

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-522769
(P2024-522769A)

(43)公表日 令和6年6月21日(2024.6.21)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/454 (2006.01) A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 7/04 (2006.01) A 6 1 P 7/04

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全57頁)			
(21)出願番号	特願2023-577713(P2023-577713)	(71)出願人	504389991
(86)(22)出願日	令和4年6月17日(2022.6.17)		ノバルティス アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和5年12月26日(2023.12.26)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/055639		3 5
(87)国際公開番号	WO2022/264101	(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和4年12月22日(2022.12.22)		弁理士 小林 浩
(31)優先権主張番号	63/212,465	(74)代理人	100095360
(32)優先日	令和3年6月18日(2021.6.18)		弁理士 片山 英二
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	弁理士 大森 規雄
		(74)代理人	100139310
			弁理士 吉光 真紀
		(72)発明者	シューバルト ウェレンシーク, アンナ
			スペーニャ
			スイス国 4 0 0 2 バーゼル, ポストフ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 自己免疫性血液学的疾患を治療する方法

(57)【要約】

本明細書には、自己免疫性良性血液学的疾患（例えば、ITP、CAD、wAIHA、及びTTP）をB因子阻害剤LNP023（イプタコパン）又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩で治療する方法が記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療を必要とする対象、例えば、患者において自己免疫性血液学的疾患を治療する方法であって、前記方法が、前記対象、例えば、前記患者に治療有効量のイブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）を投与し、それによって前記対象、例えば、患者を治療することを含み、前記自己免疫性血液学的疾患が、免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIHA）、及び血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）からなる群から選択される、方法。

【請求項 2】

イブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）の前記治療有効量が、約 50 mg ～ 約 200 mg、約 50 mg、約 100 mg、又は約 200 mg の用量を含む（前記投与量が、イブタコパン塩酸塩の前記無水遊離塩基に関連する）、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

イブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）の前記治療有効量が、前記対象、例えば、前記患者に 1 日 1 回（q. d.）又は 1 日 2 回（b. i. d.）投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記方法が、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩、例えば、イブタコパン塩酸塩一水和物、例えば、イブタコパン塩酸塩一水和物 H_B 型）を前記対象、例えば、前記患者に経口投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記方法が、前記対象、例えば、前記患者に、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩を、約 200 mg の用量で 1 日 2 回（b. i. d.）経口投与することを含み、前記自己免疫性血液学的疾患が、免疫性血小板減少症（ITP）、又は寒冷凝集素症（CAD）からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

ITP の前記対象、例えば、患者が、自己免疫性良性血液学的疾患を治療することを意図して投与される少なくとも 1 つの特有の前治療、例えば、コルチコステロイド、静注用免疫グロブリン製剤（IVIg）、抗 Rh o（D）免疫グロブリン、及びトロンボポイエチン受容体作動薬（TPO-R A）で以前に治療されているか、又は現在治療されている、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 7】

CAD の前記対象、例えば、患者が、自己免疫性良性血液学的疾患を治療することを意図して投与される少なくとも 1 つの特有な前治療、例えば、血漿交換療法、静注用免疫グロブリン製剤（IVIg）、リツキシマブ、及びベンダムスチンの内の少なくとも 1 つで以前に治療されているか、又は現在治療されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

治療することが、治療前と比べて血小板数の増加、例えば、少なくとも 10 k / μ L、15 k / μ L、20 k / μ L、25 k / μ L、30 k / μ L、35 k / μ L、40 k / μ L、45 k / μ L、50 k / μ L、60 k / μ L、70 k / μ L、80 k / μ L、90 k / μ L、若しくは 100 k / μ L だけの増加を達成すること、又は少なくとも 50 k / μ L、60 k / μ L、70 k / μ L、80 k / μ L、90 k / μ L、100 k / μ L、110 k / μ L、120 k / μ L、130 k / μ L、140 k / μ L、150 k / μ L、180 k / μ L、200 k / μ L、若しくは 250 k / μ L の血小板数を達成することを含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 9】

治療することが、治療前と比べて、出血の減少、例えば、Kaufman らによって定義された（Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al (2015) Platelet transfusion: a cl

50

inical practice guideline from the AABB.
Ann Intern Med; 162 (3) : 205-13) 修正WHO出血スコアの改善、例えば、1、2、3、又は4の改善を達成することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

治療することが、血小板数の増加を少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、又は少なくとも10週間にわたって維持することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

