

MEDIA RELEASE

2023年1月10日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

この資料は、ノバルティス（スイス・バーゼル）が2022年12月13日（現地時間）に発表したものを日本語に翻訳（要約）したもので、参考資料として提供するものです。資料の内容および解釈については、英語が優先されます。本製品は日本では未承認です。英語版は、<https://www.novartis.com> をご参照下さい。

**ノバルティス、米国血液学会において、経口単剤治療薬
iptacopan の抗 C5 抗体薬に対する優越性を示すピボタル第 III 相
臨床試験 APPLY-PNH のデータを発表**

- 本試験では、抗 C5 抗体薬による前治療にもかかわらず貧血が残存している成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者の大多数において、Iptacopan が輸血を必要とせずにヘモグロビン値を増加させることが示され、主要評価項目およびほとんどの副次的評価項目を達成した¹
- Iptacopan は、赤血球輸血を必要とせずにヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 以上増加した患者*の推定割合において、抗 C5 抗体薬との 80% 差を示した¹
- Iptacopan は、赤血球輸血を必要とせずにヘモグロビン値が 12 g/dL 以上増加した患者*の推定割合において、抗 C5 抗体薬との 67% の差を示した¹
- また、iptacopan はほぼすべての患者で輸血を必要とせず、ブレイクスルー溶血（BTH）についても重篤な症例は認められなかった。臨床的に意味のある患者報告に基づく疲労も改善を認めた¹
- 補体阻害薬による治療歴のない患者を対象とした APPOINT-PNH 第 III 相試験においても肯定的な結果が得られたことを最近発表しており、PNH における iptacopan のエビデンスをさらに強固にした²

2022 年 12 月 13 日、スイス・バーゼル発—ノバルティスは本日、ピボタル第 III 相 APPLY-PNH 試験の詳細な結果を発表しました¹。本試験結果により、経口治療薬である iptacopan の単剤療法を受けた発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）患者の大多数が、抗 C5 抗体薬と比較して、臨床的に意味のあるヘモグロビン値の増加を達成したことが示されました¹。本試験は主要評価項目およびほとんどの副次的評価項目を達成し、抗 C5 抗体薬による治療にもかかわらず貧血が残存している成人 PNH 患者において、抗 C5 抗体薬に対する iptacopan の優越性が示されました¹。

本試験において、iptacopan 単剤療法の安全性プロファイルはこれまでの報告と一致しており、莢膜形成細菌に起因する重篤な感染症は認められませんでした^{1,3,4}。APPLY-PNH 試験の 24 週間の無作為化治療期の結果は、第 64 回米国血液学会（ASH）年次総会のレイトブレーキング・アブストラクトセッションで口頭発表され、プレスブリーフィングで紹介されました。

主任治験責任医師であり、Saint-Louis Hospital、Greater Paris University Hospital の Régis Peffault de Latour 教授 (M.D., Ph.D.) は次のように述べています。「PNH 患者さんの半数以上は抗 C5 抗体薬を投与しても貧血が残存し、多くの患者さんは治療中も輸血を必要とします。貧血の残存は血管外溶血と呼ばれる、脾臓や肝臓での赤血球の破壊に対して抗 C5 抗体薬は効果がないことが主な原因です。」「第 III 相 APPLY-PNH 試験の結果によると、iptacopan の経口投与は、静脈内投与の抗 C5 抗体薬と比較して血管外溶血の改善および血管内溶血抑制の維持において優れており、この慢性的な経過をたどる血液疾患の患者さんにとって画期的なベネフィットをもたらす可能性を示しています。」

本試験は 2 つの主要評価項目の両方を達成し、iptacopan は抗 C5 抗体薬に対する優越性を示しました¹。1 つ目の主要評価項目の、赤血球輸血を必要とせずにベースラインから 2 g/dL 以上のヘモグロビン値増加を達成した患者の推定割合は、iptacopan 群では 82.3%* (95% 信頼区間 [CI] : 73.4, 90.2)、抗 C5 抗体薬群では 2.0%* (95% CI : 1.1, 4.1) で、iptacopan 群に多く、80.3%* の有意な推定治療群間差が認められました (95% CI : 71.3, 87.6; P<0.0001)¹。この主要評価項目を達成した患者数の観察データは、抗 C5 抗体薬群が 35 名中 0 名であったのに対し、iptacopan 群は 60 名中 51 名#でした¹。

