

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2021年6月22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2021年6月6日（現地時間）に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・要約したもので、報道関係者の皆様に対する参考資料として提供するものです。本剤は日本国内では未承認です。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> をご参照ください。

ノバルティスの Iptacopan (LNP023)、希少腎疾患の IgA 腎症 (IgAN) を対象とした第 II 相試験において主要評価項目を達成

- IgAN を対象とした Iptacopan の第 II 相試験の主要評価項目の結果において、腎疾患進行の重要なリスク予測因子である蛋白尿の効果的かつ臨床的に意義のある減少が示された^{1,2}
- Iptacopan は腎機能の安定化傾向を示した（第 III 相臨床試験の APPLAUSE 試験も進行中）¹
- 現在、IgAN（主に若年成人に発症し、腎不全に移行する可能性がある、進行性の希少腎疾患）に対して承認されている治療選択肢はない^{*3-7}
- Iptacopan は、IgAN、C3 腎症（C3G）など、いくつかの補体に起因する腎疾患（CDRD：complement-driven renal diseases）や、血液疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬として開発中であり、これらの疾患の主な原因を標的とする

*日本においては、腎機能障害軽度～中等度の IgA 腎症における尿蛋白減少に対して承認されている薬剤があります

2021年6月6日、スイス・バーゼル発—ノバルティスは本日、B 因子を標的にしたファースト・イン・クラスの経口阻害剤である Iptacopan（開発コード：LNP023）の第 II 相臨床試験の主要評価項目データを発表しました。Iptacopan は、腎不全への進行と関連する代替マーカーとしてますます認識されるようになった尿中タンパク質（タンパク尿）を減少させ²、IgA 腎症（IgAN）患者の腎機能の安定化において有望であることが示されました¹。本データは、2021年6月5～8日に開催された第58回欧州腎臓学会議・欧州透析移植学会議（ERA-EDTA2021）で発表されました。

第 II 相試験（NCT03373461）では、IgAN 患者（112名）が、プラセボまたは異なる用量の Iptacopan に無作為に割付けられました¹。プラセボと比較した投与 90 日目の Iptacopan のタンパク尿（24 時間尿中蛋白/クレアチニン比 [UPCR 24 時間] で測定）の減少に対して統計学的に有意（ $p=0.038$ ）な用量反応効果が認められ¹、主要評価項目を達成しました。最高用量の 200mg 1 日 2 回投与では、プラセボと比較して投与 90 日目にタンパク尿が 23%減少すると予測されました¹。

レスター大学病院の腎臓内科教授であり、本試験の筆頭医師であるJonathan Barrattは次のように述べています。「IgANは深刻な疾患であり、現在承認されている治療法はありません。90日間の治療後に認められたこれらの有効性データと、安全性プロファイルから、Iptacopanによる補体第二経路の阻害がIgANの疾患進行を遅延させる有効な方法であることが期待できます。これらのデータは、本疾患の主な原因の1つに対処するIptacopanの素質と、IgANとともに生きる人々に待望の標的治療を提供できる可能性を示唆しています」

また、Iptacopanは、推算糸球体濾過量（eGFR）¹（血液が腎臓を通過し、腎臓によって濾過される速度を推定する腎クリアランス機能の重要な指標）によって評価される腎機能の安定化傾向も示しました⁸。さらに、Iptacopanは良好な安全性および忍容性プロファイルを示しました¹。

ノバルティスのグローバル医薬品開発責任者でありチーフメディカルオフィサーのジョン・ツァイ（John Tsai, MD）は、次のように述べています。「IgANなど、補体に起因する腎疾患は深刻であり、ほとんどの場合、若年成人に発症し、負荷が大きい疾病です。IgANに関するこれらの新たなデータは、これらの希少腎疾患の主な原因を標的とするIptacopanのポテンシャル（可能性）に関するエビデンスの増加に追加されます。疾患修飾治療の選択肢に対する患者さんのニーズが非常に高いことを意識し、当社は現在、IgANの第III相試験であるAPPLAUSE試験を実施しており、Iptacopanの臨床開発を加速させています」

Iptacopanは、当社の腎疾患のパイプラインの中で最も進んでいる開発品であり、補体に起因する腎疾患（CDRD）の主な原因である補体第二経路を標的としています。別のCDRDであるC3腎症（C3G）を対象としたIptacopanの第II相試験の中間解析から得られた新たなデータも、2021年6月7日（月）の午後12:30（中央ヨーロッパ夏時間）に会議で発表される予定です⁹。ノバルティスは、他の腎疾患を対象とした追加の第III相試験を開始する予定です。

また、Iptacopanは生命を脅かす血液疾患である発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）に対しても開発中です。疾患の有病率および第II相試験からの肯定的なデータに基づき、IptacopanはIgANに対する欧州医薬品庁（EMA）の希少疾病用医薬品指定¹⁰、C3GとPNHに対するFDAとEMAの希少疾病用医薬品指定¹¹、PNHに対するFDAの画期的治療薬指定¹²、C3Gに対するEMAのPRIME指定¹³を受けています。

第II相試験（NCT03373461）について

NCT03373461は、原発性IgANに対するIptacopanの有効性および安全性を検討する第II相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間アダプティブデザイン試験です¹。この試験は、IgANにおける補体第二経路の選択的阻害の有効性および安全性を報告した最初の試験です¹。主要評価項目と2021年のERA-EDTA2021で発表された中間解析の主要目的は、治療90日目のタンパク尿（24時間尿中蛋白/クレアチニン比 [UPCR 24時間] で測定）の低下に対するプラセボと比較したIptacopanの用量反応効果を評価することでした¹。副次評価項目は、Iptacopanの安全性および忍容性、eGFR、補体第二経路の活性を反映するバイオマーカーです¹。

