認されている。

Table 1-1 臨床試験で使用した LNP023 濃度の分析法一覧

マトリックス	バリデーション試験 報告書番号	臨床試験番号	DMPK 報告書番号
ヒト血漿	DMPK R1600743	B12301	DMPK RCLNP023B12301-int1
		B12001B	DMPK RCLNP023B12001B
		X2202	DMPK RCLNP023X2202
	DMPK R1900470	B12301	DMPK RCLNP023B12301a

Table 1-2 LNP023 濃度のバリデーション試験結果の概要

報告書番号	DMPK R1600743 [c]	DMPK R1900470 [d]
マトリックス	血漿	血漿
直線性	1.00～ 2000 ng/mL	1.00～ 2000 ng/mL
重み付け係数	$1/X^2$	$1/X^2$
定量下限	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL
分析単位間真度 [a]	3.0%	3.0%
分析単位間真度 [b]	−1.3%～3.3%	1.1%～5.4%
分析単位間精度 [a]	9.7%	4.6%
分析単位間精度 [b]	3.3%～5.8%	1.9%～2.6%
凍結融解安定性	5 回 −20 ± 5°C 及び −78 ± 8°C	5 回 −30°C～−10°C 及び −80°C～−60°C
凍結保存安定性	1010 日 −20 ± 5°C 及び −78 ± 8°C	182 日 −30°C～−10°C 及び −80°C～−60°C
溶血の影響	なし	なし
脂質の影響	なし	なし

a：定量下限での評価結果

b：定量下限超での評価結果

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

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

1.3.2 PD 指標

臨床試験で使用した PD 指標の分析法及びバリデーション試験結果の概要を，それぞれ Table 1-3 及び Table 1-4 に示す。

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

ヒト血漿中 Bb 濃度は ELISA を用いて測定した。LLOQ は，133，484 及び 556 ng/mL であり，−75 ± 10°C で 733 日間の安定性が確認されている。

ヒト血漿中 sC5b-9 濃度は ELISA を用いて測定した。LLOQ は，5.80 及び 13.6 ng/mL であり，−75 ± 10°C で 576 日間の安定性が確認されている。

ヒト血漿中 C3 濃度は免疫比濁法を用いて測定した。LLOQ は 4 mg/dL であった。

ヒト尿中 sC5b-9 濃度は ELISA を用いて測定した。LLOQ は，0.0807，0.158 及び 0.232 ng/mL であり，−80°C で 36 ヵ月の安定性が確認されている。

Table 1-3 臨床試験で使用した PD 指標の分析法一覧

	マトリックス	バリデーション試験報告書番号	臨床試験番号	BMD 報告書番号
AP 活性	血清	BMD R1650021	X2202	BMD RCLNP023X2202
		BMD R1950023a	B12301	NA
			B12001B	NA
Bb 濃度	血漿	BMD R1650024	X2202	BMD RCLNP023X2202
		BMD R1750189	B12301	NA
		BMD R2150018	B12001B	NA
		BMD R2150018-01		
sC5b-9 濃度	血漿	BMD R1650025a	X2202	BMD RCLNP023X2202
		BMD R2150018	B12301	NA
		BMD R2150018-01	B12001B	NA
sC5b-9 濃度	尿	BMD R1750148a	X2202	BMD RCLNP023X2202c
			B12301	BMD RCLNP023B12301

中央検査機関で測定した血清中 C3 濃度についてはバリデーション試験報告書及び測定報告書は作成されていない。

NA: 確立された分析法に関する報告書はない。

Table 1-4 PD 指標のバリデーション試験結果の概要

報告書番号	BMD R1650021	BMD R1950023a	BMD R1650024 [a]	BMD R1750189 [a,b]	BMD R2150018 [b]	BMD R1650025a [c]	BMD R2150018 [c]	BMD R1750148a
PD	AP 活性	AP 活性	Bb 濃度	Bb 濃度	Bb 濃度	sC5b-9 濃度	sC5b-9 濃度	sC5b-9 濃度
マトリックス	血清	血清	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿	尿
測定法	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA	ELISA
ULOQ*	84.2%	84.2%	13100 ng/mL	26200 ng/mL	30200 ng/mL	912 ng/mL	896 ng/mL	18.6 ng/mL
LLOQ*	7.52%	15.6, 11.0%	133 ng/mL	484 ng/mL	556 ng/mL	5.80 ng/mL	13.6 ng mL	0.0807, 0.158, 0.232 ng/mL

報告書番号	BMD R1650021	BMD R1950023a	BMD R1650024 [a]	BMD R1750189 [a,b]	BMD R2150018 [b]	BMD R1650025a [c]	BMD R2150018 [c]	BMD R1750148a
分析単位間真度	−20.7%～9.8%	NA	−10.4%～7.7%	−1.7%～10.4% [d]	−5.1%～0.0%	−4.5% ～9.7%	−9.5%～7.4%	−10.5%～3.1%
分析単位間精度	7.9%～26.4%	NA	2.8%～8.9%	4.6%～11.8% [c]	10.5%～15.2%	3.8% ～11.5%	7.3%～14.2%	5.7%～10.1%
凍結融解安定性	2 回 −75±10°C	NA	5 回 −20°C 及び−80°C	NA	NA	5 回 −20°C 及び−80°C	5 回 −20°C 及び−80°C	5 回 −80°C
凍結保存安定性	442 日 −75±10°C	801 日 −75±10°C	6 ヵ月 −20°C 及び−80°C	733 日 −75±10°C	NA	3 ヵ月 −20°C 18 ヵ月 −80°C	576 日 −75±10°C [e]	36 ヵ月 −80°C

血清中 C3 濃度は免疫比濁法で測定し，LLOQ は 4 mg/dL であった。

*分析法バリデーション中に確立された LLOQ 及び/又は ULOQ は，各患者集団及び/又は技術的要素で定義される Minimum Required Dilution (MRD) に応じて変化する可能性がある。

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

b：2 施設間クロスバリデーション試験を実施し，移管元の値に対する移管先の値の平均真度は基準内（± 30%以内）であり，その平均真度（± 30%以内）を判定基準として 2/3 以上が判定基準を満たした（BMD R1750189 及び BMD R2150018）。

c：2 施設間クロスバリデーション試験を実施し，移管元の値に対する移管先の値の平均真度は基準内（± 30%以内）であり，その平均真度（± 30%以内）を判定基準として 2/3 以上が判定基準を満たした（BMD R1650025a 及び BMD R2150018）。

d：分析単位内の結果

e：BMD-R1650118a

NA：not applicable

2 個々の試験結果の要約

本申請にあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請にあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

本申請に際して，新たな臨床薬理試験は実施していない。

臨床薬理試験に関する内容は CTD2.5 の 3 項「臨床薬理に関する概括評価」と重複するため，CTD2.5 を参照することとした。

目 次

目 次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 3
略号一覧 6
用語の定義一覧 8
1 背景及び概観 9
1.1 有効性評価の計画 9
1.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略 10
1.2 有効性の評価方法 14
1.2.1 評価項目 14
1.2.2 解析対象集団 18
1.2.3 解析方法 18
1.2.4 部分集団の検討 24
2 個々の試験結果の要約 25
3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
3.1 試験対象集団 25
3.1.1 選択・除外基準の比較 25
3.1.2 被験者の内訳 27
3.1.3 人口統計学的特性及び疾患特性 30
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 32
3.2.1 尿蛋白 33
3.2.2 eGFR 38
3.2.3 複合腎エンドポイント 49
3.2.4 腎生検での病理組織学的変化 53
3.2.5 バイオマーカー 56
3.2.6 疲労の改善 60
3.3 部分集団における結果の比較 61
3.3.1 全被験者での部分集団別の結果 61
3.3.2 日本人被験者での有効性（B12301 試験） 63
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 70
4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠 70
4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠 70
5 効果の持続，耐薬性 71
6 付録 73

表 一 覧

Table 1-1 有効性を評価した臨床試験 9
Table 1-2 本書に提示した有効性評価項目 14
Table 1-3 有効性の解析対象集団の定義 18
Table 3-1 主な選択基準 26
Table 3-2 主な除外基準 27
Table 3-3 被験者の内訳（B12301 試験・試験終了時，FAS） 28
Table 3-4 人口統計学的特性及び疾患特性（B12301 試験，FAS） 30
Table 3-5 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） 33
Table 3-6 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（X2202 試験，コホート A，PD 解析対象集団 1） 36
Table 3-7 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） 39
Table 3-8 eGFR slope の治験薬投与前後の変化（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS） 44
Table 3-9 Day 180 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（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS） 50
Table 3-10 Day 360 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（B12301 試験・試験終了時，FAS） 51
Table 3-11 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（B12001B 試験，コホート A，SAF） 52
Table 3-12 Day 180 の疾患活動性スコアのベースラインからの変化量（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS） 54
Table 3-13 Week 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（X2202 試験，コホート B，PD 解析対象集団 1） 55
Table 3-14 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（B12001B 試験，コホート B，SAF） 56
Table 3-15 Day 180 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS） 61
Table 3-16 日本人被験者の有効性の結果の一覧（B12301 試験・試験終了時，FAS） 67
Table 3-17 日本人被験者の eGFR の長期データ（申請後に得られた最新の併合データ：B12301/B12001B 試験，FAS） 69

図 一 覧

Figure 1-1 試験デザイン（B12301 試験） 11
Figure 1-2 試験デザイン（X2202 試験） 13

Figure 3-1 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・二重盲検投与期，FAS）.....34
Figure 3-2 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）.....34
Figure 3-3 UPCR（24 時間蓄尿）のカテゴリー別の被験者の割合（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）.....35
Figure 3-4 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）.....36
Figure 3-5 UPCR（FMV）のベースラインに対する比の幾何平均値の推移（B12001B 試験・コホート A・Month 33 まで，SAF）.....37
Figure 3-6 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）.....39
Figure 3-7 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）.....40
Figure 3-8 eGFR slope の LNP023 投与前後の変化（B12301 試験・試験終了時，FAS）.....42
Figure 3-9 eGFR slope の治験薬投与前後の変化（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）.....45
Figure 3-10 eGFR slope の LNP023 投与前後の変化（併合データ，FAS）.....48
Figure 3-11 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）.....49
Figure 3-12 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の推移（B12301 試験・試験終了時，FAS）.....51
Figure 3-13 血清中 C3 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）.....57
Figure 3-14 血清中 AP 活性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）.....57
Figure 3-15 血漿中 sC5b-9 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）.....58
Figure 3-16 尿中 sC5b-9／クレアチニン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）.....58
Figure 3-17 Forest plot：部分集団別の 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（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）.....62
Figure 3-18 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）.....64
Figure 3-19 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）.....64
Figure 3-20 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）.....65

Figure 3-21 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） 66
Figure 5-1 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（申請後に得られた最新の併合データ：B12301/B12001B 試験，FAS） 72
Figure 5-2 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：B12301/B12001B 試験，FAS） 73

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 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

成人 C3 腎症患者に対するイプタコパン（開発コード LNP023，以下，LNP023）の有効性は，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，申請後に得られた最新のデータとして，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）のデータを併記した。

有効性を評価した 3 試験はいずれも評価資料とした。これら 3 試験の概略を以下に示す。各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示す。

Table 1-1 有効性を評価した臨床試験

試験番号	対象	試験デザイン	治験治療	被験者数 (FAS) [日本人] [a)]	投与期間	主要評価項目
B12301 /国際共同	腎移植を受けたことがない C3 腎症患者	第 III 相 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	二重盲検投与期： LNP023 200 mg b.i.d. 経口 プラセボ経口 非盲検投与期： LNP023 200 mg b.i.d. 経口	LNP023 群：38 [2] プラセボ群：36 [2]	12 ヵ月： 二重盲検投与期 6 ヵ月 非盲検投与期 6 ヵ月	Month 6 の尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）の減少
X2202 /外国	コホート A：腎移植を受けたことがない C3 腎症患者 コホート B：腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者	第 II 相 多施設共同 非盲検 非対照	投与期 1：LNP023 10 mg b.i.d.で開始後，25，100，200 mg b.i.d.と 7 日ごとに漸増し，200 mg b.i.d.で計 9 週間，経口 投与期 2（任意）： LNP023 200 mg b.i.d. 経口	コホート A：16 コホート B：11	最長 24 週： 投与期 1 12 週 投与期 2（任意）12 週	コホート A：Month 3（Week 12）の UPCR の減少 コホート B：Month 3（Week 12）の C3 沈着スコアの減少

試験番号	対象	試験デザイン	治験治療	被験者数 (FAS) [日本人] [a)]	投与期間	主要評価項目
B12001B /国際共同	自己腎コホート：腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（B12301 試験又は X2202 試験・コホート A を完了した被験者） 移植後再発コホート：腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（X2202 試験・コホート B を完了した被験者）	第 IIIb 相 多施設共同 非盲検 非対照 継続試験	LNP023 200 mg b.i.d. 経口	X2202 試験から移行した被験者： 自己腎コホート：16 [0] 移植後再発コホート：10 [0] B12301 試験から移行した被験者： 66 [4]	最長 66 ヵ月	X2202 試験から移行した被験者： 自己腎コホート：Month 12（B12001B 試験の Month 9 に相当）の複合腎エンドポイントの達成 移植後再発コホート：Month 9～12（B12001B 試験の Month 6～9 に相当）の C3 沈着スコアの減少 B12301 試験から移行した被験者： 長期安全性及び忍容性

Source：CTD 5.2

3 試験とも評価資料とした。

本承認申請時点で B12301 試験及び B12001B 試験は進行中である。本書には，B12301 試験は二重盲検投与期解析のデータを提示した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。B12001B 試験の CSR では 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実施した中間解析（IA 4）のデータを提示した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。すなわち，CSR には B12301 試験から移行した被験者のデータは含まない。なお，併合解析（1.2.3.4 項）には，B12301 試験から移行した被験者のデータも含めた。

申請後に得られた最新のデータとして，B12301 試験の成人被験者の試験終了時点である Month 12 までのデータ，すなわち成人の試験終了時解析（最後の成人被験者の最終来院日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータを提示した。B12001B 試験の CSR では X2202 試験から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（IA 5）のデータを提示した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。併合解析（1.2.3.4 項）には，B12301 試験から移行した被験者のデータも含めた。

b.i.d. = 1 日 2 回

a) 本承認申請の対象である成人の被験者数を提示した。

1.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略

1.1.1.1 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 1-1）。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（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アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）を 90 日以上一定用量で使用した。ミコフェノール酸（MPA），全身性副腎皮質ステロイド（以下，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。

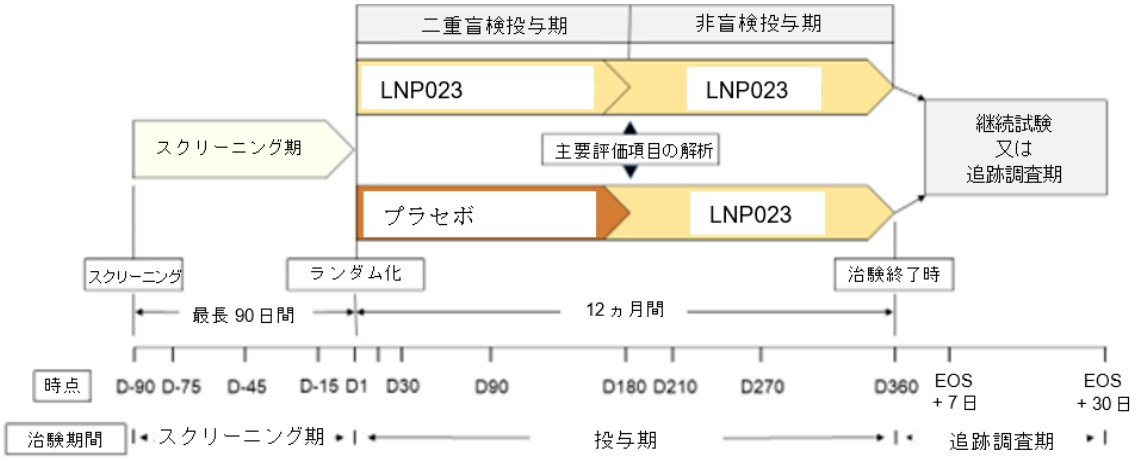
二重盲検投与期に，LNP023 群の被験者は LNP023 200 mg 1 日 2 回（b.i.d.）を，プラセボ群の被験者はプラセボを，Day 1 から 6 ヵ月間経口投与した。非盲検投与期には，すべての被験者に LNP023 200 mg b.i.d.を経口投与した。

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 1-1　　試験デザイン（B12301 試験）



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

試験デザインの設定根拠

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，C3 腎症患者での LNP023 の有効性及び安全性を評価する上で適切であると考えた。C3 腎症は進行性の疾患であり，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 腎症の診断及び治療に精通した腎臓専門医並びに患者団体に相談した結果，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。

評価項目の設定根拠は 1.2.1 項，被験者数の設定根拠は 1.2.3.1.3 項，用法・用量の設定根拠は 4.1 項に示す。

1.1.1.2 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 1-2）。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（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，すべての適格性が確認された被験者は投与期 1 へ移行した。

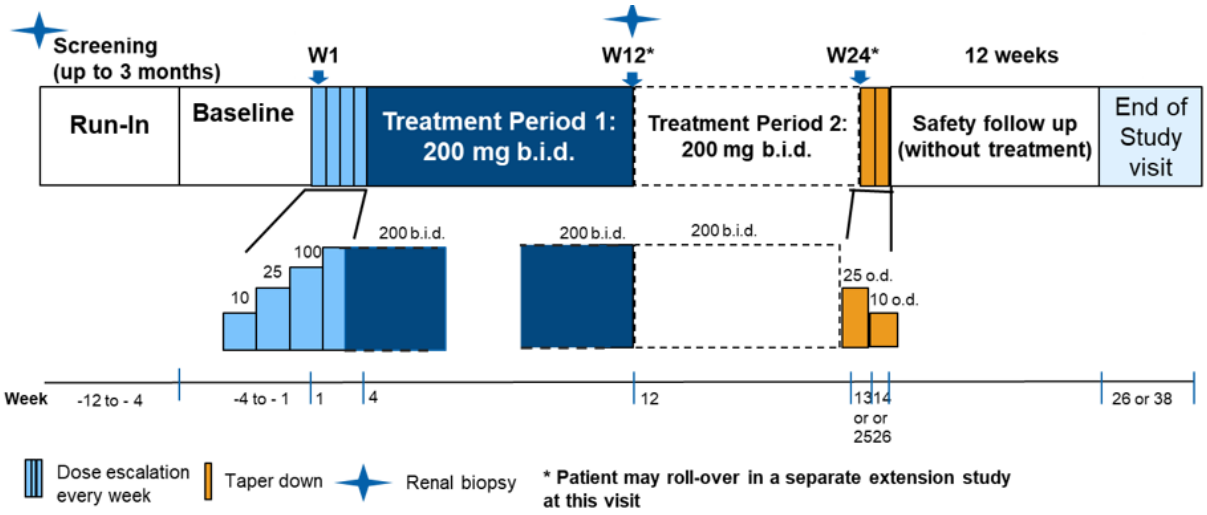
投与期 1 に，LNP023 の経口投与を開始（Day 1）した。LNP023 10 mg b.i.d.で開始後，25，100，200 mg b.i.d.と 7 日間ごとに漸増し，200 mg b.i.d.で計 9 週間投与した。投与期 1 の終了後，任意の投与期 2 へ移行した被験者には，LNP023 200 mg b.i.d.投与を継続した。

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 1-2　　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

1.1.1.3　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た。被験者を本試験に組み入れ，以下のうち最も早い時点まで LNP023 200 mg b.i.d.で経口投与することとした。

- 各国で LNP023 が市販されて入手可能になった
- LNP023 のベネフィット・リスクプロファイルが良好でなくなった
- 事業上又は戦略上の理由により治験依頼者の判断で治験が早期に中止された
- 許容できない有害事象，病態の進行，治験担当医師の判断，又は被験者の希望により，治験を早期に中止した

被験者は親試験の開始時に髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌に対するワクチン接種が完了している。治験期間中にこれらのワクチンの効果減弱が疑われた場合，若しくは髄膜炎菌又は肺炎球菌ワクチンの接種からそれぞれ 5 年が経過した場合は追加接種を必要とした。追加接種した場合は，追加免疫が有効になるまで感染症のリスクを低減するために，抗生物質を 2 週間（又は治験担当医師の判断でより長期間）予防投与した。

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。

1.2 有効性の評価方法

1.2.1 評価項目

本書に提示した有効性評価項目を Table 1-2 に示す。

Table 1-2 本書に提示した有効性評価項目

	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	●	—	—	◎	◎
バイオマーカー					
血清中 C3，血清中補体第二経路（AP）活性，血漿中 sC5b-9，尿中 sC5b-9／クレアチニン	●	○，●	○，●	○，●	○，●
疲労の改善					
FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化	○	●	—	●	—

◎：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。

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

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）。そのうち英国の National Registry of Rare Kidney Diseases（RaDaR）で得られた C3 腎症患者 135 名の長期予後データでは，診断後 6 ヵ月から 12 ヵ月に尿蛋白が 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［ハザード比（HR）：0.94，95%信頼区間（CI）：0.90，0.98］。診断後 12 ヵ月又は診断後 6 ヵ月から 12 ヵ月に尿蛋白が 50%以上減少すると，腎不全の発現リスクが有意に低下した（診断後 12 ヵ月の HR：0.48，95% CI：0.28，0.84，p = 0.009。診断後 6 ヵ月から 12 ヵ月の HR：0.86，95% CI：0.77，0.95，p = 0.005，Cox 回帰）。また，診断後 12 ヵ月に UPCR 0.88 g/g（100 mg/mmol）未満を達成した患者では，腎不全が大幅に減少した（HR：0.12，95% CI：0.02，0.62，Cox 回帰）（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。

1.2.1.2 eGFR

eGFR は腎機能の評価や疾患進行の指標として広く利用されている。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，腎不全への進行，心血管疾患，及び死亡を含む腎疾患の合併症に対する強力なリスク予測因子である（Levey et al. 2011，Levey et al. 2020）。C3 腎症診断時の eGFR は腎不全への進行の予測因子であることが複数のコホート研究で示されている（Servais et al. 2012，Caliskan et al. 2017，Bomback et al. 2018，Chauvet et al. 2022，Caravaca-Fontán et al. 2020，Caravaca-Fontán et al. 2021）。

eGFR の変化や eGFR slope を糸球体疾患での代替エンドポイントとして用いることが米国腎臓財団より推奨され，Kidney Health Initiative でさらに検討が進められている（Barratt et al. 2019，Greene et al. 2019）。eGFR slope は eGFR の経時的な変化を反映する年次変化の傾きであり，腎臓病の進行の把握に利用できる。eGFR slope の変化は，急性かつ可逆的な機能的変化による場合と，慢性的又は継続的な構造的変化による場合がある（Levey et al. 2020）。C3 腎症患者では eGFR の進行性低下が認められ，予後不良と関連する（Caravaca-Fontán et al. 2023b，Masoud et al. 2024）。

B12301 試験，X2202 試験，及び B12001B 試験の成人被験者では，CKD-EPI 式（Levey et al. 2010）を用いて eGFR を推算した。B12301 試験では，LNP023 群とプラセボ群の eGFR の推移を比較可能な期間は 6 ヵ月間と限られるため，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，B12301 試験-9.5.2.2.1 項），治験薬投与前と投与後の eGFR slope を算出した。

1.2.1.3 複合腎エンドポイント

最も標準的な腎機能の指標である eGFR，及び検証試験で主要評価指標とした UPCR に基づき，複合腎エンドポイントを以下のとおり設定した。

- 2 要素の複合腎エンドポイント：ベースラインからの①eGFR の低下幅が 15%以下，かつ② UPCR の 50%以上減少。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。
- 3 要素の複合腎エンドポイント：親試験ベースラインからの① eGFR の低下幅が 10%以下，かつ② UPCR の 50%以上減少又は 300 mg/g 未満に減少，かつ③ C3 値が 50%以上増加又は 90 mg/dL 以上に増加。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。
- B12001B 試験の 2 要素の複合腎エンドポイント：上述の 3 要素のうち，③を除く。

C3 腎症ではネフローゼ症候群やネフローゼ域（UPCR が 3 g/g 以上）の蛋白尿を有する患者が多いため，尿蛋白の 50%以上の減少は，短期的にはネフローゼ域からの改善により浮腫，血栓症，感染症，その他の関連する合併症のリスクを軽減し，長期的には腎不全への進行リスクを有意に低下させる臨床的に重要な変化であるため，「ベースラインからの UPCR の 50%以上減少」を基準の 1 つとした。

本エンドポイントの臨床的意義を高めるために，eGFR の低下幅が 15%を超えないこと（B12301 試験では 15%以下，B12001B 試験では 10%以下，Table 1-2）も基準に含めた。

1.2.1.4 腎生検での病理組織学的変化

疾患活動性スコア

C3 Glomerulopathy-Histologic Index（C3G-HI）は C3 腎症の組織学的指標である。C3G-HI を C3 腎症の予後の予測に用いることは，米国のコホート研究の C3 腎症患者 66 名の腎生検に基づき提唱された（Bomback et al. 2018）。その後の複数の報告で，後期 CKD や腎不全への進行の予測因子としての C3G-HI の臨床的意義が裏付けられている（Caravaca-Fontan et al. 2021，Lomax-Browne et al. 2022）。

B12301 試験では，すべての成人被験者がベースライン時及び Month 6 に腎生検を受けることとした。腎生検は，十分な専門知識を有する 3 名の独立した病理医が盲検下で，光学顕微鏡検査で評価した。

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。

C3 沈着スコア

C3 腎症患者では，糸球体への C3 沈着とそれに続く糸球体腎炎がみられる。

免疫蛍光染色による腎組織の変化と腎臓の長期予後の相関に関する調査は報告されていないものの，C3 沈着は C3 腎症の病態生理と直接関連しており，腎機能障害の原因と考えられている。したがって，治療に伴い C3 沈着が減少すると，C3 腎症の病態の進行が抑制され，腎機能の低下が抑制されると考えられる。

腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者を対象とした X2202 試験のコホート B では，Month 3 の C3 沈着スコアの減少を主要評価項目とした。腎移植後の C3 腎症患者では，UPCR が比較的低い段階から再発と診断されることが多く，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者よりも UPCR が低い患者が多い。LNP023 が組織学的な疾患進行に直接影響し，糸球体の炎症及び損傷の程度を軽減するかを検討するために，腎組織への C3 沈着を X2202 試験のコホート B の主要評価項目とした。なお，腎移植を受けた患者では一般的に，急性拒絶反応，疾患の再発，免疫抑制療法による合併症，及び他の病理のモニタリングのために腎生検をより頻回に受けることから，腎生検に対するハードルも比較的低いと考えた。

C3 沈着スコア（範囲：0～12，免疫蛍光顕微鏡検査による評価）は，まずメサンギウム及び毛細血管での C3 沈着を 0～3 の 4 段階でそれぞれ評価し，各スコアに対して分節性病変では係数 1 を，全節性病変範囲では係数 2 を乗じて算出した。

1.2.1.5 バイオマーカー

C3 腎症では，補体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ため（2.5-1.1.1 項），血清中 C3，補体系バイオマーカーである血漿中 sC5b-9，血清中 AP 活性を測定した。血清中 AP 活性は，AP 依存的に形成される C5b-9 複合体を Wieslab アッセイで測定した。さらに，尿中 sC5b-9／クレアチニンも測定した。

1.2.1.6 疲労の改善（FACIT-Fatigue）

疲労はC3腎症患者に多くみられる症状の1つである。

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale（FACIT-Fatigue）は，疲労と日常活動及び機能に及ぼす疲労の影響を自己評価する13項目からなる質問票である。一般集団での妥当性及び信頼性は裏付けられており（Webster et al. 2003），慢性腎臓病の患者でも複数の文献で使用されている（Chao et al. 2016，Bomback et al. 2022）。

FACIT-Fatigueの13項目の各スコアは0～4，総スコアは0～52の範囲で，スコアが高いほど健康状態が良好である（疲労症状の重症度が低い，又は生活の質が高い）ことを示す。一般集団でのスコアは平均で40.5～43.6と報告されている（Cella et al. 2002，Montan et al. 2018，Oswald et al. 2022）。

1.2.2 解析対象集団

本書に示した有効性の解析対象集団の定義をTable 1-3に示す。

Table 1-3 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。
薬力学（PD）解析対象集団1	X2202	利用可能なPDデータが1つ以上あり，LNP023を1回以上投与され，PDデータに影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，「薬物中毒又は過量投与の可能性」による重篤な有害事象がない全被験者。
PD解析対象集団2	X2202	利用可能なPDデータが1つ以上あり，LNP023を1回以上投与され，PDデータに影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がない全被験者。
安全性解析対象集団（SAF）	B12001B	継続試験でLNP023を1回以上投与され，継続試験のDay 1以降に安全性評価を1回以上受けた全被験者。
LNP023長期最大の解析対象集団（長期FAS）	B12301	LNP023群にランダム化された全被験者，及びプラセボ群にランダム化され非盲検投与期にLNP023投与に切り替えた全被験者。LNP023初回投与後の全データを解析に含めた。

X2202試験：過量投与（コカイン）の重篤な有害事象を発現したコホートBの被験者（2.7.6-4.2.1項）の有効性評価への影響を考慮し，データベースロック後に，PD解析対象集団1を新たに定義した。有効性の主解析にはPD解析対象集団1を用い，コホートBの感度分析にはPD解析対象集団2を用いた。特記しない限り，本書にはPD解析対象集団1の結果を示す。

B12001B試験：試験別の解析では，X2202試験から移行した被験者のみを有効性解析に含めた。

1.2.3 解析方法

本項では，各試験の主要評価項目及びB12301試験の副次評価項目の解析方法の概要を示す。これらの詳細及びその他の評価項目の解析方法は，各試験の試験総括報告書に示す。B12301試験では，ベースラインの疾患特性に群間で不均衡がみられたことによる結果への影響や，結果の解

釈をさらに深めること等を目的とし，事後解析を実施した。事後解析の概要を試験総括報告書9.8.3項に示す。また，B12301試験の試験終了時の解析方法の要約を1.2.3.1.4項に，その詳細を試験総括報告書に示す。

1.2.3.1 国際共同第 III 相試験（B12301 試験）

二重盲検投与期解析の有効性の解析対象集団はFASとした。主要評価項目及び副次評価項目の臨床検査データを用いる解析には，中央検査機関のデータを使用した。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。

1.2.3.1.1 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 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。

感度分析・補助的解析

結果の頑健性を確認するため，感度分析を 2 つ実施した。中間事象「抗蛋白尿療法の開始又は増量」の後の LNP023 群での欠測値の補完を，感度分析 1 では MAR と仮定して補完，感度分析 2 では copy-reference（CR）アプローチで補完した。

また，補助的解析として，補助的 estimand を 3 つ設定した。それぞれの主要 estimand との違いを以下に示す。

1. 中間事象「抗蛋白尿療法の開始又は増量」に治療方針ストラテジーで対応し，すべての実測値を利用
2. すべての中間事象に治療方針ストラテジーで対応し，中間事象や欠測値が生じた場合でも補完しない
3. 主要変数の UPCR を 24 時間蓄尿の代わりに早朝第一尿（FMV）から求める

1.2.3.1.2 副次評価項目

有効性の副次評価項目（eGFR の安定化又は改善，複合腎エンドポイント，腎生検での病理組織学的変化，疲労の改善）について，副次 estimand を設定した。対象集団，関心のある治療，及び中間事象（それ自体が評価項目である場合を除く）の取扱いは，主要 estimand と同じである。主要変数，中間事象の取扱い（主要 estimand と異なる場合のみ），要約指標を以下に示す。また，各副次評価項目の解析方法は，試験成績の図表の脚注及び試験総括報告書 9.7 項に示す。

eGFR の安定化又は改善

- 主要変数：Month 6 の eGFR のベースラインからの変化量
- 要約指標：平均値の差

複合腎エンドポイント

- 主要変数：複合腎エンドポイントの達成の有無
- 中間事象の取扱い：
  - 抗蛋白尿療法又は RRT の開始又は増量：治療不成功とみなし，複合腎エンドポイントの定義の一部に含めた（複合ストラテジー）。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。
  - 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：各群で複合腎エンドポイントを達成した被験者の割合の差

腎生検での病理組織学的変化

- 主要変数：Month 6 の腎生検での疾患活動性スコアのベースラインからの変化量
- 要約指標：平均値の差

疲労の改善

- 主要変数：Month 6 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量
- 要約指標：平均値の差

多重性の調整

副次評価項目の仮説検定には多重比較検定法を用いた。本疾患は極めてまれであることから，多重比較検定法により副次評価項目のファミリーワイズエラー率（FWER）を片側0.05（Bogaerts et al. 2015）にコントロールし，多重性を調整した（Bretz et al. 2011）（B12301 試験-9.7.6.1 項）。

1.2.3.1.3 被験者数の設定根拠

B12301 試験の目標被験者数は 68 名（LNP023 群 34 名，プラセボ群 34 名）と設定した。

主要変数（Month 6の UPCRのベースラインに対する比の対数変換値）に対し，X2202試験の中間解析結果に基づき，UPCRの減少率を LNP023群 60%，プラセボ群 20%（すなわち，UPCRのプラセボに対する相対的減少率が 50%），標準偏差を 0.69（対数尺度）と仮定とすると，各群の被験者数が 34 名（計 68 名）であれば，片側有意水準 0.025 での検出力が 98%以上となる。また，UPCRの減少率を LNP023群 50%，プラセボ群 20%（すなわち，UPCRのプラセボに対する相対的減少率が 37.5%）と仮定すると，総被験者数が 68 名であれば，片側有意水準 0.025 での検出力が 80%以上となる。

1.2.3.1.4 試験終了時解析

試験終了時解析の有効性の解析対象集団は FAS及び長期FASとした。臨床検査データを用いる解析には，中央検査機関のデータを使用した。

FAS を対象とした解析では，ベースラインの定義は二重盲検投与期解析と同一とした。

長期 FAS を対象とした解析では，LNP023 初回投与日を LNP023 投与 Day 1 とした。LNP023 群のベースラインは，二重盲検投与期解析と同一とした。プラセボ群にランダム化され非盲検投与期に LNP023 投与に切り替えた被験者（以下，プラセボ-LNP023 群）のベースラインは，LNP023 投与開始前の最終測定値とした。

解析にはベースラインから Month 12の来院時までのすべての観察データを含めた。このことは二重盲検投与解析で設定した中間事象（治験薬の投与中止，抗蛋白尿療法の開始又は増量，及び RRT の開始）に対して治療方針ストラテジーを用いたことに相当した。

試験終了時解析では，二重盲検投与期の評価項目に対応する評価項目について，全試験期間，すなわち Month 12（Day 360）までのデータに対し解析を実施した。各評価項目の解析方法は，試験成績の図表の脚注及び試験総括報告書に示す（B12301 試験-M12-16.1.9 項）。

1.2.3.2 外国第 II 相試験（X2202 試験）

コホート A

PD解析対象集団1を対象に，Week 12までの UPCRのベースラインに対する比の対数変換値を，MMRM を用いて解析した。モデルには，UPCR のベースラインに対する比の対数変換値を従属変数，ベースライン UPCR の対数変換値及び時点（Day 28/29 及び Day 84/85）を固定効果として含

め，無構造の共分散行列を用いた。このモデルを用いて，各時点のモデル推定平均値，両側 80% CI 及び p 値を求めた。結果を逆変換して元の尺度の幾何平均値とその 80% CI を算出した。

コホート B

PD 解析対象集団 1 を対象に，Week 12 の C3 沈着スコアに対してベースラインと比較するために，ベースラインからの変化量に対して Wilcoxon 符号順位検定を実施した。ベースラインからの変化量の中央値の Hodges-Lehmann 推定値及び両側 80% CI を算出した。

1.2.3.3 国際共同継続試験（B12001B 試験）

有効性の解析対象集団は SAF とした。

自己腎コホート

主要 estimand の構成要素を以下に示す。

- 対象集団：X2202 試験を完了した，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 C3 腎症患者
- 主要変数：Month 9 の複合腎エンドポイントの達成の有無
- 関心のある治療：LNP023 200 mg b.i.d.
- 中間事象の取扱い：エクリズマブ又は他の補体経路修飾薬の投与開始は，治療不成功とみなし，複合腎エンドポイントの定義の一部に含めた（複合ストラテジー）。他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。
- 要約指標：複合腎エンドポイントを達成した被験者の割合

有効性のデータは記述的に評価し，仮説検定は行わなかった。複合腎エンドポイントを達成した被験者数，割合，及び Wilson 法による 95% CI を時点別に要約した。複合腎エンドポイントを構成する 3 つの基準別にも，同様に要約した。

移植後再発コホート

主要 estimand の構成要素を以下に示す。

- 対象集団：X2202 試験を完了した，腎移植後に腎生検で C3 腎症の再発と確定診断された C3 腎症患者
- 主要変数：Month 6～9 の C3 沈着スコアの X2202 試験のベースラインからの変化量
- 関心のある治療：LNP023 200 mg b.i.d.
- 中間事象の取扱い：治験薬の投与中止は，治療方針ストラテジーで対応した
- 要約指標：C3 沈着スコアの X2202 試験のベースラインからの変化量の中央値

Month 6～9，X2202 試験の投与期 1 完了日の C3 沈着スコアそれぞれに，X2202 試験のベースラインと比較するために，ベースラインからの変化量に対して Wilcoxon 符号順位検定を実施した。

ベースラインからの変化量の中央値の Hodges-Lehmann 推定値及び両側 95% CI を算出した。なお，被験者数が少なく 95% CI を算出できない場合には，算出可能な CI を算出した。

申請後に得られた最新のデータ

中間解析（IA 5）の解析では，有効性の各評価項目に対し解析を実施した。このうち，Month 39（B12001B 試験の Month 36 に相当）までのデータが得られた UPCR（FMV），eGFR，複合腎エンドポイント，血清中 C3 の結果を本書に示す。各評価項目の解析方法は，試験成績の図表の脚注及び試験総括報告書に示す（B12001B 試験-16.1.9 項）。

1.2.3.4 併合解析

B12301 試験のデータベースロック前に計画した上で，LNP023 の eGFR の安定化の効果を eGFR slope を指標として裏付けるために，B12301 試験，X2202 試験，B12001B 試験（B12301 試験から移行した被験者を含む）の成人のデータを併合した（以下，併合データ）。B12301 試験又は X2202 試験の治験薬投与開始前の 2 年間の eGFR のデータ，若しくは治験薬投与開始前 2 年未満に発症した被験者では診断以降の eGFR のデータをヒストリカルデータとして，eGFR slope を LNP023 投与前後で比較した。

eGFR slope の主たる解析は，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者に対して実施し，LNP023 投与前は，eGFR の傾きは群によらず同じであると仮定した。時点（LNP023 投与前，LNP023 投与後）及び試験を固定効果，個々の被験者をランダム効果とした一般化線形混合モデルを用いて，LNP023 投与前の eGFR の傾き及び LNP023 投与後の eGFR の傾きの変化を推定した。

1.2.4 部分集団の検討

B12301 試験の主要評価項目について，以下の部分集団別に解析した。また，B12301 試験では，日本人集団についても検討し，主要評価指標である UPCR に加えて，副次評価指標のうち eGFR についても解析した。

B12301 試験

- 年齢：中央値未満，中央値以上
- 性別：男性，女性
- 人種：白人，その他
- 地域：北米，欧州，その他
- ランダム化時のステロイド又は MPA の投与：あり，なし
- ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）：3 g/g 未満，3 g/g 以上
- ベースラインの尿中総蛋白（24 時間蓄尿）：3 g/日未満，3 g/日以上
- ベースラインの eGFR：
  - 60 mL/min/1.73m^2 未満，60 mL/min/1.73m^2 以上

- 90 mL/min/1.73m^{2}未満，90 mL/min/1.73m^{2}以上
- ベースラインの C3 値：450 mg/L 未満，450 mg/L 以上
- C3 腎症の診断からの期間：2 年未満，2 年以上
- 診断時の年齢：18 歳未満，18 歳以上
- 診断時の疾患サブタイプ：C3 腎炎（C3GN），Dense deposit disease（DDD）
- 診断時の高血圧：あり，なし

2 個々の試験結果の要約

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

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

B12301 試験及び X2202 試験ともに，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た患者を対象とした。B12301 試験では腎移植を受けたことがない患者のみを対象としたのに対し，X2202 試験では腎移植後の再発例（コホート B）も対象とした。両試験の主な選択・除外基準の一覧を Table 3-1 及び Table 3-2 に示す。

B12001B 試験は，B12301 試験及び X2202 試験の投与期を完了した被験者を対象とした継続試験である。主な組入れ基準は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 3-1 主な選択基準

	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	X2202 試験	
選択基準		コホート A	コホート B
年齢，性別	スクリーニング時に 18 歳以上 60 歳以下の男女（成人コホート）	18 歳以上の男女	同左
C3 腎症の診断	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た患者（治験担当医師による確認が必要）	同左	腎移植後，組入れ前 12 ヵ月以内に実施した腎生検で C3 腎症の再発と確定診断された患者（治験担当医師による確認が必要）
血清 C3 値	スクリーニング時に血清 C3 値の低下（基準値下限の 0.85 倍未満と定義）が認められる	スクリーニング時に血清 C3 値の低下（基準値下限の 0.90 倍未満と定義）が認められる	—
尿蛋白	早朝第一尿による UPCR が 1.0 g/g（113 g/mol）以上	早朝第一尿による UPCR が 100 g/mol 以上（又は 24 時間蓄尿による尿蛋白総排泄量が 1 g/24 時間以上）	尿蛋白総排泄量が正常又は高値
eGFR	eGFR 又は実測 GFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上	30 mL/min/1.73m^2 以上	同左
腎移植	—	—	スクリーニングの 90 日以上前に腎同種移植を受けている患者
ベースラインの治療	最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB を，治験薬の投与開始前 90 日以上一定用量で受けている患者。MPA，全身性副腎皮質ステロイド，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を使用する場合は，同様に 90 日以上一定用量で受けている患者。	支持療法（最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB）を，LNP023 の投与開始前 30 日以上一定用量で受けている患者。MPA 及び全身性副腎皮質ステロイド（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，それぞれ 30 日以上及び 90 日以上，一定用量で受けている患者。	腎同種移植後の導入療法を実施している場合，組入れの 30 日前までに完了している患者。 免疫抑制療法を，LNP023 の投与開始前 90 日以上一定用量で受けている患者。 支持療法（最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB）を，LNP023 の投与開始前 30 日以上一定用量で受けている患者。ただし，使用の要否は治験担当医師が判断した。MPA 及び全身性副腎皮質ステロイドを使用する場合は，それぞれ 30 日以上及び 90 日以上，一定用量で投与されていれば使用可能とした。
ワクチン接種	髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌に対するワクチンを，治験薬投与開始の 2 週間以上前に接種している患者（インフルエンザ菌は各国又は地域で使用可であれば接種）。ワクチン接種から 2 週間以内に治験薬の投与を開始する必要がある場合は，抗生物質の予防投与を開始すること。	髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌に対するワクチンを，LNP023 投与開始の 4 週間以上前に接種している患者（過去にワクチン接種している場合は LNP023 投与開始前 3 年以内の接種であること）。ワクチン接種から 4 週間以内に LNP023 の投与を開始する必要がある場合は，抗生物質の予防投与を開始すること。	同左