治療することが、治療前と比べてヘモグロビンレベルの増加、例えば、少なくとも1.5 g/dL、1.75 g/dL、2.0 g/dL、2.5 g/dL、3.0 g/dL、4.0 g/dL、若しくは5.0 g/dLだけの増加を達成すること、又は少なくとも10 g/dL、11 g/dL、12 g/dL、13 g/dL、14 g/dL、若しくは15 g/dLのヘモグロビンレベルを達成することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

治療することが、治療前と比べて輸血の必要性の低減を達成することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

治療することが、ヘモグロビンレベルを少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、又は少なくとも10週間にわたって維持することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

治療することが、治療前と比べて、例えば、FACIT-倦怠感スケールによる倦怠感の重症度における低減を達成することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

治療を必要とする対象、例えば、患者における自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIA又はTTPの治療で使用するためのイプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩であって、前記治療が、前記対象、例えば、前記患者に治療有効量のイプタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イプタコパン塩酸塩）を投与し、それによって前記対象、例えば、患者を治療することを含み、前記自己免疫性血液学的疾患が、免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIA）、及び血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）からなる群から選択される、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

イプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩の対象、例えば、患者での自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIA、又はTTPの治療における使用であって、前記治療が、前記対象、例えば前記患者に治療有効量のイプタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イプタコパン塩酸塩）を投与し、それによって前記対象、例えば、患者を治療することを含み、前記自己免疫性血液学的疾患が、免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIA）、及び血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）からなる群から選択される、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書には、自己免疫性良性血液学的疾患、特に免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIA）、及び血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）を、B因子阻害剤LNPO23（イプタコパン（iptacopa

10

20

30

40

50

n)) 又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩で治療する方法が記載される。

【背景技術】

【0002】

自己免疫性良性血液学的疾患は、対象における血液細胞を標的化し、最終的にそれを破壊する免疫によって総合的に特徴付けられる多数の適用症を説明する。例えば、特発性血小板減少症（ITP）は、自己免疫性の大部分が、IgGが媒介する血小板減少症であり、これは、典型的には、特定の根本的な原因が不在である場合、急性出血の徴候を示す。これは希少疾患と考えられているが、米国では推定有病者数が86,000人であり、最も一般的な自己免疫性血学的疾患である。

10

【0003】

新たに診断された特発性ITPに対する標準的治療には、コルチコステロイド、静注用免疫グロブリン製剤（IVIg）、又は抗Rh（D）免疫グロブリンの投与が含まれる。しかしながら、これらの治療を受けている大部分の成人は最終的には再発し、更なる療法を必要とすることになり、エルトロンボパグ、アバトロンボパグ及びロミプロスチム、並びにリツキシマブ、フォスタマチニブといったトロンボポイエチン受容体作動薬（TPO-R）、及び脾臓摘出術を含む後続の治療選択肢を伴う。これらの選択肢にも関わらず、医療ニーズ、すなわち再発／難治性患者の持続的寛解を誘導する療法及び効果予測バイオマーカーを用いた標的療法に対するニーズは、依然として満たされていないままである。

20

【0004】

別の例示的な自己免疫性良性血液学的疾患は特発性寒冷凝集素症（CAD）であり、これは低温又はウイルス感染によって引き起こされることが多い自己免疫性溶結性貧血である。「特発性」という用語は、特定の根本的な原因の不在を意味するが、最近の証拠から患者の大部分が、実際には低悪性度リンパ増殖性疾患を有することが示唆されている（Berentsen S et al（2019）J Blood Med p. 93-103）。特発性CADは、米国で5,000人の推定有病者数を有する希少疾患であり、通常、溶結性貧血の徴候及び症状を伴い、急激に現れる。特発性CADは、ほぼ例外なく成人を冒し、発症年齢の中央値は67歳である。

【0005】

急性特発性CADに対する標準的治療には、血漿交換療法、静注用免疫グロブリン製剤（IVIg）、及び／又は赤血球輸血が含まれる。難治性症例のための主な治療選択肢はベンダムスチンを伴うか、又は伴わないリツキシマブからなる。これらの選択肢にも関わらず、医療ニーズ、すなわち再発／難治性患者の持続的寛解を誘導する療法及び効果予測バイオマーカーを用いた標的療法に対するニーズは、依然として満たされていないままである。

