

# 治験結果 要約

## 抗C5抗体薬で治療後も貧血が残存する、発作性夜間ヘモグロビン尿 (PNH) の被験者におけるLNP023の効果を調べる臨床試験

### ご参加いただきありがとうございました。

PNH患者を対象とした臨床試験にご参加いただき、誠にありがとうございました。参加者の皆様のおかげで、**LNP023** (別名イプタコパン) について多くのことがわかりました。

本治験のスポンサーであるノバルティスは、本治験の結果から得られた知見を参加者および一般の皆様方と共有することが重要であると考えています。

医学研究に参加された皆様の役割がどのように重要だったかをご理解いただく上で、この要約が、医学研究に皆様が参加いただいたことの重要性をお知らせする一助となれば幸いです。

#### 治験に関する情報

治験番号: CLNP023C12302

治験薬: LNP023 (別名: イプタコパン)

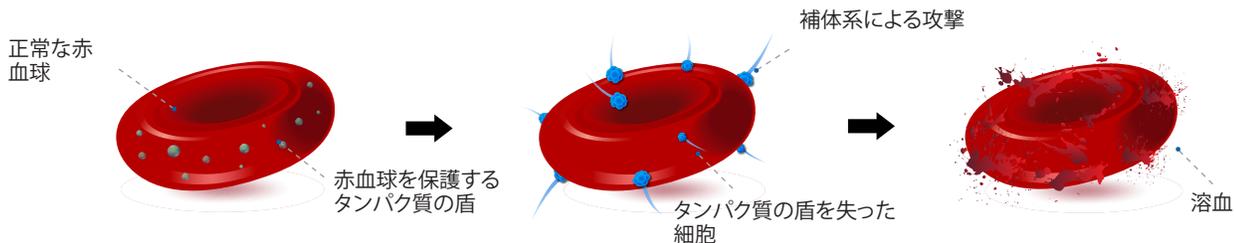
スポンサー: ノバルティス

本治験に参加いただいた方で結果についてご質問がある場合は、治験実施施設の治験担当医師またはスタッフにお問い合わせください。

この要約は一つの治験の結果に基づくものです。他の治験では異なる知見が示される可能性があります。

# 本治験の主な目的

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は、免疫システムが赤血球を破壊するまれな血液疾患です。赤血球はヘモグロビン (Hb) を使って体内に酸素を運びます。免疫システムには、異常な細胞を破壊する役割を果たす補体系と呼ばれるタンパク質群が含まれています。健康な人の赤血球は、補体系の攻撃を受けないように保護するタンパク質の盾を持っています。PNHの人には、この盾がありません。その結果、補体系は赤血球を傷つけ、分解します。このプロセスを溶血と呼びます。



PNHの一般的な症状は以下の通りです。

- 赤色または濃い色の尿
- 息切れ
- 疲労 (倦怠感)
- 赤血球数低下 (貧血)
- 身体のさまざまな部位の血栓

PNHに対して必要となる治療内容は 人によって異なります。赤血球の数を増加させるために赤血球輸血が必要になる人もいれば、血栓の治療や予防のために薬が必要になる人もいます。**赤血球輸血**とは、病気の治療や、失われた血液を補うために、ドナーの血液を患者に輸血する医療行為です。輸血はすべての患者さんに適しているわけではなく、望ましくない副作用を引き起こす場合があります。

**抗C5抗体薬**は、補体系が赤血球を攻撃するのを防止する薬で、溶血を軽減する効果があります。**エクリズマブ**と**ラブリズマブ**は、PNHの治療薬として承認されている**抗C5抗体薬**です。これらの薬は赤血球数を増加させるものですが、患者さんによっては十分な効果が得られない場合があります。そのため、より効果的で、利便性の高い治療法を開発する必要があります。

治験薬**LNP023**は、補体系の重要なタンパク質を阻害して赤血球の破壊を防ぎ、体の正常な機能を回復できるようにする効果が期待されています。

本治験では、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の患者で、**抗C5抗体薬**で治療を受けているにもかかわらず貧血が残存する人に対する**LNP023**の効果を調査しました。



## 本治験で解明したいと考えた主な課題：

- **LNP023**治療の結果、Hb値が2g/dL以上上昇した参加者は何人いたか？
- **LNP023**治療の結果、Hb値が12g/dL以上に上昇した参加者は何人いたか？
- **LNP023**治療の結果、赤血球輸血の必要がなくなった参加者は何人いたか？
- 治療後、参加者の疲労はどのように変化したか？
- 治験中にどのような有害事象が発生したか？