2 つ目の主要評価項目の、輸血を必要とせずに 12 g/dL 以上へのヘモグロビン値の増加を達成した患者の推定割合は、iptacopan 群では 68.8%* (95% CI : 58.3, 78.9)、抗 C5 抗体薬群では 1.8%* (95% CI : 0.9, 4.0) で、iptacopan 群で多く、67.0%* の有意な推定治療群間差が認められました (95% CI : 56.3, 76.9; P<0.0001)¹。この主要評価項目を達成した患者数の観察データは、抗 C5 抗体薬群が 35 名中 0 名であったのに対し、iptacopan は 60 名中 42 名#でした¹。

国際 PNH 専門家会議 (International PNH Interest Group) 会長であり、AORN San Giuseppe Moscati (イタリア、Avellino) の再生不良性貧血および発作性夜間ヘモグロビン尿症リファレンスセンター、血液・造血器移植部門長である治験責任医師の Antonio Risitano, M.D., Ph.D. は次のように述べています。「Iptacopan 群のほぼすべての患者さん (62 名中 60 名) において、6 カ月間の治療後も輸血を必要としない状態が維持されたのに対し、抗 C5 抗体薬群の患者では 35 名中 14 名のみでした。この結果は、2 g/dL 以上もの卓越したヘモグロビン値の増加が 60 名中 51 名に認められたことと相まって、iptacopan が承認されれば PNH 患者さんの治療および転帰を変える可能性があることを示唆しています。」

ノバルティスの循環器・腎・代謝領域開発部門統括責任者である David Soergel, M.D. は、「第 III 相 APPLY-PNH と最近発表された第 III 相 APPOINT-PNH 試験の肯定的な結果により、ノバルティスには 2023 年の承認申請を裏付ける包括的なデータパッケージがあり、iptacopan は PNH 患者さんに対する初の経口単剤療法となる可能性があります」と述べています。

また、iptacopan は、ベースラインからのヘモグロビン値の変化、輸血非依存性、患者報告による疲労 [慢性疾患治療の機能評価—疲労 (FACIT-F) スコアに基づく]、網状赤血球数 (幼若な赤血球) および臨床的 BTH 発現率等の、ほとんどの副次評価項目で、抗 C5 抗体薬に対する優越性を示しました¹。

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量は iptacopan 群では調整平均が+3.59 (95% CI : 3.32, 3.86) g/dL であったのに対して、抗 C5 抗体薬群では-0.04 (95% CI : -0.42, 0.35) g/dL と、iptacopan 群において良好であり、調整平均群間差+3.63 g/dL の有意な改善が認められました (95% CI : 3.18, 4.08; P<0.0001) ¹。輸血の有無によらない平均ヘモグロビン値は、抗 C5 抗体薬群では 9.2 (標準偏差 [SD] : 1.4) g/dL であったのに対し、iptacopan 群では 12.6 (SD : 1.4) g/dL でした ¹。

無作為化前の 6 カ月間に、57.7%の患者が輸血を受けていました ¹。24 週間の投与後、無輸血状態であった患者の推定割合は、iptacopan 群では 96.4%* (95% CI : 90.7, 100.0)、抗 C5 抗体薬群では 26.1%* (95% CI : 12.4, 42.7) と、iptacopan 群において良好であり、70.3%*の有意な推定治療群間差が認められました (95% CI : 52.6, 76.9; P<0.0001) ¹。この副次評価項目を達成した患者数の観察データは、抗 C5 抗体薬群が 35 名中 14 名であったのに対し、iptacopan 群は 62 名中 60 名でした ¹。Iptacopan 群では FACIT-F スコアのベースラインからの変化量の調整平均が +8.59 (95% CI : 6.72, 10.47) ポイントに対し、抗 C5 抗体薬群では+0.31 (95% CI : -2.20, 2.81) ポイントであり、iptacopan 群において調整平均群間差+8.29 ポイントの有意な改善が認められました (95% CI : 5.28, 11.29; P<0.0001) ¹。

主要血管イベントの発現率や乳酸脱水素酵素値のベースラインからの変化については、iptacopan 群と抗 C5 抗体薬群との間に有意差は認められませんでした¹。後者の結果は血管内容血の抑制が維持されたことを示唆しています¹。

Iptacopan 群で最も多く報告された有害事象は頭痛 (iptacopan 群 : 16.1%、抗 C5 抗体薬群 : 2.9%)、下痢 (iptacopan 群 : 14.5%、抗 C5 抗体薬群 : 5.7%) であり、抗 C5 抗体薬群で最も多く報告された有害事象は COVID-19 (抗 C5 抗体薬群 : 25.7%、iptacopan 群 : 8.1%)、BTH イベント (抗 C5 抗体薬群 : 17.1%、iptacopan 群 : 3.2%) でした ¹。抗 C5 抗体薬群において、溶血による重篤な有害事象が 2 名に発現したのに対し、iptacopan 群では発現を認めませんでした ¹。有害事象のために Iptacopan 又は抗 C5 抗体薬の投与を中止した患者はいませんでした ¹。