30

【0006】

イプタコパン（LNPO23）は補体B因子（FB）に結合し、C3-（すなわち、C3bBb）及びC5（C3bBbC3b）転換酵素を阻害し、それによって膜侵襲複合体（MAC）の形成をブロックする、経口投与される低分子量のファースト・イン・クラスの選択的プロテアーゼ阻害剤である。更に、イプタコパンは、細胞増幅相をブロックし、補体活性化プロセスを停止させる。複数のインビトロ及びインビボ非臨床機構研究において、イプタコパンは、補体第二経路の阻害を実証している（Schubart A, et al.（2019）Proc Natl Acad Sci USA；116（16）：7926-31）。したがって、イプタコパンは、対象における自己免疫性良性血液学的疾患、特にITP及びCAD患者の治療のために治療利益をもたらす傾向性が高い。

40

【発明の概要】

【0007】

本明細書には、自己免疫性良性血液学的疾患、特に免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIHA）、及び血栓性血小板減

50

少性紫斑病（ITP）を、LNP023（イブタコパン）又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩で治療する方法が記載される。更に、本開示は、ITP又はCADを有する対象において、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の安全性及び有効性を決定するための概念実証のアダプティブバスケット第2相試験に関する。実施形態では、対象は、高補体活性化若しくは低補体活性化を有しているか、又はそれらであると診断されている。実施形態では、対象は、血小板減少症、貧血、若しくは溶血を有しているか、又はそれらであると診断されている。実施形態では、患者は、抗C5抗体療法を含む補体阻害剤療法に対する治療経験がない。実施形態では、患者は、補体阻害剤療法、免疫抑制療法、又はITP若しくはCADの治療のために規定された他の療法で以前に治療されているか、又は現在治療されている。

10

【0008】

本開示はまた、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩に関連する医薬組成物、使用、キットなどに関する。

【0009】

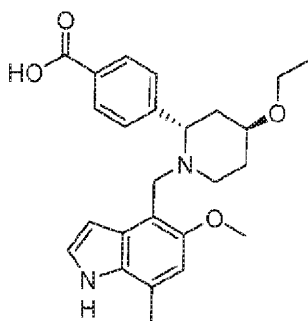
イブタコパンは補体経路のB因子阻害剤のクラスに属し、活性化の初期メカニズムには関係なく、C3活性化によって引き起こされる補体系の増幅を阻害又は抑制することによって作用する。

【0010】

イブタコパンは、4-((2S,4S)-((4-エトキシ-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル))安息香酸として化学的に表示され、以下の化学構造によって表すことができる。

20

【化1】

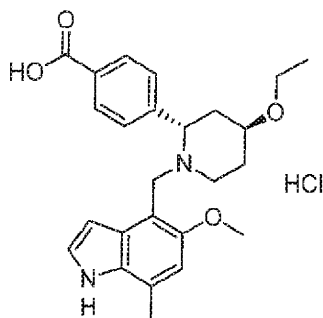


30

【0011】

イブタコパンは、4-((2S,4S)-((4-エトキシ-1-((5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル)メチル)ピペリジン-2-イル))安息香酸塩として化学的に表示され、以下の化学構造によって表すことができる。

【化2】



40

【0012】

イブタコパン、イブタコパン塩酸塩、及び調製方法は、米国特許第9,682,968

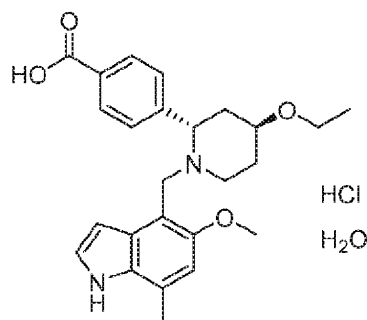
50

号明細書及び同第10,093,663号明細書（実施例26a、26c及び26dを参照されたい）に開示されており、これらはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0013】

この試験の試験薬として使用されるイプタコパン塩酸塩の形態は、以下の式に示されるような一水和物（H_B型）：

【化3】



10

（2S,4S）-2-（4-カルボキシフェニル）-4-エトキシ-1-〔（5-メトキシ-7-メチル-1H-インドール-4-イル）メチル〕ピペリジン-1-イウムクロリド-水（1/1）

20

である。

【0014】

イプタコパン塩酸塩一水和物H_B型及びその調製のための方法は、国際公開第2021/234544号パンフレットとして公開された米国特許出願第63/026,637号明細書及び米国特許出願第63/052,699号明細書に開示されており、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0015】

一態様では、本開示は、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIA）、又は血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）を、対象において、例えば、それを必要とする患者において治療するための方法を提供し、本方法は、対象、例えば、患者にイプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩を治療有効量で経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む。

30

【0016】

一態様では、本開示は、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIA）、又は血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の治療を、対象において、例えば、その治療を必要とする患者において行うための方法を提供し、本方法は、対象、例えば、患者にイプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩を約50mg～約200mg、約50mg、約100mg、又は約200mgを経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む（投与量は、イプタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