Iptacopan (LNP023) について

Iptacopan は、開発中の、補体第二経路を阻害するファースト・イン・クラスの経口 B 因子阻害剤で、CDRD 疾患の主な原因の 1 つを標的としています¹⁴⁻¹⁶。IgAN における透析への進行を遅延させる最初の標的療法となる可能性があります。Iptacopan は、ノバルティスバイオメディカル研究所で見出され、現在、IgAN、C3G、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、膜性腎症 (MN)、血液疾患の PNH を含む、重大なアンメットニーズが存在する多くの CDRD に対して開発中です。

ノバルティスには腎移植治療に 35 年の歴史がありますが、Iptacopan は CDRD に対処する腎疾患のパイプラインの中で最初の治療薬です。当社の目的は、希少かつ進行性であることが多いこれらの疾患の主な原因の 1 つを標的とすることによって治療を変革し¹⁵、それにより CDRD 患者さんの無透析期間を延長することです。

補体に起因する腎疾患 (CDRD) について

免疫系の一部である補体第二経路の過剰活性化が IgAN など CDRD の原因の一つであると考えられており、それにより炎症反応が生じ、腎臓が損傷される可能性があります^{15, 17-20}。CDRD は主に若年成人に発症し、透析または移植を要する腎不全に至ることが多く、早期に死亡する可能性があります³⁻⁷。

1 日 1 g 以上のタンパク尿が持続する IgAN 患者は、疾患進行のリスクが高く、約 30% が 10 年以内に腎不全に進行します²¹⁻²³。承認された治療選択肢がないため、IgAN の治療には多くの場合コルチコステロイドが使用されます。しかし、その有効性に関するデータは一貫しておらず、この種の薬剤には良く知られた副作用があり、重症になる可能性があります²⁴⁻²⁶。

そのため、IgAN に対して、疾患進行を遅延させることができる有効かつ忍容性が良好で標的を絞った療法が必要とされます。

免責事項

本リリースには、現時点における将来の予想と期待が含まれています。したがって、その内容に関して、また、将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、現在の予想と異なる場合があることをご確認ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けております Form20-F をご参照ください。

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、これからの医薬品と医療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人々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 カ国以上に及びます。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. Barratt J, Rovin B, Zhang H, et al. Interim analysis of a Phase 2 dose ranging study to investigate the efficacy and safety of iptacopan in primary IgA nephropathy. Presented at the ERA-EDTA congress.
2. Thompson A, Carroll K, Inker LA, et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(3):469–481.
3. McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):414–430.
4. Nam KH, Kie JH, Lee MJ, et al. Optimal proteinuria target for renoprotection in patients with IgA nephropathy. *PLoS One*. 2014;9(7):e101935.
5. Abbasi MA, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010.
6. Bulut IK, Mir S, Sozeri B, et al. Outcome results in children with IgA nephropathy: a single center experience. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2012;5:23–28.
7. Selvaskandan H, Cheung CK, Muto M, et al. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(5):577–588.
8. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol*. 2015;4(1):57–73.
9. Wong E, Praga M, Nester C, et al. Iptacopan (LNP023): a novel oral complement alternative pathway factor B inhibitor safely and effectively stabilises eGFR in C3 glomerulopathy. To be presented at the ERA-EDTA congress.
10. Novartis. Novartis announces European Medicines Agency (EMA) has granted orphan drug designation for iptacopan (LNP023) in IgA nephropathy (IgAN). Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-european-medicines-agency-ema-has-granted-orphan-drug-designation-iptacopan-lnp023-iga-nephropathy-igan>. Accessed April 2021.
11. Novartis. Data on file.
12. Novartis. Novartis investigational oral therapy iptacopan (LNP023) receives FDA Breakthrough Therapy Designation for PNH and Rare Pediatric Disease Designation for C3G. Available at: <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>. Accessed April 2021.
13. Novartis. Novartis received European Medicines Agency (EMA) PRIME designation for iptacopan (LNP) in C3 glomerulopathy (C3G). Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-received-european-medicines-agency-ema-prime-designation-iptacopan-lnp-c3-glomerulopathy-c3g>. Accessed April 2021.
14. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part I – molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol*. 2015;6:262.
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 U S A*. 2019;116(16):7926–7931.
16. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res*. 2011;343(1):227–235.
17. Willows J, Brown M, Sheerin NS. The role of complement in kidney disease. *Clin Med*. 2020;20(2):156–160.
18. Łukawska E, Polcyn-Adamczak M, Niemir ZI. The role of the alternative pathway of complement activation in glomerular diseases. *Clin Exp Med*. 2018;18(3):297–318.
19. Koscielska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myszka M, Zabinska M, Klinger M. The complement cascade and renal disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(1):47–57.
20. De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, Nath KA, Fervenza FC. Kidney disease caused by dysregulation of the complement alternative pathway: An etiologic approach. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):2917–2929.
21. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3177–3183.
22. Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, et al. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):3089–3099.
23. Xie J, Kiryluk K, Wang W, et al. Predicting Progression of IgA Nephropathy: New Clinical Progression Risk Score. *PLoS One*. 2012;7(6):e38904.
24. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids-Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:15–31.
25. Coppo R. Corticosteroids in IgA Nephropathy: Lessons from Recent Studies. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:25–33.
26. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):677–686.