↳ **有害事象**とは、治験中に参加者が経験する病気の徴候または症状です。

# 本治験の実施期間



本治験は2021年1月に開始し、2023年3月に終了しました。各参加者の参加期間が最長60週間になるように設計されました。

治験の終了後、治験結果の報告書が作成されました。本要約は、その報告書に基づくものです。

# 本治験の参加者



本治験ではPNH患者**97人**が治療を受けました。  
参加者の年齢は20歳～84歳で、平均年齢は51歳でした。

性別および人種別の参加者数は以下の通りです

## 性別

30 男性

67 女性

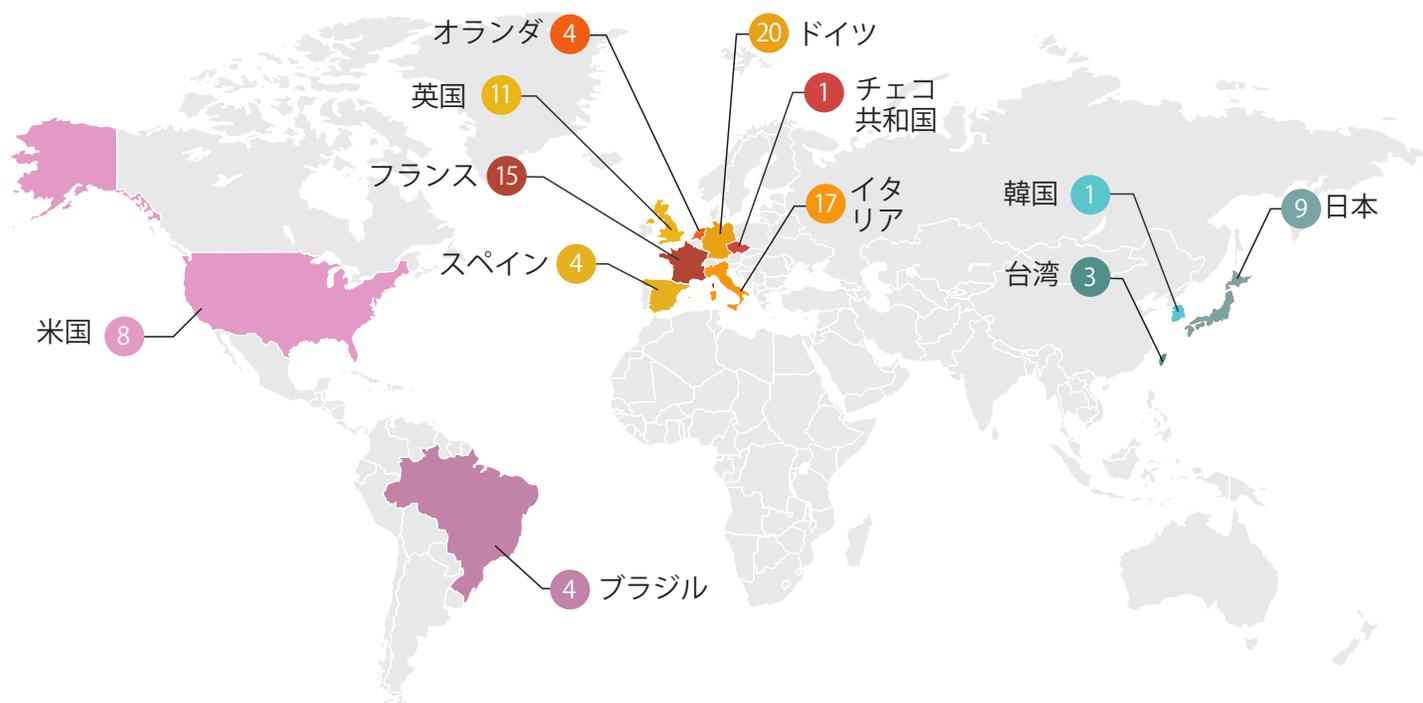
## 人種

74 白人

19 アジア人

4 黒人またはアフリカ系アメリカ人

本治験には、**12カ国**から97人が参加しました。以下の地図には、国別の参加者数が示されています。



本治験の**主な参加条件**は以下の通りです：

- 18歳以上の方
- PNHと診断された方
- 本治験の治療群に割り当てられる前に、少なくとも6か月間、**抗C5抗体薬**による治療を定期的に受けた方”
- ヘモグロビン (Hb) の平均値が10 (g/dL) 未満の方