40

【0017】

一態様では、本開示は、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIA）、又は血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）を、対象において、例えば、それを必要とする患者において治療するための方法を提供し、本方法は、対象、例えば、患者にイプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩を1日1回（q.b.）、又は1日2回（b.i.d.）、例えば、約12時間毎に経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む（投与量は、イプタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連す

50

る)。

【0018】

一態様では、本開示は、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、免疫性血小板減少症 (ITP)、寒冷凝集素症 (CAD)、温式自己免疫性溶血性貧血 (wAIA)、又は血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を、対象において、例えば、それを必要とする患者において治療するための方法を提供し、本方法は、対象、例えば、患者にイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を2、4、6、8、10、12、14、16、20、又は24時間毎に経口投与し、それによって、対象、例えば、患者を治療することを含む (投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する)。

【0019】

別の態様では、本開示は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩で治療された、又はそれで治療されている対象、例えば、患者において自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、免疫性血小板減少症 (ITP)、寒冷凝集素症 (CAD)、温式自己免疫性溶血性貧血 (wAIA)、又は血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の治療の有効性を評価する方法を提供し、本方法は、対象、例えば、患者における (i) 血小板数、(ii) ヘモグロビンレベル、(iii) Bb 因子レベル、(iv) Wieslab、(v) sC5b-9 レベル、(vi) C3/C4、及び (vi') C4d レベルからなる群から選択されるバイオマーカーのレベルを取得し、それによって治療の有効性を評価することを含む。方法は、(i) ~ (vi') のいずれかの少なくとも1つを取得することを含む。

【0020】

実施形態では、方法は、対象の患者における第2のバイオマーカーのレベルを取得することを更に含む。実施形態では、第2のバイオマーカーは、(vii) 乳酸脱水素酵素レベル、(viii) 総ビリルビン値、(ix) 網状赤血球数、(x) ハプトグロビンレベル、(xi) 抗血小板抗体レベル、(xii) 幼若血小板比率、(xiii) 寒冷凝集素力価、(xiv) 総抗グロブリン力価、及び (xv) 寒冷凝集素温度振幅からなる群から選択される。方法は、(vii) ~ (xv) のいずれかの少なくとも1つを取得することを含む。

【0021】

別の態様では、本開示は、対象、例えば、患者における自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、免疫性血小板減少症 (ITP)、寒冷凝集素症 (CAD)、温式自己免疫性溶血性貧血 (wAIA)、又は血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の治療で使用するためのイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を提供する。

【0022】

別の態様では、本開示は、対象、例えば、患者における自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、免疫性血小板減少症 (ITP)、寒冷凝集素症 (CAD)、温式自己免疫性溶血性貧血 (wAIA)、又は血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の治療のための医薬品の製造における、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の使用を提供する。

【0023】

本明細書に記載の治療方法は、更に、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療の前及び／又は治療後に様々な評価工程を含むことができる。実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の投与の前、投与中、及び／又は投与後、方法は、PK 及び PD パラメーター (例えば、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の血漿濃度) を評価する工程を更に含む。評価は、血液又は血漿などの体液の、例えば、質量分析法、例えば、LC-MS による試料分析によって達成することができる。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図 1】図 1：試験デザインの概略図を表示する。

【図 2 - 1】図 2：治療期間の初期段階（パート A）中の評価スケジュールを開示する表である。

【図 2 - 2】（上記の通り。）

【図 2 - 3】（上記の通り。）

【図 2 - 4】（上記の通り。）

【図 2 - 5】（上記の通り。）

【図 3 - 1】図 3：延長治療期間（パート B）中の評価スケジュールを開示する表である。

【図 3 - 2】（上記の通り。）

【発明を実施するための形態】

【0025】

本明細書において、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIHA）、及び血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）を有する対象において、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の使用法、並びにその安全性及び有効性を決定するための第 2 相臨床試験が記載される。対象は、高補体活性化又は低補体活性化を有するか、又は示し得る。実施形態では、対象は、そのような自己免疫性良性血液学的疾患を治療することを意図して施される少なくとも 1 つの特有な療法で以前に治療されているか、又は現在治療されている。本明細書に記載の使用及び試験は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の血液学的パラメーター、貧血、溶血、並びに倦怠感に関する患者報告アウトカム（PRO）（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）－倦怠感）、及び生活の質を含む自己免疫性良性血液学的疾患に関連する一連の有効性評価に対する効果を開示する。