Source：B12301 試験-9.3 項，X2202 試験-9.3 項

—：規定なし

Table 3-2 主な除外基準

	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	X2202 試験	
選択基準		コホート A	コホート B
細胞又は臓器の移植歴	○	○	○（C3 腎症治療の腎同種移植以外の移植歴のある患者を除外）
献血又は失血	—	初回投与前 8 週間以内に 400 mL 以上の献血又は失血。 初回投与前 30 日間以内に 200 mL 超の血漿成分献血。	同左
急速進行性（半月体形成性）糸球体腎炎	腎生検で 50%以上の糸球体に半月体形成が認められる急速進行性糸球体腎炎の患者（3 ヵ月以内で eGFR が 50%低下と定義）	—	—
間質線維化又は尿細管萎縮	腎生検で間質線維化又は尿細管萎縮が 50%を超える	同左	同左
単クローン性ガンマグロブリン血症	○	—	—
反復する侵襲性感染症の既往歴	莢膜形成細菌による反復する侵襲性感染症の既往歴がある患者	髄膜炎菌，肺炎球菌等の莢膜形成細菌による侵襲性感染症の既往（治験参加により患者を危険にさらすと担当医師が判断する場合）	同左
活動性の感染症	治験薬投与開始前 14 日以内に活動性かつ全身性の細菌，ウイルス，又は真菌感染症に罹患していた患者	—	—
補体阻害薬による治療歴	スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に補体因子阻害薬（例：B 因子阻害薬，D 因子阻害薬，C3 阻害薬，抗 C5 抗体，C5a 受容体拮抗薬）を使用した患者	—	—
免疫抑制剤又は副腎皮質ステロイドの併用	治験薬投与開始前 90 日以内に免疫抑制剤（MPA を除く）若しくはシクロホスファミドの投与又はプレドニゾロン換算 7.5 mg/日超（又は類似するステロイドの等価量）の全身投与を受けた患者	—	—
急性感染後糸球体腎炎	○	—	—

Source：B12301 試験-9.3 項，X2202 試験-9.3 項

○：患者は除外される，—：患者は除外されない

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 B12301 試験

B12301 試験では，74 名（LNP023 群 38 名，プラセボ群 36 名）がランダム化され，全員に割り付けられた治験薬が投与された。LNP023 群の 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（Table 3-3）。

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（Table 3-3）。

治験薬を投与された 74 名全員が FAS 及び長期 FAS に含まれた（B12301 試験-M12-Table 14.1-2.1）。

Table 3-3　　被験者の内訳（B12301 試験・試験終了時，FAS）

内訳／理由	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	プラセボ-LNP023 200 mg b.i.d. N = 36 n (%)	全体 N = 74 n (%)
治験薬投与あり	38 (100)	36 (100)	74 (100)
治験薬投与なし	0	0	0
二重盲検投与期を完了	38 (100)	36 (100)	74 (100)
二重盲検投与期の治験薬投与を完了	36 (94.7)	36 (100)	72 (97.3)
二重盲検投与期の治験薬投与を中止	2 (5.3)	0	2 (2.7)
中止理由			
同意撤回	1 (2.6)	0	1 (1.4)
技術的な問題	1 (2.6)	0	1 (1.4)
非盲検投与期の治験薬投与を完了	38 (100)	35 (97.2)	73 (98.6)
非盲検投与期の治験薬投与を中止	0	1 (2.8)	1 (1.4)
中止理由			
同意撤回	0	1 (2.8)	1 (1.4)
試験完了	38 (100)	35 (97.2)	73 (98.6)
試験中止	0	1 (2.8)	1 (1.4)
中止理由			
追跡不能	0	1 (2.8)	1 (1.4)

Source：B12301 試験-M12-Table 14.1-1.1

3.1.2.2　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（X2202 試験-Table 14.1-1.1）。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（X2202 試験-Table 14.1-2.1）。

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（X2202 試験-Table 14.1-1.1）。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（X2202 試験-Table 14.1-2.1，Listing 16.2.3-1.1，10.3 項）。

3.1.2.3 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（SCE Appendix 1-Table 1-1.1.5）。

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（IA 4）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（B12001B 試験-IA 4-Table 14.1-1.1）。本試験に組み入れられた 16 名全員が SAF に含まれた（B12001B 試験-IA 4-Table 14.1-2.1）。

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（B12001B 試験-IA 4-Table 14.1-1.1）。本試験に組み入れられた 10 名全員が SAF に含まれた（B12001B 試験-IA 4-Table 14.1-2.1）。

申請後に得られた最新のデータ（IA 5）では，Month 36 を完了した被験者は 21 名（自己腎コホート 13 名，移植後再発コホート 8 名）であった。IA 5 のデータカットオフ時点までに新たに報告された，治験薬の投与を中止した被験者は 1 名（自己腎コホート）で，主な中止理由は疾患進行であった（B12001B 試験-IA 5-Table 14.1-1.1）。

3.1.2.4 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（SCE Appendix 1-US-Table 1-2.1，Table 1-1.1.1）。

3.1.3 人口統計学的特性及び疾患特性

3.1.3.1 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（Table 3-4）。

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 3-4）。

Table 3-4 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)
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)
人種 -n (%)			
白人	27 (71.1)	24 (66.7)	51 (68.9)
黒人又はアフリカ系米国人	1 (2.6)	1 (2.8)	2 (2.7)
アジア人	9 (23.7)	9 (25.0)	18 (24.3)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	1 (2.8)	1 (1.4)
複数人種	0	1 (2.8)	1 (1.4)
不明	1 (2.6)	0	1 (1.4)
地域 -n (%)			
北アメリカ	7 (18.4)	8 (22.2)	15 (20.3)
ヨーロッパ	22 (57.9)	19 (52.8)	41 (55.4)
その他	9 (23.7)	9 (25.0)	18 (24.3)
民族 -n (%)			
ヒスパニック系／ラテン系	1 (2.6)	6 (16.7)	7 (9.5)

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 (%)
ヒスパニック系／ラテン系以外	34 (89.5)	29 (80.6)	63 (85.1)
報告なし	2 (5.3)	0	2 (2.7)
不明	1 (2.6)	1 (2.8)	2 (2.7)
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)
尿中総蛋白（24 時間蓄尿，ベースライン）– n (%)			
< 3 g/day [3 g/day]	11 (28.9)	15 (41.7)	26 (35.1)
≥ 3 g/day [3 g/day]	27 (71.1)	21 (58.3)	48 (64.9)
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 (%)			
C3 腎炎（C3GN）	26 (68.4)	32 (88.9)	58 (78.4)
Dense deposit disease（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：B12301 試験-Table 14.1-3.1.1，Table 14.1-3.2.1，Table 14.1-4.1，Table 14.1-4.3
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

3.1.3.2 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（X2202 試験-Table 14.1-3.1）。

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（X2202 試験-Table 14.1-3.1）。

3.1.3.3 B12001B 試験（X2202 試験の移行例）

自己腎コホートの 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 3.457（1.76～9.01） g/g で，ネフローゼ域の尿蛋白（＞3 g/g）が過半数（9 名）に認められた。ベースラインの eGFR は 64.6（28～134） mL/min/1.73m^2 であった。C3 腎症の診断時の年齢は 17.092（7.46～36.63）歳で，診断から X2202 試験での LNP023 初回投与までの期間は 4.914（0.53～24.57）年であった。被験者の半数（8 名）はステロイドや MPA を含む免疫抑制療法を受けていた。C3GN は 14 名，DDD は 2 名であった（B12001B 試験-IA 4-Table 14.1-4.1）。

移植後再発コホートの SAF 10 名の年齢の中央値（範囲，以下同様）は 32.5（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 0.162（0.08～3.94） g/g で，基準範囲内（＜0.2 g/g）であった。ベースラインの eGFR は 59.5（27～74） mL/min/1.73m^2 であった。直近の腎移植後の C3 腎症再発の診断時の年齢は 33.663（18.00～70.01）歳であった。直近の腎移植から X2202 試験での LNP023 初回投与までの期間は 1.402（0.50～4.27）年と短く，すべての被験者で腎移植後早期に C3 腎症が再発していた。C3GN は 7 名，DDD は 2 名であった（B12001B 試験-IA 4-Table 14.1-4.1，10.4 項）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

B12301 試験は，主要評価時点である Month 6 まで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 試験は本書改訂時点で進行中である。B12001B 試験では，親試験の LNP023 初回投与日を B12001B 試験の Day 1 とした。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（IA 4）のデータを本項に示す。また，申請後に得られた最新のデータとして，UPCR（FMV），eGFR，複合腎エンドポイント，血清中 C3 の Month 39（B12001B 試験の Month 36 に相当）までの中間解析（IA 5）のデータを併記した。

3.2.1 尿蛋白

3.2.1.1 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）（Table 3-5）。

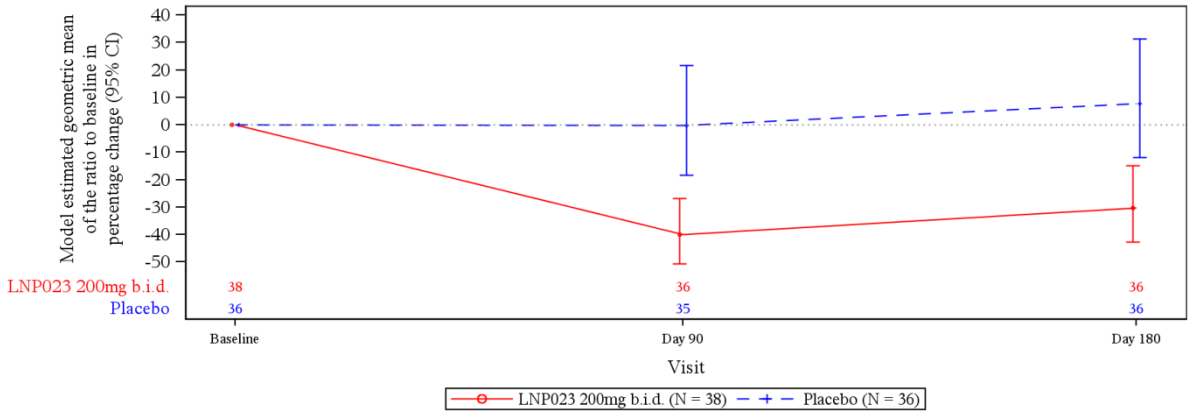
LNP023 投与後の最初の UPCR（24 時間蓄尿）測定時点である Month 3（Day 90）時点で 39.7%の減少が認められ，Month 6 でもその減少が維持された（Figure 3-1）。

Table 3-5 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：B12301 試験-Table 14.2-1.1
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（1.2.3.1.1 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。

Figure 3-1 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・二重盲検投与期，FAS）



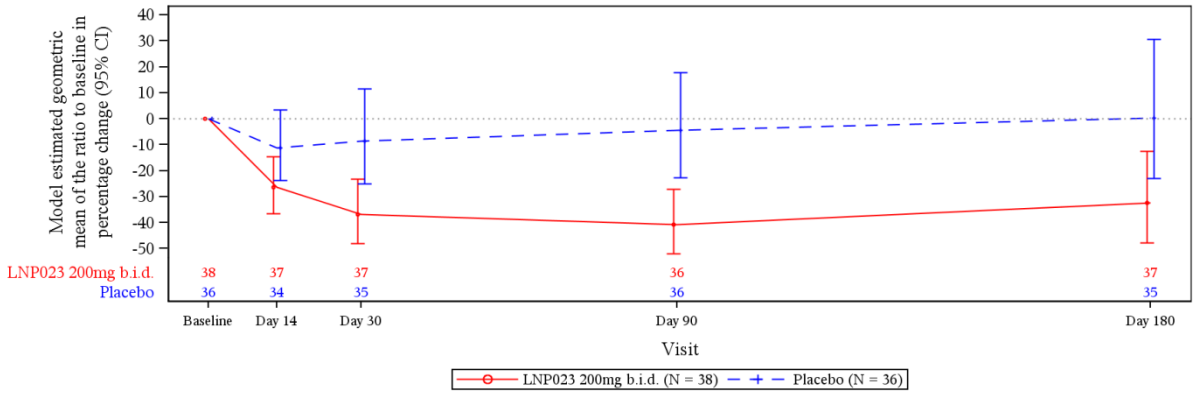
Source：B12301 試験-Figure 14.2-1.1.2
N = 解析に含めた被験者数。エラーバーは 95% CI を示す。
治療，時点，ランダム化時のステロイド又は MPA の使用有無を固定効果，治療と時点の交互作用，ベースライン UPCR の対数変換値を共変量とした MMRM を用いて解析した。

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（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（B12301 試験-Table 14.2-1.1.1，Table 14.2-1.1.2，Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.2，Table 14.2-2.3）。

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 3-2）。

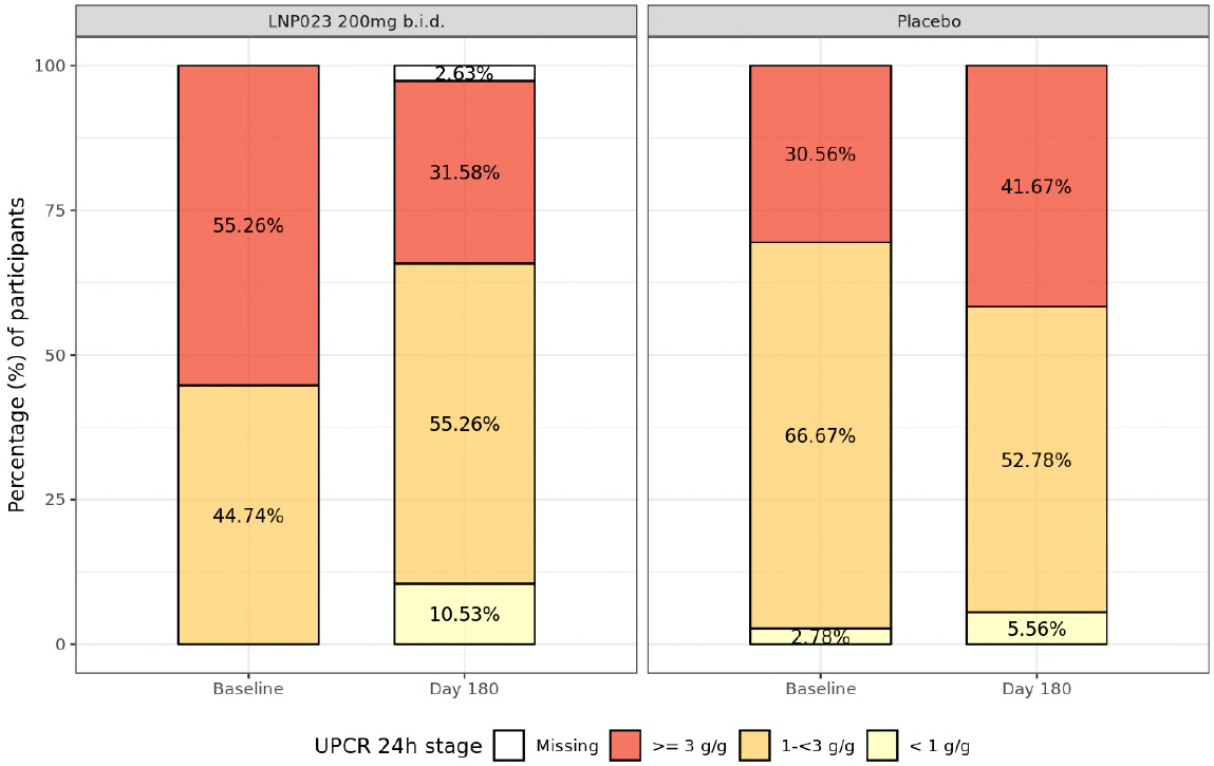
Figure 3-2 UPCR（FMV）のベースラインに対する比の幾何平均値（変化率換算値）の推移（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）



Source：B12301 試験-Figure 14.2-2.3
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（3.1.3 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。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（Figure 3-3）。

Figure 3-3　UPCR（24 時間蓄尿）のカテゴリー別の被験者の割合（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）



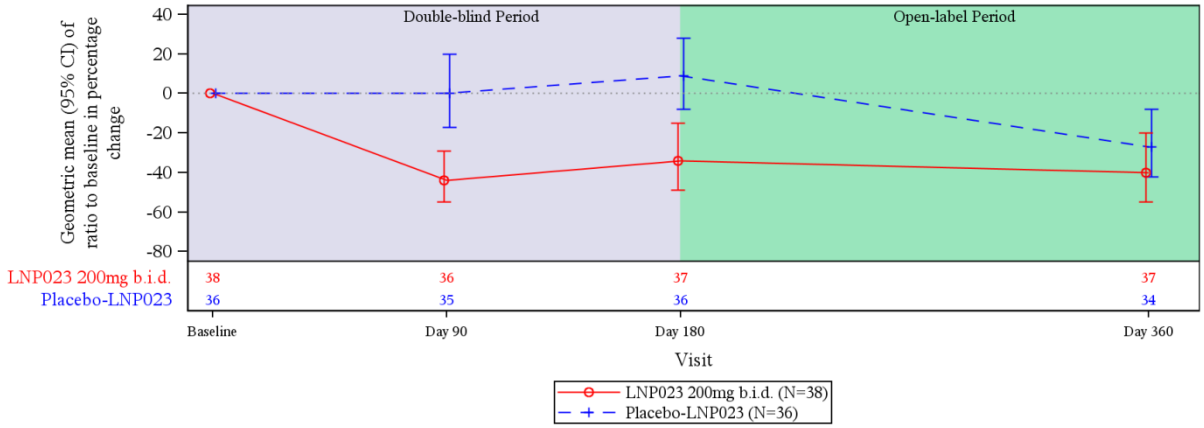
Source：B12301 試験-Figure 14.2-2.13

3.2.1.2　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 3-4，B12301 試験-M12-Table 14.2-1.3a，2.7.6-4.1.1 項）。

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（Figure 3-4，B12301 試験-M12-Table 14.2-1.3a）。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（B12301 試験-M12-Table 14.2-1.3c）。

Figure 3-4　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：B12301 試験-M12-Figure 14.2-2.6
N = 各時点の FAS の被験者数。エラーバーは 95% CI を示す。

3.2.1.3　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）に 0.79（0.70，0.89），Month 3（Day 84）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）（Table 3-6）。

Table 3-6　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（X2202 試験，コホート A，PD 解析対象集団 1）

時点	N	n	ベースラインに対する比の未調整幾何平均値（CV%）	ベースラインに対する比の調整幾何平均値（80% CI）[a)]	両側 p 値
Day 28	16	15	0.80（34.9）	0.79（0.70, 0.89）	0.0219
Day 84	16	16	0.55（54.4）	0.55（0.46, 0.65）	0.0003

Source：X2202 試験-Table 14.2-2.2
N = 解析に含めた被験者数（ベースライン後の変数が 1 つ以上ある被験者数）
n = 欠測値がない被験者数
ベースラインに対する比の対数変換値は，ベースラインの UPCR の対数変換値及び時点を固定効果とした MMRM を用いて解析した。無構造の共分散行列を用いた。
結果は逆変換により幾何平均値として示した。

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。

- 尿蛋白総排泄量（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，Day 84 に 0.57（0.47，0.68）であり，43%の減少が認められた（両側 p 値 = 0.0011，MMRM）（X2202 試験-Table 14.2-6.2）。
- UPCR（FMV）のベースラインに対する比の調整幾何平均値（80% CI）は，Day 64 に 0.56（0.48，0.65）であり，44%の減少が認められた（両側 p 値 < 0.0001，MMRM）（X2202 試験-Table 14.2-16.1）。

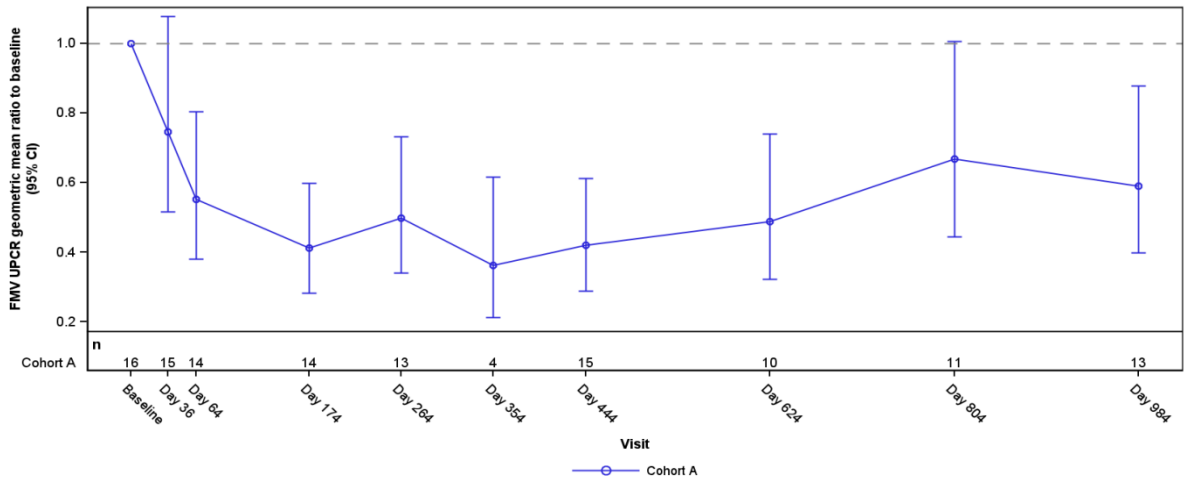
3.2.1.4 B12001B 試験（X2202 試験・コホート A の移行例）

LNP023 投与後の尿蛋白の減少効果は長期にわたり維持された。B12001B 試験での UPCR の評価には FMV を用い，Month 12 には 24 時間蓄尿も用いた。

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（95% CI）は Month 12（Day 354，B12001B 試験の本副次評価項目の評価時点。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），X2202 試験中の Day 28，Day 84 と同様に，Month 12 でも尿蛋白の減少効果が示された（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-7.3）。

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（Day 984）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）（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-7.6）。

Figure 3-5 UPCR（FMV）のベースラインに対する比の幾何平均値の推移（B12001B 試験・コホート A・Month 33 まで，SAF）



Source：B12001B 試験-Figure 11-4

n = 欠測値のない被験者数。エラーバーは 95% CI を示す。

時点（X2202 試験の LNP023 初回投与日を Day 1 として算出）を固定効果，X2202 試験のベースライン 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。

申請後に得られた最新のデータでも，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 39（Day 1164，n = 12）に 0.60（0.39，0.90）と 40%の減少が認められ，長期にわたり効果は維持された（両側 p 値 = 0.0148，MMRM）（B12001B 試験-IA 5-Table 14.2-7.6）。

3.2.1.5 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（Table 3-1），ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の中央値（範囲）は 24（9～445） g/mol で（3.1.3 項），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 1（Day 28，n = 5）に 0.65（0.37，1.13），Month 3（Day 84，n = 4）に 0.79（0.49，1.28）であり，Month 3 に 21%の減少がみられた（両側 p 値 = 0.4766，MMRM）（X2202 試験-Table 14.2-2.2）。

3.2.1.6 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（Day 354，n = 6）に 0.71（0.46，1.10）であり，29%の減少がみられた（両側 p 値 = 0.1133，MMRM）（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-7.3）。

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（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-7.6，Table 14.2-7.4）。

申請後に得られた最新のデータでも，Month 39（n = 7）の UPCR（FMV）の中央値（0.138 g/g）は基準範囲内（< 0.2 g/g）を維持していた（B12001B 試験-IA 5-Table 14.2-7.4）。

3.2.2 eGFR

3.2.2.1 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 3-7）。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 3-6）。

なお，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）（3.1.3 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 3-7 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：B12301 試験-Table 14.2-3.1，Table 14.2-3

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

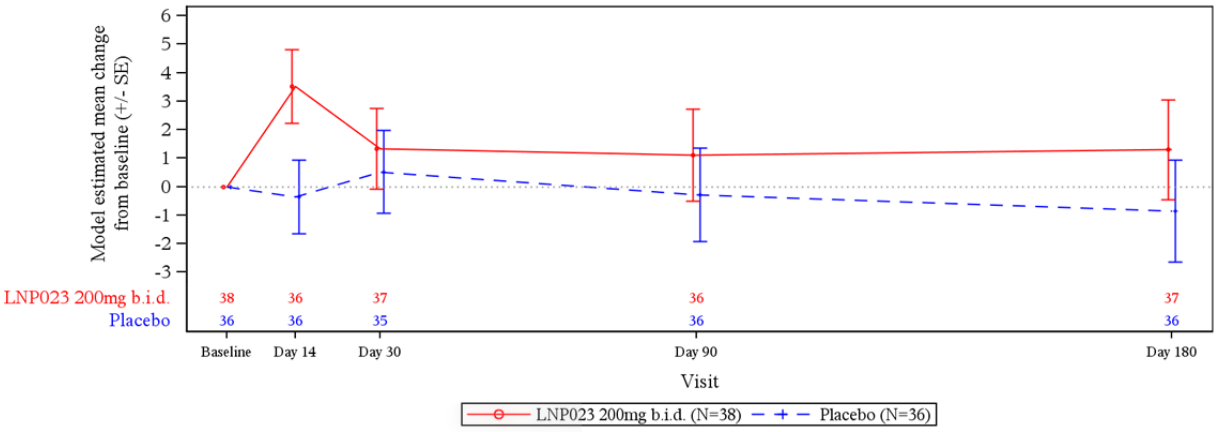
eGFR の単位：mL/min/1.73m^2

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 3-6 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：B12301 試験-Figure 14.2-3.6.1

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（3.1.3 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，

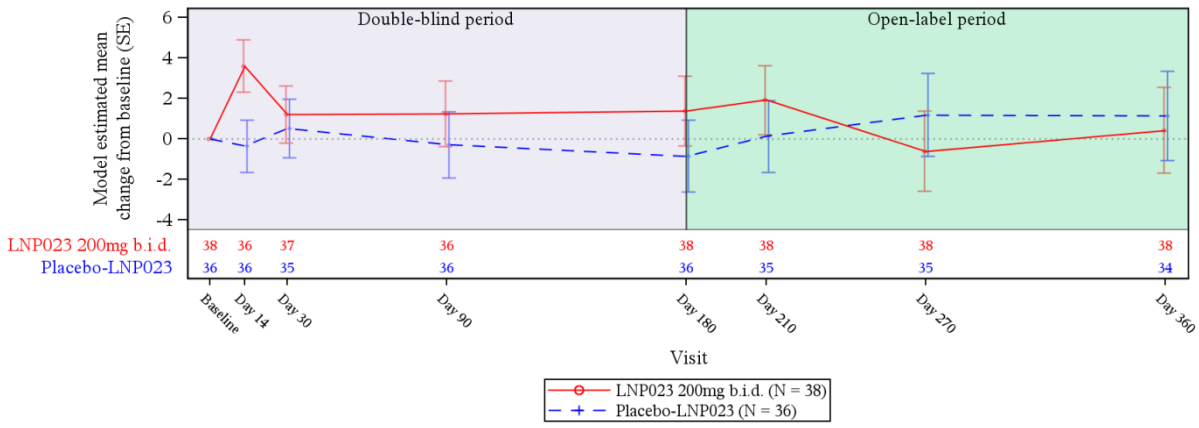
Month 6 の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は LNP023 群で 1.763（−1.587，5.113） mL/min/1.73m^2，プラセボ群で−1.436（−4.856，1.984） mL/min/1.73m^2 で，その群間差は 3.199 mL/min/1.73m^2（95% CI：−1.614，8.012）であり，LNP023 群でより大きな数値的な改善が認められた（片側 p 値＝0.0963，MMRM）。これは主に，事前に計画されたモデルと比較してプラセボ群で eGFR の低下が速かったことによるもので，LNP023 群では eGFR の安定化は同程度であった（B12301 試験-Table 14.2-3.5，Figure 14.2-3.5）。

3.2.2.2 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（B12301 試験-M12-Table 14.2-3.6.1，Figure 3-7）。

Figure 3-7　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：B12301 試験-M12-Figure 14.2-3.8.1

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。

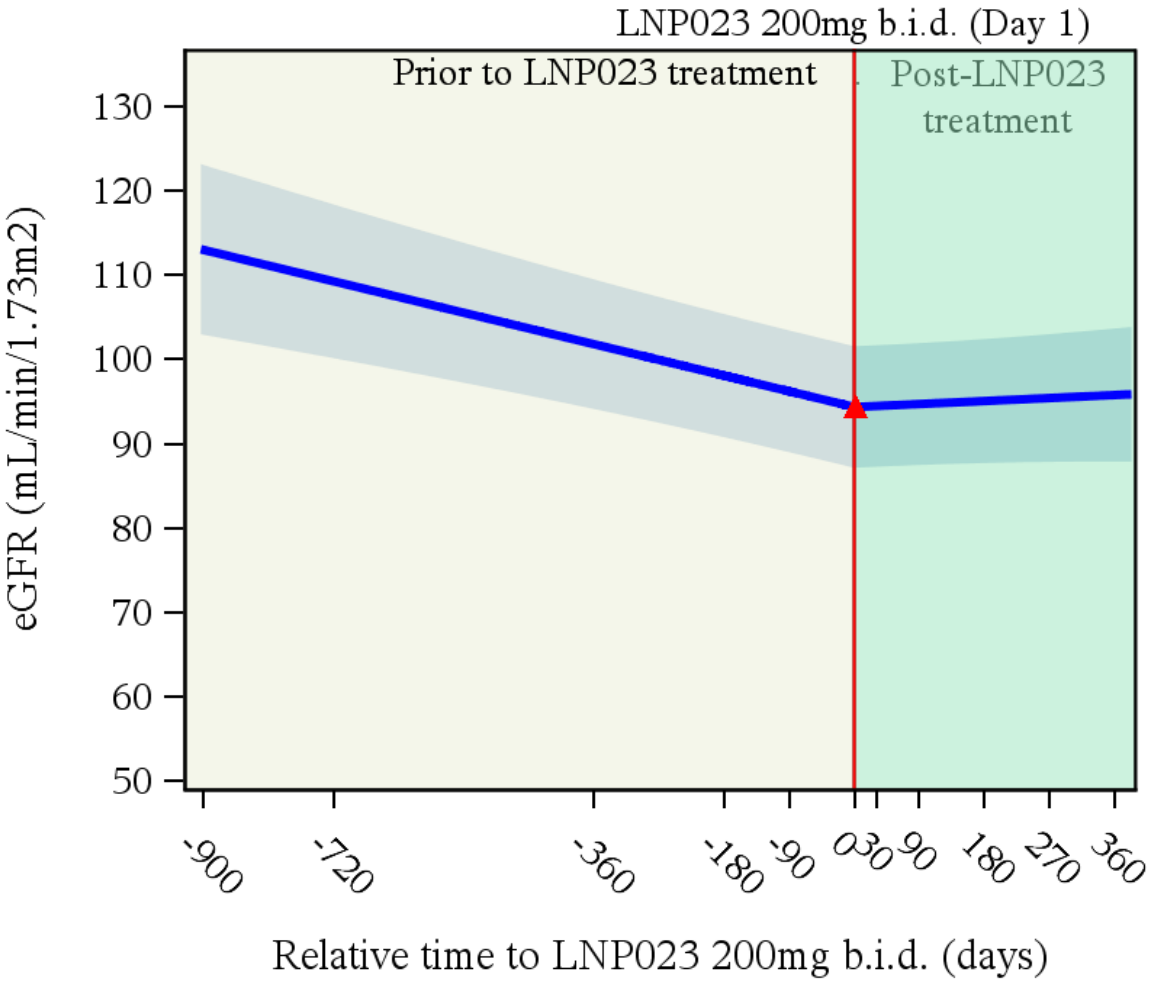
3.2.2.3 B12301 試験・eGFR slope の解析

ヒストリカルデータ（1.2.1.2 項）を用いて，事前に計画した解析の結果，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（Figure 3-8，B12301 試験-M12-11.2.1.5 項）。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。

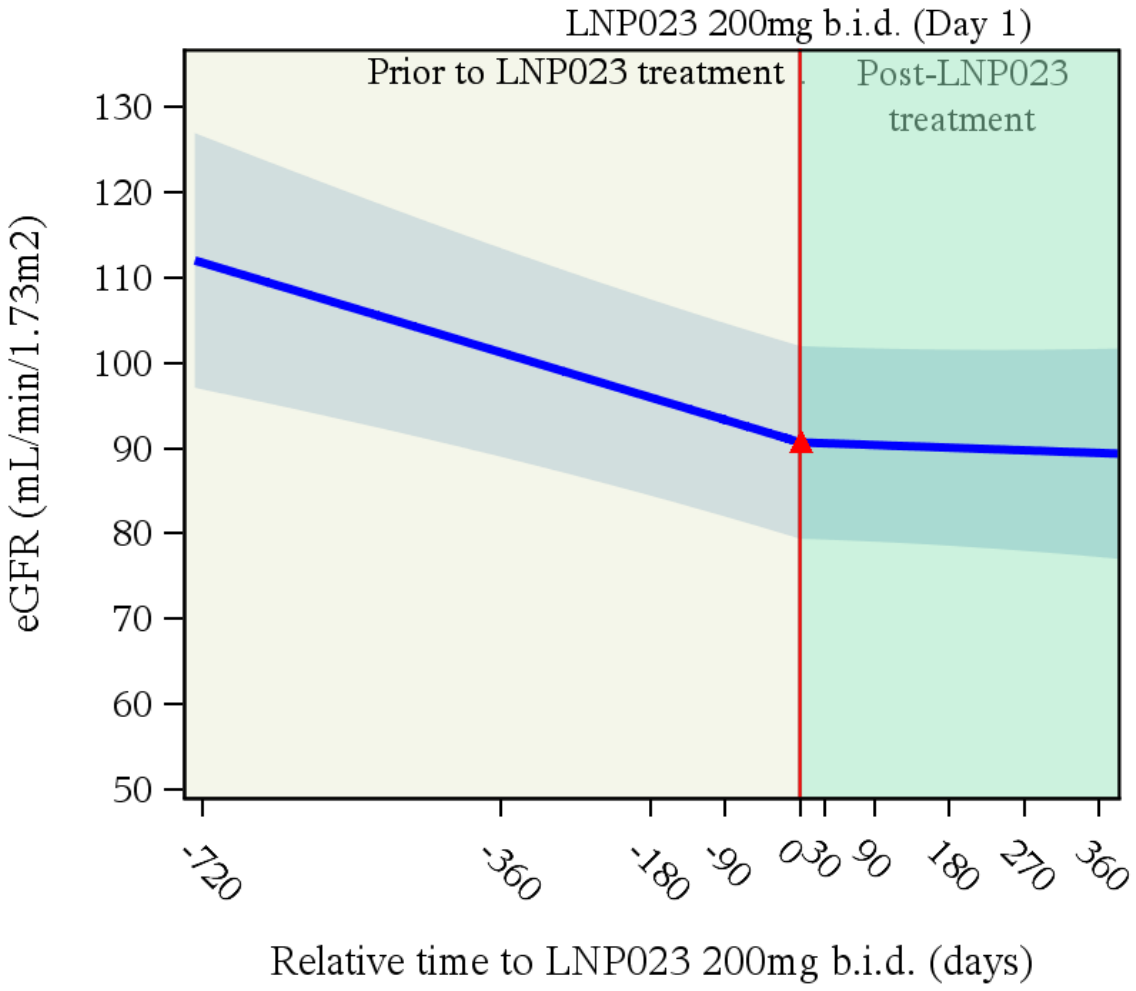
試験終了時（Month 12）の解析で，全体集団での LNP023 投与後の eGFR slope は 1.44 mL/min/1.73m^2/year となり，eGFR slope の投与前後の変化は 9.01 mL/min/1.73m^2/year であった（$p < 0.0001$，一般化線形混合モデル）。事後解析として，LNP023 群のみを対象に実施した解析では，LNP023 投与前の eGFR slope は−10.68 mL/min/1.73m^2/year，LNP023 投与後の eGFR slope は −1.26 mL/min/1.73m^2/year で，eGFR slope の投与前後の変化は 9.42 mL/min/1.73m^2/year であった（Figure 3-8，B12301 試験-M12-11.2.1.5 項）。

Figure 3-8 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：B12301 試験-M12-Figure 14.2-10.3.1，Figure 14.2-10.2.1
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 24 時間蓄尿による UPCR の幾何平均値が 0.75 g/g 高く，eGFR の平均値が約 10 mL/min/1.73m^2 低い。3.1.3 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（Table 3-8，Figure 3-9）。

Table 3-8 eGFR slope の治験薬投与前後の変化（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）

		eGFR slope (mL/min/1.73m^2/year) (95% CI)			
投与群	N	治験薬投与前	治験薬投与後	投与前後の変化	未調整の両側 p 値
LNP023 群	38	−10.753 (−15.510, −5.996)	−0.025 (−6.929, 6.878)	10.728 (3.230, 18.225)	0.0057
プラセボ群	36	−7.641 (−12.279, −3.003)	−3.079 (−10.131, 3.973)	4.562 (−2.897, 12.021)	0.2267
差		−3.112 (−9.756, 3.531)	3.053 (−6.815, 12.922)	6.166 (−4.410, 16.742)	0.2490

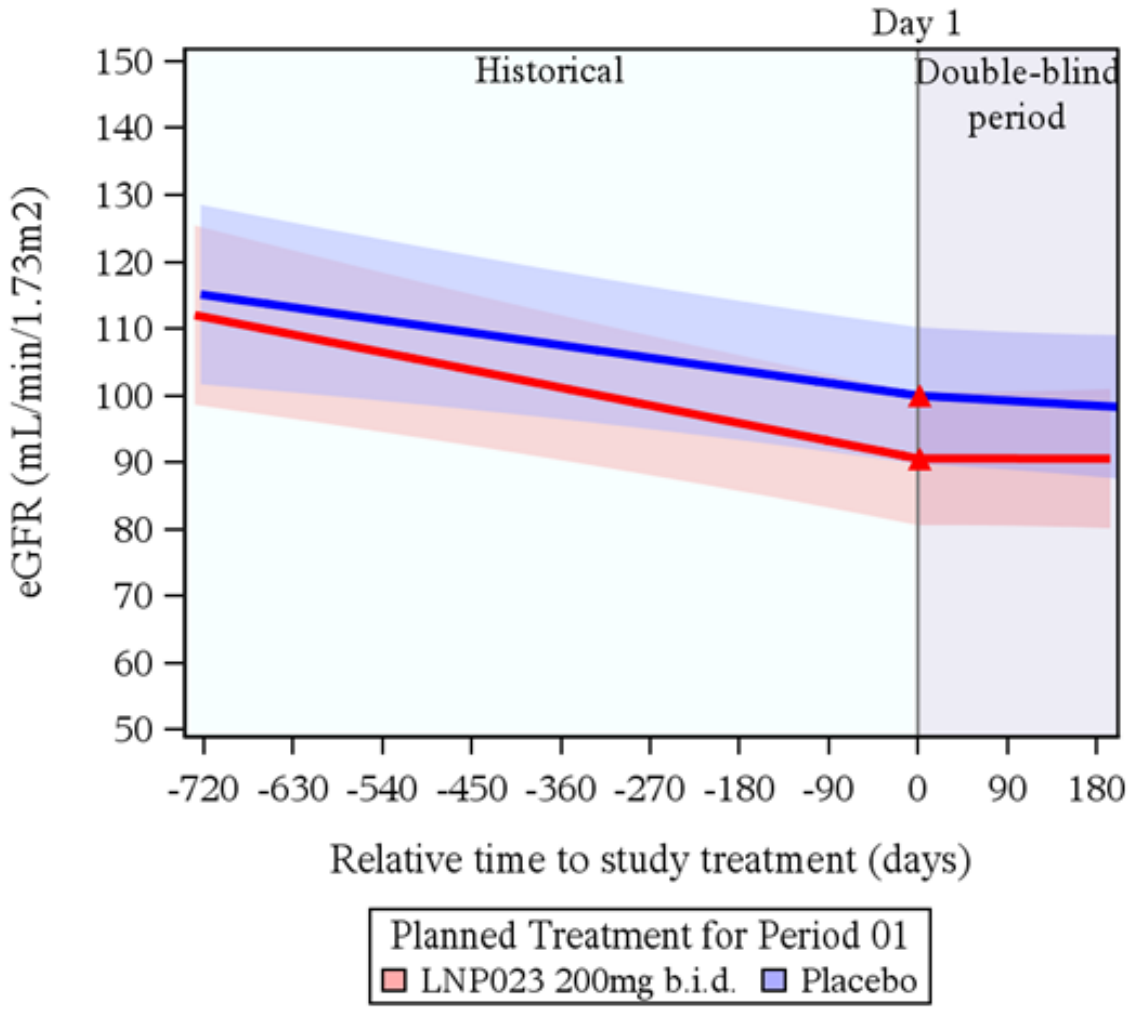
Source：B12301 試験-Table 14.2-16.3

N = 解析に含めた被験者数

抗蛋白尿療法又は RRT の開始又は増量後のデータは治療方針ストラテジーで対応した。これら以外の理由による治験薬の投与中止も治療方針ストラテジーで対応した。

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。

Figure 3-9 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：B12301 試験-Figure 14.2-10.4

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（B12301 試験-Figure 11-16，Figure 11-17）。

3.2.2.4 X2202 試験・コホート A

eGFR の平均値（SD）は，ベースラインに 70.1（35.10） mL/min/1.73m^2，Month 3（Day 84）に 72.7（36.92） mL/min/1.73m^{2}であった（X2202 試験-Table 14.2-8.1）。ベースラインの eGFR の平均値は，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）（X2202 試験-Table 14.2-8.2）。

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

eGFR は，Month 33 までの長期にわたり，多くの被験者で安定していた。eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値は，Day 7～Month 33（Day 984）に−3.18～6.54 mL/min/1.73m^{2}で推移した。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}であった（両側 p 値 = 0.3512，MMRM）（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-10.2，11.2.2.5.1 項）。Month 33 に eGFR のデータが得られた 14 名のうち，10 名で eGFR の安定化（低下幅が 10%以下）がみとめられ，4名で eGFR の低下幅が 10%超であった。低下幅が 10%超の被験者の影響で，全体では Month 33 の eGFR がわずかに低下した（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-2.3）。

また，ベースラインの eGFR の平均値は B12301 試験と比べて低かった（3.2.2.4 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，3.2.2.3 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（B12001B 試験-IA 4-Figure 14.2-10.1）。

申請後に得られた最新のデータでは，Month 39（Day 1164）の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は−11.10（−18.25，−3.96） mL/min/1.73m^2 であった（両側 p 値 = 0.0027，MMRM）。Month 39 の eGFR 変化量の低下に対しては，Month 39 で 20 mL/min/1.73m^2 を超える低下があった 3 名及び Month 33 で 20 mL/min/1.73m^2 を超える低下を示し透析を開始した 1 名（Month 39 は欠測）の計 4 名の寄与が大きいと考えられた。他の被験者では低下がより小さく，3 名はベースラインと比較して eGFR が上昇し，他の 3 名は eGFR が約 2～5 mL/min/1.73m^2 低下した。なお，Month 39 に eGFR のデータが得られた 13 名のうち，5 名で eGFR の安定化（低下幅が 10%以下）がみとめられ，8名で eGFR の低下幅が 10%超であった（B12001B 試験-IA 5-Table 14.2-10.2，Table 14.2-2.3，Listing 16.2.6-1.9）。また，eGFR slope（平均値，以下同様）は，LNP023 投与前に−13.43 mL/min/1.73m^2/year，LNP023 投与後に−2.08 mL/min/1.73m^2/year で，eGFR

slope の投与前後の変化は 11.35 mL/min/1.73m^2/year で，Month 39 までの長期にわたって投与前に見られた eGFR の低下が抑制された（B12001B 試験-IA 5-Figure 14.2-10.1）。

3.2.2.6 X2202 試験・コホート B

eGFR の平均値（SD）は，ベースラインに 52.6（15.39） mL/min/1.73m^2，Month 3 に 50.6（18.44） mL/min/1.73m^2 であった（X2202 試験-Table 14.2-8.1）。

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）（X2202 試験-Table 14.2-8.2）。

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

eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値は，Day 7～Month 33（Day 984）に−8.15～−0.15 mL/min/1.73m^2 で推移した。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（両側 p 値 = 0.0571，MMRM），これは年次変化で約−2 mL/min/1.73m^2/year に相当した（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-10.2，11.2.2.5.3 項）。Month 33 に eGFR のデータが得られた 7 名のうち，5 名で eGFR の安定化（低下幅が 10%以下）がみとめられ，2 名で eGFR の低下幅が 10%超であった（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-2.3）。