本試験とは別に、ノバルティスは補体阻害薬による治療歴のない PNH 患者を対象とした第 III 相 APPOINT-PNH 試験において、iptacopan が臨床的に意味のあるヘモグロビン値の増加を示したことを最近発表しました ^{2,5}。APPLY-PNH 試験および APPOINT-PNH 試験のデータは、2023 年の国際的な承認申請資料の一部として含まれる予定です。

ASH での APPLY-PNH 試験のデータ発表後、ノバルティスは 2022 年 12 月 13 日 18:30 (CET) /12:30 (ET) に投資家向け電話会議を開催する予定です。同時中継のウェブキャストは、ノバルティスのウェブサイト <https://www.novartis.com/investors/event-calendar> からアクセスすることができ、電話会議後にリプレイが利用可能です。

*これらの患者の推定割合は、あらかじめ規定したロジスティック回帰モデルを用いて算出した周辺割合です (このロジスティック回帰モデルは周辺割合の差および 95% CI についても適用) ¹。周辺割合は、各患者が評価項目の判定基準を満たす確率から算出された集団平均確率を反映しています ¹。周辺割合はベースライン共変量で調整され、欠測データは補完されました ¹。

#評価可能な欠測のないデータは iptacopan 投与患者 60 名 (本試験の Iptacopan 投与患者計 62 名のうち) で入手できました ¹。

第 III 相 APPLY-PNH 試験について

APPLY-PNH 試験 (NCT04558918) は、iptacopan 経口単剤療法 (200 mg 1 日 2 回投与) の有効性および安全性を評価する第 III 相、多施設国際共同、非盲検無作為化試験であり、無作為化前の 6 カ月間に安定した用法用量で抗 C5 抗体療法を受けているにもかかわらず貧血が残存している成人 PNH 患者において、抗 C5 抗体薬 (エクリズマブまたはラブリズマブ) に対する iptacopan の優越性を検証するものでした^{1,6}。

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) について

PNH は、希少、慢性かつ重篤な補体介在性血液疾患です⁷。PNH 患者は、造血幹細胞 (骨髄内に存在し、赤血球、白血球、血小板に成長・分化する) の一部に後天的遺伝子変異を有し、これにより、補体系による早期破壊を受けやすい赤血球が産生されます^{7,8}。その結果、血管内溶血 (血管内での赤血球の破壊) や血管外溶血 (主に脾臓や肝臓での赤血球の破壊) が生じ、貧血 (循環赤血球量が少ない)、血栓症 (血の塊の形成)、疲労、その他の生活の質に影響を及ぼす消耗性症状が引き起こされます^{7,8}。全世界で 100 万人あたり約 1~2 人が PNH と診断されると推定されています⁷。PNH はどの年齢でも発症する可能性がありますが、その多くが 30~40 歳で診断されています^{9,10}。PNH 患者の大部分は、抗 C5 抗体薬 (エクリズマブまたはラブリズマブ) による治療にもかかわらず、貧血や疲労を呈し、輸血を必要とするため、PNH には抗 C5 抗体療法では対処できない重大なアンメットニーズが存在します^{7,8,11,12}。

Iptacopan について

Iptacopan は、補体副経路の B 因子を標的として阻害するファースト・イン・クラスの経口投与の治験薬です^{1,3,4,13}。C5 終末経路の上流で作用し、血管内だけでなく血管外における PNH の溶血も予防します¹⁻³。このように、iptacopan は PNH に関連する生物学的に重要な部分を標的とし、経口単剤療法としての選択肢を提供します¹⁻³。

ノバルティスのバイオメディカル研究所で発見された iptacopan は、現在、腎臓病である C3 腎症 (C3G)、免疫グロブリン A (IgA) 腎症 (IgAN)、非典型的溶血性尿毒症 (aHUS) など、重大なアンメットニーズが存在する多くの補体介在性疾患

(CMD; Complement Mediated Diseases) を対象として開発が進められています。

C3G (APPEARC3G) および IgA 腎症 (APPLAUSE IgAN) における第 III 相試験の最初の結果は、2023 年に予定されています^{14,15}。

疾患の有病率と第 II 相試験の肯定的なデータに基づき、iptacopan は米国食品医薬品局 (FDA) から PNH に対する画期的治療薬指定、FDA および欧州医薬品庁

