

MEDIA RELEASE

2023年12月25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2023年12月6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。英語版は、<https://www.novartis.com> をご参照下さい。

ノバルティスの Iptacopan、PNH 成人患者に輸血なしで優れたヘモグロビン値改善をもたらす初の経口単剤療法として FDA 承認取得

第 53 条 LR に基づく臨時発表

- 本承認は、抗 C5 抗体療法による前治療にもかかわらず貧血が残存している PNH 成人患者を対象とする APPLY-PNH 試験に基づいており、補体阻害薬による治療歴のない患者を対象とする APPOINT-PNH 試験によって支持された¹⁻⁵
- APPLY-PNH 試験では、Iptacopan に切り換えた患者は抗 C5 抗体療法を継続した患者との比較で、赤血球輸血を必要とせずに 2 g/dL 以上のヘモグロビン値増加（82.3% vs. 0%）および 12 g/dL 以上のヘモグロビン値（67.7% vs. 0%）を達成した^{1,2}
- Iptacopan は、PNH で補体介在性の溶血を誘発する免疫系の補体経路で B 因子を阻害する唯一の FDA 承認済みの治療薬^{1,6}であり、治療歴のある患者と治療歴のない患者の両方に使用可能となった
- PNH 患者の大部分は抗 C5 抗体薬による治療下でも貧血を有し輸血に依存しており、慢性の希少血液疾患である PNH には重大なアンメットニーズが存在する^{7,8}
- 複数の補体介在性疾患で Iptacopan 後期開発プログラムが進行中である

2023年12月6日、スイス・バーゼル発 — ノバルティスは本日、米国食品医薬品局（FDA）が Iptacopan を、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）¹の成人患者に対する初の経口単剤の治療として承認したことを発表しました。Iptacopan は、免疫系の補体第二経路の近位で作用する B 因子の阻害薬であり、血管内および血管外での赤血球（RBC）の破壊（血管内溶血および血管外溶血 [IVH および EVH]）を広範に

抑制します。臨床試験では、患者の大部分が Iptacopan の投与によってヘモグロビン値が上昇し（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）、APPLY-PNH 試験では Iptacopan を投与されたほぼすべての患者が輸血を受けませんでした¹⁻⁵。

City of Hope 研究所の血液学・造血細胞移植部門（Department of Hematology and Hematopoietic Cell Transplantation）の臨床学教授 Vinod Pullarkat, MD, MRCP は次のように述べています。「実証された安全性プロファイルをもつ有効な経口治療薬は、医師の実診療を大きく変え、PNH 患者が経験する負担の軽減に寄与する可能性があります。臨床試験で、Iptacopan は赤血球輸血なしでヘモグロビン値の改善と輸血を必要としない患者の割合において、抗 C5 抗体療法に対する優越性を示しました。また、補体阻害薬による治療歴のない患者では、輸血を必要とせずに、臨床的に意味のあるヘモグロビン値を上昇させ、有効性を示しています。」

FDA 承認は、抗 C5 抗体療法による前治療にもかかわらず貧血症状（ヘモグロビン値 10 g/dL 未満）が残存し、Iptacopan に切り換えた患者を対象とする第 III 相 APPLY-PNH 試験に基づいています。この試験では、赤血球輸血なしでのヘモグロビン値の改善と輸血を必要としない患者の割合において、抗 C5 抗体療法を継続した患者に対して優位性を示しました^{1,2}。承認は、補体阻害薬による治療歴のない患者を対象とした第 III 相 APPOINT-PNH 試験にも支持されました^{1,3}。APPLY-PNH 試験と APPOINT-PNH 試験の 24 週間のコア治療期間から得られた結果はそれぞれ以下のとおりです¹⁻³。

- 輸血なしでベースラインから 2 g/dL^a 以上の持続的なヘモグロビン値増加を認めた患者：抗 C5 抗体療法歴があり Iptacopan に切り換えた患者の 82.3%、抗 C5 抗体療法の患者の 0% が奏効し（差 81.5%^b、 $P < 0.0001$ ）、補体阻害薬による治療歴がなく Iptacopan を使用した患者の 77.5% がこの評価項目を達成しました（感度分析では 87.5%^c）¹⁻³。
- 輸血なしでの持続的な 12 g/dL^a 以上のヘモグロビン値の患者：抗 C5 抗体療法歴があり Iptacopan に切り換えた患者の 67.7%、抗 C5 抗体療法の患者の 0% が奏効しました（差 66.6%^b、 $P < 0.0001$ ）^{1,2}。
- 輸血を必要としない患者の割合^{d,e}：輸血を必要としない患者の割合は抗 C5 抗体療法から Iptacopan に切り換えた患者の 95.2%、抗 C5 抗体療法の患者の 45.7% でした（差 49.5%^b、 $P < 0.0001$ ）^{1,2}。