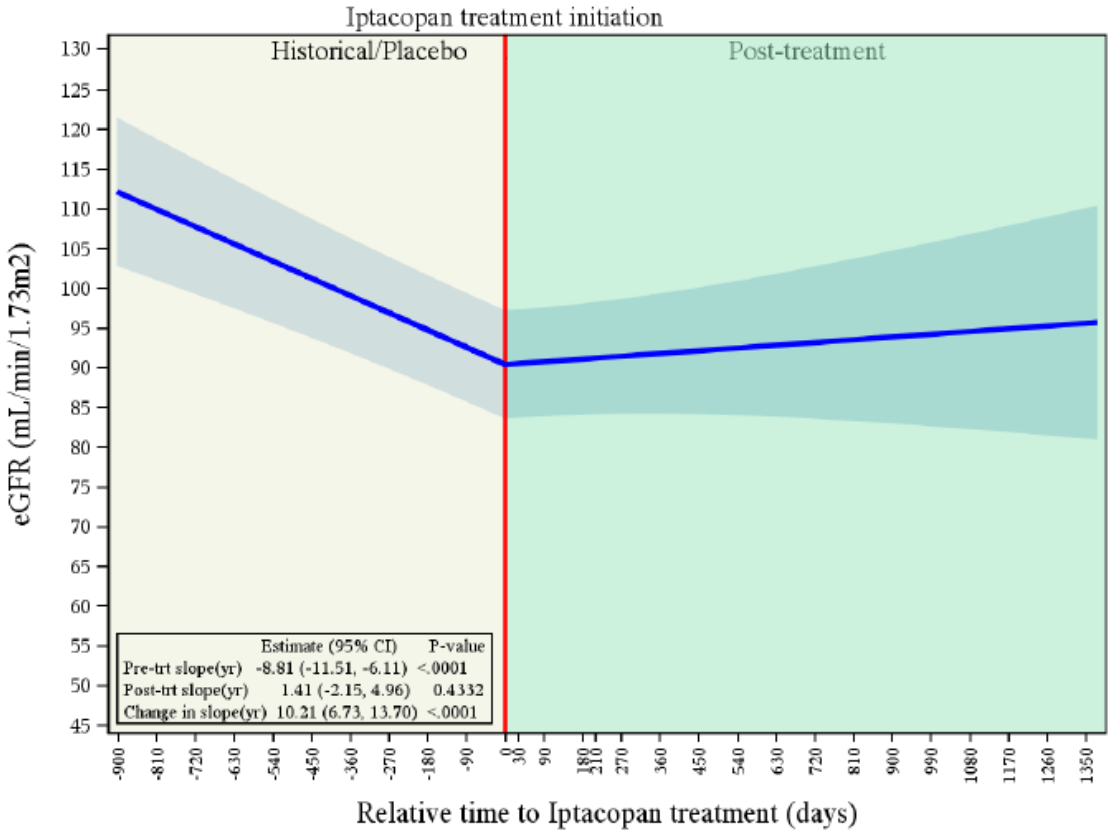
また，eGFR slope（平均値，以下同様）は，LNP023 投与前に−3.75 mL/min/1.73m^2/year，LNP023 投与後に −4.49 mL/min/1.73m^2/year で，eGFR slope の投与前後の変化は −0.74 mL/min/1.73m^2/year であった（B12001B 試験-IA 4-Figure 14.2-10.1）。移植後再発コホートでは LNP023 投与前の eGFR 低下が緩やかで，LNP023 投与後も同様であった。

申請後に得られた最新のデータでは，Month 39（Day 1164）の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は−5.84（−12.23， 0.56） mL/min/1.73m^2 であった（両側 p 値 = 0.0725，MMRM）。Month 39 に eGFR のデータが得られた 8 名のうち，6 名で eGFR の安定化（低下幅が 10%以下）がみとめられ，2 名で eGFR の低下幅が 10%超であった（B12001B 試験-IA 5-Table 14.2-10.2，Table 14.2-2.3）。また，eGFR slope（平均値，以下同様）は，LNP023 投与前に−3.30 mL/min/1.73m^2/year，LNP023 投与後に−5.53 mL/min/1.73m^2/year で，eGFR slope の投与前後の変化は−2.23 mL/min/1.73m^2/year であった（B12001B 試験-IA 5-Figure 14.2-10.1）。

3.2.2.8 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（1.2.3.4 項）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 3-10）。

Figure 3-10 eGFR slope の LNP023 投与前後の変化（併合データ，FAS）



Source：SCE Appendix 1-Figure 2-1.1.3

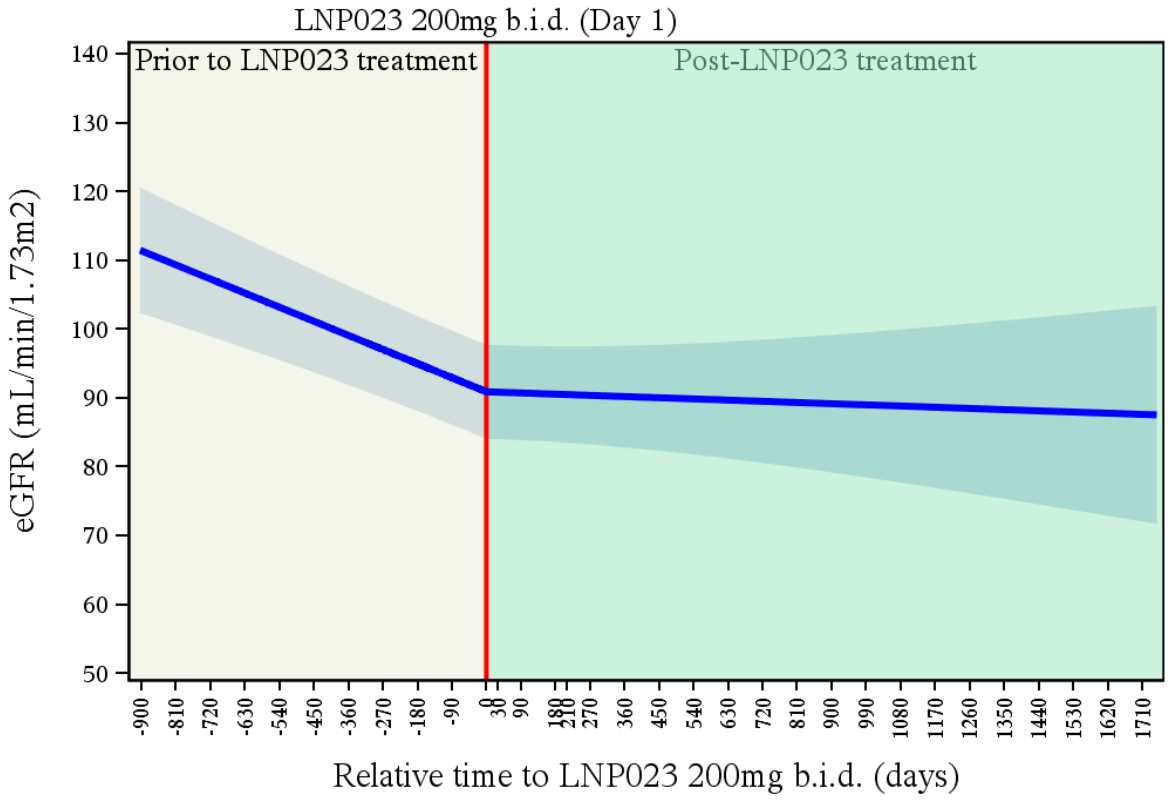
腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（B12301 試験，X2202 試験のコホート A，及び B12001B 試験の自己腎コホート）のデータを解析した。

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（1.2.3.4 項）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 3-11，SCE Appendix 1-US-Table 2-1.1，Figure 2-1.1）。

Figure 3-11 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：SCE Appendix 1-US-Figure 2-1.1

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。

3.2.3 複合腎エンドポイント

3.2.3.1 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 の安定化は両群とも約 9 割の被験者が達成した。UPCR の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，プラセボ群と比べて LNP023 群で高かった（Table 3-9）。

Table 3-9 Day 180 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（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	eGFR の安定化：低下幅が 15%以下 n/M (%)	UPCR の減少：50%以上減少 n/M (%)	複合腎エンドポイント n/M (%)	Marginal proportion (95% CI)	Diff, in marginal proportions (95% CI)	オッズ比 (95% CI)	片側 p 値
LNP023 200 mg b.i.d (N = 38)	34/38 (89.5)	11/37 (29.7)	11/37 (29.7)	0.290 (0.149, 0.431)	0.233 (0.072, 0.394)	7.145 (1.429, 35.723)	0.0166
プラセボ (N = 36)	32/36 (88.9)	2/36 (5.6)	2/36 (5.6)	0.057 (−0.019, 0.134)			

Source：B12301 試験-Table 14.2-4.4，Table 14.2-4.1，Table 14.2-3

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

多重性を調整した片側 p 値を提示

抗蛋白尿療法又は RRT の開始又は増量は治療不成功とみなした（複合ストラテジー）。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。

オッズ比及び 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を用いて解析した。

なお，事後解析として，eGFR の低下幅の基準を 15%以下の代わりに，B12001B 試験での基準と同じ 10%以下に改変した解析を実施した。その結果，この複合腎エンドポイントを達成した被験者は LNP023 群で 10 名（27.0%），プラセボ群で 2 名（5.6%）であった。LNP023 群のプラセボ群に対するオッズ比（95% CI）は 6.183（1.232，31.042）であった（片側 p 値 = 0.0134，ロジスティック回帰モデル）（B12301 試験-Table 14.2-4.5）。

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%］（B12301 試験-Figure 14.2-2.9，Table 3-9）。

3.2.3.2 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%，Table 3-9）から Month 12（44.7%）に増加した（Table 3-10）。

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%，Table 3-9）と同程度であった（Table 3-10，Figure 3-12）。

Table 3-10　Day 360 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（B12301 試験・試験終了時，FAS）

投与群	eGFR の安定化：低下幅が 15%以下 n/M (%)	UPCR の減少：50%以上減少 n/M (%)	複合腎エンドポイント n/M (%)	Marginal proportion (95% CI)
LNP023 200 mg b.i.d. (N = 38)	32/38 (84.2)	17/37 (45.9)	17/38 (44.7)	0.441 (0.289, 0.594)
プラセボ-LNP023 200 mg b.i.d. (N = 36)	30/34 (88.2)	10/34 (29.4)	8/34 (23.5)	0.240 (0.099, 0.381)

Source：B12301 試験-M12-Table 14.2-4.4，Table 14.2-4.8

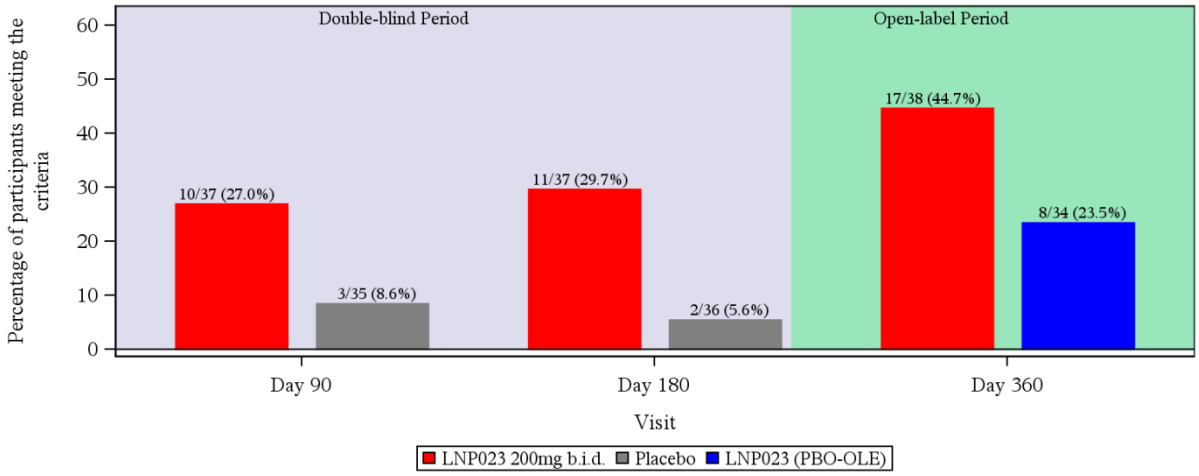
N = FAS の被験者数

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

抗蛋白尿療法又は RRT の開始又は増量は治療不成功とみなした（複合ストラテジー）。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。

Figure 3-12　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の推移（B12301 試験・試験終了時，FAS）



Source：B12301 試験-M12-Figure 14.2-4.1

抗蛋白尿療法又は RRT の開始又は増量は治療不成功とみなした（複合ストラテジー）。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。

3.2.3.3 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（Table 3-11，B12001B 試験-IA 4-11.1.1 項）。

Table 3-11 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（B12001B 試験，コホート A，SAF）

	N = 16			
時点（X2202 試験の初回投与日を Day 1）	3 要素の複合腎エンドポイントを達成 n/m (%) [95% Wilson CI]	eGFR の基準を達成 n/m (%)	UPCR の基準を達成 n/m (%)	C3 の基準を達成 n/m (%)
Day 7	1/15 (6.7) [1.2, 29.8]	15/16 (93.8)	1/15 (6.7)	10/16 (62.5)
Day 14	1/16 (6.3) [1.1, 28.3]	14/16 (87.5)	2/16 (12.5)	14/16 (87.5)
Day 21	2/16 (12.5) [3.5, 36.0]	15/16 (93.8)	2/16 (12.5)	16/16 (100.0)
Day 28	1/15 (6.7) [1.2, 29.8]	13/14 (92.9)	1/15 (6.7)	15/15 (100.0)
Day 36	4/15 (26.7) [10.9, 52.0]	15/15 (100.0)	4/15 (26.7)	16/16 (100.0)
Day 64	5/14 (35.7) [16.3, 61.2]	13/15 (86.7)	6/14 (42.9)	15/15 (100.0)
Day 84	7/16 (43.8) [23.1, 66.8]	14/16 (87.5)	8/16 (50.0)	16/16 (100.0)
Day 174（B12001B 試験 Month 3）	5/14 (35.7) [16.3, 61.2]	14/15 (93.3)	6/14 (42.9)	15/15 (100.0)
Day 264（B12001B 試験 Month 6）	6/12 (50.0) [25.4, 74.6]	13/14 (92.9)	7/13 (53.8)	14/14 (100.0)
Day 354（B12001B 試験 Month 9：主要評価時点）	8/15 (53.3) [30.1, 75.2]	15/16 (93.8)	8/15 (53.3)	16/16 (100.0)

Source：B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.3

n = 各時点で基準を達成した被験者数，m = 各時点の被験者数

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（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-2.2，3.2.3.1 項）。

Month 12（Day 354，B12001B 試験の本副次評価項目の評価時点）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（B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-2.2）。

申請後に得られた最新のデータでは，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，Month 12 以降は 30%超で推移し，Month 33 では 42.9%（6/14 名），Month 39（Day 1164）では 7.7%（1/13 名）であった。Month 33 に達成したものの Month 39 に達成しなかった 5 名のうち 3 名は eGFR の安定化（X2202 試験のベースラインと比較して低下幅が 10%以下）が持続していた。Month 33 に達成したものの Month 39 に達成しなかった 5 名の概要を以下に示す（B12001B 試験-IA 5-Table 14.2-2.2，11.2.1 項）。

- 3 名は，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）を達成したが，UPCR のベースラインからの減少は 34%～45%で，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）を未達成であった。
- 1 名は，UPCR のベースラインからの減少は 90%で，UPCR の基準を達成したが，eGFR はベースラインの 112.1 mL/min/1.73m^2 から 99.7 mL/min/1.73m^2 に低下し，eGFR の基準を未達成であった。
- 1 名は，UPCR のベースラインからの減少は 41%で，UPCR の基準を未達成。eGFR はベースラインの 71.4 mL/min/1.73m^2 から 61.9 mL/min/1.73m^2 に低下し，eGFR の基準を未達成であった。

3.2.4 腎生検での病理組織学的変化

3.2.4.1 疾患活動性スコア

3.2.4.1.1 B12301 試験・二重盲検投与期

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の群間差（95% CI）は Month 6（Day 180）に−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（Table 3-12）。

Table 3-12 Day 180 の疾患活動性スコア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	37	32	−1.946 (−2.691, −1.201)	−0.833 (−1.872, 0.205)	0.2895
プラセボ	36	34	−1.113 (−1.831, −0.394)		

Source：B12301 試験-Table 14.2-5.1，Table 14.2-3

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，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，ベースラインの疾患活動性スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

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（B12301 試験-11.2.3 項，Table 14.2-5.6）。

3.2.4.1.2 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（B12301 試験-M12-Table 14.2-5.4，Listing 16.2.6-1.1）。

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（B12301 試験-M12-Table 14.2-5.4，Table 14.2-5.4c，Listing 16.2.6-1.1）。

3.2.4.2 C3 沈着スコア

3.2.4.2.1 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）（B12301 試験-Table 14.2-10.1.1）。

3.2.4.2.2 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）（B12301 試験-M12-Table 14.2-10.1.3）。

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）（B12301 試験-M12-Table 14.2-10.1.3）。

3.2.4.2.3 X2202 試験・コホート B（主要評価項目）

PD 解析対象集団 1 の 9 名のうち，2 名では Month 3（Week 12）の腎生検のデータが得られなかったため，7 名を主要評価項目の解析に含めた。

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）（Table 3-13）。

Table 3-13 Week 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（X2202 試験，コホート B，PD 解析対象集団 1）

		C3 沈着スコア（中央値）			
N	n	ベースライン	Week 12	差の中央値（80% CI）	p 値
7	7	3.00	0.50	−2.50（−3.75, −0.75）	0.0313

Source：X2202 試験-Table 14.2-3.2

N = 解析に含めた被験者総数（ベースライン後の変数が 1 つ以上ある被験者数），n = 欠測値のない被験者数
Week 12 時点の C3 沈着スコアに対してベースラインと比較するために，ベースラインからの変化量に対して Wilcoxon 符号順位検定を実施した。

差の中央値の両側 80%CI を算出した。

C3 沈着スコアの算出法は 1.2.1.4 項に示す。生検結果が明確ではなかった 1 名では，範囲は分節性とみなした。

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

SAF 10名のうち，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が得られた 4 名を，主要評価項目の解析に含めた。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）（Table 3-14）。

Table 3-14　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（B12001B 試験，コホート B，SAF）

	C3 沈着スコア（中央値）			
n	X2202 試験のベースライン	Month 9～12（B12001B 試験の Month 6～9）	差の中央値（80% CI）	p 値
4	7.50	2.00	−5.50（−10.0, 4.00）	0.3750

Source：B12001B 試験-IA 4-Table 14.2-3.2.1

n：X2202 試験のベースライン及び B12001B 試験の Month 6～9 が共に測定されている被験者数

B12001B 試験の Day 264～354（Month 6～9）時点の C3 沈着スコアそれぞれに，X2202 試験のベースラインと比較するために，ベースラインからの変化量に対して Wilcoxon 符号順位検定を実施した。

3.2.5　バイオマーカー

3.2.5.1　B12301 試験・二重盲検投与期

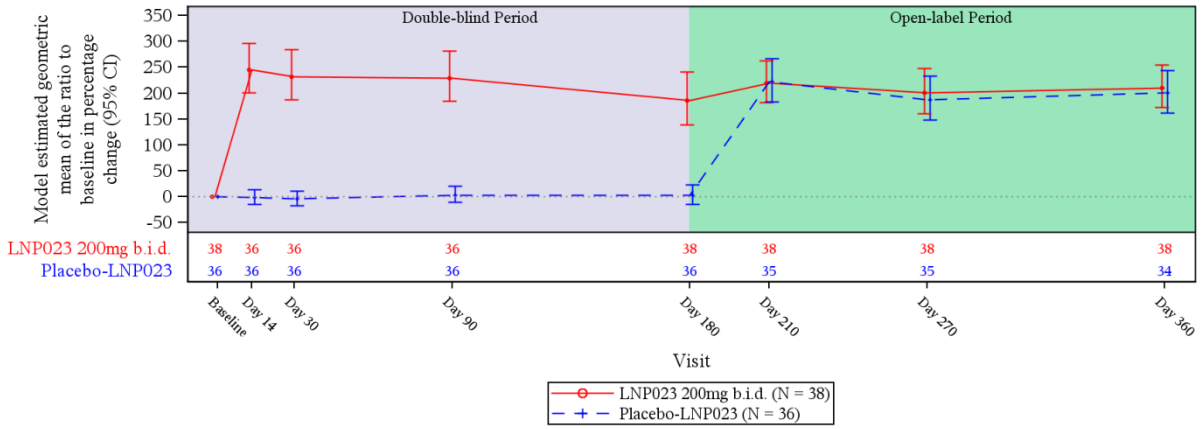
血清中 C3 及び補体系バイオマーカーのベースラインに対する比の幾何平均値は LNP023 投与により以下のとおり改善し，C3 腎症の病態に関与する第二経路の過剰活性化に対する LNP023 の効果が示された。

- 血清中 C3：Month 6 に LNP023 群ではプラセボ群と比べて 185.2%増加した（片側 p 値 ＜0.0001，MMRM）（Figure 3-13，B12301 試験-M12-Table 14.2-7.1）。
- 血清中 AP 活性：Month 6 に LNP023 群ではプラセボ群と比べて 38.3%減少した（片側 p 値 ＜0.0001，MMRM）（Figure 3-14，B12301 試験-M12-Table 14.2-7.1a）。
- 血漿中 sC5b-9：Month 6 に LNP023 群ではプラセボ群と比べて 66.3%減少した（片側 p 値 ＜0.0001，MMRM）（Figure 3-15，B12301 試験-M12-Table 14.2-7.1a）。
- 尿中 sC5b-9／クレアチニン：Month 6 に LNP023 群ではプラセボ群と比べて 81.6%減少した（片側 p 値＜0.0001，MMRM）（Figure 3-16，B12301 試験-M12-Table 14.2-7.1a）。

3.2.5.2　B12301 試験・試験終了時

血清中 C3 及び補体系バイオマーカー（血清中 AP 活性，血漿中 sC5b-9，尿中 sC5b-9／クレアチニン）のベースラインに対する比の幾何平均値は，LNP023 群では Month 6 に認められた改善が 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，LNP023 群の被験者での Month 6 までと同程度まで改善した（Figure 3-13～Figure 3-16）。

Figure 3-13 血清中 C3 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）



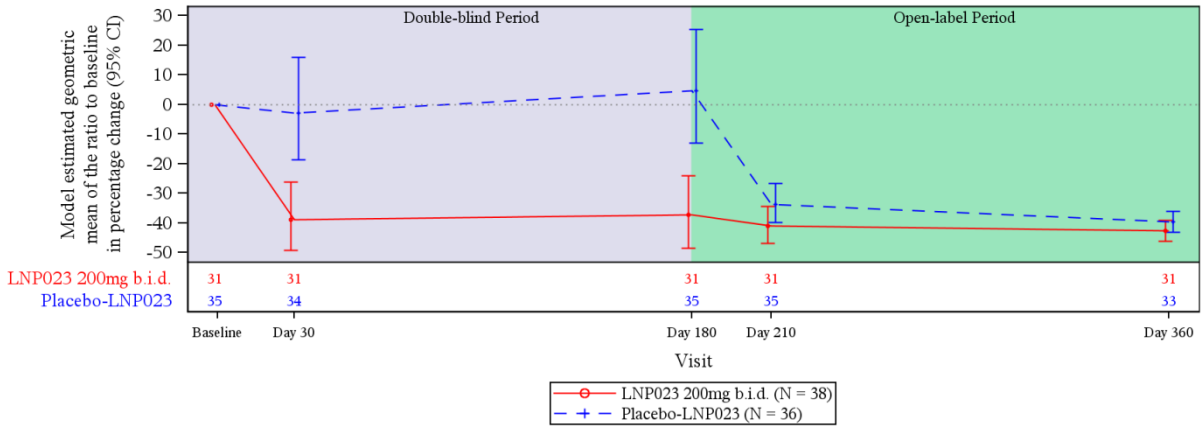
Source：B12301 試験-M12-Figure 11-21

N = 各時点の FAS の被験者数

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，ベースラインの血清中 C3 の対数変換値を共変量とした MMRM を用いて解析した。

Figure 3-14 血清中 AP 活性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：B12301 試験-M12-Figure 11-22

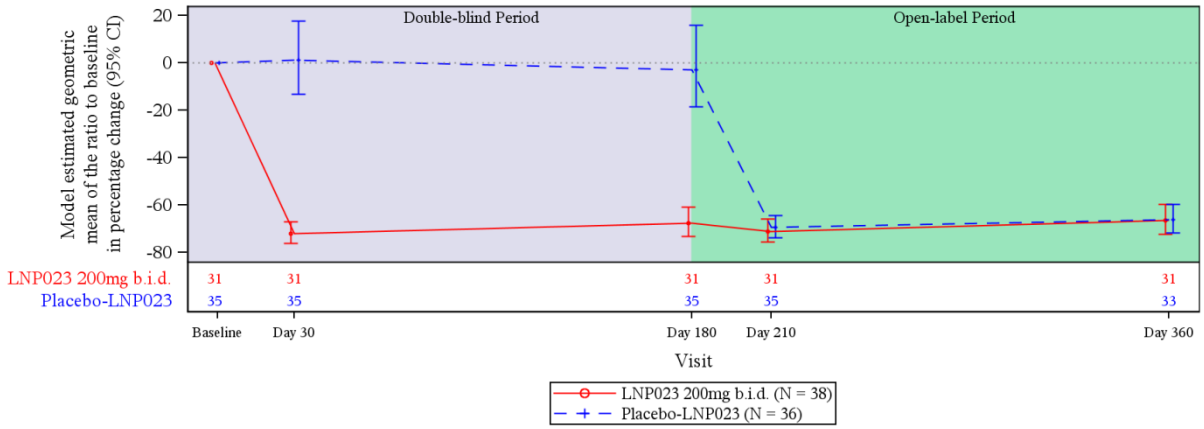
N = 各時点の FAS の被験者数

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，ベースラインの血清中 AP 活性の対数変換値を共変量とした MMRM を用いて解析した。

すべての時点の両群の定量限界外の値の割合が 20%を超えているため，モデル推定値にバイアスが生じている可能性がある。

Figure 3-15　血漿中 sC5b-9 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）



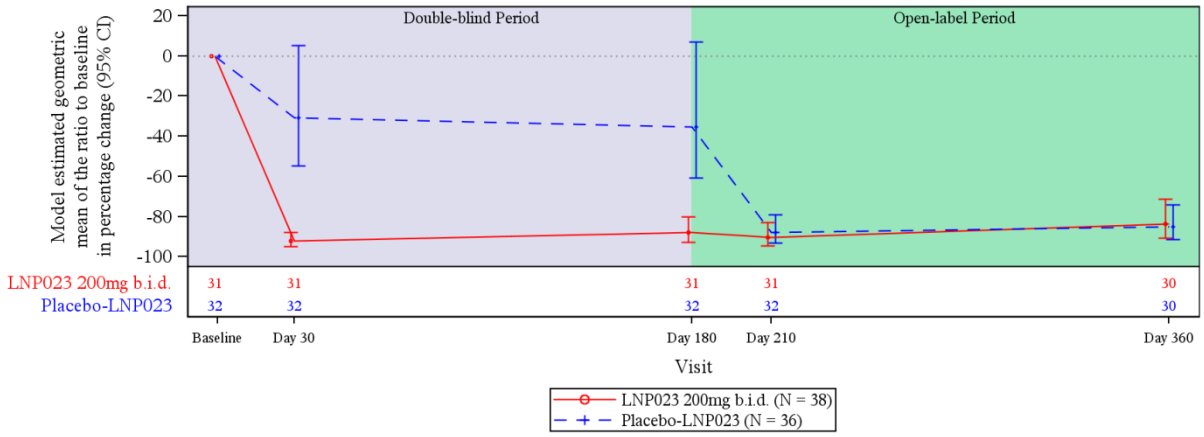
Source：B12301 試験-M12-Figure 11-24

N = 各時点の FAS の被験者数

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，ベースラインの血漿中 sC5b-9 の対数変換値を共変量とした MMRM を用いて解析した。

Figure 3-16　尿中 sC5b-9／クレアチニン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：B12301 試験-M12-Figure 11-25

N = 各時点の FAS の被験者数

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，ベースラインの尿中 sC5b-9／クレアチニンの対数変換値を共変量とした MMRM を用いて解析した。

3.2.5.3 X2202 試験・コホート A

血清中 C3 及び補体系バイオマーカーは，LNP023 投与により以下のとおり改善した。

- 血清中 C3：平均値は LNP023 投与後に増加し，Month 3 には過半数の被験者が基準範囲に達した（X2202 試験-Table 14.2-11.2，Figure 14.2-11.2）。
- 血清中 AP 活性：平均値は LNP023 投与後に減少した（X2202 試験-Figure 14.2-11.5）。
- 血漿中 sC5b-9：平均値は LNP023 投与後に減少した（X2202 試験-Figure 14.2-11.5）。
- 尿中 sC5b-9／クレアチニン：平均値は LNP023 投与後に減少した（X2202 試験-Figure 14.2-11.7）。

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

LNP023 投与開始後の血清中 C3 及び補体系バイオマーカーの改善は，1 年を超える長期にわたり維持された。

- 血清中 C3：平均値はベースラインの 0.312 g/L から Month 12（Day 354）に 0.854 g/L へ増加し，Month 33（Day 984）に 0.869 g/L と維持された。ベースラインに対する比の調整幾何平均値（95% CI）は Month 12 に 255%（203%，316%）増加した（両側 p 値 < 0.0001，MMRM）（B12001B 試験-IA 4-Figure 14.2-11.2，Table 14.2-11.1，Table 14.2-11.2）。
- 血清中 AP 活性：平均値はベースラインの 22.18%から Month 12 に 7.14%へ減少し，Month 15（Day 444）に 6.63%と維持された。ベースラインに対する比の調整幾何平均値（95% CI）は Month 12 に 58%（50%，65%）減少した（両側 p 値 < 0.0001，MMRM）（B12001B 試験-IA 4-Figure 14.2-11.1，Figure 14.2-11.3，Table 14.2-11.3，Table 14.2-11.4）。
- 血漿中 sC5b-9：平均値はベースラインの 1306 ng/mL から Month 12 に 364 ng/mL へ減少し，Month 15 に 254 ng/mL と維持された。ベースラインに対する比の調整幾何平均値（95% CI）は Month 12 に 75%（66%，82%）減少した（両側 p 値 < 0.0001，MMRM）（B12001B 試験-IA 4-Figure 14.2-11.1，Figure 14.2-11.3，Table 14.2-11.3，Table 14.2-11.4）。

申請後に得られた最新のデータでも，血清中 C3（Month 39 まで）の改善が長期にわたり維持された（B12001B 試験-IA 5-11.2.3 項，11.3.1 項）。

3.2.5.5 X2202 試験・コホート B

腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者での血清中 C3 及び血清中 AP 活性の結果は以下のとおりであり，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（コホート A）で示された LNP023 投与による影響と明らかな違いはみられなかった。

- 血清中 C3：平均値は LNP023 投与後に増加し，Month 3 には過半数の被験者が基準範囲に達した（X2202 試験-Table 14.2-11.2，Figure 14.2-11.2）。
- 血清中 AP 活性：平均値は LNP023 投与後に減少した（X2202 試験-Figure 14.2-11.5）。
- 血漿中 sC5b-9：ベースラインの平均値は 318.6 ng/mL で基準範囲であり，Month 3 は 132.1 ng/mL であった（X2202 試験-Figure 14.2-11.5，Table 14.2-11.1）。

- 尿中 sC5b-9／クレアチニン：平均値は投与期間中を通じて低値であった（X2202 試験-Figure 14.2-11.7）。

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

腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者での血清中 C3 及び補体系バイオマーカーの改善は，1 年を超える長期にわたり維持された。

- 血清中 C3：平均値はベースラインの 0.606 g/L から Month 12 に 1.124 g/L へ増加し，Month 33 に 1.262 g/L と維持された。ベースラインに対する比の調整幾何平均値（95% CI）は Month 12 に 100%（72%，134%）増加した（両側 p 値＜0.0001，MMRM）（B12001B 試験-IA 4-Figure 14.2-11.2，Table 14.2-11.1，Table 14.2-11.2）。
- 血清中 AP 活性：平均値はベースラインの 39.68%から Month 12 に 11.43%へ減少し，Month 15 に 16.06%とベースラインからの減少が維持された。ベースラインに対する比の調整幾何平均値（95% CI）は Month 12 に 71%（59%，80%）減少した（両側 p 値＜0.0001，MMRM）（B12001B 試験-IA 4-Figure 14.2-11.1，Figure 14.2-11.3，Table 14.2-11.3，Table 14.2-11.4）。
- 血漿中 sC5b-9：平均値はベースラインの 348 ng/mL から Month 12 に 231 ng/mL へ減少し，Month 15 に 156 ng/mL と維持された。ベースラインに対する比の調整幾何平均値（95% CI）は Month 12 に 35%（16%，50%）減少した（両側 p 値＝0.0014，MMRM）（B12001B 試験-IA 4-Figure 14.2-11.1，Figure 14.2-11.3，Table 14.2-11.3，Table 14.2-11.4）。

申請後に得られた最新のデータでも，血清中 C3（Month 39 まで）の改善が長期にわたり維持された（B12001B 試験-IA 5-11.2.3 項，11.3.1 項）。

3.2.6 疲労の改善

3.2.6.1 B12301 試験・二重盲検投与期

ベースラインの FACIT-Fatigue スコアの平均値は，LNP023 群で 42.4，プラセボ群 41.9 であり，いずれの群も一般集団で報告されているスコア（1.2.1.6 項）と同程度で，ベースラインにスコアの低下はみられなかった（B12301 試験-Table 14.2-6.4）。

Month 6（Day 180）の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の調整平均値の群間差（LNP023 群－プラセボ群）（95% CI）は−2.598（−6.032，0.835）であり，LNP023 投与による有意な変化はみられなかった（多重性を調整した片側 p 値＝0.9310，MMRM）（Table 3-15）。

Table 3-15 Day 180 の FACIT-Fatigue スコア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	36	35	−0.410 (−2.755, 1.935)	−2.598 (−6.032, 0.835)	0.9310
プラセボ	31	31	2.188 (−0.334, 4.711)		

Source：B12301 試験-Table 14.2-6.1，Table 14.2-3

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，ベースラインの FACIT-Fatigue スコアを共変量とした 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。

3.2.6.2 B12301 試験・試験終了時

Month 12 の FACIT-Fatigue スコアのベースラインからの変化量の調整平均値（95% CI）は，LNP023 群で−0.778（−3.180，1.625），プラセボ-LNP023 群で 2.723（0.074，5.371）であった（MMRM）（B12301 試験-M12-Table 14.2-6.6）。

3.2.6.3 X2202 試験・コホート A

FACIT-Fatigue スコアの平均値はベースラインに 44.3 で，Month 3（Day 84）に 47.2 と増加がみられた（X2202 試験-Table 14.2-13.1）。

3.2.6.4 X2202 試験・コホート B

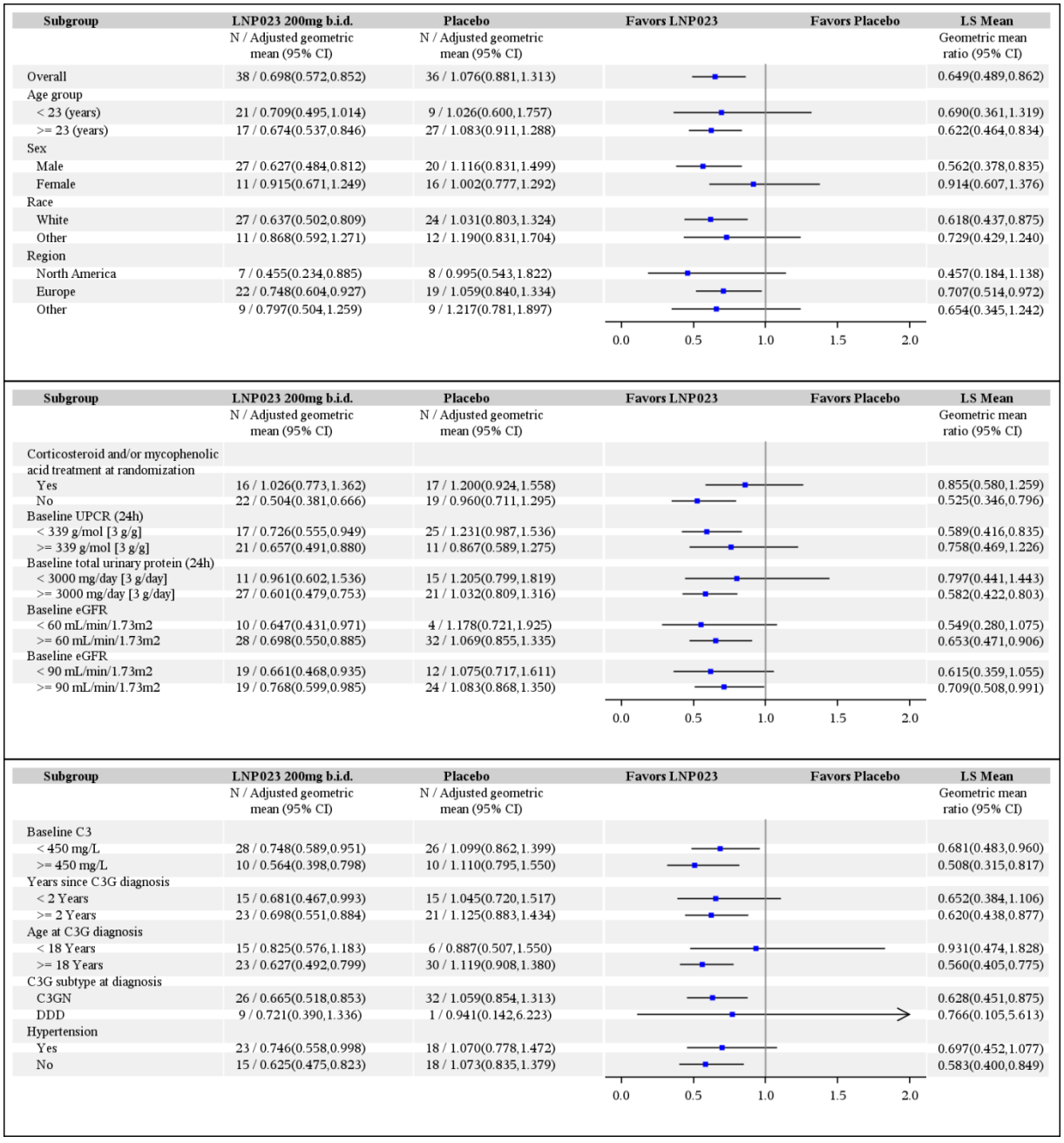
FACIT-Fatigue スコアの平均値はベースラインに 48.0 と既に高値であり，Month 3（Day 84）に 48.8 と LNP023 投与後も安定していた（X2202 試験-Table 14.2-13.1）。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 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，部分集団別の解析（1.2.4 項）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（Figure 3-17）。

Figure 3-17 Forest plot：部分集団別の 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（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）



Source：B12301 試験-M12-Figure 14.2-1.4

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）

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た MMRM を用いて解析した。

3.3.2 日本人被験者での有効性（B12301 試験）

本項では，日本人集団を対象に，人口統計学的特性及び疾患特性を示した上で，主要評価指標である UPCR 及び副次評価指標のうち eGFR の検討結果を示す。

B12301 試験に日本人 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（J-SCS Appendix 1-Table 14.1-1.1j）。

3.3.2.1 人口統計学的特性及び疾患特性

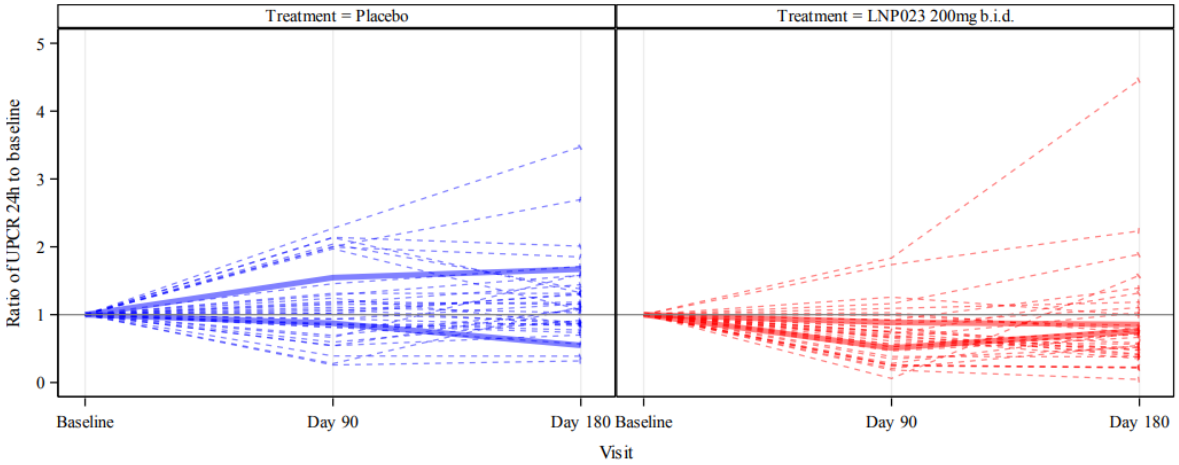
日本人集団 4 名の年齢の中央値（範囲）は 29.5（22～51）歳で，性別は男女各 2 名，C3GN が 3 名，C3GN と DDD の混合が 1 名であった。ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の中央値（範囲）は 1.85（1.5～6.7） g/g で，3 g/g 未満の被験者は 3 名であった。ベースラインの eGFR の中央値（範囲）は 104.49（85.6～106.9） mL/min/1.73m^2 であった（J-SCS Appendix 1-Table 14.1-3.1.2j，Table 14.1-3.2.2j，B12301 試験-Listing 16.2.4-1.4）。

3.3.2.2 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 3-18，試験終了時：Figure 3-20）。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 3-19，試験終了時：Figure 3-21）。なお，プラセボ-LNP023 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）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（J-SCE Appendix 2-Listing 3.3-1.3aj）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。

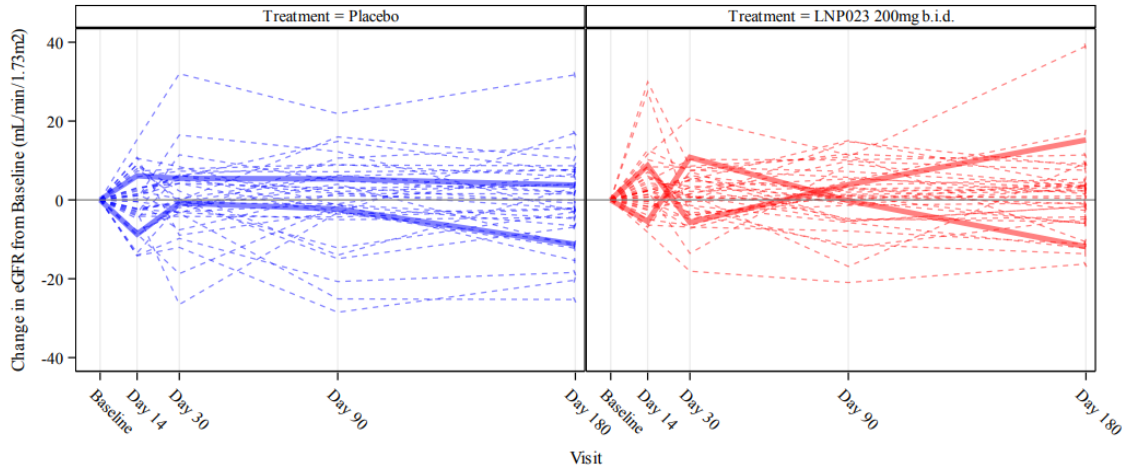
日本人被験者の有効性の結果の一覧を Table 3-16 に示す。また，日本人被験者の eGFR の長期データとして，B12301 試験及び B12001B 試験移行後の eGFR の一覧を Table 3-17 に示す。