【0026】

加えて、この試験は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の、ITP、CAD、wAIHA、及び TTP などの自己免疫性良性血液学的疾患を有する患者の治療として開発するための重要な試験として機能することになる。したがって、本明細書において、ITP、CAD、wAIHA、及び TTP などの自己免疫性良性血液学的疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法が記載され、本方法は、対象に、用量、例えば、1 日 1 回若しくは 1 日 2 回の用量の、治療有効量のイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を、例えば、約 50 mg ～ 約 200 mg、約 50 mg、約 100 mg、又は約 200 mg の用量で、例えば、経口投与することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水塩基を指す）。また、本明細書において、標的患者集団を選択する方法、標的患者集団の治療を監視する方法、並びに標的患者集団の治療の安全性及び有効性を評価する方法も記載される。

【0027】

本開示の詳細は、以下の添付の説明に記載されている。本明細書に記載のものに類似するか、同等の方法及び材料が本開示の実践又は試験に使用することができるが、例示的な方法及び材料が本明細書に記載される。本開示の他の特徴、目的、及び利点は、説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。明細書及び添付の特許請求の範囲において、文脈が明確に別段の指示をしない限り、単数形は複数形も含む。別途定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての特許及び刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0028】

定義

特定の定義が提供されない限り、本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、並びに医薬品化学及び創薬化学に関連して使用される命名法、並びにその手順及び技術は周知

10

20

30

40

50

であり、当該技術分野において一般的に使用されるものである。標準的技術が化学合成、及び化学分析に使用され得る。特定のそのような技術及び手順は、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, Pa., 21st edition, 2005で見出すことができ、これはいかなる目的においても参照により本明細書に組み込まれる。許可されている場合、本開示全体を通して言及された全ての特許、出願、公開出願、及びその他の刊行物並びにその他のデータは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0029】

特に明記されない限り、以下の用語は以下の意味を有する。

10

【0030】

本明細書で使用される場合、「約」は、値の±10%以内を意味する。

【0031】

本明細書で使用される場合、「投与すること (administering)」又は「投与 (administration)」は、薬剤を個体に提供することを意味し、医療専門家による投与及び自己投与が含まれるが、これらに限定されない。薬剤の個体への投与は、連続的、長期間にわたる、短期間又は断続的であり得る。

【0032】

本明細書で使用される場合、用語「取得する」又は「取得すること」は、物理的実体（例えば、試料、例えば、血液試料又は血漿試料）、又は値、例えば、数値の所有を、物理的実体又は値を「直接的に取得する」若しくは「間接的に取得する」によって得ることを指すような用語として本明細書で使用される。「直接的に取得する」は、プロセス（例えば、分析法）を実施して物理的実体又は値を得ることを意味する。「間接的に取得する」は、別の集合体又は供給源（例えば、物理的実体又は値を直接的に取得した第三者の実験室）から物理的実体又は値を受けることを指す。値を直接的に取得することは、試料又は別の物質における物理的変化を含むプロセスを実施すること、例えば、物質、例えば、試料における物理的変化を含む分析プロセスを実施すること、分析的方法、例えば、本明細書に記載される方法を血液などの体液の試料分析によって、例えば、質量分析法、例えば、LC-MS、例えば、LC-MS/MS法によって実施することを含む。

20

【0033】

本明細書で使用される場合、「用量」は、単回投与で、又は特定の期間中に提供される薬剤の特定量を意味する。ある特定の実施形態では、用量は、カプセルで投与される。本明細書で使用される場合、投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する。

30

【0034】

本明細書で使用される場合、「個体」、「患者」、「参加者」、又は「対象」は互換的に使用され、治療又は療法のために選択された個体（例えば、ヒト）を指す。

【0035】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、イブタコパンの生理学的及び薬学的に許容される塩を意味し、すなわち、イブタコパンの所望の生物学的活性を保持し、それに対して望ましくない毒物学的影響を付与しない塩を意味する。用語「薬学的に許容される塩」又は「塩」は、無機又は有機酸及び塩基を含む薬学的に許容される非毒性の酸又は塩基から調製された塩を含む。イブタコパンの「薬学的に許容される塩」は、当該技術分野において周知の方法によって調製され得る。薬学的に許容される塩のレビューについては、Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。イブタコパン塩酸塩及びその調製のための方法は、米国特許第9,682,968号明細書及び同第10,093,663号明細書（実施例26dを参照されたい）に開示されており、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0036】