APPLY-PNH 試験で高頻度（10%以上）に報告された有害反応（AR）は、Iptacopan vs. 抗 C5 抗体療法の比較で、頭痛^f（19% vs. 3%）、上咽頭炎^g（16% vs. 17%）、下痢（15% vs. 6%）、腹痛^f（15% vs. 3%）、細菌感染^h（11% vs. 11%）、悪心（10% vs. 3%）、ウイルス感染ⁱ（10% vs. 31%）^{1,2} でした。

APPOINT-PNH 試験で最も高頻度に報告された AR（10%以上）は、頭痛^f（28%）、ウイルス感染ⁱ（18%）、上咽頭炎^g（15%）、皮疹ⁱ（10%） でした^{1,3}。

APPLY-PNH 試験では、Iptacopan を投与された PNH 患者 2 人（3%）で重篤な AR が報告されました。内訳は、腎盂腎炎、尿路感染、COVID-19 です^{1,2}。APPOINT-PNH 試験では、Iptacopan を投与された PNH 患者 2 人（5%）で重篤な AR が報告されました。内訳は、COVID-19、細菌性肺炎 でした^{1,3}。

Iptacopan では、莢膜形成細菌による重篤な感染症に罹患する可能性があり、莢膜形成細菌のワクチン接種を必要とする Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) を通じてのみ使用できます¹。

PNH 患者には、補体系による早期破壊を受けやすい赤血球が産生される後天的遺伝子変異があります^{6,8}。PNH の特徴的な症状は、溶血、骨髄機能不全、血栓症で、症状の組み合わせと重症度には個人差があります^{6,8}。既存の静脈内投与による C5 阻害薬治療では、PNH の症状がコントロールできない可能性があります^{7,8}。抗 C5 抗体療法を受けている患者の最大 88% が持続する貧血を有し、その 3 分の 1 以上が年 1 回以上の輸血を必要とします^{7,8}。

ノバルティスの米国プレジデントの Victor Bultó は次のように述べています。「米国での Iptacopan の承認は、PNH 患者と患者をケアする家族や医療提供者にとって特別な瞬間です。この新しい効果的な経口薬は、PNH という、生活を一変させる慢性血液疾患を抱える患者の生活を、再び変える意味を持つかもしれません。ノバルティスは引き続き、患者のアンメットニーズのある疾患に焦点を当てていくため、患者にとって意味のある変化をもたらすことを最終的な目標に置き、他の補体介在性疾患での Iptacopan の可能性を追求します。」

ノバルティスが発見し、開発した Iptacopan は、米国では 12 月から使用できる予定です。PNH を対象とした Iptacopan の追加の当局への申請と審査は、現在世界中で進行中です。

^aDay 126 と Day 168 の間に評価した。^b調整した割合の差。^c感度分析には、中央検査機関のデータが利用できなかった場合に実施医療機関のデータを用いている。^dDay 14 と Day 168 の間に評価した。^e輸血を必要としないとは、Day 14 と Day 168 の間に濃厚赤血球輸血をしなかったことと定義する。^f類似する用語を含む。^g上咽頭炎は以下を含む：アレルギー性鼻炎、上気道感染、咽頭炎、鼻炎。^h細菌感染は以下を含む：腎盂腎炎、尿路感染、細菌性気管支炎、ヘモフィルス性気管支炎、胆嚢炎、毛包炎、蜂巣炎、細菌性関節炎、敗血症、クレブシエラ感染、ブドウ球菌感染、シュードモナス感染、麦粒腫、細菌性肺炎。ⁱウイルス感染は以下を含む：COVID-19、帯状疱疹、口腔ヘルペス、鼻ヘルペス、A 型インフルエンザウイルス検査陽性、インフルエンザ。^j皮疹：アレルギー性皮膚炎、ざ瘡、多形紅斑、斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹。