## 参加者が受けた治療法

以下の治験薬を評価しました：



**LNP023：1カプセル200mg**のカプセル剤として提供され、1日2回経口投与されました。



**エクリズマブ**または**ラブリズマブ**：静脈注射による投与を受けました。

参加者は、主治医の指示により**エクリズマブ**又は**ラブリズマブ**の投与を受けました。

本治験では、治験参加者、治験担当医師、治験スタッフに、参加者が投与されている治療薬と用量が知らされました。

# 本試験の流れ

## 投与前 最長8週間



治験担当医師は参加者を診察し、本試験に参加できることを確認しました。全参加者は、本試験の治療開始前の8週間に、**抗C5抗体薬**による治療を継続的に受けました。

## 投与期間中 最長48週間



治療は **2期**に分けて行われました。

### コア治療期間 (24週間)

合計97人の参加者が、24週間**LNP023**の投与を受けたか、または**抗C5抗体薬**の投与を継続しました。参加者は、**LNP023**又は**抗C5抗体薬**のいずれかに無作為に割り当てられました。必要に応じて、参加者は試験期間中に赤血球輸血を受けられるようにしました。試験期間を通じて、参加者のHb値をモニタリングしました。

LNP023  
62名

抗C5抗体薬  
35名

24週間の**コア治療期間**が完了した時点で、参加者は**継続治療期間**を開始しました。24週間の継続治療を完了した参加者には、**LNP023**の長期的な効果を調査する別の試験 (CLNP023C12001B)で治療を継続するオプションが与えられました。この試験は 現在も継続中です。

### 継続治療期間 (24週間)

24週間の**コア治療期間**が完了した後、合計95人の参加者が**継続治療期間**を開始しました。

LNP023 - LNP023  
61名

抗C5抗体薬-  
LNP023  
34名

## 投与終了後 最終投与後30日まで



参加者は**LNP023**の最終投与から30日以内に最終検査を受けました。

# 本試験の主な結果

## この治療に反応してHb値が2g/dL以上上昇した参加者の人数



抗C5抗体薬による治療を受けた参加者と比較して、LNP023を投与された参加者でより高い治療効果が見られ、Hb値が2g/dL以上上昇しました。

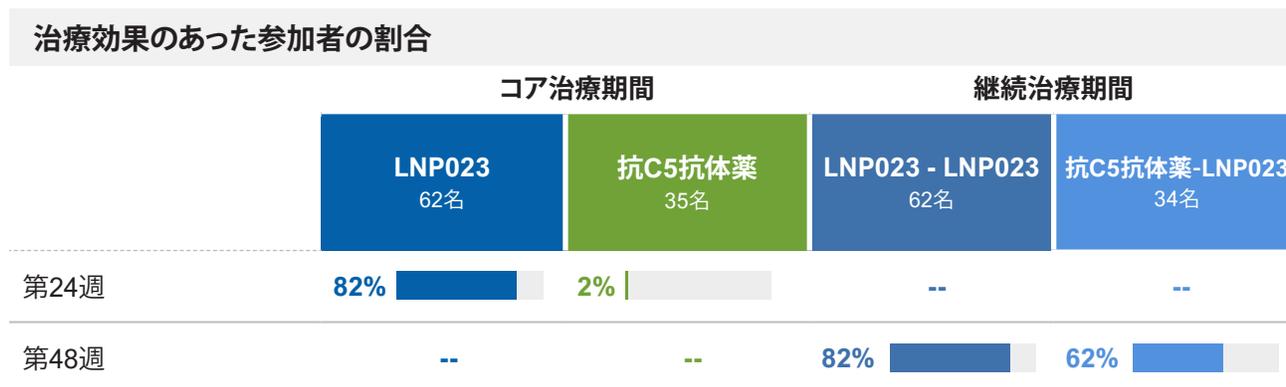
24週間のコア治療期間終了後、以下の条件を満たした場合に参加者はLNP023による治療で効果があったとみなされました。