Figure 3-18　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：J-SCE Appendix 1-Figure 3.3-1.1j
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

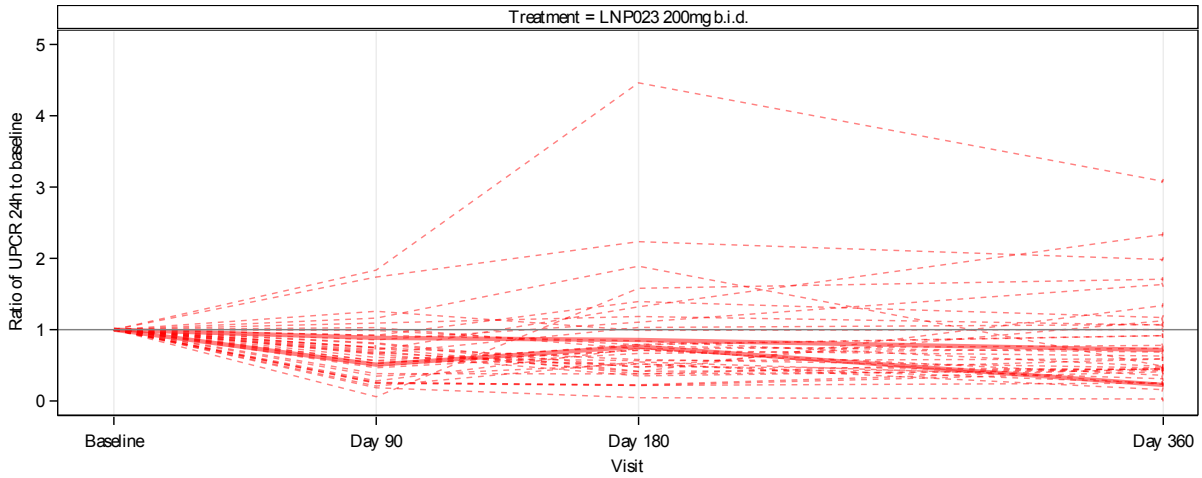
Figure 3-19　日本人被験者の eGFR のベースラインからの変化量の個別推移（B12301 試験・二重盲検投与期，FAS）



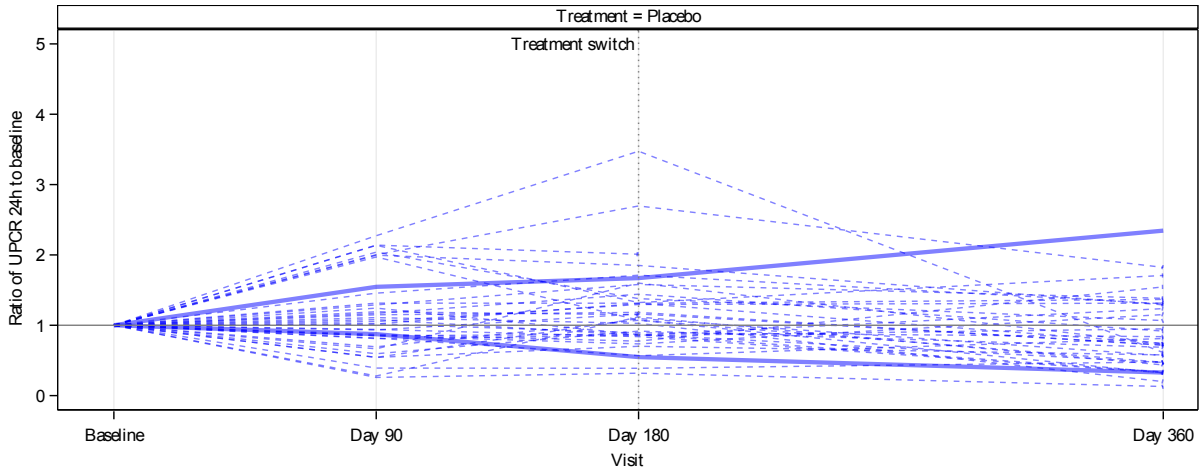
Source：J-SCE Appendix 1-Figure 3.3-1.2j
日本人被験者を実線，非日本人被験者を破線で記載
LNP023 群の 1 名は Day 91 に治験薬の投与を中止

Figure 3-20　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



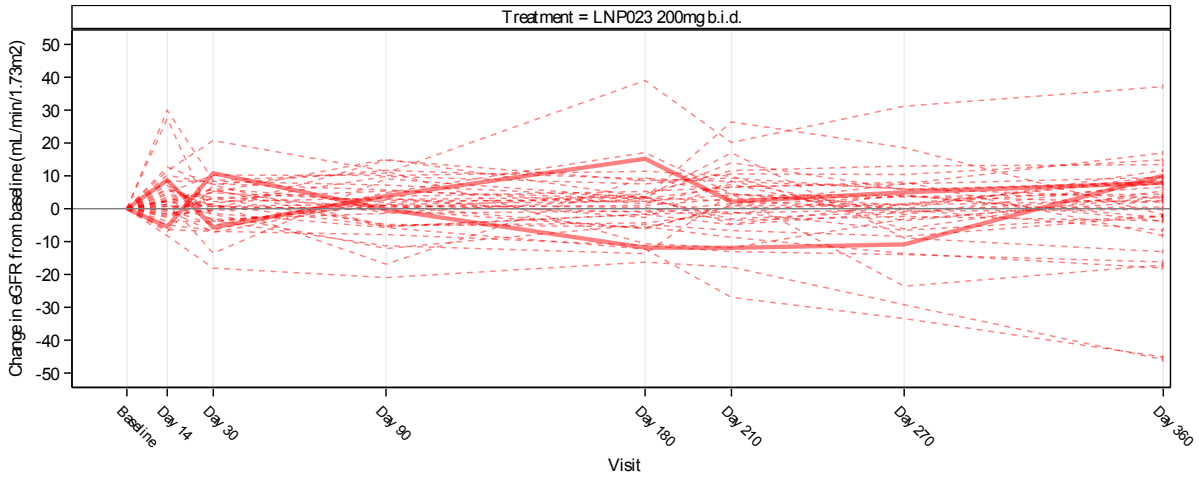
Source：J-SCE Appendix 2-Figure 3.3-1.1j

日本人被験者を実線，非日本人被験者を破線で記載

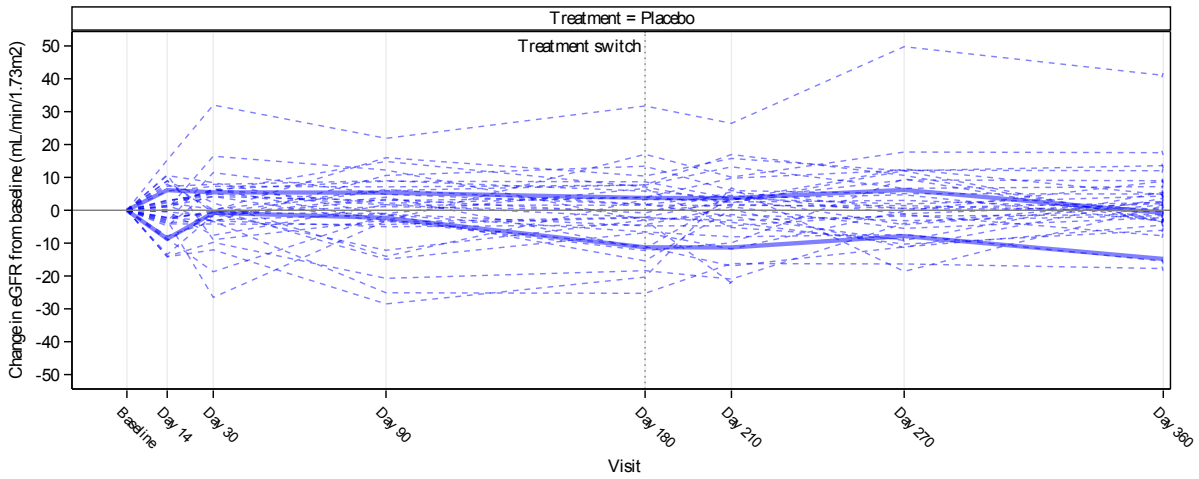
LNP023 群の 1 名は Day 91 に二重盲検投与期の治験薬の投与を中止後，Day 176 に非盲検投与期の治験薬の投与を開始

Figure 3-21　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：J-SCE Appendix 2-Figure 3.3-1.2j

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

Table 3-16 日本人被験者の有効性の結果の一覧（B12301 試験・試験終了時，FAS）

被験者番号	時点	UPCR 24h（g/g） 測定値 [a]	UPCR 24h（g/g） BL に対する比 [a]	eGFR（mL/min/1.73m²） 測定値	eGFR（mL/min/1.73m²） BL からの変化量	2 要素の複合腎エンドポイント 達成有無	2 要素の複合腎エンドポイント 達成しなかった要素 [b]	疾患活動性スコア 測定値	疾患活動性スコア BL からの変化量	C3 沈着スコア 測定値	C3 沈着スコア BL からの変化量	FACIT-Fatigue スコア 測定値	FACIT-Fatigue スコア BL からの変化量
LNP023 群													
[redacted] [c]	BL	6.7 (1.9)	—	104.7	—	—	—	10	—	10	—	52	—
	Day 14	—	—	99.2	−5.5	—	—	—	—	—	—	52	0
	Day 30	—	—	115.5	10.8	—	—	—	—	—	—	52	0
	Day 90	5.9 (1.8)	0.9 (−0.1)	104.5	−0.2	なし	UPCR	—	—	—	—	52	0
	Day 180	5.7 (1.7)	0.9 (−0.2)	92.8	−11.8	なし	UPCR	—	—	—	—	52	0
	Day 210	—	—	92.8	−11.9	—	—	—	—	—	—	52	0
	Day 270	—	—	93.8	−10.9	—	—	—	—	—	—	52	0
	Day 360	4.8 (1.6)	0.7 (−0.3)	114.8	10.1	なし	UPCR	—	—	—	—	52	0
[redacted]	BL	1.9 (0.7)	—	104.3		—	—	8	—	—	—	51	—
	Day 14	—	—	113.0	8.7	—	—	—	—	—	—	51	0
	Day 30	—	—	98.6	−5.7	—	—	—	—	—	—	52	1
	Day 90	1.0 (0)	0.5 (−0.7)	108.2	3.9	なし	UPCR	—	—	—	—	52	1
	Day 180	1.5 (0.4)	0.8 (−0.3)	119.5	15.2	なし	UPCR	6	−2	12	—	52	1
	Day 210	—	—	106.4	2.1	—	—	—	—	—	—	52	1
	Day 270	—	—	109.3	5.0	—	—	—	—	—	—	52	1
	Day 360	0.4 (−0.8)	0.2 (−1.5)	112.2	7.9	あり	—	—	—	—	—	51	0
プラセボ-LNP023 群													
[redacted]	BL	1.8 (0.6)	—	85.6	—	—	—	12	—	12	—	36	—
	Day 14	—	—	76.9	−8.7	—	—	—	—	—	—	34	−2
	Day 30	—	—	84.8	−0.8	—	—	—	—	—	—	40	4

被験者番号	時点	UPCR 24h（g/g） 測定値 a)	UPCR 24h（g/g） BLに対する比 a)	eGFR（mL/min/1.73m²） 測定値	eGFR（mL/min/1.73m²） BLからの変化量	2要素の複合腎エンドポイント 達成有無	2要素の複合腎エンドポイント 達成しなかった要素 b)	疾患活動性スコア 測定値	疾患活動性スコア BLからの変化量	C3沈着スコア 測定値	C3沈着スコア BLからの変化量	FACIT-Fatigueスコア 測定値	FACIT-Fatigueスコア BLからの変化量
	Day 90	1.6 (0.4)	0.9 (−0.1)	83.3	−2.3	なし	UPCR	—	—	—	—	32	−4
	Day 180	1.0 (0)	0.5 (−0.6)	74.3	−11.3	なし	UPCR	12	0	12	0	26	−10
	Day 210	—	—	74.3	−11.3	—	—	—	—	—	—	37	1
	Day 270	—	—	77.7	−7.9	—	—	—	—	—	—	35	−1
	Day 360	0.6 (−0.5)	0.3 (−1.1)	70.8	−14.8	なし	eGFR	—	—	—	—	35	−1
[redacted]	BL	1.5 (0.4)	—	106.9	—	—	—	8	—	12	—	47	—
	Day 14	—	—	113.1	6.1	—	—	—	—	—	—	46	−1
	Day 30	—	—	112.4	5.5	—	—	—	—	—	—	45	−2
	Day 90	2.4 (0.9)	1.5 (0.4)	112.3	5.3	なし	UPCR	—	—	—	—	51	4
	Day 180	2.6 (0.9)	1.7 (0.5)	110.7	3.8	なし	UPCR	6	−2	12	0	48	1
	Day 210	—	—	110.6	3.7	—	—	—	—	—	—	46	−1
	Day 270	—	—	113.1	6.2	—	—	—	—	—	—	44	−3
	Day 360	3.6 (1.3)	2.3 (0.9)	106.1	−0.8	なし	UPCR	—	—	—	—	44	−3

Source：J-SCE Appendix 2-Listing 3.3-1.1aj，Listing 3.3-1.2aj，Listing 3.3-1.4aj

BL：ベースライン

a) 括弧内は対数変換値

b) eGFR：eGFRの安定化（低下幅が15%以下），UPCR：UPCRの減少（50%以上減少）

c) Day 91に治験薬投与を中止後，Day 176に非盲検投与期の治験薬の投与を開始

Table 3-17 日本人被験者の eGFR の長期データ（申請後に得られた最新の併合データ：B12301/B12001B 試験，FAS）

被験者番号	時点	eGFR（mL/min/1.73m^2）測定値	BL からの変化量
LNP023 群			
[redacted] a)	BL	104.7	—
	Month 6	92.8	−11.8
	Month 12（B12301 試験終了時）	114.8	10.1
	Month 15（以降，B12001B 試験へ移行後）	102.4	−2.3
	Month 18	95.7	−9.0
	Month 21	98.0	−6.6
	Month 24	101.8	−2.9
[redacted]	BL	104.3	
	Month 6	119.5	15.2
	Month 12	112.2	7.9
	Month 15	118.8	14.5
プラセボ-LNP023 群			
[redacted]	BL	85.6	—
	Month 6 （LNP023 切替え時）	74.3	−11.3
	Month 12	70.8	−14.8
[redacted]	BL	106.9	—
	Month 6	110.7	3.8
	Month 12	106.1	−0.8
	Month 15	93.4	−13.5
	Month 18	96.6	−10.4

Source：J-SCE Appendix 2-Listing 3.3-1.1aj，SCE Appendix 1-US-Listing 2-1.1

BL：B12301 試験のベースライン

a) Day 91 に治験薬投与を中止後，Day 176 に非盲検投与期の治験薬の投与を開始

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・用量（案）

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

4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠

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。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（1.13.1-1-2.7.3-4.1 項）。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。

4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠

C3 腎症患者に対する LNP023 の推奨用法・用量は，検証試験である B12301 試験と同一の 200 mg b.i.d.とした。B12301 試験の主要評価項目で LNP023 の臨床的及び統計学的に意味のある有効性が認められたこと（3.2.1 項），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と（2.7.4），バイオマーカーの結果から C3 腎症に関連する血清中 C3 値及び補体系バイオマーカー

に対する LNP023 の効果が裏付けられたこと（3.2.5 項），日本人被験者でも全体集団と同様の有効性が示唆されたこと（3.3.2.2 項），並びに第 II 相試験の X2202 試験の有効性及び安全性成績（3.2 項，2.7.6-4.2.1 項）から，推奨用法・用量は適切であると考えた。

5 効果の持続，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（IA 4）のデータ（3.2 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。

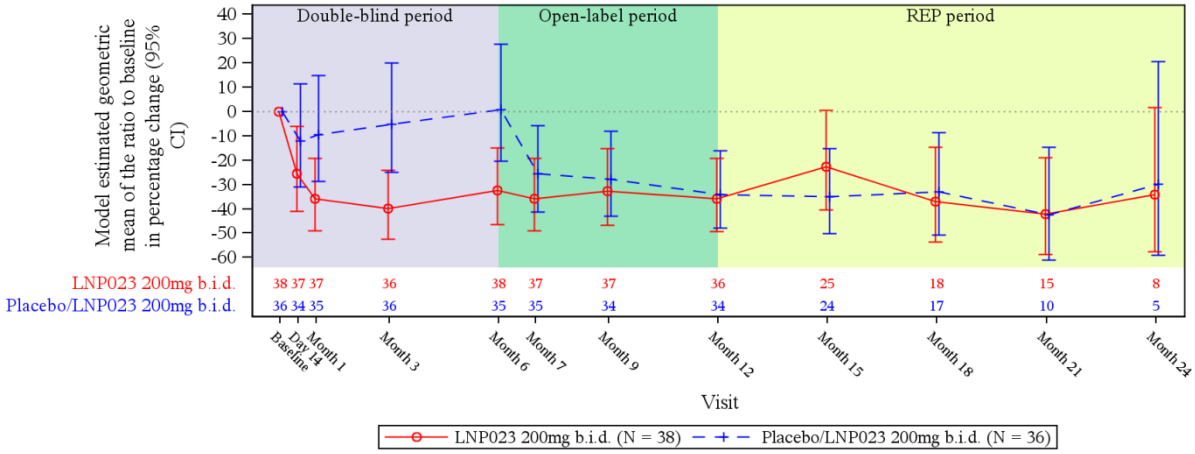
申請後に，X2202 試験から B12001B 試験に移行した全被験者が Month 39（B12001B 試験の Month 36 に相当）を終了した時点で，X2202 試験から移行した被験者を対象に実施した中間解析（IA 5）のデータ（3.2 項）が得られた。LNP023 を Month 39 まで投与した場合の耐薬性及び効果の減弱はみられず，長期的な効果の持続が確認された。

また，B12301 試験に参加したすべての成人被験者が Month 12 を完了した時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で，B12301 試験を完了した 73 名（3.1.2.1 項）のうち 66 名が B12001B 試験に移行し，データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で 64 名が B12001B 試験を継続中であった（SCE Appendix 2-US-3.1 項）。これらの被験者の以下に示すデータからも，LNP023 投与による長期的な効果の持続が裏付けられた。

- UPCR（FMV）の減少は，LNP023 群では Month 24（n = 8）まで維持された。Month 21（n = 15）の UPCR はベースラインと比べて 42.2%（95% CI：18.9%，58.8%）減少した。プラセボ-LNP023 群では，Month 6 に LNP023 の投与を開始後，UPCR の減少が認められ，LNP023 の投与開始 18 ヵ月後（Month 24，n = 5）まで維持された。LNP023 の投与開始 15 ヵ月後（Month 21，n = 10）の UPCR はベースラインと比べて 42.4%（95% CI：14.7%，61.1%）減少した（Figure 5-1，SCE Appendix 1-US-Table 2-2.1.3）。
- eGFR は，両群ともに Month 24 まで安定していた。LNP023 群の eGFR のベースラインからの変化量の調整平均値は，Month 24（n = 8）に 1.625（95% CI：−5.081，8.331） mL/min/1.73m^2 であった。Month 21（n = 15）には−5.213（95% CI：−10.455，0.029）と低下が認められたが，データが得られている被験者数が少なく外れ値が影響したことによる一過性のものと考えられる。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は，LNP023 の投与開始 18 ヵ月後（Month 24，n = 5）に−1.222（95% CI：−9.340，6.896） mL/min/1.73m^2 であった（SCE Appendix 1-US-Table 2-1.8.1）。
- 全体（LNP023 群及びプラセボ-LNP023 群，n = 74）及び LNP023 群（n = 38）での eGFR slope の安定化は，LNP023 投与 24 ヵ月後まで持続した。全体では，LNP023 投与前の eGFR slope

は−7.22 mL/min/1.73m^2/year，LNP023 投与後の eGFR slope は−0.29 mL/min/1.73m^2/year で，eGFR slope の投与前後の変化は 6.94 mL/min/1.73m^2/year であった。LNP023 群では，LNP023 投与前の eGFR slope は−10.37 mL/min/1.73m^2/year，LNP023 投与後の eGFR slope は −2.46 mL/min/1.73m^2/year で，eGFR slope の投与前後の変化は 7.91 mL/min/1.73m^2/year であった（Figure 5-2，SCE Appendix 1-US-Table 2-1.2，Table 2-1.4）。

Figure 5-1　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（申請後に得られた最新の併合データ：B12301/B12001B 試験，FAS）



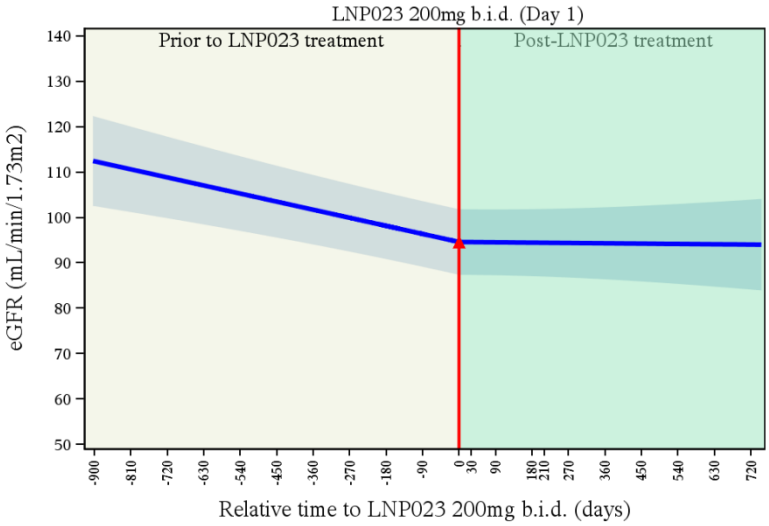
Source：SCE Appendix 2-US-Figure 3-1

N = 解析に含めた被験者数。エラーバーは 95% CI を示す。

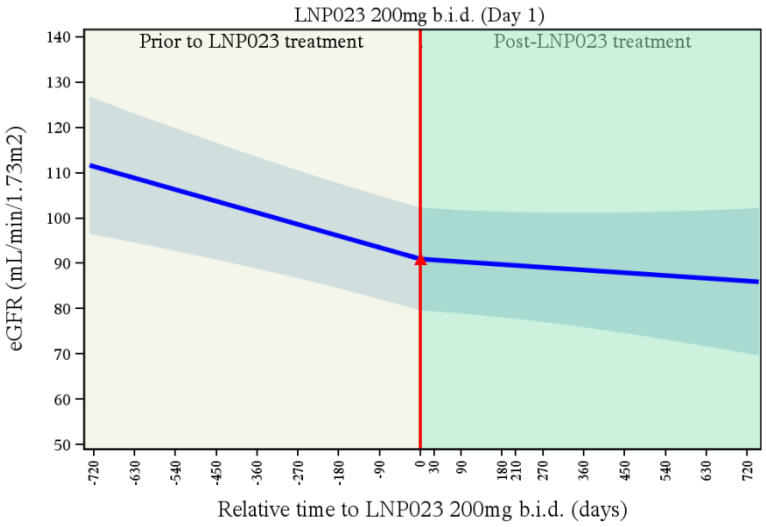
治療，時点，ランダム化時のステロイド又は MPA の使用有無を固定効果，治療と時点の交互作用，ベースライン UPCR の対数変換値を共変量とした MMRM を用いて解析した。

Figure 5-2 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：B12301/B12001B 試験，FAS）

全体（LNP023 群及びプラセボ-LNP023 群）：74 名



LNP023 群：38 名



Source：SCE Appendix 2-US-Figure 3-3

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。

6 付録

なし

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 8
1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 9
1.1.2 評価方法 12
1.2 全般的な曝露状況 16
1.2.1 被験者の内訳 16
1.2.2 総合的な曝露の程度 17
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
1.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性 18
1.3.2 既往歴又は合併症 22
1.3.3 COVID-19 流行の影響 22
2 有害事象 23
2.1 有害事象の解析 23
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 23
2.1.2 死亡 29
2.1.3 その他の重篤な有害事象 29
2.1.4 その他の重要な有害事象 31
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 33
2.2 個別有害事象の文章による説明 38
3 臨床検査値の評価 39
3.1 血液学的検査 39
3.2 血液生化学的検査 40
3.2.1 クレアチンキナーゼ（CK） 41
3.2.2 総コレステロール及び LDL コレステロール 42
3.2.3 トリグリセリド 43
3.2.4 肝機能検査値 43
3.3 尿検査 45
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 46
4.1 バイタルサイン 46
4.2 心電図 47
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 50

5.1 内因性要因 50
5.1.1 年齢 50
5.1.2 性別 50
5.1.3 人種 50
5.1.4 ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿） 50
5.1.5 ベースラインの eGFR 51
5.2 外因性要因 51
5.2.1 地域 51
5.3 免疫抑制療法の併用 51
5.4 日本人集団 53
5.5 薬物相互作用 55
5.6 妊娠及び授乳時の使用 55
5.7 過量投与 56
5.8 薬物乱用 56
5.9 離脱症状及び反跳現象 56
5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 56
5.11 申請後に得られた最新の安全性データ 56
5.11.1 全般的な曝露状況 57
5.11.2 比較的よくみられる有害事象 59
5.11.3 死亡 66
5.11.4 その他の重篤な有害事象 66
5.11.5 その他の重要な有害事象 69
5.11.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 71
5.11.7 日本人集団 75
6 市販後データ 77
6.1 Managed access program の要約 77

表一覧

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 10
Table 1-2 安全性データを併合した試験 11
Table 1-3 安全性に関するその他の情報源の要約 12
Table 1-4 注目すべき有害事象の定義 13
Table 1-5 本書に提示した安全性データの一覧 15
Table 1-6 被験者の内訳（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） 17

Table 1-7 治験薬の曝露状況（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） 18
Table 1-8 人口統計学的特性（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） 20
Table 1-9 疾患特性（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） 21
Table 2-1 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） 23
Table 2-2 SOC 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） 24
Table 2-3 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） 25
Table 2-4 投与期間別の有害事象（併合データ，併合 SAF） 28
Table 2-5 重篤な有害事象（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） 30
Table 2-6 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） 33
Table 2-7 莢膜形成細菌に対するワクチンの接種状況（併合データ，併合 SAF） 36
Table 3-1 臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常（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） 44
Table 3-2 薬物性肝障害（DILI）の可能性がある基準に該当した被験者（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） 45
Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値（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） 47
Table 4-2 心電図の臨床的に注目すべき異常（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） 49
Table 5-1 日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性（B12301 試験・二重盲検投与期，SAF） 54
Table 5-2 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） 54
Table 5-3 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） 57
Table 5-4 治験薬の曝露状況（B12301 試験・試験終了時，長期 SAF） 58
Table 5-5 治験薬の曝露状況（併合データ，長期併合 SAF） 59
Table 5-6 SOC 別の有害事象（B12301 試験・試験終了時，長期 SAF） 60
Table 5-7 SOC 別の有害事象（発現率 5%以上）（併合データ，長期併合 SAF） 61
Table 5-8 PT 別の有害事象（LNP023 群又は全体で発現率 5%超）（B12301 試験・試験終了時，長期 SAF） 62

Table 5-9 PT 別の有害事象（発現率 5%以上）（併合データ，長期併合 SAF） 63
Table 5-10 投与期間別の有害事象（併合データ，長期併合 SAF） 65
Table 5-11 重篤な有害事象（B12301 試験・試験終了時，長期 SAF） 67
Table 5-12 重篤な有害事象（併合データ，長期併合 SAF） 68
Table 5-13 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） 71
Table 5-14 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） 76

図一覧

Figure 1-1 LNP023 200 mg b.i.d.の併合解析（併合データ） 11

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

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

C3 腎症患者に対するイプタコパン（開発コード LNP023，以下，LNP023）の安全性は，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。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（Table 1-1）。

試験別の結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の試験総括報告書に示す。

1.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

安全性の評価資料とした 3 試験（B12301 試験，X2202 試験，及び B12001B 試験）の概略を Table 1-1 に示す。試験デザインの詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び「2.7.3 臨床的有効性」に示す。

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号/実施地域	対象	試験デザイン	治験治療	安全性解析対象[日本人]（名）	投与期間
B12301 a) b)/国際共同	腎移植を受けたことがない C3 腎症患者	第 III 相 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	二重盲検投与期： LNP023 200 mg b.i.d.経口 プラセボ経口 非盲検投与期： LNP023 200 mg b.i.d.経口	LNP023 群 38 [2] プラセボ群 36 [2] 合計 74 [4]	12 ヵ月： 二重盲検投与期 6 ヵ月 非盲検投与期 6 ヵ月
X2202/外国	コホート A：腎移植を受けたことがない C3 腎症患者 コホート B：腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者	第 II 相 多施設共同 非盲検 非対照	投与期 1：LNP023 10 mg b.i.d. で開始後，25，100，200 mg b.i.d.と 7 日ごとに漸増し，200 mg b.i.d.で計 9 週間，経口 投与期 2（任意）：LNP023 200 mg b.i.d.，経口	27 [0]	最長 24 週： 投与期 1 12 週 投与期 2（任意）12 週
B12001B a)/国際共同	自己腎コホート：腎移植を受けたことがない C3 腎症患者 (B12301 試験又は X2202 試験・コホート A を完了した被験者) 移植後再発コホート：腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（X2202 試験・コホート B を完了した被験者）	第 IIIb 相 多施設共同 非盲検 非対照 継続試験	LNP023 200 mg b.i.d.経口	X2202 試験から移行した被験者： 自己腎コホート：16 [0] 移植後再発コホート：10 [0] B12301 試験から移行した被験者：66 [4]	最長 66 ヵ月

Source：CTD 5.2

b.i.d.：1 日 2 回，日本人：日本在住の日本人

a) 本承認申請時点で B12301 試験及び B12001B 試験は進行中である。本書には，B12301 試験は二重盲検投与期解析のデータを提示した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。B12001B 試験の CSR では 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。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実施した中間解析（IA4）のデータを提示した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。すなわち，CSR には B12301 試験から移行した被験者のデータは含まない。なお，併合解析（1.1.1.2 項）には，B12301 試験から移行した被験者のデータも含めた。また，申請後に得られた最新のデータとして，B12301 試験の成人被験者の試験終了時点である Month 12 までのデータ，すなわち成人の試験終了時解析（最後の成人被験者の最終来院日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータを提示した。B12001B 試験の CSR では X2202 試験から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（IA5）のデータを提示した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。なお，併合解析（1.1.1.2 項）には，B12301 試験から移行した被験者のデータも含めた。

b) B12301 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。本項には，成人の評価に関する内容のみを記載する。

1.1.1.2 併合解析に用いた臨床試験

C3 腎症は希少疾患であり，個々の試験の被験者数は限られている。併合して被験者数を増やすことで，試験別では評価が難しい安全性の傾向も最大限に評価できるよう，また長期の安全性も評価できるよう，B12301 試験に加えて，X2202 試験及び B12001B 試験の安全性データを併合した（Table 1-2，Figure 1-1）。申請用量の安全性を適切に評価できるよう，併合解析には LNP023 を 200 mg b.i.d.で投与された被験者のみを含め，申請用量より低用量の投与下でのデータは要約に含めなかった（1.1.2.3 項）。なお，申請用量より低用量の投与下でのデータを含む X2202 試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

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，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，すなわちプラセボ群で 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。これにより，一部の被験者ではあるが投与期間 1 年を超える安全性データも提示できる。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。

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 5.11 項に提示した。

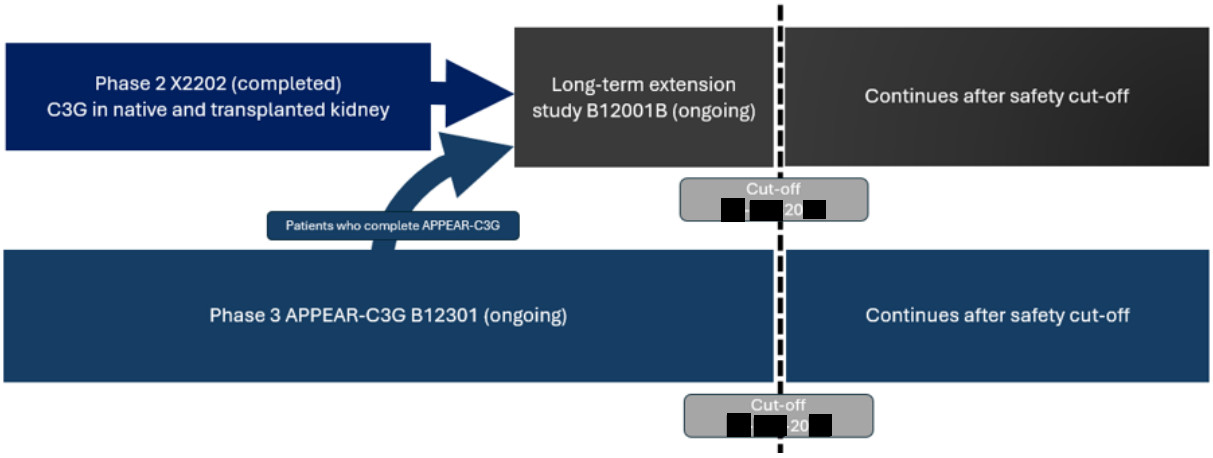
Table 1-2　　安全性データを併合した試験

併合した試験 a)	要約対象とした LNP023 の用法用量	安全性解析対象 [日本人]	治験薬曝露期間（中央値）b)	総曝露期間 b)
B12301 試験，X2202 試験，B12001B 試験	200 mg b.i.d.	101 [4]名	11.27 ヵ月	141.2 人年

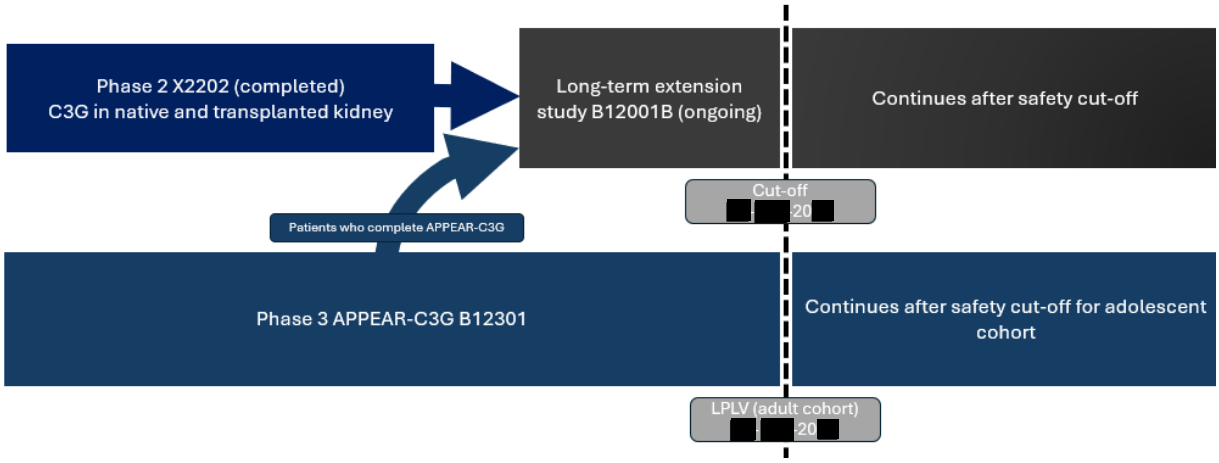
a) B12301 試験及び B12001B 試験は進行中である。進行中の試験のデータカットオフ日は Figure 1-1 に示す。
b) 申請時に提示したデータについて表中に示した。なお，申請後に得られた最新のデータの治験薬曝露期間の中央値は 17.22 ヵ月，総曝露期間は 188.5 人年である。

Figure 1-1　　LNP023 200 mg b.i.d.の併合解析（併合データ）

申請時に提示したデータ：



申請後に得られた最新のデータ：



申請後に得られた最新のデータ（5.11 項）では，B12301 試験は成人の試験終了時データ，B12001B 試験は IA5（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータに更新した。

1.1.1.3 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-3 に示す。

Managed access program を介して LNP023 が投与された C3 腎症患者 54 名の安全性の結果を 6.1 項に示した。

Table 1-3 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	カットオフ日	添付資料番号
Managed Access Program	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	5.3.5.3-11

1.1.2 評価方法

1.1.2.1 評価項目

本書では，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図を評価した。各項目の詳細は，B12301 試験及び B12001B 試験の試験総括報告書 9.5.3 項並びに X2202 試験の試験総括報告書 9.5.4 項に示す。

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。申請時の B12301 試験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 試験終了時の試験総括報告書及び併合解析では version 27.0 を用いた。

有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を使用した。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。

注目すべき有害事象

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

Table 1-4　　注目すべき有害事象の定義

注目すべき有害事象	定義
莢膜形成細菌による感染症	HLTs：バチルス感染，大腸菌感染，ヘモフィルス感染，クレブシエラ感染，ナイセリア感染，シュードモナス感染，サルモネラ感染，ブドウ球菌感染，レンサ球菌感染 PTs：肛門淋菌感染，バチルス検査陽性，よう，蜂巣炎，播種性淋菌感染，喉頭蓋膿瘍，ヘモフィルス検査陽性，クレブシエラ検査陽性，ナイセリア検査陽性，中耳炎，急性中耳炎，細菌性肺炎，シュードモナス検査陽性，サルモネラ検査陽性，ブドウ球菌検査陽性，レンサ桿菌検査陽性，レンサ球菌検査陽性，細菌性扁桃炎，創傷蜂巣炎 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
過敏症	過敏症（SMQ，narrow）
精巣への影響[a)]	精細管変性（CMQ）
甲状腺の変化	甲状腺機能低下症（SMQ，broad）
血小板数減少	PTs：血小板数減少，血小板減少症
悪性腫瘍	悪性又は詳細不明の腫瘍（SMQ）

Source：SCS Appendix 1-Listing 1.4-7

HLT：high level term，PT：preferred term，HLGT：high level group term，SMQ：standardized MedDRA queries，CMQ：customized MedDRA queries

MedDRA version 26.1

各定義に含まれる PT は，SCS Appendix 1-Listing 1.4-7 に示す。

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，及び細菌性脳炎）を追加した。5.11.6 項に示すデータは改訂後の Case Retrieval Strategy を用いて解析したが，これら事象の発現はなかった。

a) 男性被験者のみ評価

1.1.2.2　解析対象集団

SAF は，治験薬を 1 回以上投与された全被験者と定義した。

- 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：Table 1-2 に示す試験で 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。本書では，特に記載のない限り SAF の結果を示す。

なお，併合解析では，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。

1.1.2.3 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（Day 1）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，成人の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，Figure 1-1 に示すデータカットオフ日までに得られたデータ（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，及び投与期間別に要約した。同一の被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合，該当する SOC 及び PT は 1 名と集計した。同一の被験者が同一の有害事象を異なる重症度で発現した場合，最も重い重症度で 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。

臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図パラメータは，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また，臨床的に注目すべき異常の基準（あらかじめ解析計画書に定義）に該当した被験者数とその割合を集計した。ベースラインには，B12301 試験では治験薬投与開始前の直近に測定した値を，併合データでは LNP023（用量を問わない）投与開始前の直近に測定した値を用いた。

1.1.2.4 部分集団

B12301 試験の二重盲検投与期及び併合データを対象に，以下の要因別に，有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象の部分集団解析を実施した。

- 年齢：18 歳以上 45 歳以下，45 歳超 65 歳未満，65 歳以上

- 性別：男性，女性
- 人種：白人，黒人又はアフリカ系米国人，アジア人，その他
- ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）：3 g/g 未満，3 g/g 以上
- ベースラインの eGFR：
  - 60 mL/min/1.73m^2 未満，60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満，90 mL/min/1.73m^2 以上
- 地域：欧州，北米，その他
- 免疫抑制療法（ATC コードの L04 免疫抑制剤，H02 全身用副腎皮質ステロイド，L01 抗悪性腫瘍薬，用量を問わない）の併用：あり，なし（感染症を評価）
- 日本人集団

1.1.2.5 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-5 に示す。

Table 1-5 本書に提示した安全性データの一覧

	B12301 試験	併合データ（B12301 試験，X2202 試験，B12001B 試験）
曝露状況	○	○
人口統計学的特性及び疾患特性	○	○
有害事象		
有害事象	○	○
治験薬との関連ありと判断された有害事象	○	○
重症度別	○	○
投与期間別	—	○
死亡	○	○
重篤な有害事象	○	○
重要な有害事象		
投与中止に至った有害事象	○	○
休薬に至った有害事象	○	○
器官別又は症候群別有害事象	○	○
臨床検査値	○	○
バイタルサイン	○	○
心電図	○	○
部分集団解析 a)	○	○
日本人集団 a)	○	○

—：本書に提示なし

a) データは 5 章に提示

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

B12301 試験・二重盲検投与期

B12301 試験では，74 名（LNP023 群 38 名，プラセボ群 36 名）がランダム化され，全員に割り付けられた治験薬が投与された。LNP023 群の 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（Table 1-6，B12301 試験-Table 14.1-1.1）。

治験薬を投与された 74 名全員が SAF に含まれた（B12301 試験-Table 14.1-2.1）。

併合データ

併合対象とした試験に組み入れられ，LNP023 を 200 mg b.i.d.で 1 回以上投与された被験者は 101 名であった。101 名の内訳は，B12301 試験の 74 名及び X2202 試験の 27 名であった。このうち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）は 90 名，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）は 11 名であった。データカットオフ日までに 9 名（8.9%）が治験薬の投与を中止した（Table 1-6，SCS Appendix 1-Table 1.2-1s，Table 1.2-3）。

自己腎コホートで，6 名が治験薬の投与を中止した。中止理由は同意撤回（3 名），医師の判断，死亡，及び有効性の欠如（各 1 名）であった（SCS Appendix 1-Table 1.2-1s）。

移植後再発コホートで，3 名が治験薬の投与を中止した。中止理由は有害事象（2 名）及び医師の判断（1 名）であった（SCS Appendix 1-Table 1.2-1s）。

併合データに含まれるほとんどの被験者は B12001B 試験を継続中であった（Table 1-6）。

Table 1-6 被験者の内訳（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）

内訳 主な中止理由	B12301 試験・二重盲検投与期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	 プラセボ N = 36 n (%)	併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
完了 a)	36 (94.7)	36 (100)	9 (8.9)
継続中	0	0	83 (82.2)
治験薬投与を中止	2 (5.3)	0	9 (8.9)
同意撤回	1 (2.6)	0	3 (3.0)
技術的な問題	1 (2.6)	0	0
有害事象	0	0	2 (2.0)
医師の判断	0	0	2 (2.0)
死亡	0	0	1 (1.0)
有効性の欠如	0	0	1 (1.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 1.2-1

a) 併合では，データカットオフ日の時点の最新データに基づく。すなわち，親試験を完了し，B12001B 試験に移行しないことを決定した場合，又はデータカットオフ日の時点で B12001B 試験のデータがない場合，完了として集計。

1.2.2 総合的な曝露の程度

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（Table 1-7）。

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（Table 1-7）。

自己腎コホートの LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は，10.68（0.53～50.10）ヵ月であった（SCS Appendix 1-Table 1.2-2s）。

移植後再発コホートの LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は，39.98（2.66～46.39）ヵ月で，自己腎コホートと比べて長かった（SCS Appendix 1-Table 1.2-2s）。これは，移植後再発コホートの被験者が，B12301 試験より早期に開始した X2202 試験に参加していたためであった。