(EMA) から PNH および C3G に対する希少疾病用医薬品指定、EMA から C3G に対する PRIME 指定と IgAN に対する希少疾病用医薬品指定を受けています¹⁶⁻¹⁹。

ノバルティスについて

ノバルティスは、より充実したすこやかな毎日のために、これからの医薬の未来を描いています。私たちは、医薬品のグローバルリーディングカンパニーとして、革新的な科学とデジタルテクノロジーを駆使し、医療ニーズの高い領域で変革をもたらす治療法の開発を行っており、新薬開発のために、常に世界トップクラスの研究開発費を投資しています。ノバルティスの製品は、世界中の 8 億人以上の患者さんに

届けられています。また、私たちは、ノバルティスの最新の治療法に多くの方がアクセスできるように革新的な方法を追求しています。約11万人の社員が世界中のノバルティスで働いており、その国籍は140カ国以上におよびます。詳細はホームページをご覧ください。

<https://www.novartis.com>

以上

参考文献

1. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj A, et al. Oral Monotherapy with Iptacopan, a Proximal Complement Inhibitor of Factor B, Has Superior Efficacy to Intravenous Terminal Complement Inhibition with Standard of Care Eculizumab or Ravulizumab and Favorable Safety in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Residual Anemia: Results from the Randomized, Active-Comparator-Controlled, Open-Label, Multicenter, Phase III APPLY-PNH Study. Presented at: 64th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition (ASH); December 10-13, 2022; New Orleans, LA.
2. Novartis investigational iptacopan provides clinically meaningful increases in hemoglobin levels in complement-inhibitor-naïve patients with PNH. Novartis. Accessed December 08, 2022. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-investigational-iptacopan-provides-clinically-meaningful-increases-hemoglobin-levels-complement-inhibitor-naive-patients-pnh>.
3. Risitano AM, Röth A, Soret J, et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(5):e344-e354. doi:10.1016/S2352-3026(21)00028-4.
4. Jang JH, Wong L, Ko BS, et al. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv.* 2022;6(15):4450-4460. doi:10.1182/bloodadvances.202206960.
5. Novartis Pharmaceuticals. A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily Iptacopan in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04820530); 2022. Accessed September 21, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04820530>.
6. Novartis Pharmaceuticals. A Randomized, Multicenter, Active-Comparator Controlled, Open-Label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily LNP023 in Adult Patients With PNH and Residual Anemia, Despite Treatment With an Intravenous Anti-C5 Antibody. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558918); 2022. Accessed September 21, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558918>.
7. Cañado RD, Araújo A da S, Sandes AF, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(3):341-348. doi:10.1016/j.htct.2020.06.006.
8. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol.* 2022;101(2):251-263. doi:10.1007/s00277-021-04715-5.
9. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3(1):17028. doi:10.1038/nrdp.2017.28.
10. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505-1514. doi:10.1007/s00277-020-04052-z.
11. Debureau PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2600-2602. doi:10.1038/s41409-021-01372-0.
12. Debureau PE, Cacace F, Silva BGP, et al. Hematological Response to Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Application of a Novel Classification to Identify Unmet Clinical Needs and Future Clinical Goals. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):3517-3517. doi:10.1182/blood-2019-125917.
13. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci.* 2019;116(16):7926-7931. doi:10.1073/pnas.1820892116.
14. Novartis Pharmaceuticals. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Iptacopan (LNP023) in Complement 3 Glomerulopathy. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817618); 2022. Accessed September 20, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817618>.
15. Novartis Pharmaceuticals. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LNP023 in Primary IgA Nephropathy Patients. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578834); 2022. Accessed September 21, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578834>.
16. Novartis investigational oral therapy iptacopan (LNP023) receives FDA Breakthrough Therapy Designation for PNH and Rare Pediatric Disease Designation for C3G. Novartis. Accessed September 22, 2022. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-investigational-oral-therapy-iptacopan-lnp023-receives-fda-breakthrough-therapy-designation-pnh-and-rare-pediatric-disease-designation-c3g>.
17. Novartis data on file.
18. Novartis announces European Medicines Agency (EMA) has granted orphan drug designation for iptacopan (LNP023) in IgA nephropathy (IgAN). Novartis. Accessed September 22, 2022. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-european-medicines-agency-ema-has-granted-orphan-drug-designation-iptacopan-lnp023-iga-nephropathy-igan>.
19. Novartis received European Medicines Agency (EMA) PRIME designation for iptacopan (LNP) in C3 glomerulopathy (C3G). Novartis. Accessed September 22, 2022. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-received-european-medicines-agency-ema-prime-designation-iptacopan-lnp-c3-glomerulopathy-c3g>.