50

本明細書に使用される用語「水和物」は、水が結晶構造中で協働するか、若しくは結晶構造で収容されている、例えば、水が結晶構造の一部であるか、又は結晶中に閉じ込められている（水包有物）どちらかの結晶性固体を指す。これにより、水は、化学量論的な量又は非化学量論的な量で存在することができる。水が化学量論的な量で存在する場合、水和物は、ギリシャ数字の接頭語を付加することによって示され得る。例えば、水和物は、水／化合物の化学量論に依存して半水和物又は一水和物と称され得る。水分含量は、例えば、カールフィッシャー電量測定法によって測定することができる。

【0037】

本明細書で使用される用語「無水形態」又は「無水物」は、水が結晶構造中で協働していないか、若しくは結晶構造で収容されていない結晶性固体を指す。無水形態は、依然として残留水を含含有してもよく、残留水は結晶構造の一部ではないが、結晶の表面上に吸着され得るか、又は結晶の無秩序な領域に吸収され得る。典型的には、無水形態は、結晶性形態の重量に基づいて、3.0重量%を超える水を含含有せず、例えば、1.0重量%以下の水を含含有する。

【0038】

本明細書で使用される場合、用語「治療する」は、疾患又は疾病、例えば、ITP、CAD、wAIA、及びTTPなどの自己免疫性良性血液学的疾患の発症又は進行を減少させ、抑制し、弱め、軽減し、阻止し、又は安定化させることを意味する。

【0039】

本明細書で使用される場合、用語「特有な前療法」は、試験中の適応症を治療することを意図して施された任意の薬剤、又は任意のタイプの非薬理学的介入（例えば、脾臓摘出術、血漿交換療法）を意味する。血液製剤輸血は、前療法としてみなされない。いかなる特有な前療法も、それが中止され、再開されるか、又は異なる組み合わせで供与される場合であっても一回にカウントされる。異なるコルチコステロイドは、単一の特有な前療法としてカウントされ、一方トロンボポイエチン受容体作動薬などの他の薬物クラスの異なるメンバーは、異なる特有な前療法としてカウントされることになる。

【0040】

特に明記されない限り、用語の従来の定義が優先し、従来の安定な原子価が全ての式及び基で推定され、達成される。

【0041】

冠詞「a」及び「an」は、本開示では冠詞の文法的対象物の1つ又は2つ以上（例えば、少なくとも1つ）を指すように使用される。例として、「an element」は、1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。

【0042】

使用方法

自己免疫性良性血液学的疾患は、とりわけ宿主血液細胞又は血液学的組織を標的とする免疫及び／又は分解によって特徴付けられる一連の疾患を含む。例示的な自己免疫性良性血液学的疾患には、免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIA）、及び血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）が挙げられる。

【0043】

本明細書では、治療を必要とする対象、例えば、患者において、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIA又はTTPの治療で使用するための、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩が提供され、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩は、本明細書に記載されるような治療有効量で経口投与されるべきである。

【0044】

本明細書では、治療を必要とする対象、例えば、患者において、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIA又はTTPを治療するための、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩が提供され、イブタコパ

10

20

30

40

50

ン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩は、本明細書で記載されるような治療有効量で投与されるべきである。

【0045】

本明細書では、治療を必要とする対象、例えば、患者において、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、WAIHA又はTTPの治療で使用するための、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を含む医薬組成物が提供され、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩は、本明細書に記載されるような治療有効量で投与されるべきである。

【0046】

本明細書では、治療を必要とする対象、例えば、患者において、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、WAIHA又はTTPを治療するための、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を含む医薬組成物が提供され、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩は、本明細書に記載されるような治療有効量で投与されるべきである。

【0047】

簡略化するために、以下の記述において、用語「イブタコパン又はその薬学的に許容される塩」、「イブタコパン塩酸塩」、「イブタコパン塩酸塩一水和物」、又は「イブタコパン塩酸塩一水和物H_B型」（まとめて「イブタコパン実体」と称される）は、必要に応じて、用語「[前述のイブタコパン実体のいずれか]を含む医薬組成物」で置き換えられてもよい。

【0048】

本明細書では、治療を必要とする対象、例えば、患者において、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、WAIHA又はTTPを治療するための方法が提供され、本方法は、対象、例えば、患者にイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を治療有効量で投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0049】

実施形態では、方法は、イブタコパン塩酸塩を対象、例えば、患者に経口投与することを含む。実施形態では、方法は、イブタコパン塩酸塩一水和物を対象、例えば、患者に経口投与することを含む。実施形態では、方法は、イブタコパン塩酸塩一水和物H_B型を、対象、例えば、患者に経口投与することを含む。