Table 1-7 治験薬の曝露状況（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	プラセボ N = 36	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101
曝露期間（月）			
Mean (SD)	5.69 (0.759)	5.89 (0.304)	16.78 (14.363)
Median	5.90	5.95	11.27
Min-Max	2.76-6.37	4.86-6.60	0.53-50.10
曝露期間 - n (%)			
≥ 1 day	38 (100)	36 (100)	101 (100)
≥ 7 day	38 (100)	36 (100)	101 (100)
≥ 1 Month	38 (100)	36 (100)	98 (97.0)
≥ 3 Month	36 (94.7)	36 (100)	93 (92.1)
≥ 6 Month	13 (34.2)	9 (25.0)	81 (80.2)
≥ 9 Month	0	0	66 (65.3)
≥ 12 Month	0	0	48 (47.5)
≥ 18 Month	0	0	28 (27.7)
≥ 24 Month	0	0	22 (21.8)
≥ 30 Month	0	0	21 (20.8)
≥ 36 Month	0	0	18 (17.8)
≥ 4 years	0	0	4 (4.0)
≥ 5 years	0	0	0
総曝露期間（人年）	18.0	17.7	141.2

Source：SCS Appendix 1-Table 1.2-2
曝露期間（日）：最終投与日 − 初回投与日 + 1 − 休薬日数で算出
曝露期間（月）：曝露期間（日）/ 365.25 × 12 で算出
曝露期間（年）：曝露期間（日）/ 365.25 で算出
総曝露期間（人年）：全被験者の曝露期間（年）の合計

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性

B12301 試験・二重盲検投与期

人口統計学的特性及び疾患特性は，診断時の年齢，UPCR，eGFR，C3 腎症の疾患サブタイプ（C3GN 及び Dense deposit disease）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（範囲）は LNP023 群 26.1（18～52）歳，プラセボ群 29.8（18～60）歳（以下同順）と，LNP023 群で若かった。性別は男性が 71.1%，55.6%であった。人種は白人が 71.1%，66.7%，アジア人が 23.7%，25.0%であった（Table 1-8）。

ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の幾何平均値は，3.210 g/g，2.570 g/g と LNP023 群で高く，ネフローゼ域（3 g/g以上）の被験者は 55.3%，27.8%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（SD）は，88.07（35.530） mL/min/1.73m^2，100.09（28.079） mL/min/1.73m^2 であり，LNP023 群で約 10 mL/min/1.73m^2 低かった。親試験登録時に免疫抑制剤を使用していたのは 42.1%，47.2%で，ACEi 又は ARB を使用していたのは 94.7%，97.2%であった（Table 1-9）。

C3 腎症の診断時に 18 歳未満であった被験者は 15 名，6 名であった。C3 腎症の診断時の UPCR の幾何平均値は 2.82 g/g，3.26 g/g であった。C3 腎症の診断時の eGFR の平均値（SD）は，110.95（38.930） mL/min/1.73m^2，110.26（29.008） mL/min/1.73m^2 であった（B12301 試験-M12-Table 14.1-4.1）。

疾患サブタイプは全体の約 8 割が C3GN で，Dense deposit disease は 9 名，1 名であり LNP023 群で多く，平均年齢が LNP023 群で若いことと一致していた（B12301 試験-Table 14.1-4.1）。

併合データ

人口統計学的特性及び疾患特性は B12301 試験と概ね同様であった。

平均年齢（範囲）は 28.3（18～70）歳であった。性別は男性が 64.4%，人種は白人が 75.2%を占め，アジア人は 17.8%であった（Table 1-8）。

ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の幾何平均値は 2.544 g/g で，ネフローゼ域の被験者は 48.5%であった。被験者の約半数はベースラインの 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（SD）は 84.89（34.262） mL/min/1.73m^2 であった。親試験登録時に，約 5 割が免疫抑制剤を，約 9 割が ACEi 又は ARB を使用していた（Table 1-9）。

自己腎コホートで，平均年齢（範囲）は 27.6（18～60）歳であった。性別は男性が 63.3%，人種は白人が 74.4%，アジア人が 20.0%であった。ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の幾何平均値は 3.129 g/g で，ベースラインの eGFR の平均値（SD）は 88.89（33.716） mL/min/1.73m^2 であった（SCS Appendix 1-Table 1.3-1s，Table 1.3-2s）。

移植後再発コホートで，平均年齢（範囲）は 34.5（18～70）歳であった。性別は男性が 72.7%，人種は白人が 81.8%，アジア人が 0%であった。ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の幾何平均値は 0.321 g/g で，ベースラインの eGFR の平均値（SD）は 52.14（17.261） mL/min/1.73m^2 であった（SCS Appendix 1-Table 1.3-1s，Table 1.3-2s）。

Table 1-8 人口統計学的特性（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）

特性 カテゴリー／統計量	B12301 試験・二重盲検投与期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 38	B12301 試験・二重盲検投与期 プラセボ N = 36	併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 101
年齢（歳）			
n	38	36	101
Mean (SD)	26.1 (10.39)	29.8 (10.79)	28.3 (11.78)
Median	21.5	25.5	23.0
Min - Max	18 - 52	18 - 60	18 - 70
年齢（歳）- n (%)			
≥ 18 - ≤ 45	34 (89.5)	31 (86.1)	89 (88.1)
> 45 - < 65	4 (10.5)	5 (13.9)	10 (9.9)
≥ 65	0	0	2 (2.0)
性別 - n (%)			
男性	27 (71.1)	20 (55.6)	65 (64.4)
女性	11 (28.9)	16 (44.4)	36 (35.6)
人種 - n (%)			
白人	27 (71.1)	24 (66.7)	76 (75.2)
黒人又はアフリカ系米国人	1 (2.6)	1 (2.8)	3 (3.0)
アジア人	9 (23.7)	9 (25.0)	18 (17.8)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	1 (2.8)	2 (2.0)
Multiple	0	1 (2.8)	1 (1.0)
不明	1 (2.6)	0	1 (1.0)
民族 - n (%)			
Hispanic or Latino	1 (2.6)	6 (16.7)	8 (7.9)
Not Hispanic or Latino	34 (89.5)	29 (80.6)	87 (86.1)
Not Reported	2 (5.3)	0	4 (4.0)
Unknown	1 (2.6)	1 (2.8)	2 (2.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 1.3-1

B12001B 試験のデータは，各被験者の親試験のデータに基づく。

Table 1-9 疾患特性（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）

特性 カテゴリー／統計量	B12301 試験・二重盲検投与期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 38	B12301 試験・二重盲検投与期 プラセボ N = 36	併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 101
UPCR（24 時間蓄尿，ベースライン）(g/g)			
n	38	36	99
Mean (SD)	3.81 (2.441)	2.96 (1.792)	3.37 (2.164)
幾何平均値	3.210	2.570	2.544
Median	3.57	2.50	2.96
Min - Max	0.7 - 12.5	0.5 - 9.3	0.1 - 12.5
UPCR（24 時間蓄尿，ベースライン）のカテゴリー - n (%)			
< 3 g/g	17 (44.7)	26 (72.2)	50 (49.5)
≥ 3 g/g	21 (55.3)	10 (27.8)	49 (48.5)
eGFR（ベースライン） (mL/min/1.73m^2)			
n	38	36	101
Mean (SD)	88.07 (35.530)	100.09 (28.079)	84.89 (34.262)
Median	91.16	108.52	86.38
Min - Max	24.6 - 135.5	29.3 - 133.5	24.6 - 135.8
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)	28 (27.7)
60 - < 90 mL/min/1.73m^2	8 (21.1)	9 (25.0)	26 (25.7)
≥ 90 mL/min/1.73m^2	20 (52.6)	23 (63.9)	47 (46.5)
収縮期血圧（ベースライン）(mmHg)			
n	38	36	101
Mean (SD)	125.8 (13.30)	122.6 (11.43)	126.8 (12.71)
Median	127.5	123.5	126.0
Min - Max	89 - 153	100 - 148	89 - 159
拡張期血圧（ベースライン）(mmHg)			
n	38	36	101
Mean (SD)	77.7 (8.77)	77.7 (8.47)	78.7 (8.30)
Median	79.5	78.5	80.0
Min - Max	47 - 96	57 - 94	47 - 97
全身性免疫抑制剤による治療（親試験登録時）– n (%)			
あり	16 (42.1)	17 (47.2)	52 (51.5)
なし	22 (57.9)	19 (52.8)	49 (48.5)
ACEi 又は ARB の使用（親試験登録時）– n (%)			
あり	36 (94.7)	35 (97.2)	90 (89.1)
なし	2 (5.3)	1 (2.8)	11 (10.9)
腎移植の既往（親試験登録時）			
あり	0	0	11 (10.9)
なし	38 (100)	36 (100)	90 (89.1)

Source：SCS Appendix 1-Table 1.3-2

ベースライン：B12301 試験では治験薬投与開始前の直近に測定した値を，併合データでは LNP023（用量を問わない）の投与開始前の直近に測定した値を用いた。その他のベースラインの疾患特性は，試験（B12001B 試験の場合は親試験）に組み入れられた時点のデータに基づく。

脈拍数，収縮期血圧，及び拡張期血圧測定の体位は問わない。

1.3.2 既往歴又は合併症

B12301 試験・二重盲検投与期

既往歴又は合併症に群間で明らかな違いはなかった。

SOC別で最も多く報告された既往歴又は合併症は，腎および尿路障害（LNP023群92.1%，プラセボ群 86.1%，以下同順）で，主な PT 別の事象は C3 糸球体症（86.8%，83.3%）（C3 glomerulopathy，C3 腎症と同義），蛋白尿（28.9%，36.1%），及び血尿（21.1%，11.1%）であった。なお，本項は CRF の Medical history ページに入力されたデータを元に記載したが，すべての被験者は，組入れ前 12 ヵ月以内の生検で C3 腎症が確認されていた。次いで多く報告された SOC 別の既往歴又は合併症は，代謝および栄養障害（60.5%，61.1%）で，主な PT 別の事象は高尿酸血症（23.7%，5.6%）であった。SOC 別で血管障害（55.3%，52.8%）も多く報告され，主な PT 別の事象は高血圧（55.3%，50.0%）であった（SCS Appendix 1-US-Table 1.3-6）。

併合データ

報告された既往歴又は合併症は，B12301 試験と概ね同様であった。

SOC別で最も多く報告された既往歴又は合併症は，腎および尿路障害（92.1%）で，主な PT別の事象は C3 糸球体症（88.1%）であった。次いで多く報告された SOC 別の既往歴又は合併症は，代謝および栄養障害（61.4%）で，主な PT 別の事象は高コレステロール血症（14.9%）及び脂質異常症（14.9%）であった。血管障害（58.4%）も多く報告され，主な PT 別の事象は高血圧（57.4%）であった（SCS Appendix 1-US-Table 1.3-6）。

自己腎コホート及び移植後再発コホート別の既往歴又は合併症の発現被験者数と発現率を，SOC 別，PT 別に SCS Appendix 1-US-Table 1.3-6s に要約した。

1.3.3 COVID-19 流行の影響

いずれの試験も安全性評価に対する COVID-19 流行の影響は軽微であった。被験者の安全性の確保，治験実施計画書の遵守，評価への影響の最小化のために，電話での安全性確認及び近医での評価を実施する等，適切な措置を講じた。COVID-19 に関連する逸脱は安全性の評価及び結論に影響を及ぼさなかった（B12301 試験-M12-10.2 項，B12001B 試験-IA 5-10.2 項，X2202 試験-10.2 項）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

解析方法を 1.1.2.3 項に示す。有害事象の概要を Table 2-1 に，詳細を次項以降に示す。

Table 2-1 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：B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.1，SCS Appendix 1-Table 2.1-1
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名として集計。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

PT 別の「比較的よくみられる有害事象」は，いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象とした。

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 SOC 別

B12301 試験・二重盲検投与期

有害事象の発現率は，LNP023 群で 78.9%，プラセボ群で 66.7%であった。LNP023 群で発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（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，並びに臨床検査であった（Table 2-2）。

併合データ

有害事象の発現率は 77.2%であった。発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（56.4%）で，次いで，臨床検査（23.8%），胃腸障害（21.8%）であった（Table 2-2）。

自己腎コホート（N = 90）で，有害事象の発現率は 74.4%であった。発現率が最も高かった事象は，感染症および寄生虫症（53.3%）で，次いで，臨床検査（24.4.%），胃腸障害（18.9%），一般・全身障害および投与部位の状態（12.2%）であった（SCS Appendix 1-Table 2.1-4s）。

移植後再発コホート（N = 11）で，有害事象の発現率は 100%であった。発現率が最も高かった事象は，感染症および寄生虫症（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（SCS Appendix 1-Table 2.1-4s）。

Table 2-2 SOC 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
SOC	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)
感染症および寄生虫症	18 (47.4)	13 (36.1)	57 (56.4)
臨床検査	10 (26.3)	4 (11.1)	24 (23.8)
胃腸障害	6 (15.8)	7 (19.4)	22 (21.8)
血液およびリンパ系障害	4 (10.5)	1 (2.8)	13 (12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.9)	3 (8.3)	14 (13.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (7.9)	2 (5.6)	14 (13.9)
神経系障害	3 (7.9)	5 (13.9)	12 (11.9)
耳および迷路障害	3 (7.9)	0	5 (5.0)
代謝および栄養障害	2 (5.3)	3 (8.3)	15 (14.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.3)	2 (5.6)	12 (11.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.3)	0	9 (8.9)
腎および尿路障害	1 (2.6)	1 (2.8)	14 (13.9)
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.6)	0	8 (7.9)
血管障害	0	1 (2.8)	9 (8.9)
精神障害	0	2 (5.6)	5 (5.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (5.6)	3 (3.0)

Source：B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.3.1，SCS Appendix 1-Table 2.1-3
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。
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。

2.1.1.1.2 PT 別

B12301 試験・二重盲検投与期

LNP023 群で発現率が最も高かった事象は COVID-19（LNP023 群 21.1%，プラセボ群 16.7%，以下同順）で，次いで，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（13.2%，2.8%），及び上咽頭炎

（10.5%，2.8%）であった（Table 2-3）。血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び上咽頭炎の発現率は LNP023 群でプラセボ群よりも高かった。クレアチンキナーゼ（CK）の検討結果を 3.2.1 項に示す。

併合データ

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（Table 2-3）。

自己腎コホート（N = 90）で発現率が最も高かった事象は COVID-19（23.3%）で，次いで，上咽頭炎（13.3%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.8%），及び下痢（7.8%）であった（SCS Appendix 1-Table 2.1-2s）。

移植後再発コホート（N = 11）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%），及び発熱（18.2%）であった（SCS Appendix 1-Table 2.1-2s）。

Table 2-3 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)
高コレステロール血症	1 (2.6)	2 (5.6)	1 (1.0)

Source：B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.2.1，SCS Appendix 1-Table 2.1-2

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

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。

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。

2.1.1.2 治験薬との関連ありと判断された有害事象

B12301 試験・二重盲検投与期

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，LNP023 群で 18.4%（7/38 名），プラセボ群で 11.1%（4/36 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（B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.5.2）。

併合データ

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は 20.8%（21/101 名）であった。発現率が最も高かった事象は悪心（3 名，B12301 試験・二重盲検投与期に記載した 1 名を含む）及び尿路感染（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 2-1, SCS Appendix 1-Table 2.1-5）。

2.1.1.3 重症度別の有害事象

B12301試験の二重盲検投与期及び併合データで発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現状況をデータセット別に以下に示す。

B12301 試験・二重盲検投与期

高度の有害事象の発現率は，LNP023 群で 5.3%（2/38 名），プラセボ群で 2.8%（1/36 名）であった。LNP023 群で 2 名以上に発現した事象はなく，胸部不快感及び血液培養陽性が各 1 名に発現した（Table 2-1，SCS Appendix 1-Table 2.1-6）。

併合データ

高度の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なく，腎機能障害及びリビドー減退（同一被験者に発現），不整脈（死亡，2.1.2 項），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（同一被験者に 3 事象発現），C3 糸球体症（医師報告事象名：progression of the C3 glomerulonephropathy recurrence）及び扁桃肥大（同一被験者に発現），胸部不快感及び血液培養陽性（B12301試験・二重盲検投与期と同一事象），マロリー・ワイス症候群，心膜炎，並びに急性腎障害が各 1 名に発現した（Table 2-1，SCS Appendix 1-Table 2.1-6, Listing 1.4-1）。

2.1.1.4 投与期間別の有害事象

併合データ

有害事象の発現状況を 3 ヵ月区分で検討した。なお，投与開始後 36 ヵ月超の区分には，3 ヵ月を超える，すなわち投与開始後 39 ヵ月超のデータを含む。また，投与期間の延長に伴い，各区分の被験者数が減少することに留意する必要がある。

有害事象，治験薬との関連ありと判断された有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は，投与期間の延長に伴い発現率が高まる傾向はみられなかった。PT別のいずれの有害事象も，投与期間の延長に伴い発現率が高まる傾向はみられなかった（Table 2-4）。

Table 2-4 投与期間別の有害事象（併合データ，併合 SAF）

		LNP023 200 mg b.i.d.												
カテゴリー PT	Total N = 101 n (%)	0-3 months N = 101 n (%)	> 3-6 months N = 93 n (%)	> 6-9 months N = 81 n (%)	> 9-12 months N = 66 n (%)	> 12-15 months N = 50 n (%)	> 15-18 months N = 35 n (%)	> 18-21 months N = 28 n (%)	> 21-24 months N = 23 n (%)	> 24-27 months N = 22 n (%)	> 27-30 months N = 22 n (%)	> 30-33 months N = 22 n (%)	> 33-36 months N = 20 n (%)	> 36 months N = 18 n (%)
有害事象	78 (77.2)	54 (53.5)	44 (47.3)	24 (29.6)	17 (25.8)	9 (18.0)	4 (11.4)	7 (25.0)	7 (30.4)	12 (54.5)	7 (31.8)	8 (36.4)	8 (40.0)	5 (27.8)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	21 (20.8)	8 (7.9)	7 (7.5)	6 (7.4)	2 (3.0)	4 (8.0)	0	1 (3.6)	0	1 (4.5)	0	0	0	0
重篤な有害事象	17 (16.8)	3 (3.0)	5 (5.4)	4 (4.9)	0	0	1 (2.9)	0	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (5.0)	1 (5.6)
投与中止に至った有害事象	2 (2.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0
PT 別の有害事象（発現率 5%以上）														
COVID-19	27 (26.7)	11 (10.9)	3 (3.2)	2 (2.5)	2 (3.0)	1 (2.0)	0	1 (3.6)	3 (13.0)	1 (4.5)	2 (9.1)	2 (9.1)	2 (10.0)	0
上咽頭炎	12 (11.9)	4 (4.0)	3 (3.2)	2 (2.5)	2 (3.0)	0	0	0	0	0	0	2 (9.1)	0	2 (11.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (7.9)	6 (5.9)	0	3 (3.7)	0	0	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	7 (6.9)	4 (4.0)	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
下痢	7 (6.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.5)	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.5)	0	1 (5.6)
嘔吐	6 (5.9)	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	0	1 (5.6)
頭痛	6 (5.9)	1 (1.0)	3 (3.2)	0	1 (1.5)	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0
貧血	6 (5.9)	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (2.5)	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0

Source：J-SCS Appendix 1-Table 2.1-15aj，Table 2.1-15bj

同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，各期間で 1 回ずつ集計。

1 ヵ月は，日数/365.25 × 12 で算出。
四捨五入前の発現率が 5%以上の事象を提示。

2.1.2 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，被験者番号[redacted]，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，及び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），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，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）により治験薬との関連なしと判断された（SCS Appendix 1-Listing 1.4-5，B12001B 試験-IA 4-12.2.1 項）。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

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 群で 2 名以上に発現した事象はなく，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，及び臨床検査が各 1 名に発現した（Table 2-5）。

PT 別で，LNP023 群で 2 名以上に発現した事象はなく，咬傷感染，胸部不快感，及び血液培養陽性が各 1 名に発現した。これらの事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象は血液培養陽性（肺炎球菌）で，治験薬の休薬に至ったものの回復した。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（Table 2-5，SCS Appendix 1-Listing 1.4-2, Table 2.1-10）。

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，腎および尿路障害，胃腸障害，心臓障害（各 3 名）であった（Table 2-5）。

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，2.1.5.1 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（いずれも同一被験者に 4 事象発現），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，2.1.5.1 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（2.1.4.1 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（2.1.2 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（Table 2-5，SCS Appendix 1-Listing 1.4-2）。

Table 2-5　重篤な有害事象（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
SOC 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)	17 (16.8)
感染症および寄生虫症	1 (2.6)	0	7 (6.9)
咬傷感染	1 (2.6)	0	1 (1.0)
肺炎球菌性肺炎	0	0	2 (2.0)
敗血症性ショック	0	0	2 (2.0)
椎間板炎	0	0	1 (1.0)
骨盤内炎症性疾患	0	0	1 (1.0)
肺炎球菌性敗血症	0	0	1 (1.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.0)
肺炎	0	0	1 (1.0)
腎盂腎炎	0	0	1 (1.0)
臨床検査	1 (2.6)	0	1 (1.0)
血液培養陽性	1 (2.6)	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.6)	0	1 (1.0)
胸部不快感	1 (2.6)	0	1 (1.0)
腎および尿路障害	0	1 (2.8)	3 (3.0)
急性腎障害	0	1 (2.8)	2 (2.0)
C3 糸球体症	0	0	1 (1.0)
胃腸障害	0	1 (2.8)	3 (3.0)
下痢	0	0	1 (1.0)
マロリー・ワイス症候群	0	0	1 (1.0)
後腹膜血腫	0	0	1 (1.0)

SOC PT	B12301 試験・二重盲検投与期 LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	 プラセボ N = 36 n (%)	併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
上部消化管出血	0	0	1 (1.0)
嘔吐	0	0	1 (1.0)
腹水	0	1 (2.8)	0
心臓障害	0	0	3 (3.0)
急性左室不全	0	0	1 (1.0)
不整脈	0	0	1 (1.0)
心房細動	0	0	1 (1.0)
心不全	0	0	1 (1.0)
心膜炎	0	0	1 (1.0)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (1.0)
過量投与	0	0	1 (1.0)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.0)
高カリウム血症	0	0	1 (1.0)
精神障害	0	0	1 (1.0)
薬物乱用	0	0	1 (1.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.0)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (1.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 2.1-10
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名として集計。
事象は B12301 試験の SOC 内の 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。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

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（Table 2-1）。

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，被験者番号[redacted]）及び急性腎障害（被験者番号[redacted]）（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（Table 2-1，SCS Appendix 1-Table 2.1-12）。

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（SCS Appendix 1-Listing 1.4-3，B12001B 試験-IA 4-12.2.3 項）。

- 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（SCS Appendix 1-Listing 1.1-2，Listing 1.4-3，B12001B 試験-IA 4-12.2.3 項）。

2.1.4.2 休薬に至った有害事象

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（2.1.3 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（Table 2-1，SCS Appendix 1-Table 2.1-13，Listing 1.4-4）。

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）では肺炎球菌性肺炎，肺炎球菌性敗血症，敗血症性ショック，血液培養陽性（B12301 試験・二重盲検投与期と同一事象），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，及び血液培養陽性，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のうち，ビタミン D 欠乏（自己腎コホート）は軽快し，その他の事象はいずれも回復した（SCS Appendix 1-Listing 1.4-4，2.1.5.1 項）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

LNP023 の作用機序，補体阻害薬のクラスエフェクト，並びに LNP023 の非臨床及び臨床のデータから懸念される注目すべき有害事象（Table 1-4）を，関連する臨床検査値とともに包括的に評価した。

注目すべき有害事象の概要を Table 2-6 に，詳細を次項以降に示す。

Table 2-6 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）

注目すべき有害事象	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 (%)
「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：SCS Appendix 1-Table 2.1-14

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（Table 1-4）。

b) 男性被験者のみ評価

2.1.5.1 莢膜形成細菌による感染症

髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌を含む莢膜形成細菌による感染症は，LNP023 の重要なリスクであり，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（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，治験薬の投与前又は投与中のワクチン接種状況の順に示す。

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）であり，いずれも非重篤であった（SCS Appendix 1-Table 2.6-1）。

LNP023 群に発現した中耳炎の概要を以下に示す。

- 1 名（被験者番号[redacted]）に中耳炎が 2 件発現した。1 件目は非重篤かつ中等度で，治療により回復し，治験薬との関連なしと判断された。その後，非重篤かつ中等度の中耳炎が再発し，無治療で回復した。本事象は治験薬との関連ありと判断された。いずれも治験薬の投与中止や休薬には至らなかった（SCS Appendix 1-Listing 1.4-6）。
- 1 名（被験者番号[redacted]）に発現した中耳炎は非重篤かつ軽度で，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。本事象は治験薬との関連なしと判断された（SCS Appendix 1-Listing 1.4-6）。

さらに，すべての重篤又は高度の感染症（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）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（1 名，被験者番号[redacted]）及び血液培養陽性（1 名，被験者番号[redacted]）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，咬傷感染は同定されず，血液培養陽性は肺炎球菌であった。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で，治験薬の休薬に至ったものの治療により回復した。咬傷感染は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（SCS Appendix 1-Listing 1.4-6，B12301 試験-12.3.1 項）。

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（SCS Appendix 1-Table 2.6-1）。

髄膜炎菌による感染症の報告はなかった。

自己腎コホート（N = 90）で「莢膜形成細菌による感染症」は 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（SCS Appendix 1-Listing 1.4-6）。

- 中耳炎（被験者番号[redacted]）は B12301 試験の非盲検投与期及び B12001B 試験中に計 2 回発現した。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。いずれも治験薬との関連なしと判断された（SCS Appendix 1-Listing 1.4-6）。

- 肺炎球菌性肺炎及び肺炎球菌性敗血症（被験者番号[redacted]）は，いずれも Day 212 に発現した。起因菌は肺炎球菌であった。被験者はプレドニゾンを併用していた。いずれの事象も重篤かつ中等度で，治験薬の休薬及び治療により回復した。いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された（SCS Appendix 1-Listing 1.4-6，B12301 試験-14.3.3 項）。
- 蜂巣炎（被験者番号[redacted]）は非重篤かつ軽度であり，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。本事象は治験薬との関連なしと判断された（SCS Appendix 1-Listing 1.4-6）。

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（被験者番号[redacted]）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，Day 158 に発現し，急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショックを同時期に併発した。肺炎球菌株は血清型 24F であり，接種した多価肺炎球菌ワクチンには含まれていなかった。被験者はミコフェノール酸（MPA），シクロスポリン，及びプレドニゾンを併用していた。上述の 3 事象により治験薬は休薬されたが，治療により急性呼吸窮迫症候群は Day 161 に，その他の事象は Day 170 に回復した。これらの 3 事象は治験薬との関連ありと判断された（SCS Appendix 1-Listing 1.4-6，B12001B 試験-IA 4-14.3.3 項）。

さらに，すべての重篤又は高度の感染症（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）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，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。いずれの事象も重篤な感染症であった。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，その他の事象は同定されなかった。

椎間板炎，骨盤内炎症性疾患，及び肺炎は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。腎盂腎炎は治験薬の休薬に至ったものの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（SCS Appendix 1-Listing 1.4-6）。

ワクチンの接種状況

B12301 試験・二重盲検投与期

治験薬の投与前又は投与中に，SAF の 74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（B12301 試験-Table 14.3-1.8）。

併合データ

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（Table 2-7）。

Table 2-7　　莢膜形成細菌に対するワクチンの接種状況（併合データ，併合 SAF）

	併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
いずれかの接種を受けた被験者	101 (100)
インフルエンザ菌 b 型	84 (83.2)
髄膜炎菌・血清型 A	101 (100)
髄膜炎菌・血清型 B	83 (82.2)
髄膜炎菌・血清型 C	101 (100)
髄膜炎菌・血清型 Y	101 (100)
髄膜炎菌・血清型 W-135	101 (100)
髄膜炎菌・血清型不明	1 (1.0)
多価肺炎球菌	101 (100)

Source：SCS Appendix 1-Table 1.3-4

ワクチン接種（追加接種を含む）は，症例報告書の Vaccination History，又は Concomitant medication に記録された。

2.1.5.2　過敏症

IgA 腎症患者を対象とした臨床試験で，重篤な蕁麻疹が報告されたため，過敏症を注目すべき有害事象として評価した。

B12301 試験・二重盲検投与期

過敏症に関する有害事象は報告されなかった（SCS Appendix 1-Table 2.1-14）。

併合データ

過敏症に関する有害事象は，5 名（いずれも自己腎コホート）に発現した。発現した事象は発疹 4 名（被験者番号[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]），手皮膚炎 1 名（被験者番号[redacted]），及びアレルギー性鼻炎 1 名（被験者番号[redacted]）であった（SCS Appendix 1-Table 2.1-14s，Listing 1.4-6）。

いずれの事象も非重篤かつ軽度で，治験薬の投与は継続され，治験薬との関連なしと判断された。2 名（被験者番号[redacted] 及び[redacted]）に発現した発疹を除き，いずれの事象も治療を必要

とした。1 名（被験者番号 [redacted] ）に発現した発疹を除きいずれの事象も回復した（SCS Appendix 1-Listing 1.4-6）。

2.1.5.3 精巣への影響

ラット及びイヌの反復投与毒性試験で，精巣毒性（精巣の精細管変性及び精巣上体の細胞残屑）が認められた。したがって，男性被験者での精巣への影響を注目すべき有害事象とし，臨床検査値も含めて包括的に評価した（1.13.1-1-2.7.4-2.1.5.5 項）。

B12301 試験・二重盲検投与期

精巣への影響に関する有害事象は報告されなかった（Table 2-6）。

臨床検査値の評価では，生殖ホルモン（ジヒドロテストステロン，テストステロン，卵胞刺激ホルモン，及び黄体形成ホルモン）の平均値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められず，LNP023 群とプラセボ群で明らかな違いは認められなかった（SCS Appendix 1-Table 3.5-1a，Table 3.5-1b，Figure 3.5-1a，Figure 3.5-2a，B12301 試験-12.5.2.2 項）。

併合データ

精巣への影響に関する有害事象は報告されなかった（Table 2-6）。

臨床検査値の評価では，生殖ホルモンの平均値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（SCS Appendix 1-Table 3.5-1a，Table 3.5-1b，Figure 3.5-1b，Figure 3.5-2b）。

2.1.5.4 甲状腺の変化

ラット及びイヌの反復投与毒性試験で，甲状腺濾胞細胞肥大が認められ，甲状腺重量増加及びホルモン濃度に軽微かつ一過性の変化が認められたことから，甲状腺の変化を注目すべき有害事象として評価した（1.13.1-1-2.7.4-2.1.5.4 項）。

B12301 試験・二重盲検投与期

LNP023 群で，甲状腺の変化に関する有害事象は報告されなかった。プラセボ群で血中甲状腺刺激ホルモン増加（非重篤）が 1 名に報告された（SCS Appendix 1-Table 2.1-14，B12301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

臨床検査値の評価では，LNP023 群とプラセボ群との間で甲状腺ホルモン（チロトロピン，チロキシン，トリヨードチロニン，及びリバーストリヨードチロニン）の平均値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められず，LNP023 群とプラセボ群で明らかな違いは認められなかった。甲状腺ホルモンが正常値から投与後に高値又は低値に変化した被験者はわずかであり，両群で同程度であった（SCS Appendix 1-Table 3.5-2，Figure 3.5-3a，B12301 試験-12.5.2.2 項）。

併合データ

甲状腺の変化に関する有害事象は報告されなかった（Table 2-6）。

臨床検査値の評価では，甲状腺ホルモンの平均値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（SCS Appendix 1-Table 3.5-2，Figure 3.5-3b）。

2.1.5.5 血小板数減少

血小板数減少は PNH 患者を対象とした試験中に複数の被験者で認められたため，C3 腎症患者でも注目すべき有害事象として評価した。

B12301 試験・二重盲検投与期

血小板数減少の有害事象は報告されなかった（Table 2-6）。

臨床検査値の平均値に臨床的に意味のある変化は認められず，血小板数の CTCAE グレードが投与後に悪化した被験者はいなかった（SCS Appendix 1-Table 3.3-1，Table 3.3-2）。

併合データ

血小板数減少の有害事象は報告されなかった（Table 2-6）。

臨床検査値の平均値に臨床的に意味のある変化は認められず，血小板数の CTCAE グレードが投与後にグレード 3 以上に悪化した被験者はいなかった（SCS Appendix 1-Table 3.3-1，Table 3.3-2）。

2.1.5.6 悪性腫瘍

PNH 患者を対象とした臨床試験で，重篤な悪性腫瘍が複数名に報告（いずれの被験者も関連する合併症の報告あり）されたため，悪性腫瘍を注目すべき有害事象として評価した。

B12301 試験・二重盲検投与期

悪性腫瘍の有害事象は報告されなかった（Table 2-6）。

併合データ

悪性腫瘍の有害事象は報告されなかった（Table 2-6）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象の叙述は，試験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

B12301 試験・二重盲検投与期

血液学的検査項目の平均値に，いずれの群でも臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった。また，血液学的検査項目のベースラインから各来院時までの変化量の平均値は，LNP023 群とプラセボ群で同程度であった（SCS Appendix 1-Table 3.3-1，Figure 3.3-1a）。

ヘモグロビンを除く血液学的検査項目は，治験薬投与前後ともに CTCAE グレード 0 の被験者が多く，ヘモグロビンも含めて投与後のグレードの悪化は少なかった。治験薬投与後に CTCAE グレード 3 に該当するヘモグロビン減少，リンパ球数減少，及び好中球数減少が LNP023 群の 4 名に認められた（SCS Appendix 1-Table 3.3-2，Listing 1.2-1a）。

詳細を以下に示す。

- ヘモグロビンがベースラインに CTCAE グレード 1 又は 2 であった LNP023 群の 2 名（被験者番号[redacted]，[redacted]）に，LNP023 投与後にグレード 3 に該当するヘモグロビン減少が認められ，いずれも貧血の有害事象が報告された。いずれの被験者も，治験薬の投与は継続され，ヘモグロビンは治療によりベースラインと同程度に回復した。貧血はいずれも治験薬との関連なしと判断された（SCS Appendix 1-Listing 1.2-1a，Listing 1.4-1）。
- リンパ球数がベースラインに CTCAE グレード 2 であった LNP023 群の 1 名（被験者番号[redacted]）に，LNP023 投与後にグレード 3 に該当する一過性のリンパ球数減少が認められた。この悪化に伴う有害事象は報告されなかった。本被験者はリンパ球減少症及び白血球減少症の合併症を有していた（SCS Appendix 1-Listing 1.2-1a，Listing 1.1-4，Listing 1.4-1）。
- 好中球数がベースラインに CTCAE グレード 0 であった LNP023 群の 1 名（被験者番号[redacted]）に，LNP023 投与後にグレード 3 に該当する一過性の好中球数減少が，白血球数減少に伴い認められた。この悪化に伴う有害事象は報告されなかった（SCS Appendix 1-Listing 1.2-1a，B12301 試験-Listing 14.3.4-1.1）。

併合データ

血液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（SCS Appendix 1-Table 3.3-1，Figure 3.3-1b）。

ヘモグロビンを除く血液学的検査項目は，LNP023 投与前後ともに CTCAE グレード 0 の被験者が多く，ヘモグロビンも含めて投与後のグレードの悪化は少なかった。LNP023 投与後に CTCAE グレード 3 に該当するリンパ球数の増加及び減少が 4 名（B12301 試験・二重盲検投与期で報告された 1 名を含む）に認められ，これらはいずれも自己腎コホートであった。リンパ球数がベースラインに CTCAE グレード 0 であった 1 名（被験者番号[redacted]）に，LNP023 投与後にグレード 3 に該当する一過性の増加が 2 回認められたが，この悪化に伴う有害事象は報告されなかった。

また，リンパ球数がベースラインに CTCAE グレード 0 であった 1 名（被験者番号[redacted]）に，LNP023 投与後にグレード 3 に該当する減少が，リンパ球数がベースラインにグレード 2 であった 2名（被験者番号[redacted]，[redacted]）に，LNP023投与後にグレード3に該当する減少が認められたが，これらの悪化に伴う有害事象は報告されなかった。移植後再発コホートに LNP023 投与後に CTCAE グレード 3 以上に該当する項目はなかった（SCS Appendix 1-Table 3.3-2，Table 3.3-2s，Listing 1.2-1a，Listing 1.4-1）。

3.2 血液生化学的検査

C3 腎症の病態に関連する eGFR は「2.7.3 臨床的有効性」で詳細に評価した（2.7.3-3.2.2 項）。

B12301 試験・二重盲検投与期

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，いずれの群でも臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった。また，血液生化学的検査項目のベースラインから各来院時までの変化量の平均値は，LNP023 群とプラセボ群で同程度であった（SCS Appendix 1-Table 3.4-1，Figure 3.4-1a）。

ほとんどの血液生化学的検査項目は治験薬投与前後ともに，CTCAE グレード 0 の被験者が両群とも多く，投与後のグレードの悪化は少なかった。血液生化学的検査項目のうち，クレアチニン，アミラーゼ，及びリパーゼは治験薬投与後にグレード 3 以上への悪化が両群に認められたが，悪化した被験者の割合に両群で明らかな違いは認められなかった。アルブミンは LNP023 群でベースラインのグレード 2 から治験薬投与後にグレード 3 への悪化が 2 名に認められた。これらの検査項目の悪化は C3 腎症の病態に関連するものと考えられた（SCS Appendix 1-Table 3.4-2，Listing 1.2-2a）。

併合データ

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（SCS Appendix 1-Table 3.4-1，Figure 3.4-1b）。

自己腎コホート及び移植後再発コホートのいずれも，ほとんどの血液生化学的検査項目は LNP023 投与前後ともに，CTCAE グレード 0 の被験者が多く，LNP023 投与後のグレードの悪化は少なかった。血液生化学的検査項目のうち，クレアチニン，アミラーゼ，リパーゼ，及びアルブミンは LNP023 投与後にグレード 3 以上への悪化が認められたが，これらは C3 腎症の病態に関連するものと考えられた（SCS Appendix 1-Table 3.4-2，Table 3.4-2s，Listing 1.2-2a）。

クレアチンキナーゼ，総コレステロール及び LDL コレステロール，トリグリセリド，肝機能検査値について，さらに検討した結果を以下に示す。

3.2.1 クレアチンキナーゼ（CK）

LNP023 群で，プラセボ群と比較して血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象が多く報告されたことから（2.1.1.1.2 項），CK 値を詳細に検討した。治験薬投与後の CK 増加は一過性で，LNP023 群とプラセボ群で明らかな違いは認められなかった。両群で認められた臨床的に注目すべき CK 増加は，治験担当医師により運動と関連していることが確認され，患者集団の年齢が若いことも一因と考えられた。

B12301 試験・二重盲検投与期

ベースラインの CK 値が CTCAE グレード 0 の被験者は，LNP023 群で 78.9%，プラセボ群で 88.9%（以下同順）で，グレード 1 の被験者は 21.1%，8.3%であった。ベースラインの CK 値が CTCAE グレード 3 であった被験者は，プラセボ群の 1 名であった。治験薬投与後の CK 値の CTCAE グレードの一過性の悪化は，21.1%，36.1%に認められた（SCS Appendix 1-Table 3.4-2）。

CK 増加の CTCAE グレードの変動の評価で，LNP023 群で投与後に悪化が認められた被験者は，グレード 1 が 3 名，グレード 2 が 1 名，グレード 3 が 2 名，グレード 4 が 2 名であった。LNP023 群で，CTCAE グレード 2～4 に該当する CK 増加が認められた 5 名に血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象が報告されたが，いずれも治療を要することなく回復した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，治験担当医師により運動との関連ありと評価された（SCS Appendix 1-Table 3.4-2，Listing 1.2-2a，Listing 1.4-1）。

併合データ

ベースラインの CK 値が CTCAE グレード 0 の被験者は 85.1%，グレード 1 の被験者は 12.9%，グレード 2 の被験者は 1.0%，グレード 3 の被験者は 1.0%であった。

CK 増加の CTCAE グレードの変動の評価で，LNP023 投与後に悪化が認められた被験者は，グレード 1 が 12 名，グレード 2 が 5 名，グレード 3 が 3 名，グレード 4 が 5 名であった。CTCAE グレード 3 への悪化が認められた 3 名のうち，2 名（B12301 試験・二重盲検投与期と同一被験者）は自己腎コホートで，1 名は移植後再発コホートであった。CTCAE グレード 4 へ悪化した 5 名のうち，4 名（うち 2 名は B12301 試験・二重盲検投与期と同一被験者）は自己腎コホートで，1 名は移植後再発コホートであった。CTCAE グレード 3 への悪化が認められた 1 名（移植後再発コホート）及びグレード 1 への悪化が認められた 2 名（自己腎コホート）に血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象が報告されたが，いずれも治療を要することなく回復した。いずれの CK の増加も，治験担当医師により運動との関連ありと評価された（SCS Appendix 1-Table 3.4-2，Table 3.4-2s，Listing 1.2-2a）。

3.2.2 総コレステロール及び LDL コレステロール

PNH 患者を対象とした試験で，LNP023 投与後に総コレステロール及び LDL コレステロールの平均値に増加が認められたため，総コレステロール及び LDL コレステロールを詳細に検討した。総コレステロール及び LDL コレステロールに，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

B12301 試験・二重盲検投与期

総コレステロール及び LDL コレステロールの平均値に，いずれの群でも臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった。また，ベースラインから各来院時までの変化量の平均値は，LNP023 群とプラセボ群で同程度であった（SCS Appendix 1-Table 3.4-1，Figure 3.4-1a）。

ベースラインの総コレステロール値が CTCAE グレード 0 の被験者は，LNP023 群で 39.5%，プラセボ群で 36.1%であった（SCS Appendix 1-Table 3.4-2）。

治験薬投与後の総コレステロール値の CTCAE グレードの悪化は，いずれの群も 4 名に認められた。治験薬投与後に CTCAE グレード 3 に該当する総コレステロール値の増加は，LNP023 群では認められず，プラセボ群で 1 名に認められた。高コレステロール血症の有害事象は LNP023 群で 1 名，プラセボ群で 2 名に報告された。このうち，LNP023 群及びプラセボ群の各 1 名はベースライン時に総コレステロール値の増加を伴うネフローゼ域の蛋白尿が持続していた。いずれの事象も未回復で，治験薬との関連なしと判断された（SCS Appendix 1-US-Table 3.4-2，B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.2.1，Listing 16.2.4-1.1，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-1.5）。

LDL コレステロール値がベースラインに正常値であったが，治験薬投与後に基準外高値となった被験者は，いずれの群も 2 名であった（B12301 試験-Table 14.3-2.9）。

併合データ

総コレステロール増加の CTCAE グレードの変動の評価で，ベースラインがグレード 0 で LNP023 投与後に悪化が認められた被験者は，グレード 1 が 19 名（自己腎コホート 16 名，移植後再発コホート 3 名，以後同順），グレード 2 が 3 名（1 名，2 名）であった。

ベースラインの総コレステロールが CTCAE グレード 0 よりも高く，LNP023 投与後に悪化が認められた被験者は 4 名で，いずれも自己腎コホートであった（SCS Appendix 1-Table 3.4-2，Table 3.4-2s）。

総コレステロールの増加に関連する有害事象は，B12301 試験・二重盲検投与期で報告された高コレステロール血症に加えて，脂質異常症が 2 名に報告され，いずれも自己腎コホートの被験者であった。2 名の被験者はいずれもベースライン時に総コレステロールの高値が認められた。いずれの事象も，治療を要したものの治験薬の投与中止や休薬には至らず，治験薬との関連なしと判断された。1 名は軽快，1 名は未回復であった（SCS Appendix 1-Listing 1.4-1，B12301 試験-Listing 16.2.8-1.2，X2202 試験-Listing 14.3.4-1.1）。

3.2.3 トリグリセリド

PNH 患者を対象とした試験で，LNP023 投与後にトリグリセリドの平均値に増加が認められたため，トリグリセリドを詳細に検討した。トリグリセリドに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

B12301 試験・二重盲検投与期

ベースラインのトリグリセリドが CTCAE グレード 0 の被験者は，LNP023 群で 57.9%，プラセボ群で 61.1%（以下同順）であった。

治験薬投与後のトリグリセリドの CTCAE グレードの悪化は 12 名，13 名で同程度であった。

治験薬投与後に CTCAE グレード 3 以上に該当した被験者は LNP023 群では認められず，プラセボ群で 1 名に認められた。いずれの群もトリグリセリド増加に関連する有害事象は報告されなかった（SCS Appendix 1-Table 3.4-2，Table 2.1-4，B12301 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-1.2）。