- 第18週から第24週までの間に、Hb値が試験開始時から2g/dL以上上昇した。
- 第2週から最長第24週までの間、赤血球輸血を必要としなかった。

継続治療期間を終了し、合計48週間の治療を受けた参加者に関しては、次の場合に治療効果がみられたものとみなされました。

- 試験開始から第48週までに、Hb値が少なくとも2g/dL上昇した。

下表は、治療に反応した参加者の割合を示します。



LNP023 - LNP023群の参加者はLNP023の投与を48週間受けました。

抗C5抗体薬 - LNP023群の参加者は、抗C5抗体薬を24週間投与した後にLNP023の投与を24週間受けました。

# LNP023治療に反応して、Hb値が少なくとも12g/dLに上昇した参加者の人数



LNP023を投与した参加者は、抗C5抗体薬を投与した参加者よりも高い割合で治療効果がみられ、Hb値が少なくとも12g/dLまで上昇しました。

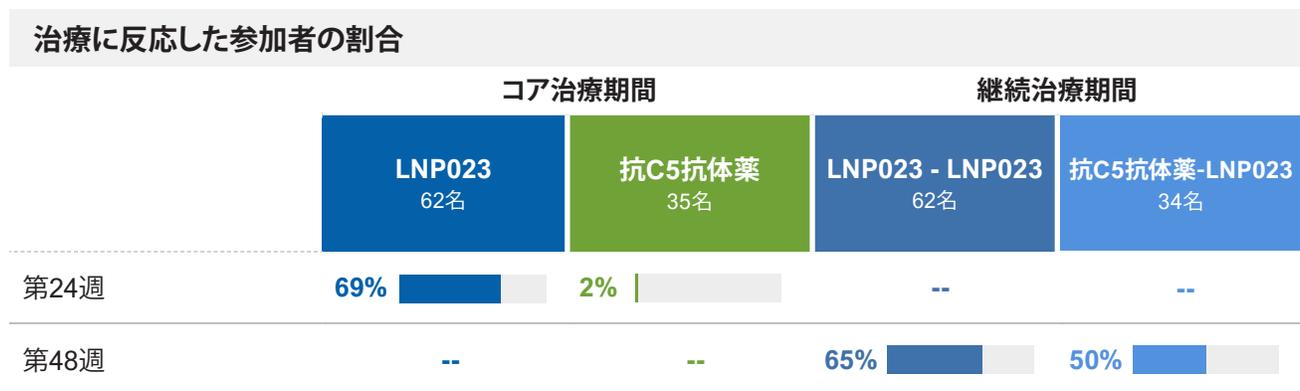
24週間のコア治療期間終了後、以下の条件を満たした場合に参加者はLNP023治療に反応したものとみなされました。

- 第18週から第24週までの間に、Hb値が治験開始時から12g/dL以上上昇した。
- 第2週から最長第24週までの間、赤血球輸血を必要としなかった。

継続治療期間を終了し、合計48週間の治療を受けた参加者に関しては、次の場合に治療効果がみられたものとみなされました。

- 治験開始から第48週までに、Hb値が少なくとも12g/dLに上昇した。

下表は、治療に反応した参加者の割合を示します。



LNP023 - LNP023群の参加者はLNP023の投与を48週間受けました。

抗C5抗体薬 - LNP023群の参加者は、抗C5抗体薬を24週間投与した後にLNP023の投与を24週間受けました。

# LNP023による治療を受けて、赤血球輸血の必要がなくなった参加者の人数



第2週目以降、

- 治験期間中を通じてLNP023の投与を受けた62人の参加者のうち、合計57人(92%)には赤血球輸血の必要がありませんでした。
- 継続治療期間中に抗C5抗体薬からLNP023に変更した34人の参加者のうち、合計32人(94%)には赤血球輸血の必要がありませんでした。

治験期間を通じて、参加者に赤血球輸血が必要かどうかを慎重にモニタリングしました。そして48週間にわたり治療を受けた96人の参加者の結果を発表しました。

## 治療後の、参加者の疲労の変化



FACIT-Fatigueスコアの平均変化量は、抗C5抗体薬の投与を受けた参加者よりも、LNP023の投与を受けた参加者でより大きくなりました。

研究者は、この治療が参加者の疲労を軽減し、日常生活を改善するのに役立ったかどうかを知る必要がありました。そのために、研究者はFACIT-Fatigueアンケートを使用しました。

FACIT-Fatigue アンケートは、参加者に記入してもらう13項目の質問票です。各項目のスコアは0~4点で、合計スコアは0~52点です。スコアが高いほど、疲労症状が改善したことを意味します。

下表は、少なくとも1回の投与を受け、第24週目と第48週目に治療前と治療後のスコアが入手可能であった参加者の結果を示します。

### 第24週目と第48週目のFACIT-Fatigueスコアの平均上昇率

	コア治療期間		継続治療期間	
	LNP023 62名	抗C5抗体薬 31名	LNP023 - LNP023 55名	抗C5抗体薬-LNP023 26名
第24週	8.6	0.3	--	--
第48週	--	--	9.8	11.0