【0050】

実施形態では、方法は、対象、例えば、患者にイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を、治療有効量で、例えば、約50mg～約200mg、約50mg、約100mg、又は約200mgで経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0051】

実施形態では、方法は、対象、例えば、患者にイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を、治療有効量で、1日1回（q.d.）又は1日2回（b.i.d.）経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0052】

実施形態では、方法は、対象、例えば、患者にイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を、治療有効量で、例えば、約200mgの用量で、例えば、1日2回（b.i.d.）、例えば、約12時間毎に経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0053】

実施形態では、方法は、対象、例えば、患者にイブタコパン又はその薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を、治療有効量で、例えば、約200mgの用量で、例えば、1日1回（q.d.）経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0054】

実施形態では、方法は、対象、例えば、患者にイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を、治療有効量で、例えば、約100mgの用量で、例えば、1日2回（b.i.d.）、例えば、約12時間毎に経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0055】

実施形態では、方法は、対象、例えば、患者にイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を、治療有効量で、例えば、約100mgの用量で、例えば、1日1回（q.d.）経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0056】

本明細書には、治療を必要とする対象、例えば、患者における自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIIHA及びTTPの治療のための医薬品の製造におけるイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の使用が提供され、医薬品は、対象、例えば、患者に治療有効量で、例えば、約50mg～約200mg、約50mg、約100mg、又は約200mgで、例えば、1日1回（q.d.）又は1日2回（b.i.d.）、例えば、約12時間毎に経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0057】

本明細書には、治療を必要とする対象、例えば、患者における自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIIHA及びTTPの治療におけるイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の使用が提供され、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に、治療有効量で、例えば、約50mg～約200mg、約50mg、約100mg、又は約200mgで、例えば、1日1回（q.d.）又は1日2回（b.i.d.）、例えば、約12時間毎に経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0058】

本明細書には、治療を必要とする対象、例えば、患者における自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIIHA及びTTPの治療のためのイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の使用が提供され、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に、治療有効量で、例えば、約50mg～約200mg、約50mg、約100mg、又は約200mgで、例えば、1日1回（q.d.）又は1日2回（b.i.d.）、例えば、約12時間毎に経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0059】

上記の本開示の態様は、必要に応じて自由に組み合わせられてもよい以下の実施例で更に例示される。特定の例示された実施例のいくつかはまた、以降に記載される。

【0060】

実施形態では、自己免疫性良性血液学的疾患は、ITP、CAD、wAIIHA又はTTPである。

【0061】

実施形態では、免疫性血小板減少症（ITP）は、特発性ITPである。

【0062】

実施形態では、寒冷凝集素症（CAD）は、特発性CADである。

【0063】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に

10

20

30

40

50

投与されるか、又は投与されるべきである。

【0064】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に約50mg～約200mgの用量で経口投与されるか、又は経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0065】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に約50mgの用量で経口投与されるか、又は経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0066】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に約100mgの用量で経口投与されるか、又は経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0067】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に約200mgの用量で経口投与されるか、又は経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0068】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に1日1回経口投与されるか、又は経口投与されるべきである。

【0069】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に1日2回、例えば、約12時間毎に経口投与されるか、又は経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0070】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に200mgの用量で1日1回経口投与されるか、又は経口投与されるべきである。

【0071】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に200mgの用量で1日2回、例えば、約12時間毎に経口投与されるか、又は経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0072】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に100mgの用量で1日1回経口投与されるか、又は経口投与されるべきである。

【0073】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に100mgの用量で1日2回、例えば、約12時間毎に経口投与されるか、又は経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0074】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に自己免疫性良性血液学的疾患を治療するための単剤療法として経口投与されるか、又は経口投与されるべきである。

【0075】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者にITPを治療するための単剤療法として経口投与されるか、又は経口投与されるべきである。

【0076】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者にCADを治療するための単剤療法として経口投与されるか、又は経口投与されるべきである。

10

20

30

40

50

【0077】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者にw A I H Aを治療するための単剤療法として経口投与されるか、又は経口投与されるべきである。

【0078】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者にT T Pを治療するための単剤療法として経口投与されるか、又は経口投与されるべきである。

【0079】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に約1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヶ月間、4ヶ月間、6ヶ月間、8ヶ月間、10ヶ月間、12ヶ月間、15ヶ月間、18ヶ月間、20ヶ月間、24ヶ月間、28ヶ月間、32ヶ月間、又は36ヶ月間経口投与されるか、又は経口投与されるべきである。

10

【0080】

実施形態では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、対象、例えば、患者に自己免疫性良性血液学的疾患を治療するための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて経口投与されるか、又は経口投与されるべきである。