併合データ

ベースラインのトリグリセリドが CTCAE グレード 0 の被験者は 66.3%，グレード 1 の被験者は 31.7%，グレード 2 の被験者は 1.0%，グレード 3 の被験者は 1.0%であった（SCS Appendix 1-Table 3.4-2）。

自己腎コホート 1 名で，LNP023 投与後にトリグリセリドの CTCAE グレードが 2 から 3 に悪化した。本被験者はベースライン時に総コレステロールの高値が認められた。Day 65 に有害事象の脂質異常症に対してアトルバスタチンを開始し，トリグリセリドは CTCAE グレード 1 に改善した。トリグリセリド増加に関連する有害事象は報告されなかった。移植後再発コホートで，LNP023 投与後に CTCAE グレード 3 に該当した被験者はいなかった（SCS Appendix 1-Table 3.4-2s，Table 2.1-4，Listing 1.1-2，Listing 1.2-2a，X2202 試験-Listing 14.3.4-1.1）。

3.2.4 肝機能検査値

B12301 試験・二重盲検投与期

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。

臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常（SCS Appendix 1-Table 3.4-3）は LNP023 群 1 名（被験者番号[redacted]），プラセボ群 2 名（被験者番号[redacted]，[redacted]）の計 3 名に認められ，いずれも Temple's corollary の基準（ALT 又は AST ≥ 3 × ULN であるが，TBL の増加又は黄疸を伴わない場合と定義）に該当した。LNP023 群の 1 名は，Month 1 に一過性の AST 増加（196 U/L，基準範囲：0～37 U/L）が認められ，「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が有害事象として報告されたが，無治療で治験薬の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ありと判断された。AST の増加は，治験担当医師により運動との関連ありと評価されたクレアチンキナーゼ及び LDH の一過性の増加を伴うものであった。プラセボ群の 2 名に，いずれも TBL は基準範囲内かつ基準値上限の 3 倍を超える（うち 1 名は 8 倍を超える）AST の増加が認め

られたが，一過性でその後基準範囲に回復した。AST の増加は，いずれも治験担当医師により運動との関連ありと評価されたクレアチンキナーゼの一過性の増加を伴うものであった（Table 3-1，Table 3-2，B12301 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-1.2）。

併合データ

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。

臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常は 3 名に認められ，このうち 2 名が Temple's corollary の基準に該当した。

自己腎コホートの 2 名に臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常が認められた。1 名（B12301 試験・二重盲検投与期と同一被験者）は，Temple's corollary の基準に該当した。1 名（被験者番号 [redacted]）に，Month 9 に TBL 値 47 µmol/L（基準範囲：0～21 µmol/L）が認められた。本被験者はジルベール症候群を合併していた。AST，ALT，及び ALP に変化はなく，総ビリルビンの増加は胆汁うっ滞の基準［肝細胞障害を伴わない又は軽微な肝細胞障害（ALT かつ AST < 3 × ULN）下での黄疸（TBL ≥ 2 × ULN）と定義］に該当した（Table 3-2，SCS Appendix 1-Listing 1.1-4，Listing 1.2-2b）。

移植後再発コホートの 1 名（被験者番号 [redacted]）に，Month 3 に ALT 増加（166 U/L，基準範囲：0～41 U/L）及び AST 増加（339 U/L，基準範囲：0～37 U/L）が認められたが，一過性でその後基準範囲に回復した。ALT及び ASTの増加は，治験担当医師により運動との関連ありと評価されたクレアチンキナーゼの一過性の増加を伴うものであった。これらの変動は Temple's corollary の基準に該当した（Table 3-1，SCS Appendix 1-Listing 1.2-2a，Listing 1.2-2b，B12001B 試験-IA 4-12.5.3 項）。

Table 3-1　臨床的に注目すべき肝機能検査値の異常（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/m (%)	プラセボ N = 36 n/m (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n/m (%)
ベースライン後の最悪値			
ALT > 3 × ULN	0/38	0/36	1/98 (1.0)
AST > 3 × ULN	1/38 (2.6)	2/36 (5.6)	2/98 (2.0)
AST > 5 × ULN	1/38 (2.6)	1/36 (2.8)	2/98 (2.0)
ALT 又は AST > 3 × ULN	1/38 (2.6)	2/36 (5.6)	2/98 (2.0)
ALT 又は AST > 5 × ULN	1/38 (2.6)	1/36 (2.8)	2/98 (2.0)
ALT 又は AST > 8 × ULN	0/38	1/36 (2.8)	1/98 (1.0)
総ビリルビン（TBL）> 2 × ULN	0/38	0/36	1/98 (1.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 3.4-3
n：二重盲検投与期又は継続投与期に，最悪値が異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（投与後の測定結果がある被験者数）

Table 3-2 薬物性肝障害（DILI）の可能性がある基準に該当した被験者（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/m (%)	プラセボ N = 36 n/m (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n/m (%)
Hy's law の基準に該当する可能性あり [a)]	0/38	0/36	0/98
Temple's corollary	1/38 (2.6)	2/36 (5.6)	2/98 (2.0)
胆汁うっ滞	0/38	0/36	1/98 (1.0)
合計	1/38 (2.6)	2/36 (5.6)	3/98 (3.1)

Source：SCS Appendix 1-Table 3.4-4
n：二重盲検投与期又は継続投与期に，異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（投与後の測定結果がある被験者数）

同一被験者が複数の基準に該当した場合は，最も重症度の高いカテゴリーで 1 回のみカウントし，Hy's law の基準に該当する被験者を最も重症度の高いカテゴリー，胆汁うっ滞の基準に該当する被験者を最も重症度の低いカテゴリーとした。

a) 投与後いずれかの時点で ALT 又は AST が基準値上限 3 倍以上に増加かつ ALP が基準値上限 2 倍未満であり，同時又は 30 日以内に TBL が基準値上限 2 倍以上に増加と定義

全体として，肝機能関連の有害事象，臨床検査値の評価及び DILI のスクリーニングから得られた安全性データからは，LNP023 と薬物性肝障害との関連性は示唆されなかった。

3.3 尿検査

C3 腎症患者が対象であったため，ほとんどの検体で尿パラメータ［血尿，尿蛋白，尿中好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（尿中 NGAL）等］が異常であった。C3 腎症の病態に関連する尿蛋白は「2.7.3 臨床的有効性」で詳細に評価した（2.7.3-3.2.1 項）。

B12301 試験の二重盲検投与期及び併合データの，尿試験紙を用いた定性検査の結果は投与群別，来院別に SCS Appendix 1-Table 3.6-1 に，併合データの被験者ごとの尿パラメータの値を SCS Appendix 1-Listing 1.2-3 に示す。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

B12301 試験・二重盲検投与期

収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍の平均値は，治験薬投与後に臨床的に意味のある経時的な変化は認められず，LNP023 群とプラセボ群で明らかな違いは認められなかった（SCS Appendix 1-Table 4.1-1）。

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の評価では，収縮期血圧の高値（140 mmHg 超）は，LNP023 群で 7 名（18.4%）に認められ，プラセボ群の 3 名（8.3%）と比べて多かった。これらの被験者のうち，LNP023 群の 4 名及びプラセボ群の 2 名は高血圧の病歴を有し，ACEi 及び ARB に加えて別の降圧薬を併用していた。これらの被験者の約半数は，治験薬投与前から収縮期血圧の高値が認められた。高血圧の病歴を有しない被験者で認められた収縮期血圧の高値は一過性の変動で，収縮期血圧の高値に関連する有害事象は報告されなかった。拡張期血圧の低値（65 mmHg 未満）は，LNP023 群で 8 名（21.1%）に認められ，プラセボ群の 2 名（5.6%）と比べて多かった。これらの被験者で，拡張期血圧の低値に関連する有害事象は報告されなかった。拡張期血圧の低値は，LNP023 群の 1 名で，ベースラインを含む二重盲検投与期を通して認められたが，その他の被験者では一過性であった（Table 4-1，SCS Appendix 1-Listing 1.1-2，Listing 1.1-4，Listing 1.4-1，Listing 1.3-1a，B12301 試験-Listing 16.2.9-1.1）。

併合データ

収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍の平均値は，LNP023 投与後に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（SCS Appendix 1-Table 4.1-1）。

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の評価では，収縮期血圧が高値（低値及び高値を含む）を示したのは 32 名（32.7%）で，この内訳は自己腎コホート 28.7%（25/87 名），移植後再発コホート 63.6%（7/11名）（以下同順）であった。このうち，18名，5名は高血圧の病歴及び降圧薬の使用歴を有していた。これらの収縮期血圧の高値は概ね一過性の血圧変動によるものであった。高血圧の病歴を有しない被験者で認められた収縮期血圧の高値は，自己腎コホートの 1 名に高血圧の有害事象が報告され，その他の被験者の収縮期血圧の高値は一過性の変動であった（Table 4-1，SCS Appendix 1-Table 4.1-2s，Listing 1.1-2，Listing 1.1-4，Listing 1.4-1，Listing 1.3-1a）。

高血圧に関連する有害事象が 6 名に報告された。自己腎コホートの 4 名に高血圧（うち 1 名は上述の高血圧と同一被験者）及び 1 名に拡張期高血圧が，移植後再発コホートの 1 名に高血圧及び処置による高血圧（同一被験者に発現）が報告された。いずれの事象も非重篤で，降圧薬が投与され，高血圧 3 名［（被験者番号[redacted]，[redacted]，[redacted]（医師報告事象名：Hypertension

derivated from its illness）］を除き，軽快又は回復した。高血圧1名（被験者番号[redacted]，自己腎コホート）を除き治験薬との関連なしと判断された（SCS Appendix 1-Listing 1.1-2，Listing 1.4-1）。

Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値（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/m (%)	プラセボ N = 36 n/m (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n/m (%)
脈拍数（bpm）			
低値又は高値	2/38 (5.3)	4/36 (11.1)	6/98 (6.1)
低値のみ（≤ 50）	2/38 (5.3)	4/36 (11.1)	5/98 (5.1)
高値のみ（≥ 120）	0	0	1/98 (1.0)
低値及び高値	0	0	0
収縮期血圧（mmHg）			
低値又は高値	9/38 (23.7)	3/36 (8.3)	37/98 (37.8)
低値のみ（< 100）	2/38 (5.3)	0	5/98 (5.1)
高値のみ（> 140）	7/38 (18.4)	3/36 (8.3)	30/98 (30.6)
低値及び高値	0	0	2/98 (2.0)
拡張期血圧（mmHg）			
低値又は高値	10/38 (26.3)	3/36 (8.3)	39/98 (39.8)
低値のみ（< 65）	8/38 (21.1)	2/36 (5.6)	24/98 (24.5)
高値のみ（> 95）	2/38 (5.3)	1/36 (2.8)	14/98 (14.3)
低値及び高値	0	0	1/98 (1.0)

Source：SCS Appendix 1-Table 4.1-2

n：二重盲検投与期又は継続投与期に，異常値の基準に該当した被験者数

m：評価可能な被験者数（投与後の測定結果がある被験者数）

ベースライン：B12301 試験では治験薬投与開始前の直近に測定した値を，併合データでは LNP023（用量を問わない）の投与開始前の直近に測定した値を用いた。

4.2 心電図

B12301 試験・二重盲検投与期

治験薬投与後に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ず，LNP023 群とプラセボ群で明らかな違いは認められなかった（SCS Appendix 1-Table 4.2-1）。

心電図の臨床的に注目すべき異常の評価では，QTcF 値の延長はいずれの群でも認められなかった。治験薬投与後に QRS 間隔異常（120 msec 超）は LNP023 群の 1 名（被験者番号[redacted]，Month 6 に 138 msec）に認められたが，本被験者はベースラインの QRS 間隔は 146 msec と長かった。また，心拍数のベースラインから 25%以上の減少がプラセボ群の 2 名に認められた。いずれ

の群でも心電図に関連する有害事象は報告されなかった（Table 4-2，SCS Appendix 1-Listing 1.3-2a，Listing 1.4-1，B12301 試験-Listing 16.2.9-2.1）。

併合データ

LNP023 投与後に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（SCS Appendix 1-Table 4.2-1）。

心電図の臨床的に注目すべき異常の評価では，QTcF 値のベースラインから 60 msec 超の延長が自己腎コホートの 1 名（被験者番号[redacted]）に認められたが，処置を要するものではなかった。QRS 間隔がベースラインから 25%超の延長が 2 名に認められ，コホート別では自己腎コホート 1 名（被験者番号[redacted]）及び移植後再発コホート 1 名（被験者番号[redacted]）であった。自己腎コホートの 1 名の QRS 間隔延長は正常範囲内での変化であり，移植後再発コホートの 1名の QRS間隔延長は一過性であった。心拍数のベースラインから 25%以上の減少は，自己腎コホート 6 名（被験者番号[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）及び移植後再発コホート 1 名（被験者番号[redacted]）に認められた。これらの被験者のうち，自己腎コホートの 4名及び移植後再発コホートの 1名は心拍数減少を生じる可能性のある薬剤（β遮断薬又はアムロジピン）を併用していた。心電図に関連する有害事象は報告されなかった（Table 4-2，SCS Appendix 1-Table 4.2-2s，Listing 1.1-2，Listing 1.3-2a，Listing 1.4-1）。

Table 4-2 心電図の臨床的に注目すべき異常（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/m (%)	プラセボ N = 36 n/m (%)	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n/m (%)
QTcF			
> 500 msec	0	0	0
延長幅 > 60 msec [a)]	0	0	1/86 (1.2)
> 500 msec 又は延長幅 > 60 msec [a)]	0	0	1/86 (1.2)
QRS			
> 120 msec	1/36 (2.8)	0	1/86 (1.2)
> 25%延長 [a)]	0	0	2/86 (2.3)
> 120 msec 又は > 25%延長 [a)]	1/36 (2.8)	0	3/86 (3.5)
心拍数			
< 30 bpm	0	0	0
≥ 25%減少 [a)]	0	2/36 (5.6)	7/86 (8.1)
> 130 bpm	0	0	0
< 30 bpm 又は ≥ 25%減少 [a)]又は > 130 bpm	0	2/36 (5.6)	7/86 (8.1)

Source：SCS Appendix 1-Table 4.2-2

n：二重盲検投与期又は継続投与期に，異常の基準に該当した被験者数
m：評価可能な被験者数（投与後の測定結果がある被験者数）
ベースライン：B12301 試験では治験薬投与開始前の直近に測定した値を，併合データでは LNP023（用量を問わない）の投与開始前の直近に測定した値を用いた。
a) ベースラインからの変化

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

B12301試験の二重盲検投与期及び併合データを対象に，年齢，性別，人種，並びにベースラインの UPCR 及び eGFR の要因別に，曝露期間，有害事象，及び重篤な有害事象を評価した。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，年齢，性別，人種，並びにベースラインの UPCR 及び eGFR の部分集団間で明らかな違いはなかった。

要因別の検討結果を，被験者数が多い併合データを基に以下に示す。

5.1.1 年齢

併合データで，年齢別の総曝露期間は，18 歳以上 45 歳以下（89 名）で 123.4 人年，45 歳超 65 歳未満（10 名）で 10.4 人年，65 歳以上（2 名）で 7.4 人年であった。なお，65 歳以上の被験者は少数であり，他の年齢区分との比較は困難であった（SCS Appendix 1-Table 5.1-1）。

有害事象の発現率は，18 歳以上 45 歳以下で 76.4%，45 歳超 65 歳未満で 80.0%（以下同順），重篤な有害事象の発現率は，14.6%，20.0%であった（SCS Appendix 1-Table 5.2-1，Table 5.4-1）。

5.1.2 性別

併合データで，性別の総曝露期間は，男性（65 名）で 100.8 人年，女性（36 名）で 40.4 人年であった（SCS Appendix 1-Table 5.1-1）。

有害事象の発現率は，男性で 80.0%，女性で 72.2%（以下同順），重篤な有害事象の発現率は，13.8%，22.2%であった（SCS Appendix 1-Table 5.2-2，Table 5.4-2）。

5.1.3 人種

併合データで，人種別の総曝露期間は，白人（76 名）で 125.1 人年，黒人又はアフリカ系米国人（3 名）で 1.1 人年，アジア人（18 名）で 11.8 人年，その他（4 名）で 3.2 人年であった（SCS Appendix 1-Table 5.1-2）。

有害事象の発現率は，白人で 81.6%，黒人又はアフリカ系米国人で 100%，アジア人で 55.6%，その他で 75.0%（以下同順），重篤な有害事象の発現率は，18.4%，66.7%，0%，25.0%であった（SCS Appendix 1-Table 5.2-3，Table 5.4-3）。

5.1.4 ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）

併合データで，ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）別の総曝露期間は，UPCR 3 g/g 未満（50 名）で 73.1 人年，UPCR 3 g/g 以上（49 名）で 61.4 人年，欠測（2 名）で 6.7 人年であった（SCS Appendix 1-Table 5.1-5）。

有害事象の発現率は，UPCR 3 g/g 未満で 82.0%，UPCR 3 g/g 以上で 71.4%（以下同順），重篤な有害事象の発現率は，16.0%，18.4%であった（SCS Appendix 1-Table 5.2-6，Table 5.4-6）。

5.1.5 ベースラインの eGFR

併合データで，ベースラインの eGFR 別の総曝露期間は，60 mL/min/1.73m^2 未満（28 名）で 53.7 人年，60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満（26 名）で 39.7 人年，90 mL/min/1.73m^2 以上（47 名）で 47.8 人年であった（SCS Appendix 1-Table 5.1-4）。

有害事象の発現率は，60 mL/min/1.73m^2 未満で 89.3%，60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満で 73.1%，90 mL/min/1.73m^2 以上で 72.3%（以下同順），重篤な有害事象の発現率は，39.3%，15.4%，4.3%であった（SCS Appendix 1-Table 5.2-5，Table 5.4-5）。

5.2 外因性要因

5.2.1 地域

併合データで，地域別の総曝露期間は，欧州（64 名）で 105.9 人年，北米（19 名）で 23.6 人年，その他（18 名）で 11.7 人年であった（SCS Appendix 1-Table 5.1-3）。

有害事象の発現率は，欧州で 82.8%，北米で 73.7%，その他で 61.1%（以下同順），重篤な有害事象の発現率は，18.8%，21.1%，5.6%で，少数名の部分集団もあり，厳密な比較は困難であるものの，有害事象及び重篤な有害事象の発現率に地域による明らかな違いはみられなかった（SCS Appendix 1-Table 5.2-4，Table 5.4-4）。

5.3 免疫抑制療法の併用

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（1.1.2.4 項）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」（Table 1-4），重篤又は高度の感染症の発現状況を評価した。併用ありの集計期間は，治験薬の投与下（該当する場合は最終投与後 7 日間を含む，1.1.2.3 項）とした。

B12301 試験・二重盲検投与期

（1）免疫抑制療法の併用あり

SOC 別の感染症および寄生虫症の発現率は，LNP023 群 43.8%（7/16 名），プラセボ群 35.3%（6/17 名）（以下同順）で，群間差（95% CI）は 8.46%（−23.98，39.18）であった。これらのうち，重篤又は高度の事象は両群で報告されなかった。治験薬との関連ありと判断された事象は，LNP023 群で 2 名に報告され，プラセボ群では報告されなかった。LNP023 群の 2 名の詳細を以下に示す（SCS Appendix 1-Table 2.1-2a，Listing 1.1-1，Listing 1.1-2，Listing 1.4-1）。

- 被験者番号 [redacted] ：MPA 及びプレドニゾロンを使用しており，中耳炎及び上気道感染（いずれも中等度）を発現し，治験薬の投与中止や休薬に至ることなく無治療で回復した（2.1.5.1 項）。

- 被験者番号[redacted]：MPA を使用しており，肺炎（中等度）を発現し，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。

「莢膜形成細菌による感染症」は，LNP023 群の 1 名（中耳炎，被験者番号[redacted]，2.1.5.1 項）に報告され，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（血液培養陽性，被験者番号[redacted]，2.1.3 項）に報告され，プラセボ群では報告されなかった（SCS Appendix 1-Table 2.6-1a，Table 2.6-2a，Listing 1.4-1）。

（2）免疫抑制療法の併用なし

SOC 別の感染症および寄生虫症の発現率は，LNP023 群 50.0%（11/22 名），プラセボ群 36.8%（7/19 名）（以下同順）で，群間差（95% CI）は 13.16%（−16.93，40.74）であった。これらのうち，重篤な事象は LNP023 群の 1 名に報告され，プラセボ群では報告されなかった。重篤な有害事象を発現した LNP023群の 1名（被験者番号[redacted]）は咬傷感染を発現した（2.1.3項）。高度の事象は両群で報告されなかった。治験薬との関連ありと判断された事象は，LNP023 群及びプラセボ群でそれぞれ 1 名に報告された。治験薬との関連ありと判断された事象を発現した LNP023 群の 1 名（被験者番号[redacted]）は，下気道感染（非重篤かつ軽度）を発現し，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。プラセボ群の 1 名（被験者番号[redacted]）は COVID-19（非重篤かつ軽度）を発現し，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（SCS Appendix 1-Table 2.1-2b，Listing 1.1-1，Listing 1.4-1，B12301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

「莢膜形成細菌による感染症」は，LNP023 群の 1 名（中耳炎，被験者番号[redacted]，2.1.5.1 項）及びプラセボ群の 1 名（淋菌性尿道炎，被験者番号[redacted]，2.1.5.1 項）に報告された。重篤又は高度の感染症は，LNP023 群の 1 名（咬傷感染，上述の事象と同一）に報告され，プラセボ群では報告されなかった（SCS Appendix 1-Table 2.6-1b，Table 2.6-2b，Listing 1.4-1，B12301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

免疫抑制療法の併用が，LNP023 による感染症の発現率に与える影響は特定されなかった。

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 人年であった（SCS Appendix 1-Table 2.1-2a，Table 2.1-2b）。

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）（以下同順）であった。これらのうち，重篤な事象は 5 名及び 2 名に，高度の事象は 1 名及び 0 名に報告された。また治験薬との関連ありと判断された事象は 11 名及び 1 名に報告された（SCS Appendix 1-Table 2.1-2a，Table 2.1-2b）。

「莢膜形成細菌による感染症」はそれぞれ 3 名に報告された。重篤又は高度の感染症は 5 名及び 2 名に報告された（SCS Appendix 1-Table 2.6-1a，Table 2.6-1b，Table 2.6-2a，Table 2.6-2b）。

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 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。日本人集団の安全性データを以下に要約する。

曝露状況

B12301試験・二重盲検投与期

日本人（日本在住の日本人）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（J-SCS Appendix 1-Table 14.1-1.1j，Table 1.2-2j，B12301試験-10.1項）。

治験薬を投与された4名全員がSAFに含まれた（J-SCS Appendix 1-Table 1.2-2j）。

併合データ

併合対象に含まれる，LNP023を200 mg b.i.d.で1回以上投与された日本人は親試験としてB12301試験に組み入れられた4名であった。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（J-SCS Appendix 1-Table 1.2-2j）。

人口統計学的特性及び疾患特性

B12301試験・二重盲検投与期

日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性（Table 5-1）は，全体集団（1.3.1項）と明らかな違いはなかった。

併合データ

日本人集団は，すべてB12301試験・二重盲検投与期の被験者と同一で，人口統計学的特性及び疾患特性も同一である。

Table 5-1 日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性（B12301 試験・二重盲検投与期，SAF）

	LNP023 群		プラセボ群	
	被験者番号 [redacted]	被験者番号 [redacted]	被験者番号 [redacted]	被験者番号 [redacted]
年齢（歳）	2[redacted]	2[redacted]	3[redacted]	5[redacted]
性別	男性	男性	女性	女性
UPCR（24 時間蓄尿）（ベースライン）（g/g）	6.24	2.26	1.98	1.42
eGFR（ベースライン）（mL/min/1.73m^2）	103.26	98.66	110.69	74.32
C3 腎症の疾患サブタイプ	C3GN と DDD の混合	C3GN	C3GN	C3GN
全身性免疫抑制剤による治療（親試験登録時）	なし	なし	あり	なし
ACEi 又は ARB の使用（親試験登録時）	あり	あり	あり	あり

Source：SCS Appendix 1-Listing 1.1-1，B12301 試験-Listing 16.2.4-1.4

DDD：Dense deposit disease

有害事象

日本人集団の有害事象の概要を Table 5-2 に示す。

Table 5-2 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：J-SCS Appendix 1-Table 2.1-1j，Table 2.1-4j，Table 2.1-14j

B12301 試験・二重盲検投与期

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（Table 5-2）。

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 5-2）。

併合データ

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（Table 5-2）。

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 5-2）。

5.5 薬物相互作用

薬物相互作用の可能性は初回申請時に評価した結果，臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった（1.13.1-1-2.7.4-5.4 項）。本申請に際して薬物相互作用を評価する新たな試験は実施していない。

5.6 妊娠及び授乳時の使用

妊娠

B12301 試験で，プラセボ群の 1 名（被験者番号[redacted]）に妊娠（日付不明）が報告された。被験者は妊娠し，自然流産のために Day 97から治験薬を休薬し，β-HCG値が基準範囲に回復した後に治験薬の投与を再開した（B12301 試験-12.6.3 項，14.3.3 項）。

X2202 試験及び B12001B 試験では妊娠は報告されなかった（B12001B 試験-IA 4-12.6.3 項，X2202 試験-12.4.3 項）。

男性被験者の女性パートナーの妊娠が B12001B 試験で 1 名に報告された。LNP023 投与開始から 2 年以上経過してからパートナーの妊娠が判明し，正産期に正常分娩でヒルシュスプルング病を有する男児を出産した。その他の身体的検査は正常であった。*In vivo* 遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験では，精液を介した LNP023 の曝露はごくわずかであり，遺伝毒性や変異原性，催奇形性，胚・胎児毒性，及び胎児毒性は認められなかった（B12001B 試験-IA 4-12.6.3 項）。

授乳婦

LNP023 がヒト乳汁中に及ぼす影響は，初回申請時に評価した（1.13.1-1-2.7.4-5.5 項）。本申請までに新たな情報は得られていない。

5.7 過量投与

B12301 試験で，過量投与が 1 名に報告された。200 mg t.i.d.で，計 4 回の過量投与が認められた。これらの過量投与は意図的なものではなく，過量投与に伴う有害事象の報告はなかった（B12301 試験-10.2 項，Listing 16.2.2-1.1）。

また，健康被験者に単回投与したときの最高用量は 1200 mg であり，忍容性は良好であった（1.13.1-1-2.7.4-5.6 項）。

5.8 薬物乱用

LNP023 の作用機序及び非臨床プロファイルから，薬物乱用を誘発する可能性は低いと考えられる（1.13.1-1-2.7.4-5.7 項）。本申請に際して新たな情報は得られていない。

5.9 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。疾患の特性や作用機序から，LNP023 の投与を中止した C3 腎症患者に，離脱症状及び反跳現象が生じる可能性は低いと考えられる。

LNP023 の投与中止又は休薬後に報告された有害事象に，離脱症状又は反跳現象を示唆するものはなかった（SCS Appendix 1-Listing 1.4-1）。

5.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する臨床試験は実施していない。LNP023 の作用機序及び安全性プロファイルから，自動車運転及び機械操作に対して LNP023 が影響を及ぼすことは想定されない。

5.11 申請後に得られた最新の安全性データ

申請後に得られた最新のデータとして，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 5-3 に，検討結果の詳細を次項以降に示す。

Table 5-3 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: B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.1.2，SCS Appendix 1-US-Table 2.1-1

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

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

5.11.1 全般的な曝露状況

B12301 試験・試験終了時

二重盲検投与期の評価を完了した 74 名全員（LNP023 群 38 名，プラセボ群 36 名）が非盲検投与期に移行した。非盲検投与期では，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，追跡不能により治験を中止したが，本被験者以外の 73 名が本試験を完了した（B12301 試験-M12-Table 14.1-1.1）。

SAF に含まれた 74 名全員が長期 SAF に含まれた（B12301 試験-M12-Table 14.1-2.1）。

LNP023 の曝露期間の中央値（範囲）は，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（Table 5-4）。

Table 5-4 治験薬の曝露状況（B12301 試験・試験終了時，長期 SAF）

	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38	全体 N = 74
曝露期間（日）		
Mean (SD)	358.7 (19.64)	272.2 (91.23)
Median	361.5	285.5
Min-Max	273 - 384	107 - 384
曝露期間（日） - n (%)		
< 30	0	0
≥ 30 - < 90	0	0
≥ 90 - < 180	0	12 (16.2)
≥ 180 - < 210	0	23 (31.1)
≥ 210 - < 270	0	1 (1.4)
≥ 270 - < 360	12 (31.6)	12 (16.2)
≥ 360	26 (68.4)	26 (35.1)
総曝露期間（人年）	37.31	55.15

Source：B12301 試験-M12-Table 14.3-1.2

曝露期間（日）：最終投与日 − 初回投与日 + 1 − 休薬日数で算出

全体：LNP023 群の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

併合データ

併合対象とした試験（Table 1-2）に組み入れられ，LNP023 を 200 mg b.i.d.で 1 回以上投与された被験者は 101 名であった。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（Table 5-5）。

Table 5-5 治験薬の曝露状況（併合データ，長期併合 SAF）

	併合 LNP023 200 mg b.i.d. N = 101
曝露期間（月）	
Mean (SD)	22.39 (14.988)
Median	17.22
Min-Max	2.66-57.26
曝露期間 - n (%)	
≥ 1 day	101 (100)
≥ 7 day	101 (100)
≥ 1 Month	101 (100)
≥ 3 Month	100 (99.0)
≥ 6 Month	95 (94.1)
≥ 9 Month	89 (88.1)
≥ 12 Month	78 (77.2)
≥ 18 Month	44 (43.6)
≥ 24 Month	31 (30.7)
≥ 30 Month	21 (20.8)
≥ 36 Month	20 (19.8)
≥ 4 years	12 (11.9)
≥ 5 years	0
総曝露期間（人年）	188.5

Source：SCS Appendix 1-US-Table 1.2-2
曝露期間（日）：最終投与日 − 初回投与日 + 1 − 休薬日数で算出
曝露期間（月）：曝露期間（日）/ 365.25 × 12 で算出
曝露期間（年）：曝露期間（日）/ 365.25 で算出
総曝露期間（人年）：全被験者の曝露期間（年）の合計

5.11.2 比較的よくみられる有害事象

5.11.2.1 SOC 別の有害事象

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%，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%であった。LNP023 群で発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（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（Table 5-6）。

Table 5-6 SOC 別の有害事象（B12301 試験・試験終了時，長期 SAF）

SOC	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	全体 N = 74 n (%)
合計	32 (84.2)	56 (75.7)
感染症および寄生虫症	22 (57.9)	37 (50.0)
臨床検査	13 (34.2)	14 (18.9)
胃腸障害	11 (28.9)	13 (17.6)
血液およびリンパ系障害	5 (13.2)	7 (9.5)
代謝および栄養障害	5 (13.2)	7 (9.5)
神経系障害	5 (13.2)	7 (9.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (10.5)	8 (10.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (7.9)	8 (10.8)
皮膚および皮下組織障害	3 (7.9)	5 (6.8)
耳および迷路障害	3 (7.9)	4 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (7.9)	4 (5.4)
傷害，中毒および処置合併症	2 (5.3)	3 (4.1)
腎および尿路障害	2 (5.3)	3 (4.1)
心臓障害	2 (5.3)	2 (2.7)
内分泌障害	1 (2.6)	1 (1.4)
血管障害	1 (2.6)	1 (1.4)
精神障害	0	3 (4.1)
眼障害	0	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.4)

Source: B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.2.2

本集計には LNP023 投与下の有害事象を提示。全体のうちプラセボ-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。

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

LNP023 群で発現率が高い順に提示。

併合データ

有害事象の発現率は 85.1%であった。発現率が最も高かった事象は感染症および寄生虫症（61.4%）で，次いで，臨床検査（29.7%），胃腸障害（26.7%）であった（Table 5-7）。

自己腎コホート（N = 90）で，有害事象の発現率は 83.3%であった。発現率が最も高かった事象は，感染症および寄生虫症（58.9%）で，次いで，臨床検査（31.1%），及び胃腸障害（24.4%）であった（SCS Appendix 1-US-Table 2.1-4s）。

移植後再発コホート（N = 11）で，有害事象の発現率は 100%であった。発現率が最も高かった事象は，感染症および寄生虫症（81.8%）で，次いで，代謝および栄養障害（54.5%），胃腸障害（45.5%），腎および尿路障害（45.5%），血液およびリンパ系障害（45.5%）であった（SCS Appendix 1-US-Table 2.1-4s）。

Table 5-7 SOC 別の有害事象（発現率 5%以上）（併合データ，長期併合 SAF）

SOC	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
合計	86 (85.1)
感染症および寄生虫症	62 (61.4)
臨床検査	30 (29.7)
胃腸障害	27 (26.7)
代謝および栄養障害	25 (24.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (17.8)
腎および尿路障害	17 (16.8)
筋骨格系および結合組織障害	16 (15.8)
神経系障害	15 (14.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (14.9)
血液およびリンパ系障害	14 (13.9)
皮膚および皮下組織障害	12 (11.9)
傷害，中毒および処置合併症	11 (10.9)
血管障害	9 (8.9)
精神障害	8 (7.9)
耳および迷路障害	7 (6.9)

Source: SCS Appendix 1-US-Table 2.1-3
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。
発現率が高い順に提示。
四捨五入前の発現率が 5%以上の事象を提示。

5.11.2.2 PT 別の有害事象

B12301 試験・試験終了時

LNP023 群で発現率が最も高かった事象は COVID-19（LNP023 群 23.7%，全体 16.2%，以下同順）で，次いで，上咽頭炎（15.8%，9.5%），及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15.8%，8.1%）であった。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（Table 5-8，B12301 試験-M12-Listing 16.2.7-1.1）。

Table 5-8 PT 別の有害事象（LNP023 群又は全体で発現率 5%超）（B12301 試験・試験終了時，長期 SAF）

PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	全体 N = 74 n (%)
合計	32 (84.2)	56 (75.7)
COVID-19	9 (23.7)	12 (16.2)
上咽頭炎	6 (15.8)	7 (9.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (15.8)	6 (8.1)
中耳炎	3 (7.9)	5 (6.8)
血中クレアチニン増加	3 (7.9)	4 (5.4)
下痢	3 (7.9)	3 (4.1)
頭痛	3 (7.9)	3 (4.1)
悪心	3 (7.9)	3 (4.1)
咳嗽	2 (5.3)	5 (6.8)
貧血	2 (5.3)	3 (4.1)
胃腸炎	2 (5.3)	3 (4.1)
ウイルス性気道感染	2 (5.3)	3 (4.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.3)	2 (2.7)
疲労	2 (5.3)	2 (2.7)
高カリウム血症	2 (5.3)	2 (2.7)
上気道感染	2 (5.3)	2 (2.7)
嘔吐	2 (5.3)	2 (2.7)

Source: B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.3.2.2

本集計には LNP023 投与下の有害事象を提示。全体のうちプラセボ-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。

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

LNP023 群で発現率が高い順に提示。

併合データ

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（Table 5-9）。

自己腎コホート（N = 90）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（14.4%），及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.1%）であった（SCS Appendix 1-US-Table 2.1-2s）。

移植後再発コホート（N = 11）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%），発熱（27.3%），高カリウム血症（18.2%），及び急性腎障害（18.2%）であった（SCS Appendix 1-US-Table 2.1-2s）。

Table 5-9 PT 別の有害事象（発現率 5%以上）（併合データ，長期併合 SAF）

PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
合計	86 (85.1)
COVID-19	30 (29.7)
上咽頭炎	14 (13.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (10.9)
頭痛	9 (8.9)
咳嗽	8 (7.9)
嘔吐	8 (7.9)
下痢	7 (6.9)
貧血	6 (5.9)
上気道感染	6 (5.9)
高カリウム血症	6 (5.9)
腎機能障害	6 (5.9)
ビタミン D 欠乏	6 (5.9)

Source: SCS Appendix 1-US-Table 1-1
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名として集計。
四捨五入前の発現率が 5%以上の事象を発現率が高い順に提示。

5.11.2.3 治験薬との関連ありと判断された有害事象

B12301 試験・試験終了時

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，LNP023 群で 21.1%（8/38 名），全体で 13.5%（10/74 名）であった。LNP023 群で 2 名以上に発現した事象はなく，LNP023 群で血液培養陽性，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，肺炎が各 1 名に発現した。全体でも 2 名以上に発現した事象はなく，LNP023 群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 5-3，B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.5.2.2，Listing 16.2.7-1.1）。

併合データ

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は 22.8%（23/101 名）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（Table 5-3，SCS Appendix 1-US-Table 2.1-5，Listing 1.4-1，B12301 試験-M12-Listing 16.2.7-1.1）。

5.11.2.4 重症度別の有害事象

B12301試験の試験終了時及び併合データで発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。高度の有害事象の発現状況をデータセット別に以下に示す。

B12301 試験・試験終了時

高度の有害事象の発現率は，LNP023 群で 5.3%（2/38 名），全体で 2.7%（2/74 名）であった。LNP023群で発現した事象は，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た。全体の 2 名は，二重盲検投与期の LNP023 群での発現であり，非盲検投与期での発現はなかった（Table 5-3，B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.4.2）。

併合データ

高度の有害事象の発現率は 11.9%（12/101 名）であった。発現した事象は，急性腎障害及び腎機能障害（各 2 名），リビドー減退（腎機能障害と同一被験者に発現），不整脈（死亡，2.1.2 項），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（同一被験者に 3 事象発現），C3 糸球体症（医師報告事象名：progression of the C3 glomerulonephropathy recurrence）及び扁桃肥大（同一被験者に発現），胸部不快感及び血液培養陽性（B12301試験・試験終了時と同一事象），マロリー・ワイス症候群，心膜炎，腱断裂（各 1 名）であった（Table 5-3，SCS Appendix 1-US-Table 2.1-6，Listing 1.4-1）。

5.11.2.5 投与期間別の有害事象

併合データ

有害事象の発現状況を 3 ヵ月区分で検討した。なお，投与開始後 36 ヵ月超の区分には，3 ヵ月を超える，すなわち投与開始後 39 ヵ月超のデータを含む。また，投与期間の延長に伴い，各区分の被験者数が減少することに留意する必要がある。

有害事象，治験薬との関連ありと判断された有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は，投与期間の延長に伴い発現率が高まる傾向はみられなかった。PT別のいずれの有害事象も，投与期間の延長に伴い発現率が高まる傾向はみられなかった（Table 5-10）。

Table 5-10 投与期間別の有害事象（併合データ，長期併合 SAF）

		LNP023 200 mg b.i.d.												
カテゴリー PT	Total N = 101 n (%)	0-3 months N = 101 n (%)	> 3-6 months N = 100 n (%)	> 6-9 months N = 97 n (%)	> 9-12 months N = 89 n (%)	> 12-15 months N = 80 n (%)	> 15-18 months N = 62 n (%)	> 18-21 months N = 45 n (%)	> 21-24 months N = 39 n (%)	> 24-27 months N = 31 n (%)	> 27-30 months N = 27 n (%)	> 30-33 months N = 22 n (%)	> 33-36 months N = 21 n (%)	> 36 months N = 20 n (%)
有害事象	86 (85.1)	57 (56.4)	49 (49.0)	30 (30.9)	27 (30.3)	23 (28.8)	14 (22.6)	13 (28.9)	11 (28.2)	14 (45.2)	7 (25.9)	9 (40.9)	9 (42.9)	15 (75.0)
治験薬との関連ありと判断された有害事象	23 (22.8)	8 (7.9)	8 (8.0)	6 (6.2)	3 (3.4)	6 (7.5)	1 (1.6)	2 (4.4)	1 (2.6)	1 (3.2)	0	0	0	0
重篤な有害事象	20 (19.8)	3 (3.0)	5 (5.0)	5 (5.2)	0	2 (2.5)	2 (3.2)	1 (2.2)	1 (2.6)	1 (3.2)	2 (7.4)	1 (4.5)	1 (4.8)	1 (5.0)
投与中止に至った有害事象	3 (3.0)	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0
PT 別の有害事象（発現率 5%以上）														
COVID-19	30 (29.7)	11 (10.9)	3 (3.0)	2 (2.1)	2 (2.2)	2 (2.5)	1 (1.6)	1 (2.2)	4 (10.3)	1 (3.2)	2 (7.4)	2 (9.1)	3 (14.3)	0
上咽頭炎	14 (13.9)	4 (4.0)	3 (3.0)	2 (2.1)	4 (4.5)	0	0	0	0	0	0	2 (9.1)	0	3 (15.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (10.9)	6 (5.9)	0	5 (5.2)	0	0	1 (1.6)	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
頭痛	9 (8.9)	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (1.3)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0
咳嗽	8 (7.9)	4 (4.0)	2 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0
嘔吐	8 (7.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (2.2)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (5.0)
下痢	7 (6.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (5.0)
高カリウム血症	6 (5.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	2 (9.5)	1 (5.0)
貧血	6 (5.9)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0
上気道感染	6 (5.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.3)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	6 (5.9)	0	0	0	1 (1.1)	2 (2.5)	0	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (10.0)
ビタミン D 欠乏	6 (5.9)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	1 (3.7)	0	0	3 (15.0)

Source：J-SCS Appendix 2-US-Table 2.1-15aj，Table 2.1-15bj

同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，各期間で 1 回ずつ集計。

1 ヵ月は，日数/365.25 × 12 で算出。

Total の四捨五入前の発現率が 5%以上の事象を提示。

5.11.3 死亡

申請時に提示したデータ（2.1.2 項）以降に死亡は報告されなかった（SCS Appendix 1-US-Listing 1.4-5）。

5.11.4 その他の重篤な有害事象

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 4 事象発現），後腹膜血腫が各 1 名に発現した。全体でも 2 名以上に発現した事象はなく，LNP023 群で発現した事象に加えて，プラセボ-LNP023 群で LNP023 に切替え後に肺炎及び薬物乱用（アンフェタミン）が各 1 名に発現した。

全体に発現した重篤な有害事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象は，血液培養陽性，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 5-11，B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.8.1.2，Listing 14.3.2-1.2，12.2.2 項）。

Table 5-11 重篤な有害事象（B12301 試験・試験終了時，長期 SAF）

PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	全体 N = 74 n (%)
合計	4 (10.5)	6 (8.1)
急性左室不全	1 (2.6)	1 (1.4)
血液培養陽性	1 (2.6)	1 (1.4)
胸部不快感	1 (2.6)	1 (1.4)
咬傷感染	1 (2.6)	1 (1.4)
肺炎球菌性敗血症	1 (2.6)	1 (1.4)
肺炎球菌性肺炎	1 (2.6)	1 (1.4)
後腹膜血腫	1 (2.6)	1 (1.4)
レンサ球菌性菌血症	1 (2.6)	1 (1.4)
薬物乱用	0	1 (1.4)
肺炎	0	1 (1.4)

Source：B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.8.5.2

本集計には LNP023 投与下の有害事象を提示。全体のうちプラセボ-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。

同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，1 名として集計。
LNP023 群で発現率が高い順に提示。

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（Table 5-12）。

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，5.11.6.1 項），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 1 名，いずれも 2.1.3 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（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 2.1.4.1項と同一事象）であった（5.11.5.1 項）。

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 2.1.4.2 項と同一事象）であった。

重篤な有害事象の転帰について，不整脈（自己腎コホート）は死亡に至り（2.1.2 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），急性腎障害及び C3 糸球体症（各 1 名，いずれも移植後再発コホート）は未回復，その他の事象はいずれも軽快又は回復した（Table 5-12，SCS Appendix 1-US-Listing 1.4-2）。

