

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2021年7月2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11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。

ノバルティスの経口治療薬 Iptacopan（LNP023）、希少で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で治療歴のない患者の単剤療法としてベネフィットを示す

- ファースト・イン・クラスの経口 B 因子阻害薬である Iptacopan の単剤療法は、抗 C5 抗体薬未投与の発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）を対象とした第 II 相試験において、血管内および血管外溶血を大幅に低減した¹
- この新たな結果は、生命を脅かす希少な血液疾患である PNH に対して、Iptacopan の単剤療法が有望である可能性を示す^{2,3}。過去に実施された第 II 相試験の結果は、標準治療（エクリズマブ）への Iptacopan の追加投与が血液学的反応を大幅に改善することを示した⁴
- 米国食品医薬品局（FDA）は Iptacopan を PNH に対する画期的治療薬（ブレイクスルーセラピー）に指定⁵。Iptacopan はまた、FDA と欧州医薬品庁（EMA）の両方から、PNH に対する希少疾病医薬品の指定を受けている⁶
- Iptacopan は、補体系（自然免疫系の一部）が関与する希少腎疾患についても開発中であり、これらの疾患の主な原因を標的としている^{7,8}
- 最近発表された第 II 相のデータは、Iptacopan が IgA 腎症（IgAN）において尿蛋白を減少させ、腎機能を安定させるとともに⁹、C3 腎症（C3G）患者における推算糸球体濾過量（eGFR）の勾配を改善し、腎機能を安定させることを示した¹⁰

2021年6月11日、スイス・バーゼル発—ノバルティスは本日、第26回欧州血液学会（EHA）で発表された、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の経口治療薬である Iptacopan（開発コード：LNP023）に関する新たな第 II 相試験データを発表しました。本試験（NCT03896152）では、12週間の Iptacopan 単剤療法による投与の忍容性は概ね良好で、予期しない安全性上の所見は認められず、大多数の患者において輸血なしで迅速かつ持続的なヘモグロビン値の改善が示されました¹。

成均館大学校医科大学、血液腫瘍学の教授であり、本試験の筆頭著者である Jun Ho Jang 教授は次のように述べています。「現在、標準治療である抗 C5 抗体療法の治療を受けている PNH 患者さんの 20～50% は、繰り返す血管外溶血のために依然として

輸血に依存しており、さらに20～40%はさまざまな程度の貧血症状が残存します。これらの結果は、過去に抗C5抗体薬による治療歴のないPNH患者さんにおいて、Iptacopanの経口投与が血管内と血管外の両方の溶血をブロックすることを示すものです。以前の第II相試験の所見と併せて検討した場合、これらのデータは、Iptacopanが現在の標準治療法を超えた付加的なベネフィットを提供し、PNHの治療概念を変える可能性があることを示唆しています」

少なくとも12週間のIptacopan投与を完了したすべての患者（n=11）が、血管内溶血のバイオマーカーである乳酸脱水素酵素（LDH）値の少なくとも60%以上の低下という主要評価項目を達成しました¹。重要な点として、赤血球の輸血を1回受けた患者1例を除き、すべての患者が試験の12週間を通じて輸血フリーの状態を維持しました¹。また、溶血の他のバイオマーカーにも改善が認められ、PNH型赤血球の割合が著しく増加しました。これは、血管内と血管外の両方の溶血が全体として抑制されていることを示しています¹。

12週間の投与期間中に重篤な有害事象や血栓塞栓事象は報告されず、この試験では予期しない安全上の結果は確認されませんでした¹。被験者2例は12週間の投与を完了する前にIptacopanの投与を中止しました。1例は非重篤な頭痛によるもの、もう1例は既往の好中球減少症の悪化により、医師の判断で中止したものです¹。最も多く認められた有害事象は、頭痛（31%）、腹部不快感（15%）、血中アルカリホスファターゼの上昇（15%）、咳嗽（15%）、口腔咽頭痛（15%）、発熱（体温上昇、15%）、上気道感染（15%）でした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。「PNHは消耗性症状を伴うことの多い、希少で生命を脅かす血液疾患です。新たな治療選択肢が求められており、これらの肯定的な結果は、有望な経口単剤療法としてのIptacopanのプロファイルをさらに強化するものです。私たちは、現在進行中の第III相試験において、PNHに対する新たな標準治療薬としてのIptacopanの潜在的な可能性を引き続き探求していきたいと考えています」

PNHは補体による溶血や血栓症、骨髄機能障害を特徴とし^{11,12}、貧血、疲労など、患者さんの生活の質に影響を及ぼすおそれのある消耗性の症状を引き起こします¹³⁻¹⁵。現在の抗C5薬剤の標準療法を用いた治療にもかかわらず、PNH患者の大部分は依然として貧血に悩まされており、輸血に依存しています^{2,3,11,13,15}。