APPLY-PNH 試験について

APPLY-PNH 試験 (NCT04558918) は、PNH の治療で 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、非盲検無作為化実薬対照試験であり、無作為化前の直近 6 カ月間に一定の用法用量で抗 C5 抗体療法 (米国承認済みまたは米国以外の承認済みエクリズマブまたはラブリズマブ) を受けているにもかかわらず貧血 (Hb 値 <10 g/dL) が残存している成人患者において、Iptacopan に切り換えた場合に抗 C5 抗体療法の継続に対する優越性を示すかどうかを評価するものでした²⁹。本試験には 97 名の患者が登録され、8 : 5 の比率で 1 日 2 回の Iptacopan 単剤経口投与または抗 C5 抗体静脈内投与 (無作為化前に受けていたものと同じ投与方法で継続) のいずれかに無作為化されました²⁹。

APPOINT-PNH 試験について

APPOINT-PNH 試験 (NCT04820530) は、抗 C5 抗体療法 (エクリズマブまたはラブリズマブ) を含む補体阻害薬による治療歴のない PNH 成人患者を対象に

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、非盲検非対照単群試験でした^{3,10}。本試験には 40 名の患者が登録され、Iptacopan が単剤で 1 日 2 回経口投与されました^{3,10}。

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⁶。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・分化することができる）の一部に後天的遺伝子変異があり、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^{6,8}。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）、その他の消耗性症状が引き起こされます^{6,8}。

全世界の患者は 100 万人あたり約 10~20 人と推定されます⁶。PNH はどの年齢でも発症する可能性があります、その多くが 30~40 歳で診断されています^{11,12}。

PNH 患者の大部分は、抗 C5 抗体（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、貧血を有し輸血に依存しており、PNH には抗 C5 抗体療法では十分に対処できない重大なアンメットニーズが存在します^{6-8,13,14}。

Iptacopan について

Iptacopan は、補体第二経路の B 因子を標的として阻害する経口薬です¹⁵⁻¹⁷。

Iptacopan は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の成人患者の治療に適応です。

ノバルティスで発見された Iptacopan は、免疫グロブリン A 腎症（IgA 腎症）、C3 糸球体症（C3G）、免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎（IC-MPGN）および非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）など、さまざまな補体介在性疾患に対して現在開発中です。疾患の有病率、アンメットニーズおよび第 II 相試験の肯定的なデータに基づき、Iptacopan は FDA から PNH に対する画期的治療薬指定、FDA から C3G に対する画期的治療薬指定、FDA および 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¹⁸⁻²¹。

ノバルティス ファーマ株式会社について

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。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. Iptacopan Prescribing Information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; December 2023.
2. Risitano AM, Röth A, Kulasekararaj A, et al. Oral Iptacopan Monotherapy Has Superior Efficacy to Anti-C5 Therapy in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Residual Anemia: Results From the Phase III APPLY-PNH Study. Presented at: 49th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); April 23-26, 2023; Paris, France.
3. Risitano AM, Han B, Ueda Y, et al. Oral Complement Factor B Inhibitor Iptacopan Monotherapy Improves Hemoglobin to Normal/Near-Normal Levels in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Naïve to

- Complement Inhibitors: Phase III APPOINT-PNH Trial. Presented at: 49th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); April 23-26, 2023; Paris, France.
4. 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.
 5. 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.2022006960.
 6. Cançado 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.
 7. McKinley CE, Richards SJ, Munir T, et al. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab: Defining the Clinical Syndrome. *Blood.* 2017;130(Supplement 1):3471. doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.3471.3471.
 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. 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*; 2022. Accessed September 21, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558918>.
 10. 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*; 2022. Accessed September 21, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04820530>.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Debureaux 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.
 14. Debureaux 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.
 15. 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.
 16. Barratt J, Rovin B, Zhang H, et al. POS-546 EFFICACY AND SAFETY OF IPTACOPAN IN IgA NEPHROPATHY: RESULTS OF A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED PHASE 2 STUDY AT 6 MONTHS. *Kidney Int Rep.* 2022;7(2):S236. doi:10.1016/j.ekir.2022.01.577.
 17. Rizk DV, Rovin BH, Zhang H, et al. Targeting the Alternative Complement Pathway With Iptacopan to Treat IgA Nephropathy: Design and Rationale of the APPLAUSE-IgAN Study. *Kidney Int Rep.* 2023;8(5):968-979. doi:10.1016/j.ekir.2023.01.041.
 18. 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>.
 19. 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>.
 20. 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>.
 21. Data on file. Novartis Pharmaceuticals Corp; 2023.