Table 5-12　　重篤な有害事象（併合データ，長期併合 SAF）

SOC PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
合計	20 (19.8)
感染症および寄生虫症	9 (8.9)
肺炎球菌性肺炎	2 (2.0)
咬傷感染	1 (1.0)
虫垂炎	1 (1.0)
胃腸炎	1 (1.0)
椎間板炎	1 (1.0)
ノロウイルス感染	1 (1.0)
骨盤内炎症性疾患	1 (1.0)
肺炎球菌性敗血症	1 (1.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.0)
肺炎	1 (1.0)
腎盂腎炎	1 (1.0)
敗血症性ショック	1 (1.0)
レンサ球菌性菌血症	1 (1.0)
腎および尿路障害	5 (5.0)
急性腎障害	3 (3.0)
C3 糸球体症	1 (1.0)
腎機能障害	1 (1.0)
心臓障害	3 (3.0)
急性左室不全	1 (1.0)
不整脈	1 (1.0)
心房細動	1 (1.0)
心不全	1 (1.0)
心膜炎	1 (1.0)

SOC PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 101 n (%)
胃腸障害	3 (3.0)
小腸炎	1 (1.0)
マロリー・ワイス症候群	1 (1.0)
後腹膜血腫	1 (1.0)
上部消化管出血	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)
胸部不快感	1 (1.0)
臨床検査	1 (1.0)
血液培養陽性	1 (1.0)
傷害，中毒および処置合併症	2 (2.0)
過量投与	1 (1.0)
腱断裂	1 (1.0)
代謝および栄養障害	1 (1.0)
高カリウム血症	1 (1.0)
精神障害	1 (1.0)
薬物乱用	1 (1.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.0)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.0)

Source：SCS Appendix 1-US-Table 2.1-10
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。
SOC の発現率が高い順に提示。

5.11.5 その他の重要な有害事象

5.11.5.1 投与中止に至った有害事象

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 5-3）。

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。発現した事象は腎機能障害（自己腎コホート），C3 糸球体症（医師報告事象名：progression of the C3 glomerulonephropathy recurrence，移植後再発コホート），及び急性腎障害（移植後再発コホート）（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。申請時に提示したデータ（2.1.4.1 項）以降に報告された腎機能障害（被験者番号 [redacted]）の概要を以下に示す（Table 5-3，SCS Appendix 1-US-Table 2.1-12）。

- 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（SCS Appendix 1-US-Listing 1.4-3，SCS Appendix 2-US）。

5.11.5.2 休薬に至った有害事象

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）が発現した。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。休薬に至った事象のうち，重篤な有害事象は血液培養陽性，急性左室不全，肺炎球菌性敗血症，肺炎球菌性肺炎，レンサ球菌性菌血症（同一被験者に 5 事象発現）及び薬物乱用（5.11.4 項）で，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。

休薬に至った有害事象はいずれも軽快又は回復した（Table 5-3，B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.6.2.2，Listing 16.2.7-1.1）。

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。

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（1 名，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 2.1.4.2 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（SCS Appendix 1-US-Table 2.1-13，Listing 1.4-4，2.1.5.1 項）。

5.11.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

注目すべき有害事象の概要を Table 5-13 に，詳細を次項以降に示す。

Table 5-13 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：B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.9.1.2，SCS Appendix 1-US-Table 2.1-14

本集計には LNP023 投与下の有害事象を提示。全体のうちプラセボ-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。

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（Table 1-4）。

b) 男性被験者のみ評価

5.11.6.1 莢膜形成細菌による感染症

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

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，及び細菌性脳炎）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，これら事象の発現はなかった。

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，肺炎球菌性肺炎及び肺炎球菌性敗血症（2.1.5.1 項）並びにレンサ球菌性菌血症（同一被験者に 3 事象発現），中耳炎（2.1.5.1 項），蜂巣炎（2.1.5.1 項）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（B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.9.1.2，Listing 16.2.7-1.2）。

申請時に提示したデータ（2.1.5.1 項）以降に報告された中耳炎（2 名）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（被験者番号[redacted]，[redacted]）に 3 件発現した。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（B12301 試験-M12-Listing 16.2.7-1.2）。
- レンサ球菌性菌血症（被験者番号[redacted]）は，肺炎球菌性敗血症及び肺炎球菌性肺炎とともに発現した。起因菌は肺炎球菌であった。被験者はプレドニゾンを併用していた。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（B12301 試験-M12-Listing 16.2.4-1.2，Listing 16.2.7-1.2，B12301 試験-M12-14.3.3 項）。

さらに，すべての重篤又は高度の感染症（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）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が，申請時に提示したデータ（2.1.5.1 項）以降に新たに特定された事象はなかった（B12301 試験-M12-12.3.1 項，Listing 16.2.7-1.2）。

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（SCS Appendix 1-US-Table 2.6-1，Listing 1.4-6）。

髄膜炎菌による感染症の報告はなかった。

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（2.1.5.1 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（2.1.5.1 項）以降の新たな事象は報告されなかった（SCS Appendix 1-US-Listing 1.4-6）。

さらに，すべての重篤又は高度の感染症（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）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（2.1.5.1 項）以降に報告された事象は胃腸炎及び虫垂炎であった。いずれの事象も重篤な感染症で，起因菌は同定されなかった。いずれの事象も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（SCS Appendix 1-US-Listing 1.4-6）。

5.11.6.2 過敏症

B12301 試験・試験終了時

過敏症に関する有害事象は，LNP023 群では報告されなかった。全体では，プラセボ-LNP023 群で 3 名に発現した。発現した事象は発疹（2 名），手皮膚炎（1 名），及びアレルギー性鼻炎（1 名）であった（2.1.5.2 項）（B12301 試験-M12-Table 14.3.1-1.9.1.2，Listing 16.2.7-1.2）。

併合データ

過敏症に関する有害事象は，8 名（いずれも自己腎コホート）に発現した。発現した事象は，発疹（5 名），手皮膚炎（1 名），アレルギー性鼻炎（1 名），湿疹（1 名），及び眼窩周囲皮膚炎（1 名）であった。これらのうち，申請後に提示したデータ（2.1.5.2 項）以降に新たに報告された事象は，発疹（1 名，被験者番号[redacted]），湿疹（被験者番号[redacted]），及び眼窩周囲皮膚炎（被験者番号[redacted]）で，これらは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た。いずれも治験薬の投与中止や休薬には至らなかった。湿疹及び眼窩周囲皮膚炎は治療を要さず，発疹は治療を必要とした。湿疹は未回復，眼窩周囲皮膚炎及び発疹はいずれも軽快又は回復した（SCS Appendix 1-US-Table 2.1-14s，Listing 1.4-6）。

5.11.6.3 精巣への影響

B12301 試験・試験終了時

事前に規定した定義（Table 1-4）に該当する，精巣への影響に関する有害事象は報告されなかった（Table 5-13）。さらに，すべての有害事象について，精巣への影響に関する有害事象が含まれる可能性がないか評価した。その結果，プラセボ-LNP023 群の 1 名（2[redacted]歳男性，被験者番号[redacted]）に発現した精子減少症が精巣への影響に関する有害事象として特定された。本事象は非重篤かつ軽度で，治験薬の投与中止や休薬には至らなかった。本事象は未回復で，治験薬との

関連なしと判断された。本事象の交絡因子には停留精巣の既往歴が考えられた（B12301 試験-M12-Listing 16.2.4-1.5，Listing 16.2.7-1.1）。

臨床検査値の評価では，生殖ホルモン（ジヒドロテストステロン，テストステロン，卵胞刺激ホルモン，及び黄体形成ホルモン）の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（B12301 試験-M12-12.5.2.2 項，Table 14.3-2.7.2a，Table 14.3-2.7.2b，Figure 14.3-2.1.2a）。

併合データ

事前に規定した定義（Table 1-4）に該当する，精巣への影響に関する有害事象は報告されなかった（Table 5-13）。さらに，すべての有害事象について，精巣への影響に関する有害事象が含まれる可能性がないか評価した結果，上述の精子減少症（1 名）が特定された（SCS Appendix 1-US-Listing 1.4-1）。

臨床検査値の評価では，生殖ホルモンの値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（SCS Appendix 1-US-Table 3.5-1a，Table 3.5-1b，Figure 3.5-1b，Figure 3.5-2b）。

5.11.6.4 甲状腺の変化

B12301 試験・試験終了時

甲状腺の変化に関する有害事象は報告されなかった（Table 5-13）。

臨床検査値の評価では，甲状腺ホルモン（チロトロピン，チロキシン，トリヨードチロニン，及びリバーストリヨードチロニン）の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（B12301 試験-M12-12.5.2.2 項，Table 14.3-2.7.2c，Figure 14.3-2.1.2b）。

併合データ

甲状腺の変化に関する有害事象は報告されなかった（Table 5-13）。

臨床検査値の評価では，甲状腺ホルモンの値に臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（SCS Appendix 1-US-Table 3.5-2，Figure 3.5-3b）。

5.11.6.5 血小板数減少

B12301 試験・試験終了時

血小板数減少の有害事象は報告されなかった（Table 5-13）。

LNP023 群で臨床検査値の平均値に臨床的に意味のある変化は認められず，投与後に血小板数が基準外低値に減少した被験者はいなかった。

全体でも臨床検査値の平均値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。投与後に血小板数が基準外低値に減少した被験者は 2 名であった。1 名（被験者番号[redacted]）はベースラインの血小板数が正常（154 × 10^9/L，基準範囲：140～450 × 10^9/L）で，Day 30 に血小板数の減少（131 × 10^9/L）を認めたが，その後基準範囲に回復した。被験者はスルファメトキサゾール・ト

リメトプリム（血小板減少の副作用を有する）を使用していた。別の 1 名（被験者番号[redacted]）はベースラインの血小板数が正常（222 × 10^9/L）で，Day 90 に血小板数の減少（135 × 10^9/L）を，さらに Day 180 にさらに減少（74 × 10^9/L）を認めた。被験者はアトルバスタチン，テルミサルタン及びアムロジピン（いずれも血小板減少の副作用を有する）を使用していた（B12301 試験-M12-Table 14.3-2.3.2，Table 14.3-2.8.2，Listing 14.3.4-1.2，Listing 16.2.4-1.2）。

併合データ

血小板数減少の有害事象は報告されなかった（Table 5-13）。

臨床検査値の平均値に臨床的に意味のある変化は認められず，血小板数の CTCAE グレードが投与後にグレード 3 以上に悪化した被験者はいなかった（SCS Appendix 1-US-Table 3.3-1，Table 3.3-2）。

5.11.6.6 悪性腫瘍

B12301 試験・試験終了時

悪性腫瘍の有害事象は報告されなかった（Table 5-13）。

併合データ

悪性腫瘍の有害事象は報告されなかった（Table 5-13）。

5.11.7 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。日本人集団の安全性データを以下に要約する。

曝露状況

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（J-SCS Appendix 2-Table 14.1-1.1j）。

併合対象に含まれる，LNP023 を 200 mg b.i.d.で 1 回以上投与された日本人 4 名の 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（J-SCS Appendix 2-Table 1.2-2j）。

有害事象

日本人集団の有害事象の概要を Table 5-14 に示す。

Table 5-14 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：J-SCS Appendix 2-Table 2.1-1j，Table 2.1-4j，Table 2.1-14j，B12301 試験-M12-Listing 16.2.7-1.1

本集計には LNP023 投与下の有害事象を提示。全体のうちプラセボ-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。

併合データで，有害事象は 4 名のうち 2 名（50.0%）に発現し，内訳は上咽頭炎，COVID-19，及び腱断裂（各 1 名）であった。腱断裂（1 名）は重篤かつ高度で，治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止及び休薬には至らなかった。本事象は未回復であった（SCS Appendix 1-US-Listing 1.4-1）。

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 5-14）。

6 市販後データ

本承認申請時点で，利用可能な C3 腎症患者での市販後データはない。

6.1 Managed access program の要約

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で，Managed access program を介して C3 腎症の患者 54 名（自己腎患者 38 名，移植後再発患者 16 名，以下同順）に LNP023 が投与された。54 名の投与期間の中央値は 6.8 ヵ月（6.8 ヵ月，5.6 ヵ月）であった（SCS Appendix 4-US-Table 1-2b，Table 1-3）。

54 名のうち，12 名に 50 件の有害事象が報告された（SCS Appendix 4-US）。

自己腎患者で，9 名に 23 件の有害事象が報告された。重篤であった有害事象は血小板減少症及び腎機能障害（各 1 件）で，その他の事象は非重篤であった。すべての有害事象は LNP023 との関連なしと判断された。転帰が報告された有害事象は 13 件で，血小板減少症を含む 9 件は回復，4 件は未回復と報告された。腎機能障害は転帰が報告されなかった（SCS Appendix 4-US）。

移植後再発患者で，3 名に 27 件の有害事象が報告された。このうち重篤な有害事象は 12 件で，白血球数減少，高血圧クリーゼ，移植腎の合併症，細菌性肺炎，気胸，低カリウム血症，上大静脈症候群，心嚢液貯留（進行），腎不全，C3 糸球体症（再発），胸水，及び浮腫が報告された。細菌性肺炎を除くすべての重篤な有害事象が，LNP023 との関連なしと判断された。転帰が報告された有害事象は 17 件で，1 件は状態の悪化，4 件は未回復，12 件は軽快又は回復と報告された（SCS Appendix 4-US）。

報告された有害事象からは，LNP023 の安全性プロファイルに影響を与える新たな問題は特定されなかった。

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 5

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[Barratt J, Rovin B, Diva U, et al. (2019)] Implementing the Kidney Health Initiative Surrogate Efficacy Endpoint in Patients With IgA Nephropathy (the PROTECT Trial). Kidney Int Rep; 4(11):1633-7.

[Bogaerts J, Sydes MR, Keat N, et al. (2015)] Clinical trial designs for rare diseases: studies developed and discussed by the International Rare Cancers Initiative. Eur J Cancer; 51(3):271-81.

[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.

[Bomback AS, Appel GB, Gipson DS, et al. (2022)] Improving Clinical Trials for Anticomplement Therapies in Complement-Mediated Glomerulopathies: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis; 79(4):570-81.

Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. (2011) Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. Biom J; 53(6):894-913. (available upon request)

[Caliskan Y, Torun ES, Tiryaki TO, et al. (2017)] Immunosuppressive Treatment in C3 Glomerulopathy: Is it Really Effective?. Am J Nephrol; 46(2):96-107.

[Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Cavero T, et al. (2020)] Update on C3 Glomerulopathy: A Complement-Mediated Disease. Nephron; 144(6):272-80.

[Caravaca-Fontán F, Trujillo H, Alonso M, et al. (2021)] Validation of a Histologic Scoring Index for C3 Glomerulopathy. Am J Kidney Dis; 77(5):684-95.

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

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

[Chao CT, Huang JW, Chiang CK, et al. (2016)] Functional assessment of chronic illness therapy-the fatigue scale exhibits stronger associations with clinical parameters in chronic dialysis patients compared to other fatigue-assessing instruments. PeerJ; 4e:1818.

[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).

[Greene T, Ying J, Vonesh EF, et al. (2019)] Performance of GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Statistical Simulation. J Am Soc Nephrol; 30(9):1756-69.

[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> (Accsessed 16 Jul 2024) (available upon request)

[Levey AS and Stevens LA (2010)] Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. Am J Kidney Dis; 55(4):622-7.

[Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. (2011)] The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int; 80(1):17-28.

[Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. (2020)] Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Am J Kidney Dis; 75(1):84-104.

[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.

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)

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

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

[Oswald LB, Venditti A, Cella D, et al. (2022)] Fatigue of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia: comparison to the general population and investigation of predictive factors. BMJ Support Palliat Care; 13(e2):e344-e351.

[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.

[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.

[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.

[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.

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

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

目次

目次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 5
1 生物薬剤学試験 6
2 臨床薬物動態（PK）試験 6
3 臨床薬力学（PD）試験 6
4 有効性及び安全性試験 7
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 7
4.1.1 B12301 試験（評価資料） 7
4.2 非対照試験 22
4.2.1 X2202 試験（評価資料） 22
4.2.2 B12001B 試験（評価資料） 32

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

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 B12301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-B12301 試験，B12301 試験 M12

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。本項には，成人の評価に関する内容のみを記載する。

試験の標題

A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy

治験実施医療機関

計35医療機関（日本，ドイツ，フランス，インド，米国，中国，イスラエル，イタリア，スペイン，イギリス，アルゼンチン，ブラジル，カナダ，チェコ，ギリシャ，オランダ，スイス，及びトルコ）

試験期間

2021年7月28日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の成人被験者の最終来院日，試験終了時）

二重盲検投与期解析のデータカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（全被験者が6ヵ月間の二重盲検投与期を終了した時点）

開発の相

第III相

目的

本項では主要目的及び副次目的を二重盲検投与期及び非盲検投与期別に示す。

二重盲検投与期の主要目的

腎移植を受けたことがないC3腎症患者に，イプタコパン（LNP023）を投与したとき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。

二重盲検投与期の副次目的

- LNP023のプラセボに対する優越性を，推算糸球体濾過量（eGFR）の改善を指標に検証する。
- LNP023のプラセボに対する優越性を，複合腎エンドポイント［ベースラインからのeGFRの低下幅が15%以下，かつベースラインからの尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）の50%以上減少で定義］の達成を指標に検証する。

- LNP023 の糸球体炎症の軽減効果を，プラセボと比較して検証する。
- LNP023 の疲労（FACIT-Fatigue）の改善効果をプラセボと比較する。
- LNP023 の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

非盲検投与期の主要目的

LNP023 の Month 12 の尿蛋白への影響を評価する。

非盲検投与期の副次目的

- LNP023 の Month 12 の複合腎エンドポイントの達成，糸球体炎症の軽減，及び疲労の改善に及ぼす効果を評価する。
- LNP023 の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，腎移植を受けたことがない C3 腎症患者を対象に，LNP023 の有効性及び安全性を評価する，第 III 相，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）。

スクリーニング期に，被験者は選択基準に従い，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 2012 年版に従い，最大推奨用量又は最大忍容用量のアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）を 90 日以上一定用量で使用した。ミコフェノール酸（MPA），全身性副腎皮質ステロイド（以下，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。すべての適格性が確認された被験者を 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。

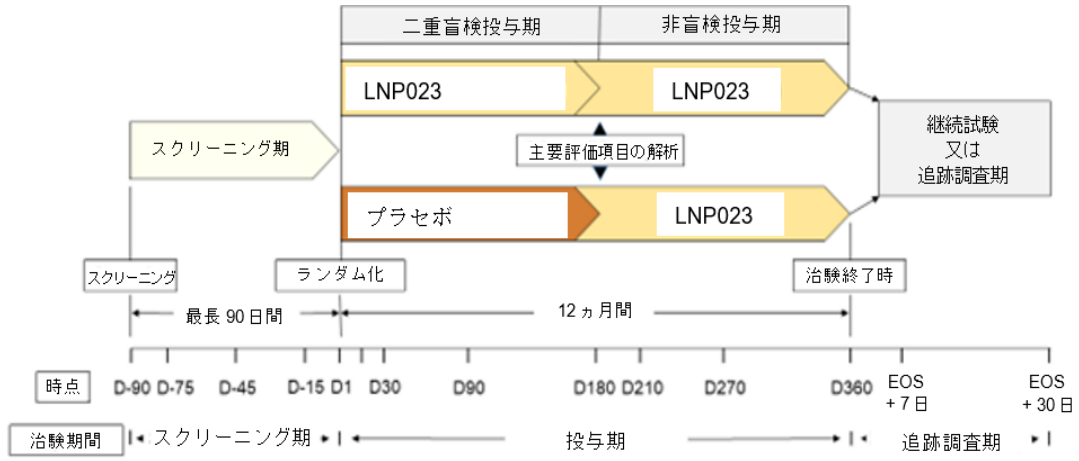
二重盲検投与期に，LNP023 群の被験者は LNP023 200 mg 1 日 2 回（b.i.d.）を，プラセボ群の被験者はプラセボを，Day 1 から 6 ヵ月間投与した。非盲検投与期には，すべての被験者に LNP023 200 mg b.i.d.を投与した。

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。

Figure 4-1　　試験デザイン（B12301 試験）



Source：16.1.1 項-Figure 3-1 を改変

目標被験者数

目標組入れ成人被験者数：68 名（LNP023 群 34 名，プラセボ群 34 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 組入れ前 12 ヵ月以内の腎生検で C3 腎症と確定診断された 12 歳以上 60 歳以下の男女。
- スクリーニング時に血清 C3 の低下（基準値下限の 0.85 倍未満と定義）が認められる。
- スクリーニング期の早朝第一尿を用いた UPCR が 1.0 g/g 以上。
- スクリーニング期の eGFR（CKD-EPI 式で算出）又は実測 GFR が 30 mL/min/1.73m^2 以上。
- 最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB を，ランダム化前 90 日以上一定用量で投与されている患者。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を使用する場合は，同様に 90 日以上，一定用量で投与されている患者。
- 髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌に対するワクチンを，治験薬投与開始前に接種している患者（ただし，インフルエンザ菌に対するワクチンは各国又は地域で接種可能な場合）。過去に接種を受けていない場合，又は追加接種が必要な場合には，治験薬初回投与の 2 週間以上前にワクチンを接種すること。ワクチン接種から 2 週間以内に治験薬の投与を開始する必要がある場合は，抗生物質の予防投与を開始すること。
- 腎生検で間質線維化又は尿細管萎縮が 50%を超える患者は除外。

評価項目

有効性

二重盲検投与期の主要評価項目

- Month 6 の 24 時間蓄尿による UPCR のベースライン（Day 1）に対する比の対数変換値。

非盲検投与期の主要評価項目

- Month 12 の UPCR の対数変換値のベースラインからの変化量。
- Month 6～12 の UPCR の対数変換値の変化量（プラセボ群）。

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度

PD

血清，血漿，及び尿中補体系バイオマーカー

統計手法

（1）解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化された全被験者（誤ってランダム化された被験者を除く）。Intent-to-treat の原則に従い，ランダム化時の層を考慮して，ランダム化された群に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された全被験者。実際に投与された治験薬（割り付けられた治験薬が 1 回以上投与された場合はその治験薬，割り付けられた治験薬が 1 回も投与されなかった場合は最初に投与された治験薬）に基づき解析した。
- PK 解析対象集団：利用可能な PK データが 1 つ以上あり，治験薬を 1 回以上投与された全被験者。
- LNP023 長期最大の解析対象集団（長期 FAS）：LNP023 群にランダム化された全被験者及びプラセボ群にランダム化され非盲検投与期に LNP023 投与に切り替えた全被験者。LNP023 初回投与後の全データを解析に含めた。
- LNP023 長期安全性解析対象集団（長期 SAF）：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。LNP023 初回投与後の全データを解析に含めた。

（2）有効性

二重盲検投与期の主要評価項目

FASを対象に，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）又は腎代替療法（RRT，血液透析又は移植）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 値を含めた。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。

結果の頑健性を確認するため，感度分析を 2 つ実施した。中間事象「抗蛋白尿療法の開始又は増量」の後の LNP023 群での欠測値の補完を，感度分析 1 では MAR と仮定して補完，感度分析 2 では copy-reference（CR）アプローチで補完した。

また，補助的解析として，補助的 estimand を 3 つ設定した。それぞれの主要 estimand との違いを以下に示す。

1. 中間事象「抗蛋白尿療法の開始又は増量」に治療方針ストラテジーで対応し，すべての実測値を利用。
2. すべての中間事象に治療方針ストラテジーで対応し，中間事象や欠測値が生じた場合でも補完しない。
3. 主要変数の UPCR を 24 時間蓄尿の代わりに早朝第一尿（FMV）から求める。

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。

非盲検投与期の主要評価項目

FAS を対象に，各群の Month 12 の UPCR（24 時間蓄尿）のベースライン（Day 1）に対する比の幾何平均値を算出した。解析にはベースラインから Month 12 の来院時までのすべての観察デー

タを含めた。したがって，Estimand は設定しなかったが，実質的には治験薬の投与中止，抗蛋白尿療法の開始又は増量，及び RRT の開始を中間事象とし治療方針ストラテジーを用いたことに相当した。

（3）安全性

二重盲検投与期解析では SAF を対象に，試験終了時解析では長期 SAF を対象に解析した。安全性の要約には治験薬投与下（Day 1 から最終投与 7 日後と定義）で得られたデータのみを含めた。なお，長期 SAF では，治験薬（LNP023 又はプラセボ）の初回投与日ではなく，LNP023 初回投与日を LNP023 投与 Day 1 とした。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 26.1（二重盲検投与期解析）及び 27.0（試験終了時解析）を使用した。有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数と発現率を群別，SOC 別，PT 別，最悪重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

（4）PK

PK 解析対象集団を対象に解析した。血漿中 LNP023 濃度データを来院別，検体採取時点別に要約した。

（5）PD

FAS を対象に解析した。血清，血漿及び尿中補体系バイオマーカー（Bb，sC5b-9，AP 活性及び sC5b-9/クレアチニン）を検体採取時点別に要約した。また，MMRM による解析も行った。

二重盲検投与期の試験成績

被験者の内訳

本試験には 74 名（LNP023 群 38 名，プラセボ群 36 名）がランダム化され，全員に割り付けられた治験薬が投与された。LNP023 群の 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（Table 14.1-1.1）。

ランダム化及び治験薬を投与された 74 名全員が FAS 及び SAF に含まれた（Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及び疾患特性は，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。

FAS 74 名で，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。平均年齢（範囲）は LNP023 群及びプラセボ群（以下同順）で 26.1（18～52）歳及び 29.8（18～60）歳と，LNP023 群で若かった。

ベースラインの UPCR（24 時間蓄尿）の幾何平均値は，3.33（95% CI：2.793，3.968） g/g 及び 2.58（同：2.178，3.051） 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 55.3%及び 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（SD）は，89.30（35.198） mL/min/1.73m^2 及び 99.22（26.880） mL/min/1.73m^2 であり，LNP023 群で約 10 mL/min/1.73m^2 低かった。

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 C3 腎炎で，dense deposit disease 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。C3 腎症の診断時の UPCR の平均値（SD）は 3.50（2.120） g/g 及び 4.41（3.843） g/g であった。C3 腎症の診断時の eGFR の平均値（SD）は，110.95（38.930） mL/min/1.73m^2 及び 110.26（29.008） mL/min/1.73m^2 であった（Table 14.1-3.1.1，Table 14.1-3.1.4，Table 14.1-3.2.1，M12-Table 14.1-4.1）。

有効性の結果

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）。

Day 180（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（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）（Table 4-1）。

LNP023 投与後の最初の UPCR 測定時点である Day 90（Month 3）時点で 39.7%の減少が認められ，Day 180 でもその減少が維持された（Figure 4-2）。

Table 4-1 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：Table 14.2-1.1

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

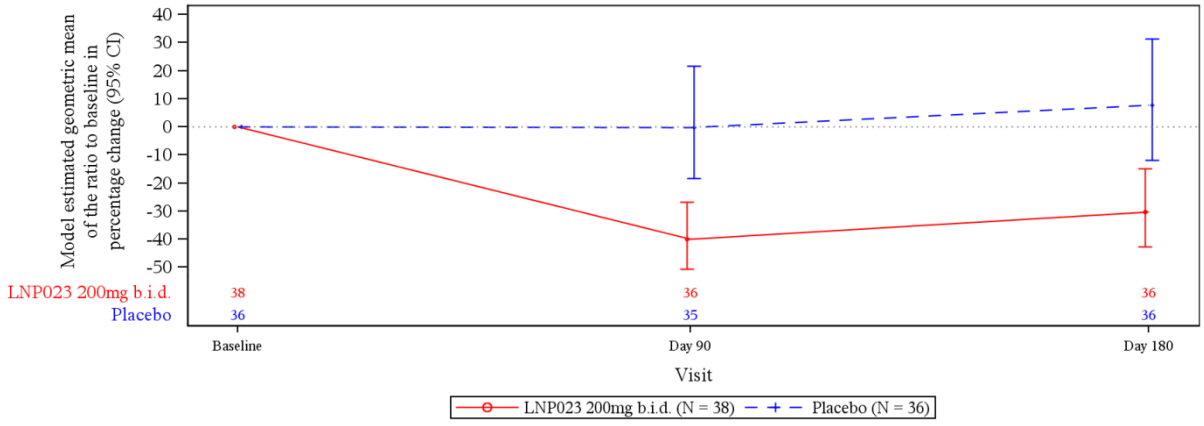
抗蛋白尿療法又は RRT の開始又は増量後のデータは欠測とみなし，LNP023 群は J2R 法，プラセボ群は MAR と仮定し，欠測値を補完した（仮想ストラテジー）。

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。

Figure 4-2 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・二重盲検投与期，FAS）



Source：Figure 14.2-1.1.2

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。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露期間（最終投与日 − 投与開始日 + 1）の中央値（範囲）は，LNP023 群で 180.0（91～194）日間，プラセボ群で 181.0（155～201）日間であった（Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

有害事象の発現率は，LNP023 群で 78.9%，プラセボ群で 66.7%（以下同順）であった。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%）であった（Table 4-2）。

Table 4-2　有害事象発現被験者数・発現率（いずれかの群で 5%超に発現）（B12301 試験・二重盲検投与期，SAF）

PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	プラセボ群 N = 36 n (%)
合計	30 (78.9)	24 (66.7)
COVID-19	8 (21.1)	6 (16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (13.2)	1 (2.8)
上咽頭炎	4 (10.5)	1 (2.8)
咳嗽	2 (5.3)	1 (2.8)
頭痛	2 (5.3)	1 (2.8)
貧血	2 (5.3)	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
血中クレアチニン増加	2 (5.3)	0
中耳炎	2 (5.3)	0
ウイルス性気道感染	2 (5.3)	0
上気道感染	2 (5.3)	0
悪心	1 (2.6)	2 (5.6)
高コレステロール血症	1 (2.6)	2 (5.6)

Source：M12-Table 14.3.1-1.3.2

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

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，LNP023 群で 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く，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，悪心，中耳炎，肺炎，及び上気道感染が各 1 名に発現した（M12-Table 14.3.1-1.5.2）。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。

高度の有害事象の発現率は，LNP023 群で 5.3%（2 名），プラセボ群で 2.8%（1 名）であった。LNP023 群で胸部不快感及び血液培養陽性が各 1 名に発現した（Table 14.3.1-1.4）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡は報告されなかった（Table 14.3.1-1.11.1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，LNP023 群で 7.9%（3 名），プラセボ群で 2.8%（1 名）であった。LNP023 群で 2 名以上に発現した事象はなく，咬傷感染，胸部不快感，及び血液培養陽性が各 1 名に発現した。これらの事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象は血液培養陽性（肺炎球菌，高度）であった。治験薬の投与中止に至った事象はなく，いずれも回復した（Listing 14.3.2-1.2，Table 14.3.1-1.8.1）。

（4）重要な有害事象

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

PK の結果

血漿中 LNP023 濃度の平均値（SD）は，Day 30 及び Day 180（以下同順）で 1590（865） ng/mL 及び 2130（1580） ng/mL であった。トラフ時の LNP023 濃度は投与期間を通して一貫していた（M12-Table 14.2-8.1）。

PD の結果

LNP023 は，プラセボに対して，Day 180 の血清 AP 活性（Wieslab アッセイ），血漿中 sC5b-9 濃度，及び尿中 sC5b-9/クレアチニンをそれぞれ 38.3%（片側 p 値 < 0.0001，MMRM），66.3%（片側 p 値 < 0.0001，MMRM），及び 81.6%（片側 p 値 < 0.0001，MMRM）に減少させた。血漿中 Bb 濃度に変化は認められなかった（M12-Table 14.2-7.1a）。

AP 活性の結果から，補体第二経路が持続的に阻害されることが示唆された。

試験終了時の試験成績

試験終了時の結果では，投与群を「LNP023 群」及び「プラセボ-LNP023 群」と記載する。

被験者の内訳

二重盲検投与期の評価を完了した 74 名全員（LNP023 群 38 名，プラセボ群 36 名）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，追跡不能により治験を中止したが，本被験者以外の 73 名は本試験を完了した（M12-Table 14.1-1.1）。

FAS 及び SAF に含まれた 74 名全員が長期 FAS 及び長期 SAF に含まれた（M12-Table 14.1-2.1）。

有効性の結果

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（Table 4-3，Figure 4-3）。

プラセボ-LNP023 群では，Month 6 の LNP023 投与開始後の 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（Table 4-3，Figure 4-3）。Month 12 の UPCR は LNP023 投与開始時の Month 6 と比べて 31%減少し，尿蛋白の減少効果は LNP023 群の被験者での Month 6 まで（34%）と同程度であった（M12-Table 14.2-1.3c）。

Table 4-3　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）（B12301 試験・試験終了時，FAS）

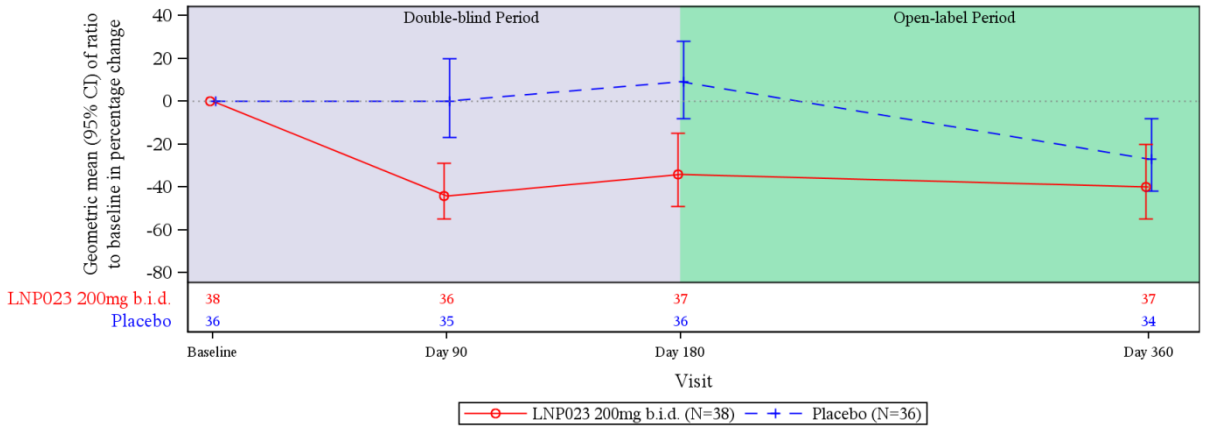
時点	ベースラインに対する比	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38	プラセボ-LNP023 200 mg b.i.d. N = 36
Day 90	幾何平均値	0.56	1.00
	95% CI	0.45, 0.71	0.83, 1.20
Day 180	幾何平均値	0.66	1.09
	95% CI	0.51, 0.85	0.92, 1.28
Day 360	幾何平均値	0.60	0.73
	95% CI	0.45, 0.80	0.58, 0.92

Source：M12-Table 14.2-1.3a

N = FAS の被験者数

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。

Figure 4-3　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：M12-Figure 14.2-2.6

N = 各時点の FAS の被験者数。エラーバーは 95% CI を示す。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

LNP023 の曝露期間（最終投与日 − 投与開始日 + 1）の中央値（範囲）は，全体（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群の非盲検投与期）で 285.5（107～384）日間であった（M12-Table 14.3-1.2）。

（2）有害事象

1）有害事象

LNP023 投与下での有害事象の発現率は，LNP023 群で 84.2%，全体で 75.7%（以下同順）であった。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（Table 4-4）。

Table 4-4　有害事象発現被験者数・発現率（LNP023 群又は全体で 5%超に発現）（B12301 試験・試験終了時，長期 SAF）

PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	全体 N = 74 n (%)
合計	32 (84.2)	56 (75.7)
COVID-19	9 (23.7)	12 (16.2)
上咽頭炎	6 (15.8)	7 (9.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (15.8)	6 (8.1)
中耳炎	3 (7.9)	5 (6.8)

PT	LNP023 200 mg b.i.d. N = 38 n (%)	全体 N = 74 n (%)
血中クレアチニン増加	3 (7.9)	4 (5.4)
下痢	3 (7.9)	3 (4.1)
頭痛	3 (7.9)	3 (4.1)
悪心	3 (7.9)	3 (4.1)
咳嗽	2 (5.3)	5 (6.8)
貧血	2 (5.3)	3 (4.1)
胃腸炎	2 (5.3)	3 (4.1)
ウイルス性気道感染	2 (5.3)	3 (4.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.3)	2 (2.7)
疲労	2 (5.3)	2 (2.7)
高カリウム血症	2 (5.3)	2 (2.7)
上気道感染	2 (5.3)	2 (2.7)
嘔吐	2 (5.3)	2 (2.7)

Source：M12-Table 14.3.1-1.3.2.2

本集計には LNP023 投与下の有害事象を提示。全体のうちプラセボ-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。

同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。
PT は LNP023 群の発現率の高い順に提示した。

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

治験薬との関連ありと判断された有害事象の発現率は，LNP023 群で 21.1%（8/38 名），全体で 13.5%（10/74 名）であった。LNP023 群で 2 名以上に発現した事象はなく，LNP023 群で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，血中クレアチニン増加，血液培養陽性，咳嗽，下痢，ジヒドロテストステロン減少，ジヒドロテストステロン増加，頭痛，下気道感染，悪心，中耳炎，肺炎球菌性敗血症，肺炎，肺炎球菌性肺炎，レンサ球菌性菌血症，上気道感染，及び尿路感染が各 1 名に発現した。全体でも 2 名以上に発現した事象はなく，LNP023 群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），浮動性めまい，及び口腔カンジダ症が各 1 名に発現した（M12-Table 14.3.1-1.5.2.2，Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。

高度の有害事象の発現率は，LNP023 群で 5.3%（2 名），全体で 2.7%（2 名）であった。2 名は，二重盲検投与期の LNP023 群で発現した胸部不快感及び血液培養陽性（各 1 名）であり，非盲検投与期での発現はなかった（M12-Table 14.3.1-1.4.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡は報告されなかった（M12-Table 14.3.1-1.11.1）。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は，LNP023 群で 10.5%（4 名），全体で 8.1%（6 名）であった。

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を発現した被験者と同一被験者に 4 事象発現），及び後腹膜血腫が各 1 名に発現した。全体でも 2 名以上に発現した事象はなく，LNP023 群で発現した事象に加えて，プラセボ-LNP023 群で LNP023 に切替え後に肺炎及び薬物乱用（アンフェタミン）が各 1 名に発現した。

全体に発現した重篤な有害事象のうち，治験薬との関連ありと判断された事象は，血液培養陽性，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（M12-Table 14.3.1-1.8.5.2，Listing 14.3.2-1.2，12.2.2 項）。

（4）重要な有害事象

投与中止に至った有害事象は報告されなかった（M12-Listing 14.3.2-1.3）。

PK の結果

LNP023 群の血漿中 LNP023 濃度の平均値（SD）は，Day 30，Day 180，Day 210，及び Day 360（以下同順）で 1590（865） ng/mL，2130（1580） ng/mL，1720（887） ng/mL，及び 1890（1150） ng/mL であった。プラセボ-LNP023 群の血漿中 LNP023 濃度の平均値（SD）は，LNP023 投与 Day 30 及び LNP023 投与 Day 180（以下同順）で 1630（1250） ng/mL 及び 1380（784） ng/mL であった。いずれの投与群でもトラフ時の LNP023 濃度は投与期間を通して一貫していた（M12-Table 14.2-8.1）。

PD の結果

LNP023 群では LNP023 の投与期間を通して血清 AP 活性（Wieslab アッセイ），血漿中 sC5b-9 濃度，及び尿中 sC5b-9/クレアチニンの持続的な減少が認められた。プラセボ-LNP023 群では LNP023 の投与開始後にこれらのパラメーターの減少が認められた（M12-Table 14.2-7.2c）。

4.2 非対照試験

4.2.1 X2202 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-X2202 試験

試験の標題

An open-label, non-randomized study on efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of LNP023 in two patient populations with C3 glomerulopathy

治験実施医療機関

計 9 医療機関（フランス，ドイツ，イタリア，スペイン，イギリス，米国）

試験期間

2019 年 2 月 20 日（最初の被験者の初回来院日）～2021 年 4 月 23 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 II 相

目的

本項では主要目的及び副次目的を示す。

主要目的

腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（コホート A）に，イプタコパン（LNP023）を投与したときの有効性を Week 12 の尿蛋白の減少を指標に評価する。

腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（コホート B）に，LNP023 を投与したときの Week 12 の腎生検での病理組織学的変化を評価する。

副次目的

- LNP023 の用量と薬力学（PD）の関連を評価する。
- LNP023 の用量と尿蛋白の関連を評価する。
- LNP023 が腎機能に及ぼす効果を評価する。
- 補体第二経路の活性化に対する LNP023 の効果を評価する。
- LNP023 の安全性及び忍容性を評価する。
- LNP023 の血漿中及び尿中薬物動態（PK）を評価する。
- Week 12 の尿蛋白の減少を指標に LNP023 の有効性を評価する（コホート B）。

試験方法

本試験は，以下の C3 腎症患者を対象に，LNP023 の有効性及び安全性を評価する，第 II 相，多施設共同，非盲検，単群試験である。

- コホート A：腎移植を受けたことがない C3 腎症患者。
- コホート B：腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者。

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。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（Figure 4-1）。

スクリーニング期に，被験者は選択基準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 2012 年版に従い，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アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（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。
- ミコフェノール酸（MPA）を使用する場合は 30 日以上使用。
- 全身性副腎皮質ステロイド（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。

すべての適格性が確認された被験者は投与期 1 へ移行した。

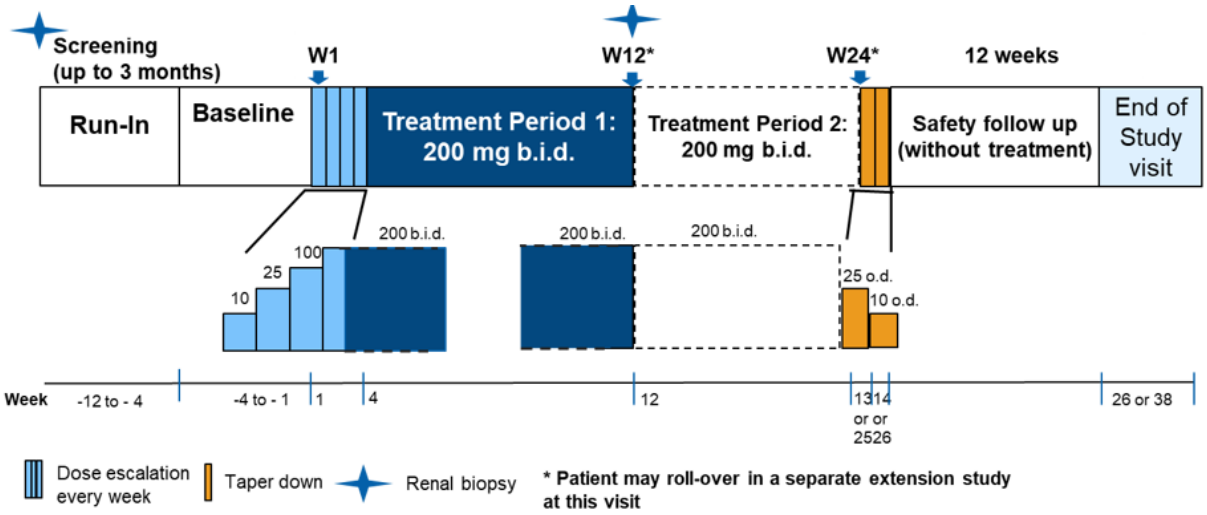
投与期 1 に，LNP023 の経口投与を開始（Day 1）した。LNP023 10 mg を 1 日 2 回（b.i.d.）で開始後，25，100，200 mg b.i.d.と 7 日間ごとに漸増し，200 mg b.i.d.は計 9 週間投与した。投与期 1 の終了後，任意の投与期 2 へ移行した被験者には，LNP023 200 mg b.i.d.投与を継続した。

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 4-1　　試験デザイン（X2202 試験）



Source：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

目標被験者数

目標組入れ被験者数：27 名（コホート A：15 名，コホート B：12 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