The Lancet Haematology に発表された別の非盲検第II相試験（NCT03439839）の結果では、抗C5抗体エクリズマブの投与にもかかわらず活動性溶血の認められていたPNH患者において、Iptacopanにより、血液学的反応と疾患活動性を示すバイオマーカーに改善が確認されました⁴。エクリズマブの投与を中止した患者でも、このベネフィットは再現されました⁴。

Iptacopan (LNP023) 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・クラスの経口治療薬剤です^{7,8}。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。このため、PNHに関与する主要な生物学的作用の

一部を標的とすることで、現在の標準治療を上回る治療上の利点があるのではないかと考えられています^{7,8}。

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、血液疾患である PNH に加え、IgAN や C3G、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、膜性腎症 (MN) など、重大なアンメットニーズが存在する多くの補体駆動疾患を対象として開発が進められています。ノバルティスは、PNH における単剤療法としての Iptacopan の第 III 相試験を開始しました。

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、FDA と EMA から C3G および IgAN に対する希少疾病用医薬品指定⁶、FDA から PNH に対する画期的治療薬指定⁵、また、EMA から C3G に対する PRIME 指定と IgAN に対する希少疾病医薬品指定をそれぞれ受けています^{16,17}。

第 II 相試験 (NCT03896152) について

NCT03896152 は、活動性溶血があり、過去 3 ヶ月以内に補体阻害治療を受けていない成人 PNH を対象に、Iptacopan 単剤療法の有効性、安全性および薬物動態/薬力学を評価する、第 II 相、国際共同、多施設共同、非盲検、ランダム化、2 コホート、用量設定試験です¹。試験の主な目的は、最長で 12 週までの投与期間に LDH が 60% 低下するか、もしくは LDH が基準値上限 (ULN) 未満まで低下した患者の割合を評価するというものでした¹。

本試験では、それぞれ 2 つの連続投与期間を設け、2 つの別々のコホートにおいて 4 つの用量の Iptacopan の評価を行いました¹。患者計 13 例を無作為化して、4 週目まで 25mg の Iptacopan を 1 日 2 回投与し、5 週目から 12 週目までは 100mg に増量して 1 日 2 回投与する群 (コホート 1、n=7)、もしくは 4 週目まで 50mg を 1 日 2 回、5 週目から 12 週目までは 200mg を 1 日 2 回まで投与する群 (コホート 2、n=6) に割り付けました¹。被験者 2 例は 12 週間の投与を完了する前に Iptacopan の投与を中止しました。1 例は非重篤な頭痛によるもの、もう 1 例は既往の好中球減少症の悪化により、医師の判断で中止したものです¹。

12 週間の主要投与期間後、Iptacopan 投与が奏効した患者には約 2 年間の投与延長期間に移行する選択肢を設けました¹。

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了解ください。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. Jang JH, et al. Iptacopan Effectively Controls Intra- And Extravascular Hemolysis And Leads To Durable Hemoglobin Increase In Patients With Treatment-Naïve PNH. Abstract presented at the 26th Annual Congress of the European Hematology Association (EHA) 2021.
2. Risitano AM. Anti-Complement Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Where we Stand and Where we are Going. *Transl Med UniSa* 2014;8:43–52.
3. Debureau P, 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(Suppl 1):3517.
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*. Published online 2021. doi:10.1016/S2352-3026(21)00028-4.
5. 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 March 2021.
6. Novartis. Data on file.
7. Schubart A, 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.
8. Merle NS, et al. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol* 2015;6:257.
9. Novartis press release. Novartis announces Iptacopan met Phase II study primary endpoint in rare kidney disease IgA nephropathy (IgAN). Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-Iptacopan-met-phase-ii-study-primary-endpoint-rare-kidney-disease-iga-nephropathy-igan>. Accessed June 2021.
10. Novartis press release. Novartis announces new interim analysis Phase II data for Iptacopan in rare kidney disease C3 glomerulopathy (C3G). Available at: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-new-interim-analysis-phase-ii-data-Iptacopan-rare-kidney-disease-c3-glomerulopathy-c3g>. Accessed June 2021.
11. Hill A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17028.
12. Risitano AM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the complement system: recent insights and novel anticomplement strategies. *Adv Exp Med Biol*. 2013;735:155–72.
13. Risitano AM and Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biologics* 2008;2(2):205–222.
14. Hill A, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010;95(4):567–573.
15. Schrezenmeier H, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014;99(5):922–929.
16. 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 March 2021.
17. 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 March 2021.