LNP023 - LNP023群の参加者はLNP023の投与を48週間受けました。

抗C5抗体薬 - LNP023群の参加者は、抗C5抗体薬を24週間投与した後にLNP023の投与を24週間受けました。

# 発生した有害事象

治験担当医師は、**有害事象**が治験薬の投与と関係なく発生していると考えられる場合であっても、治験中に発生した有害事象すべてを記録しました。

薬または治療が有害事象の原因であるかどうかを確認するためには、何回も治験を実施することが必要になります。

このセクションには、治療開始から最終投与後30日までに発生した有害事象がまとめられています。

## 有害事象とは：

- 治験中に参加者が経験する何らかの病気の**徴候または症状**です。
- 生命を脅かす場合、長期的な問題の原因となる場合、参加者が入院を必要とする場合、参加者が死亡に至る場合は、**重篤**とみなされます。

有害事象は、治験薬が**原因である**場合も**原因でない**場合もあります。



85名の参加者が有害事象を経験しました。

- 13名の参加者に、重篤とみなされる有害事象が認められました。
- 理由は問わずに死亡した参加者はいませんでした。
- 有害事象のために投与を中止した参加者はいませんでした。

## 有害事象を経験した参加者の人数

以下の表には有害事象が見られた参加者数が示されています。

有害事象の要約	抗C5抗体薬 35名	LNP023 (コア治療期間で抗C5抗体薬を投与された患者さんを含む) 96名
参加者内訳：		
重篤な有害事象を少なくとも1回経験	35人中5人 (14%)	96人中13人 (14%)
その他の有害事象を少なくとも1回経験	35人中21人 (60%)	96人中62人 (65%)
有害事象のために投与を中止	35人中0人 (0%)	96人中0人 (0%)
治験中に死亡	35人中0人 (0%)	96人中0人 (0%)

**抗C5抗体薬**群には、コア治療期間中に**抗C5抗体薬**の投与を受けた参加者が含まれます。

**LNP023**群には、本試験中のいずれかの時点で**LNP023**の投与を受けた参加者が含まれます。

## 発生した重篤な有害事象

少なくとも1回治験薬の投与を受けた参加者のうち、合計13人が重篤な有害事象を経験しました。以下の表には、少なくとも3人の参加者で発生した重篤な有害事象が示されています。



## その他に発生した有害事象

治験薬の投与を少なくとも1回受けた62名の参加者に、重篤でないその他の有害事象が見られました。

以下の表には、少なくとも10%の参加者で発生したその他の有害事象が示されています。



# 本治験から得られた知見

本治験は、研究者がPNH患者における**LNP023**の効果を把握する上で役立ちました。

次のように結論づけられました：



- **LNP023**治療を受けた参加者では、**抗C5抗体薬**治療を受けた参加者と比較して、治療に反応してHb値が上昇した人が多かった
- **LNP023**を投与された参加者の大半は、**抗C5抗体薬**を投与された参加者ほど赤血球輸血を必要としませんでした。
- **LNP023**を投与された参加者は、**抗C5抗体薬**を投与された参加者と比較して、より大幅な疲労の改善が見られました。
- 新たな、予測できない安全性の懸念はみられなかった。

本治験の第24週目の結果は、米国の保健当局に提出されました。**LNP023**は、成人用PNH治療薬として、米国で承認を取得しました。日本でも同様に保健当局に本治験の結果が提出され、**LNP023**は、成人用PNH治療薬として、日本で承認を取得しました。」 after [米国で承認を取得しました。

この要約の執筆時点で、成人のPNH患者を対象とした2つの**LNP023**の試験が継続中です。1つはCLNP023C12001B試験で、もう1つは他のPNH治療に対して効果があった患者を対象とした試験です。また、小児PNH患者を対象とした**LNP023**の試験も計画されています。

# 本治験の詳細情報

本治験の結果および有害事象に関する詳細情報は、ノバルティスの臨床試験結果ウェブサイト、[www.novctrd.com](http://www.novctrd.com)に公表されている科学的結果要約をご覧ください。

科学的要約を見るには、以下のステップに従ってください：



本治験に関する詳細情報については、以下のウェブサイトのいずれかをご覧ください：

- [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) – 「NCT04558918」を検索してください
- [clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search](http://clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search) – 「2019-004665-40」を検索してください

LNP023に関する他の治験は、上記の公開ウェブサイトに掲載されます。このウェブサイトから、**LNP023** または **iptacopan (イブタコパン)** を検索してください。

**臨床試験の正式タイトル** 抗C5抗体の静注治療後も貧血が残存する成人PNH患者を対象としてLNP023の1日2回経口投与時の有効性及び安全性を評価する無作為化、多施設共同、実薬対照、非盲検試験



ノバルティスは、スイスに本社を置くグローバルヘルスケア企業であり、世界中の患者様の進化するニーズに対応するソリューションを提供しています。

1-888-669-6682 (米国); +41-61-324 1111 (欧州)

[www.novartis.com/clinicaltrials](http://www.novartis.com/clinicaltrials)