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

Dec 25, 2023

プレスリリース

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。

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[j]（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。

[a]Day 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。[d]Day 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。

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。」

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[2,9]。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[2,9]。

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が、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, R ö th 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 23-36, 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 Na ï ve to Complement Inhibitors: Phase III APPOINT-PNH Trial. Presented at: 49th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); April 23-36, 2023; Paris, France.
4. Risitano AM, R ö th 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. Can ç ado RD, Ara ú jo 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.Suppl1.3471.3471.
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, R ö th 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(Supplement1):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-o... .
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.

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（PDF 496KB）

Source URL: *https://www.novartis.com/jp-ja/news/media-releases/prkk20231225*

List of links present in page

- https://www.novartis.com/jp-ja/jp-ja/news/media-releases/prkk20231225
- https://www.novartis.com
- 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
- https://www.novartis.com/jp-ja/jp-ja/sites/novartisjp/files/pr20231225.pdf