コホート A

- 組入れ前 12 ヵ月以内の腎生検で C3 腎症と確定診断された 18 歳以上の男女。
- スクリーニング時に血清 C3 の低下（基準値下限の 0.90 倍未満と定義）が認められる。
- 推算糸球体濾過量（eGFR，CKD-EPI 式で算出）が 30 mL/min/1.73m^2 以上。
- 導入期又はベースライン期の早朝第一尿を用いた尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）が 100 g/mol 以上（又は導入期の 24 時間蓄尿による 1 g/24 時間以上の尿蛋白総排泄量）。
- 支持療法（最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB）を，LNP023 の投与開始前 30 日以上一定用量で受けている患者。MPA 及び全身性副腎皮質ステロイド（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，それぞれ 30 日以上及び 90 日以上，一定用量で投与されている患者。
- 髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌に対するワクチンを，LNP023 投与開始の 4 週間以上前に接種している患者（過去にワクチン接種している場合は LNP023 投与開始前 3 年以内の接種であること）。ワクチン接種から 4 週間以内に LNP023 の投与を開始する必要がある場合は，抗生物質の予防投与を開始すること。
- 腎生検で間質線維化又は尿細管萎縮が 50%を超える患者は除外。

コホート B

- 腎移植後，組入れ前 12 ヵ月以内に実施した腎生検で C3 腎症の再発と確定診断された 18 歳以上の男女（治験担当医師による確認が必要）。
- eGFR（CKD-EPI 式で算出）が 30 mL/min/1.73m^2 以上。
- 尿蛋白総排泄量が正常又は高値。
- 支持療法（最大推奨用量又は最大忍容用量の ACEi 又は ARB）を，LNP023 の投与開始前 30 日以上一定用量で受けている患者。ただし，使用の要否は治験担当医師が判断した。MPA 及び全身性副腎皮質ステロイドを使用する場合は，それぞれ 30 日以上及び 90 日以上，一定用量で投与されていれば使用可能とした。
- スクリーニングの 90 日以上前に腎同種移植を受けている。
- 免疫抑制療法を，LNP023 の投与開始前 90 日以上一定用量で受けている患者。
- 腎同種移植後の導入療法を実施している場合，組入れの 30 日前までに完了している。
- 組織学的，臨床検査，又は臨床症状により，同種拒絶反応が認められていない。
- 髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌に対するワクチンを，LNP023 投与開始の 4 週間以上前に接種している患者（過去にワクチン接種している場合は LNP023 投与開始前 3 年以

内の接種であること）。ワクチン接種から 4 週間以内に LNP023 の投与を開始する必要がある場合は，抗生物質の予防投与を開始すること。

- 腎生検で間質線維化又は尿細管萎縮が 50%を超える慢性移植腎症を示す患者は除外。

評価項目

有効性

主要評価項目

- コホート A：Week 12 の 24 時間蓄尿による UPCR のベースライン（Day 1 の 24 時間蓄尿と定義）に対する比。
- コホート B：Week 12 の C3 沈着スコア（免疫蛍光顕微鏡検査により評価。範囲：0～12）のベースライン（試験開始前 3 ヵ月以内又はスクリーニング時の腎生検）からの変化量。

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度

PD

血清，血漿及び尿中補体系バイオマーカー

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された全被験者。
- PK 解析対象集団：利用可能な PK データが 1 つ以上あり，治験薬を 1 回以上投与され，PK データに影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がない全被験者。
- PD 解析対象集団 1：利用可能な PD データが 1 つ以上あり，治験薬を 1 回以上投与され，PD データに影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，「薬物中毒又は過量投与の可能性」による重篤な有害事象がない全被験者。
- PD 解析対象集団 2：利用可能な PD データが 1 つ以上あり，治験薬を 1 回以上投与され，PD データに影響する治験実施計画書からの重大な逸脱がない全被験者。

（2）有効性

主要評価項目は，PD 解析対象集団 1 を対象に解析した。

- コホート A：Week 12 までの 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，UPCR のベースラインに

対する比の対数変換値を従属変数，ベースライン UPCR の対数変換値及び時点（Day 28/29 及び Day 84/85）を固定効果として含め，無構造の共分散行列を用いた。このモデルを用いて，各時点のモデル推定平均値，両側 80%信頼区間（CI）及び p 値を求めた。結果を逆変換して元の尺度の幾何平均値とその 80% CI を算出した。

- コホート B：Week 12 時点の C3 沈着スコアに対してベースラインと比較するために，ベースラインからの変化量に対して Wilcoxon 符号順位検定を実施した。ベースラインからの変化量の中央値の Hodges-Lehmann 推定値及び両側 80% CI を算出した。

（3）安全性

SAF を対象に解析した。有害事象はスクリーニング期，LNP023 漸増投与時（LNP023 10 mg，25 mg，及び 100 mg b.i.d.投与下）及び LNP023 200 mg b.i.d.投与時（投与期 1 及び 2 の LNP023 200 mg b.i.d.投与下）別に集計した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 24.0 版を使用した。有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数と発現率をコホート別，SOC 別，PT 別，最悪重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。

（4）PK

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

（5）PD

PD 解析対象集団 1 を対象に解析した。血清，血漿及び尿中補体系バイオマーカー（Bb，sC5b-9，AP 活性及び sC5b-9/クレアチン）をコホート及び検体採取時点別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

本試験には 27 名（コホート A：16 名，コホート B：11 名）が組み入れられ，全員に治験薬が投与された。27 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（コホート B）のみが移行した。27 名全員が本試験を完了した。

26 名が継続試験に移行した。1 名（コホート B）は，投与期 1 の完了後に漸減期及び追跡調査期を完了し，継続試験には移行しなかった。組み入れられた 27 名全員が SAF 及び PK 解析対象集団に含まれた。PD 解析対象集団 1 には 25 名が含まれ，2 名（コホート B）が除外された（Listing 16.2.3-1.1，Table 14.1-2.1）。

人口統計学的特性及び他の基準値の特性

コホート A で，SAF 16 名（男性 10 名，女性 6 名）の年齢の中央値（範囲，以下同様）は 22.0（18～59）歳で，体重は 62.95（49.6～83.2） kg，BMI は 20.3（17～28） kg/m^2 であった。人種はすべて白人であった。Dense deposit disease は 2 名（13%）に，nephrotic proportion proteinuria（NPP，24 時間蓄尿の UPCR が > 250 g/mol と定義）は 13 名（81%）に認められた。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，尿蛋白（24 時間蓄尿）は 5221（2170～11339） mg/day，尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR，24 時間蓄尿）は 307（178～811） g/mol であった（Table 14.1-3.1）。

コホート B で，SAF 11 名（男性 8 名，女性 3 名）の年齢の中央値（範囲，以下同様）は 31.0（18～70）歳で，体重は 72.10（43.6～112.5） kg，BMI は 21.2（19～31） kg/m^2 であった。人種は大部分が白人（9 名）であった。Dense deposit disease は 3 名（27%）に，NPP は 2 名（18%）に認められた。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，尿蛋白（24 時間蓄尿）は 180（58～9550） mg/day，UACR（24 時間蓄尿）は 7（1～374） g/mol であった（Table 14.1-3.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

コホート A で，MMRM で推定した 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，Day 28 に 0.79（0.70，0.89），Day 84 に 0.55（0.46，0.65）であり，Day 84 に 45%の減少（両側 p 値 = 0.0003）が認められた（Table 4-1）。

Table 4-1　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（X2202 試験，コホート A，PD 解析対象集団 1）

時点	N	n	ベースラインに対する比の未調整幾何平均値（CV%）	ベースラインに対する比の調整幾何平均値（80% CI） a)	p 値 a)
Day 28	16	15	0.80（34.9）	0.79（0.70, 0.89）	0.0219
Day 84	16	16	0.55（54.4）	0.55（0.46, 0.65）	0.0003

Source：Table 14.2-2.2

N = 解析に含めた被験者総数（ベースライン後の変数が 1 つ以上ある被験者数），n = 欠測値のない被験者数
ベースラインに対する比の対数変換値は，ベースラインの UPCR の対数変換値及び時点を固定効果とした MMRM を用いて解析した。無構造の共分散行列を用いた。

a) 両側検定から算出した。
結果は逆変換により幾何平均値として示した。

コホート B で，PD 解析対象集団 1 の 9 名のうち，2 名では Week 12 の腎生検が得られなかったため，7 名を主要評価項目の解析に含めた。Week 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−2.50（−3.75，−0.75）であった（p = 0.0313）（Table 4-2）。

Table 4-2 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（X2202 試験，コホート B，PD 解析対象集団 1）

		C3 沈着スコア（中央値）			
N	n	ベースライン	Week 12	差の中央値（80% CI）	p 値
7	7	3.00	0.50	−2.50（−3.75, −0.75）	0.0313

Source: Table 14.2-3.2

N = 解析に含めた被験者総数（ベースライン後の変数が 1 つ以上ある被験者数），n = 欠測値のない被験者数

Week 12 時点の C3 沈着スコアに対してベースラインと比較するために，ベースラインからの変化量に対して Wilcoxon 符号順位検定を実施した。

差の中央値の両側 80%CI を算出した。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

1 名（コホート B）の被験者で COVID-19 による一時的な休薬及び 3 名（コホート A で 1 名，コホート B で 2 名）の被験者で一時的な未服用があったが，ほとんどの被験者は治験薬の投与を治験実施計画書どおりに完了した（Listing 16.2.5-1.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

コホート A の有害事象の発現率は LNP023 漸増投与時に 37.5%，200 mg b.i.d.投与時に 50.0%であった。いずれの投与時も 2 名以上に発現した事象はなかった（Table 4-3）。

Table 4-3 有害事象発現被験者数・発現率（LNP023 投与下で発現した事象）（X2202 試験，コホート A，SAF）

PT	スクリーニング期 N = 16 n (%)	LNP023 漸増投与時 N = 16 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d.投与時 N = 16 n (%)
合計	7 (43.8)	6 (37.5)	8 (50.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (6.3)
上腹部痛	0	1 (6.3)	1 (6.3)
痛風	1 (6.3)	0	1 (6.3)
胸痛	0	0	1 (6.3)
末梢性浮腫	0	0	1 (6.3)
脂質異常症	0	0	1 (6.3)
鉄欠乏	0	0	1 (6.3)
正色素性正球性貧血	0	0	1 (6.3)
体温上昇	0	0	1 (6.3)
蛋白尿	0	0	1 (6.3)
動悸	0	0	1 (6.3)
背部痛	0	0	1 (6.3)

PT	スクリーニング期 N = 16 n (%)	LNP023 漸増投与時 N = 16 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d.投与時 N = 16 n (%)
片頭痛	0	0	1 (6.3)
皮膚変色	0	0	1 (6.3)
高血圧	0	0	1 (6.3)
甲状腺機能低下症	1 (6.3)	1 (6.3)	0
貧血	1 (6.3)	1 (6.3)	0
ウイルス性気道感染	0	1 (6.3)	0
嘔吐	0	1 (6.3)	0
高コレステロール血症	0	1 (6.3)	0
挫傷	0	1 (6.3)	0
血中黄体形成ホルモン増加	0	1 (6.3)	0

Source：Table 14.3.1-1.1
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

コホート B の有害事象の発現率は LNP023 漸増投与時に 45.5%，200 mg b.i.d.投与時に 54.5%であった。いずれかの投与時で 2 名以上に発現した事象は高カリウム血症（LNP023 漸増投与時 0 名，200 mg b.i.d.投与時 2 名，以下同順）及び頭痛（2 名，0 名）であった（Table 4-4）。

Table 4-4　有害事象発現被験者数・発現率（LNP023 投与下で発現した事象）（X2202 試験，コホート B，SAF）

PT	スクリーニング期 N = 11 n (%)	LNP023 漸増投与時 N = 11 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d.投与時 N = 11 n (%)
合計	2 (18.2)	5 (45.5)	6 (54.5)
高カリウム血症	0	0	2 (18.2)
COVID-19	0	0	1 (9.1)
麦粒腫	0	0	1 (9.1)
インフルエンザ	0	0	1 (9.1)
尿路感染	0	0	1 (9.1)
悪心	0	0	1 (9.1)
嘔吐	0	0	1 (9.1)
無嗅覚	0	0	1 (9.1)
味覚不全	0	0	1 (9.1)
失神	0	0	1 (9.1)
過量投与	0	0	1 (9.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (9.1)
くも状静脈	0	0	1 (9.1)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	1 (9.1)
故意の自傷行為	0	0	1 (9.1)

PT	スクリーニング期 N = 11 n (%)	LNP023 漸増投与時 N = 11 n (%)	LNP023 200 mg b.i.d.投与時 N = 11 n (%)
頭痛	0	2 (18.2)	0
上咽頭炎	0	1 (9.1)	0
消化不良	0	1 (9.1)	0
リパーゼ増加	0	1 (9.1)	0
高血圧	0	1 (9.1)	0
結膜充血	0	1 (9.1)	0
皮膚乳頭腫	0	1 (9.1)	0

Source：Table 14.3.1-1.1
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

コホート A で，治験薬との関連ありと判断された有害事象は，LNP023 200 mg b.i.d.投与時に 2 名に発現した。発現した事象は皮膚変色及び正色素性正球性貧血（各 1 名）であった（Table 14.3.1-1.4）。

コホート B で，治験薬との関連ありと判断された有害事象は LNP023 漸増投与時に 1 名，200 mg b.i.d.投与時に 2 名に発現した。発現した事象は，LNP023 漸増投与時ではリパーゼ増加（1 名），200 mg b.i.d.投与時では失神及び尿路感染（同一被験者に発現），並びに悪心（各 1 名）であった（Table 14.3.1-1.4，Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

コホート A 及び B で，LNP023 漸増投与時及び 200 mg b.i.d.投与時に高度の有害事象は発現しなかった（Table 14.3.1-1.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

コホート A 及び B で，死亡は報告されなかった（Listing 14.3.2-1.2）。

2）重篤な有害事象

コホート A で LNP023 漸増投与時及び 200 mg b.i.d.投与時に発現した重篤な有害事象はなかった（Listing 14.3.2-1.1）。

コホート B で LNP023 漸増投与時に重篤な有害事象は発現しなかった。LNP023 200 mg b.i.d.投与時に 2 名に重篤な有害事象が発現した。発現した事象は高カリウム血症及び過量投与（コカイン）（各 1 名）で，いずれも治験薬との関連なしと判断された。いずれも，治験薬の投与中止や休薬を要するものではなく，回復した。なお，過量投与（Day 70～71）を発現した被験者は抑うつ気分を伴う適応障害を発現しており，本事象は高校の卒業を祝う会合で初めてコカインを使用したときに発現したものであった（Table 14.3.1-1.6，Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.7-1.1）。

（4）重要な有害事象

コホート A 及び B で，投与中止に至った有害事象は報告されなかった（Table 12-1）。

PK の結果

コホート A 及び B において，血漿中 LNP023 濃度は，LNP023 10～200 mg b.i.d.の範囲内で用量の増加に伴い増加したが，用量比を下回った。

LNP023 10～200 mg b.i.d.の用量を投与したとき，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 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 であり，B 因子の飽和が示唆された（Table 14.2-1.2）。

PD の結果

- 血漿中 Bp 濃度は，コホート A では低下が認められないか，わずかであった。コホート B では低下が認められた。
- 血清中 AP 活性（Wieslab assay）は，いずれのコホートでも用量依存的な阻害が認められ，200 mg b.i.d.の用量で完全な阻害に達し，持続した。
- 血漿中 sC5b-9 濃度は，コホート A では用量依存的に低下した。コホート B ではベースライン値は正常であり，投与による変化は認められなかった。
- 尿中 sC5b-9/クレアチン濃度は，コホート A では大幅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。

4.2.2 B12001B 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2-B12001B 試験（IA 2），B12001B 試験（IA 4），B12001B 試験（IA 5）

試験の標題

An open-label, non-randomized extension study to evaluate the long-term efficacy, safety and tolerability of LNP023 in subjects with C3 glomerulopathy

治験実施医療機関

計 9 医療機関（フランス，ドイツ，イタリア，スペイン，イギリス，米国）

試験期間

2019 年 10 月 3 日（最初の被験者の初回来院日）～本報告時点で進行中

中間解析（IA 4）のデータカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［X2202 試験から移行した全被験者がイプタコパン（LNP023）投与開始後 33 ヵ月となる，本試験の Month 30 を終了した時点］。本中間解析では X2202 試験から移行した被験者のデータを使用し，B12301 試験から移行した被験者のデータは含まない。有効性解析には本試験の Month 30 までのデータを，安全性解析にはデータカットオフまでに得られたすべてのデータを含めた。

中間解析（IA 5）のデータカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（X2202 試験から移行した全被験者が LNP023 投与開始後 39 ヵ月となる，本試験の Month 36 を終了した時点）。本中間解析では X2202 試験から移行した被験者のデータを使用し，B12301 試験から移行した被験者のデータは含まない。有効性解析には本試験の Month 36 までのデータを，安全性解析にはデータカットオフまでに得られたすべてのデータを含めた。

開発の相

第 IIIb 相

目的

本試験は X2202 試験又は B12301 試験（以降，親試験）の継続試験であり，親試験ごとに主要目的及び副次目的を示す。

X2202 試験からの被験者での主要目的

- 腎移植を受けたことがない C3 腎症患者（コホート A）に，LNP023 を投与したときの効果を，Month 9 の複合腎エンドポイント［3 要素：X2202 試験のベースラインからの① eGFR の低下幅が 10%以下，かつ② 尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）の 50%以上減少又は 300 mg/g 未満に減少，かつ③ C3 値が 50%以上増加又は 90 mg/dL 以上に増加で定義］の達成を指標に評価する。
- 腎移植後に C3 腎症の再発を認めた患者（コホート B）に，LNP023 を投与したときの効果を，Month 6～9 の腎生検での病理組織学的変化を指標に評価する。

- LNP023 の長期安全性及び忍容性を評価する。

X2202 試験からの被験者での副次目的

- LNP023 の効果を，Month 9 の複合腎エンドポイント（2 要素：上述の 3 要素のうち，③を除く）の達成を指標に評価する。
- LNP023 が Month 9 の腎機能に及ぼす長期的効果を評価する。
- LNP023 の Month 3 の尿蛋白への効果を評価する。
- Month 6～9 の腎生検での病理組織学的検査に基づき C3 腎症の進行状態を明らかにする。
- LNP023 の Month 9 の C3 値への長期的効果を評価する。
- LNP023 の長期的効果を，Month 9 以降の 3 要素の複合腎エンドポイントの達成，腎機能，及び C3 値を指標に評価する。
- LNP023 の薬物動態（PK）を評価する。

B12301 試験からの被験者での主要目的

- LNP023 の長期安全性及び忍容性を評価する。

B12301 試験からの被験者での副次目的

- LNP023 の尿蛋白への長期的効果を評価する。
- LNP023 の eGFR への長期的効果を評価する。
- LNP023 の長期的効果を，複合腎エンドポイント［2 要素：B12301 試験のベースライン（B12301 試験の Day 1。ただし，プラセボ群では Day 180）からの eGFR の低下幅が 15%以下，かつ UPCR の 50%以上減少で定義］の達成を指標に評価する。

試験方法

本試験は，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，第 IIIb 相，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た。被験者を本試験に組み入れ（Day 1），以下のうち最も早い時点まで LNP023 200 mg を 1 日 2 回（b.i.d.）経口投与することとした。

- 各国で LNP023 が市販されて入手可能になった。
- LNP023 のベネフィット・リスクプロファイルが良好でなくなった。
- 事業上又は戦略上の理由により治験依頼者の判断で治験が早期に中止された。
- 許容できない有害事象，病態の進行，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）の判断，若しくは被験者の希望により，治験を早期に中止した。

被験者は親試験の開始時に髄膜炎菌，肺炎球菌，及びインフルエンザ菌（各国又は地域で接種可能な場合）に対するワクチン接種が完了している。治験期間中にこれらのワクチンの効果減弱が疑われた場合，若しくは髄膜炎菌又は肺炎球菌ワクチンの接種からそれぞれ 5 年が経過した場

合は追加接種を必要とした。追加接種した場合は，追加免疫が有効になるまで感染症のリスクを低減するために，抗生物質を 2 週間（又は治験担当医師の判断でより長期間）予防投与した。

目標被験者数

予定組入れ被験者数：94 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- スクリーニング時に 18 歳以上の男女。
- 親試験の治験薬の投与が完了している。

評価項目

本書で結果を示した X2202 試験からの被験者での評価項目を以下に示す。なお，IA 5 の解析では，コホート A の複合腎エンドポイントの長期データを提示した。

有効性

X2202 試験からの被験者での主要評価項目

- コホート A：Month 9 の複合腎エンドポイント（3 要素）の達成
- コホート B：Month 6～9 の C3 沈着スコア（免疫蛍光顕微鏡検査により評価。範囲：0～12）の X2202 試験のベースラインからの変化量

安全性

有害事象

PK

血漿中 LNP023 濃度

PD

血清，血漿，及び尿中補体系バイオマーカー，並びに尿中 NGAL／クレアチニン

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：本試験で LNP023 を 1 回以上投与され，本試験の Day 1 以降に安全性評価を 1 回以上受けた全被験者

（2）有効性

有効性の主要評価項目は，SAF を対象に X2202 試験のコホート別に解析した。

コホート A の主要 estimand の構成要素を以下に示す。

- 対象集団：X2202 試験を完了した，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 C3 腎症患者
- 主要変数：Month 9 の複合腎エンドポイントの達成の有無
- 関心のある治療：LNP023 200 mg b.i.d.
- 中間事象の取扱い：エクリズマブ又は他の補体経路修飾薬の投与開始は，治療不成功とみなし，複合腎エンドポイントの定義の一部に含めた（複合ストラテジー）。他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。
- 要約指標：複合腎エンドポイントを達成した被験者の割合

有効性のデータは記述的に評価し，仮説検定は行わなかった。複合腎エンドポイントを達成した被験者数，割合，及び Wilson 法による 95%信頼区間（CI）を時点別に要約した。複合腎エンドポイントを構成する 3 つの基準別にも，同様に要約した。

コホート B の主要 estimand の構成要素を以下に示す。

- 対象集団：X2202 試験を完了した，腎移植後に腎生検で C3 腎症の再発と確定診断された C3 腎症患者
- 主要変数：Month 6～9 の C3 沈着スコアの X2202 試験のベースラインからの変化量
- 関心のある治療：LNP023 200 mg b.i.d.
- 中間事象の取扱い：治験薬の投与中止は，治療方針ストラテジーで対応した。
- 要約指標：C3 沈着スコアの X2202 試験のベースラインからの変化量の中央値

Month 6～9，X2202 試験の投与期 1 完了日の C3 沈着スコアそれぞれに，X2202 試験のベースラインと比較するために，ベースラインからの変化量に対して Wilcoxon 符号順位検定を実施した。ベースラインからの変化量の中央値の Hodges-Lehmann 推定値及び両側 95% CI を算出した。なお，被験者数が少なく 95% CI を算出できない場合には，算出可能な CI を算出した。

IA 5 の解析では，X2202 試験からの被験者での副次評価項目について，記述統計量を算出した。

（3）安全性

SAF を対象に解析した。有害事象の要約には親試験及び本試験の LNP023 投与下で得られたデータのみを含めた。LNP023 投与下とは，親試験での初回投与日から，本試験での最終投与日から 7 日後またはデータカットオフのいずれか早い日までとした。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 26.0（IA 4 の解析）及び 27.0（IA 5 の解析）を使用した。有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。特記しない限り，有害事象は基本語（PT）を記載した。有害事象は発現被験者数と発現率をコホート別，SOC 別，PT 別，最悪重症度別，及び LNP023 との関連別に要約した。

（4）PK

IA 4 の解析では，新たに得られた PK の検体数が 2 とわずかであったため，PK の新たな解析を実施しなかった。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，本試験の Month 9 を完了した時点で実施した中間解析（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で得られた解析結果を提示した。IA 4 及び IA 5 の解析で，血漿中 LNP023 濃度データをコホート別，検体採取時点別に要約した。

（5）PD

SAF を対象に解析した。血清，血漿，及び尿中補体系バイオマーカー（血清中 AP 活性，血漿中 sC5b-9 濃度，血漿中 Bb 濃度），並びに尿中 NGAL／クレアチニンをコホート別，検体採取時点別に要約した。また，MMRM による解析も行った。

中間解析（IA 4）の試験成績

被験者の内訳

X2202試験に組み入れられた27名のうち，本試験には26名（コホートA：16名，コホートB：10名，以下同順）が組み入れられ，26名全員に本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25名（16名，9名），Month 30を完了した被験者は22名（14名，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7名（4名，3名）で，主な中止理由は同意撤回，有害事象（各2名），死亡，医師の判断，疾患進行（各1名）であった。データカットオフ時点までに本試験を中止した被験者は6名（4名，2名）であった（IA 4-Table 14.1-1.1）。

本試験に組み入れられた26名全員がSAFに含まれた（IA 4-Table 14.1-2.1）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

コホートAで，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。C3腎症の診断時の年齢は17.092（7.46～36.63）歳で，診断からX2202試験でのLNP023初回投与までの期間は4.914（0.53～24.57）年であった。被験者の半数（8名）は全身性副腎皮質ステロイドやミコフェノール酸（MPA）を含む免疫抑制療法を受けていた。ベースラインのUPCR（24時間蓄尿）は3.457（1.76～9.01） g/gで，ネフローゼ域の尿蛋白（> 3 g/g）が過半数（9名）に認められた。ベースラインのeGFRは64.6（28～134） mL/min/1.73m^2，血清C3値は0.238（0.02～0.69） g/Lであった。C3腎炎（C3GN）は14名，Dense deposit diseaseは2名であった（IA 4-Table 14.1-4.1）。

コホートBで，SAF 10名の年齢の中央値（範囲，以下同様）は32.5（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。直近の腎移植後のC3腎症再発の診断時の年齢は33.663（18.00～70.01）歳であった。直近の腎移植からX2202試験でのLNP023初回投与までの期間は1.402（0.50～4.27）年と短く，すべての被験者で腎移植後早期にC3腎症が再発していた。ベースラインのUPCR（24時間蓄尿）は0.162（0.08～3.94） g/gで，基準範囲内（< 0.2 g/g）であった。ベースラインのeGFRは59.5（27～74） mL/min/1.73m^2，血清C3値は0.550（0.17～1.00） g/Lであった。C3GNは7名，Dense deposit diseaseは2名であった（IA 4-Table 14.1-4.1，10.4項）。

有効性の結果

コホートAで，主要評価時点であるMonth 9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（Table 4-1，IA 4-11.1.1 項）。

Table 4-1　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（B12001B 試験，コホート A，SAF）

	N = 16			
時点（X2202 試験の初回投与日を Day 1）	3 要素の複合腎エンドポイントを達成 n/m (%) [95% Wilson CI]	eGFR の基準を達成 n/m (%)	UPCR の基準を達成 n/m (%)	C3 の基準を達成 n/m (%)
Day 7	1/15 (6.7) [1.2, 29.8]	15/16 (93.8)	1/15 (6.7)	10/16 (62.5)
Day 14	1/16 (6.3) [1.1, 28.3]	14/16 (87.5)	2/16 (12.5)	14/16 (87.5)
Day 21	2/16 (12.5) [3.5, 36.0]	15/16 (93.8)	2/16 (12.5)	16/16 (100.0)
Day 28	1/15 (6.7) [1.2, 29.8]	13/14 (92.9)	1/15 (6.7)	15/15 (100.0)
Day 36	4/15 (26.7) [10.9, 52.0]	15/15 (100.0)	4/15 (26.7)	16/16 (100.0)
Day 64	5/14 (35.7) [16.3, 61.2]	13/15 (86.7)	6/14 (42.9)	15/15 (100.0)
Day 84	7/16 (43.8) [23.1, 66.8]	14/16 (87.5)	8/16 (50.0)	16/16 (100.0)
Day 174（B12001B 試験 Month 3）	5/14 (35.7) [16.3, 61.2]	14/15 (93.3)	6/14 (42.9)	15/15 (100.0)
Day 264（B12001B 試験 Month 6）	6/12 (50.0) [25.4, 74.6]	13/14 (92.9)	7/13 (53.8)	14/14 (100.0)
Day 354（B12001B 試験 Month 9：主要評価時点）	8/15 (53.3) [30.1, 75.2]	15/16 (93.8)	8/15 (53.3)	16/16 (100.0)

Source：IA 4-Table 14.2-2.1，Table 14.2-2.3

n = 各時点で基準を達成した被験者数，m = 各時点の被験者数

コホート B で，SAF 10 名のうち Month 6～9 に C3 沈着スコアの評価に適した腎生検が得られた 4 名を主要評価項目の解析に含めた。Month 6～9 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）（Table 4-2）。

Table 4-2　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（B12001B 試験，コホート B，SAF）

	C3 沈着スコア（中央値）			
n	X2202 試験のベースライン	B12001B 試験の Month 6～9	差の中央値（80% CI）	p 値
4	7.50	2.00	−5.50（−10.0, 4.00）	0.3750

Source：IA 4-Table 14.2-3.2.1

n：X2202 試験のベースライン及び B12001B 試験の Month 6～9 が共に測定されている被験者数

B12001B 試験の Day 264～354（Month 6～9）時点の C3 沈着スコアそれぞれに，X2202 試験のベースラインと比較するために，ベースラインからの変化量に対して Wilcoxon 符号順位検定を実施した。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

LNP023 の曝露期間（本試験での最終投与日 − X2202 試験での投与開始日 + 1）の中央値（範囲）はコホート A で 806.0（445.0～1181.0）日間，コホート B で 904.0（179.0～1085.0）日間であった（IA 4-Table 14.3-2.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

コホート A の有害事象の発現率は 93.8%であった。発現率が高かった有害事象は，COVID-19（56.3%），上咽頭炎（31.3%），嘔吐，高血圧，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，下痢，及び腎機能障害（各 18.8%）であった（Table 4-3）。

コホート B の有害事象の発現率は 100.0%であった。発現率が高かった有害事象は，COVID-19（60.0%），嘔吐，頭痛，貧血（各 30.0%），高血圧，急性腎障害，及び発熱（各 20.0%）であった（Table 4-3）。

Table 4-3　有害事象発現被験者数・発現率（いずれかのコホートで 2 名以上に発現）（B12001B 試験，SAF）

PT	コホート A N = 16 n (%)	コホート B N = 10 n (%)	Total N = 26 n (%)
合計	15 (93.8)	10 (100.0)	25 (96.2)
COVID-19	9 (56.3)	6 (60.0)	15 (57.7)
上咽頭炎	5 (31.3)	1 (10.0)	6 (23.1)
嘔吐	3 (18.8)	3 (30.0)	6 (23.1)
高血圧	3 (18.8)	2 (20.0)	5 (19.2)
頭痛	2 (12.5)	3 (30.0)	5 (19.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (18.8)	1 (10.0)	4 (15.4)
貧血	1 (6.3)	3 (30.0)	4 (15.4)
下痢	3 (18.8)	0	3 (11.5)
腎機能障害	3 (18.8)	0	3 (11.5)
背部痛	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (11.5)
高カリウム血症	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (11.5)
鉄欠乏	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (11.5)
蛋白尿	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (11.5)
急性腎障害	1 (6.3)	2 (20.0)	3 (11.5)
上腹部痛	2 (12.5)	0	2 (7.7)
痛風	2 (12.5)	0	2 (7.7)
四肢痛	2 (12.5)	0	2 (7.7)
発熱	0	2 (20.0)	2 (7.7)

Source：IA 4-Table 14.3.1-1.2

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

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

コホート A で，治験薬との関連ありと判断された有害事象は 3 名（18.8%）に発現した。2 名以上に発現した事象はなく，ざ瘡及び皮膚変色（同一被験者に発現），尿路感染，並びに正色素性正球性貧血が各 1 名に発現した（IA 4-Table 14.3.1-1.6，Listing 16.2.7-1.1）。

コホート B で，治験薬との関連ありと判断された有害事象は 6 名（60.0%）に発現した。2 名以上に発現した事象はなく，尿路感染，COVID-19，排尿困難，及び失神（同一被験者に 4 事象発現），ウイルス性上気道感染，リンパ節症，発熱，及び腹痛（同一被験者に 4 事象発現），肺炎球菌性肺炎，急性呼吸窮迫症候群，敗血症性ショック，及びリパーゼ増加（同一被験者に 4 事象発現），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，扁桃肥大，並びに悪心が各 1 名に発現した（IA 4-Table 14.3.1-1.6，Listing 16.2.7-1.1）

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。

コホート A で，高度の有害事象は 2 名（12.5%）に発現した。2 名以上に発現した事象はなく，腎機能障害及びリビドー減退（同一被験者に発現），並びに不整脈（死亡の項参照）が各 1 名に発現した（IA 4-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。

コホート B で，高度の有害事象は 5 名（50.0%）に発現した。2 名以上に発現した事象はなく，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（同一被験者に 3 事象発現），C3 糸球体症（医師報告事象名：Progression of the C3 Glomerulonephropathy Recurrence）及び扁桃肥大（同一被験者に発現），マロリー・ワイス症候群，心膜炎，並びに急性腎障害が各 1 名に発現した（IA 4-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

コホート A で 1 名（2[redacted] 歳，白人女性，被験者番号[redacted]）の死亡が報告された。

被験者は Day 501 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 501）。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，及び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），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（IA 4-Listing 14.3.2-1.2，12.2.1 項）。

2）重篤な有害事象

コホート A で，重篤な有害事象は 4 名（25.0%）に発現した。2 名以上に発現した事象はなく，嘔吐及び下痢（同一被験者に発現），不整脈（上述の死亡と同一事象），急性腎障害，並びに骨盤内炎症性疾患が各 1 名に発現した。治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。上述の不整脈を除き，いずれも治験薬の投与中止に至ることなく回復した（IA 4-Table 14.3.1-1.7，Listing 14.3.2-1.1）。

コホート B で，重篤な有害事象は 6 名（60.0%）に発現した。2 名以上に発現した事象はなく，心房細動，心膜炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，心不全，及び椎間板炎（同一被験者に 5 事象が発現），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（同一被験者に 3 事象発現），過量投与（コカイン）及び急性腎障害（同一被験者に発現），上部消化管出血及びマロリー・ワイス症候群（同一被験者に発現），C3 糸球体症（医師報告事象名：Progression of the C3 Glomerulonephropathy Recurrence），並びに腎盂腎炎が各 1 名に発現した。急性腎障害及び C3 糸球体症は治験薬の投与中止に至り，未回復であったものの，その他の事象はいずれも治験薬の投与中止に至ることなく回復した（IA 4-Table 14.3.1-1.7，Listing 14.3.2-1.1）。

肺炎関連の 2 事象の概要を以下に示す。

- ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は Day 794 に，心不全と同日に発現し，被験者は入院となった。血液培養の結果は *Streptococcus gallolyticus* 陽性であった。被験者は MPA，シクロスポリン，及びプレドニゾンを併用していた。本事象は治験薬の投与中止や休薬に至ることなく，加療により Day 995 に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された（IA 4-Listing 14.3.2-1.1，Lising 16.2.5-1.3，12.2.2 項）。
- 肺炎球菌性肺炎は Day 178 に発現し，急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショックを同時期に併発した。肺炎球菌株は血清型 24F であった。被験者は MPA，シクロスポリン，及びプレドニゾンを併用していた。上述の 3 事象により治験薬の投与は休薬されたが，加療によりいずれの事象も Day 190（急性呼吸窮迫症候群のみ Day 181）に回復した。これらの 3 事象は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された（IA 4-Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.5-1.3，12.2.2 項）。

（4）重要な有害事象

コホート A で治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった（IA 4-Table 14.3.1-1.5）。

コホート B で治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名に発現した。発現した事象は，急性腎障害及び C3 糸球体症（各 1 名，上述の重篤な有害事象と同一事象）であった（IA 4-Table 14.3.1-1.5）。

PK の結果

Day 84，174，264，及び 354（B12001B 試験 Month 9）の LNP023 投与前の血漿中 LNP023 濃度の平均値は，コホート A で 1600～1760 ng/mL，コホート B で 2030～2850 ng/mL であり，AP 活性の阻害が示唆された（IA 2-Table 14.2-1.1）。

PD の結果

- 両コホートで，AP 活性（Wieslab アッセイ）及び血漿中 sC5b-9 濃度は早期から低下し，投与期間を通じて持続が認められた。Day 354 の AP 活性の調整幾何平均比は，コホート A で 58%，コホート B で 71%，それぞれベースラインと比べて低下した。Day 354 の血漿中 sC5b-9 濃度の調整幾何平均比は，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（IA 4-Table 14.2-11.4）。
- 血漿中 Bb 濃度の調整幾何平均比は，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と同程度に回復した後，Day 444 には 17%低下した。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（IA 4-Table 14.2-11.4）。
- コホート A では，コホート B と比べて尿中 NGAL／クレアチニンのベースライン値が高く，NGAL／クレアチニンの調整幾何平均比は Day 354 にベースラインと比べて 60%低下（両側 p 値 < 0.0001，MMRM）し，LNP023 投与による腎障害の軽減が示唆された。コホート B では，NGAL／クレアチニンのベースライン値が低く，Day 354 まで低下は認められなかった（IA 4-Table 14.2-11.5，Table 14.2-11.6）。

中間解析（IA 5）の試験成績

被験者の内訳

本試験に組み入れられ，本試験の治験薬が投与された 26名（コホート A：16名，コホート B：10 名，以下同順）のうち，本試験の主要評価時点である 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 25 名（16 名，9 名），Month 36を完了した被験者は 21名（13名，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 8名（5名，3名）で，主な中止理由は同意撤回，有害事象，疾患進行（各 2 名），死亡，医師の判断（各 1 名）であった。データカットオフ時点までに本試験を中止した被験者は 7 名（5 名，2 名）であった（IA 5-Table 14.1-1.1）。

本試験に組み入れられた 26 名全員が SAF に含まれた（IA 5-Table 14.1-2.1）。

有効性の結果

X2202 試験からの被験者での複合腎エンドポイントを達成した被験者の割合について，本中間解析（IA 5）で得られた長期データを以下に示す。

コホート A では，すべての被験者が LNP023 の投与開始 21 日目以降に 3 要素の複合腎エンドポイントの C3 の基準を達成したため，3 要素の複合腎エンドポイントの結果は 2 要素の複合腎エンドポイントの結果と同一であった（IA 5-Table 14.2-2.3）。

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 9 以降は 30%超で推移し，Month 30 では 42.9%（6/14 名），Month 36 では 7.7%（1/13 名）であった。Month 30 に達成したものの Month 36 に達成しなかった 5 名のうち 3 名は eGFR の安定化（X2202 試験のベースラインと比較して低下幅が 10%以下）が持続していた（IA 5-Table 14.2-2.2，11.2.1 項）。

コホート B で主要評価項目とした C3 沈着スコアについては，本中間解析（IA 5）で利用可能な新たな腎生検データは得られていない。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

LNP023 の曝露期間（本試験での最終投与日 − X2202 試験での投与開始日 + 1）の中央値（範囲）はコホート A で 1472.0（501.0～1763.0）日間，コホート B で 1461.0（179.0～1677.0）日間であった（IA 5-Table 14.3-2.1）。

（2）有害事象

1）有害事象

コホート A の有害事象の発現率は 100.0%であった。発現率が高かった有害事象は，COVID-19（56.3%），上咽頭炎及び腎機能障害（各 31.3%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びビタミン D 欠乏（各 25.0%），高血圧（18.8%）であった（Table 4-4）。

コホート B の有害事象の発現率は 100.0%であった。発現率が高かった有害事象は，COVID-19（60.0%），頭痛，嘔吐，貧血，及び発熱（各 30.0%），上咽頭炎，高血圧，及び急性腎障害（各 20.0%）であった（Table 4-4）。

Table 4-4　有害事象発現被験者数・発現率（いずれかのコホートで 2 名以上に発現）（B12001B 試験，SAF）

PT	コホート A N = 16 n (%)	コホート B N = 10 n (%)	Total N = 26 n (%)
合計	16 (100.0)	10 (100.0)	26 (100.0)
COVID-19	9 (56.3)	6 (60.0)	15 (57.7)
上咽頭炎	5 (31.3)	2 (20.0)	7 (26.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (25.0)	1 (10.0)	5 (19.2)
頭痛	2 (12.5)	3 (30.0)	5 (19.2)
高血圧	3 (18.8)	2 (20.0)	5 (19.2)
腎機能障害	5 (31.3)	0	5 (19.2)
嘔吐	2 (12.5)	3 (30.0)	5 (19.2)
ビタミン D 欠乏	4 (25.0)	0	4 (15.4)
貧血	1 (6.3)	3 (30.0)	4 (15.4)
背部痛	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (11.5)
痛風	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (11.5)
高カリウム血症	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (11.5)
鉄欠乏	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (11.5)
代謝性アシドーシス	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (11.5)
蛋白尿	2 (12.5)	1 (10.0)	3 (11.5)
急性腎障害	1 (6.3)	2 (20.0)	3 (11.5)
発熱	0	3 (30.0)	3 (11.5)
上腹部痛	2 (12.5)	0	2 (7.7)
下痢	2 (12.5)	0	2 (7.7)
脂質異常症	2 (12.5)	0	2 (7.7)
末梢性浮腫	2 (12.5)	0	2 (7.7)
四肢痛	2 (12.5)	0	2 (7.7)
発疹	2 (12.5)	0	2 (7.7)

Source：IA 5-Table 14.3.1-1.2
同一被験者に同一の有害事象が複数回にわたって発現した場合，各 PT で 1 名として集計した。

2）治験薬との関連ありと判断された有害事象

IA 4 解析以降の新たな事象の発現はなかった（IA 5-Table 14.3.1-1.6，Listing 16.2.7-1.1）。

3）重症度別の有害事象

発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であり，IA 4 解析以降の新たな高度の事象の発現はなかった（IA 5-Table 14.3.1-1.3，Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

IA 4 解析以降の新たな事象の発現はなかった（IA 5-Listing 14.3.2-1.2，12.2.1 項）。

2）重篤な有害事象

コホート A で，IA 4 解析以降に新たに胃腸炎が報告された。本事象は治験薬との関連なしと判断され，治験薬の投与中止に至ることなく回復した。なお，IA 4 解析時に提示した嘔吐及び下痢（いずれも胃腸炎を発現した被験者と同一被験者に発現）の報告は取り下げられた（IA 5-Table 14.3.1-1.7，Listing 14.3.2-1.1）

コホート B で，IA 4 解析以降の新たな事象の発現はなかった（IA 5-Table 14.3.1-1.7，Listing 14.3.2-1.1）。

（4）重要な有害事象

コホート A で，治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった（IA 5-Table 14.3.1-1.5）。

コホート B で，IA 4 解析以降の新たな事象の発現はなかった（IA 5-Table 14.3.1-1.5）。

PK の結果

Day 84，174，264，354（B12001B 試験 Month 9），及び 444（B12001B 試験 Month 12）の LNP023 投与前の血漿中 LNP023 濃度の平均値は，コホート A で 1440～1910 ng/mL，コホート B で 2010～3260 ng/mL であり，AP 活性の阻害が示唆された（IA 5-Table 14.2-1.1）。

PD の結果

- 両コホートで，AP 活性（Wieslab アッセイ）及び血漿中 sC5b-9 濃度は早期から低下し，投与期間を通じて持続が認められた。Day 444 の AP 活性の調整幾何平均比は，コホート A で 60%，コホート B で 63%，それぞれベースラインと比べて低下した。Day 444 の血漿中 sC5b-9 濃度の調整幾何平均比は，コホート A で 79%，コホート B で 45%，それぞれベースラインと比べて低下した（IA 5-Table 14.2-11.4）。

- 血漿中 Bb 濃度の調整幾何平均比は，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と同程度に回復した後，Day 444 には 17%低下した。コホート B では，Day 444 にベースラインと比べて 20%低下した（IA 5-Table 14.2-11.4）。
- コホート A では，コホート B と比べて尿中 NGAL／クレアチニンのベースライン値が高く，NGAL／クレアチニンの調整幾何平均比は Day 444 にベースラインと比べて 66%低下し，LNP023 投与による腎障害の軽減が示唆された。コホート B では，NGAL／クレアチニンのベースライン値が低く，Day 444 まで低下は認められなかった（IA 5-Table 14.2-11.5，Table 14.2-11.6）。