【0081】

実施形態では、治療すること又は治療は、イブタコパン塩酸塩を対象、例えば、患者に経口投与することを含む。

20

【0082】

実施形態では、治療すること又は治療は、イブタコパン塩酸塩一水和物を対象、例えば、患者に経口投与することを含む。

【0083】

実施形態では、治療すること又は治療は、イブタコパン塩酸塩一水和物H_B型を対象、例えば、患者に経口投与することを含む。

【0084】

実施形態では、方法は、イブタコパン塩酸塩を対象、例えば、患者に経口投与することを含む。

30

【0085】

実施形態では、方法は、イブタコパン塩酸塩一水和物を対象、例えば、患者に経口投与することを含む。

【0086】

実施形態では、方法は、イブタコパン塩酸塩一水和物H_B型を対象、例えば、患者に経口投与することを含む。

【0087】

一実施形態では、経口投与されるか、又は経口投与されるべきイブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、イブタコパン塩酸塩である。

【0088】

一実施形態では、経口投与されるか、又は経口投与されるべきイブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、イブタコパン塩酸塩一水和物である。

40

【0089】

一実施形態では、経口投与されるか、又は経口投与されるべきイブタコパン又はその薬学的に許容される塩は、イブタコパン塩酸塩一水和物H_B型である。

【0090】

実施形態では、経口投与されるべき医薬品は、イブタコパン塩酸塩を含む。

【0091】

実施形態では、経口投与されるべき医薬品は、イブタコパン塩酸塩一水和物を含む。

【0092】

50

実施形態では、経口投与されるべき医薬品は、イプタコパン塩酸塩一水和物 H_B 型を含む。

【0093】

実施形態では、対象、例えば、患者は、持続的な血小板減少症又は継続する溶血を有しているか、又はそれを有すると診断されている。

【0094】

実施形態では、対象、例えば、患者は、脾腫、肝腫大、又はびまん性リンパ節腫脹を有する証拠がないか、又はこれらの診断を受けていない。

【0095】

実施形態では、対象、例えば、患者は、細菌若しくはウイルス感染（例えば、髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）、肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、又はインフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）感染の証拠を有していないか、又はその診断を受けていない。

【0096】

実施形態では、対象、例えば、患者は、18歳以上である。

【0097】

実施形態では、対象、例えば、患者は、自己免疫性良性血液学的疾患を治療することを意図して、例えば、ITP又はCADのための治療を意図して投与された少なくとも1つの特有の前治療で以前に治療されている。

【0098】

実施形態では、対象、例えば、患者は、コルチコステロイド、静注用免疫グロブリン製剤（IVIG）、又は抗Rh（D）免疫グロブリン、及びトロンボポイエチン受容体作動薬（TPO-R）のうちの少なくとも1つで以前に治療されているか、又は現在治療されている。

【0099】

実施形態では、対象、例えば、患者は、血漿交換療法、静注用免疫グロブリン製剤（IVIG）、リツキシマブ、及びベンダムスチンのうちの少なくとも1つで以前に治療されているか、又は現在治療されている。

【0100】

実施形態では、対象、例えば、患者は、補体阻害剤療法の経験がない。

【0101】

実施形態では、対象、例えば、患者は、補体阻害剤療法（例えば、抗C5療法）、免疫抑制療法（例えば、コルチコステロイド、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、シクロホスファミド、若しくはリツキシマブなどの免疫抑制剤）、又はITP、CAD、wAIA及びTTPなどの自己免疫性良性血液学的疾患のために処方された他の療法で以前に治療されていないか、又はそれらで現在治療されていない。

【0102】

実施形態では、対象、例えば、患者は、補体阻害剤療法で以前に治療されていないか、又は現在治療されていない。

【0103】

実施形態では、対象、例えば、患者は、抗C5療法で以前に治療されていないか、又は現在治療されていない。

【0104】

実施形態では、抗C5療法は、抗C5モノクローナル抗体療法又はそのバイオ後続品である。

【0105】

実施形態では、対象、例えば、患者は、免疫抑制療法（例えば、コルチコステロイド、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、シクロホスファミド、若しくはリツキシマブなどの免疫抑制剤）、又は自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIA若しくはTTPのために処方された他の療法で以前に治療されているか、又は現在治

10

20

30

40

50

療されている。

【0106】

実施形態では、対象、例えば、患者は、トロンボポイエチン受容体作動薬（TPO-R A）で以前に治療されているか、又は現在治療されている。

【0107】

実施形態では、対象、例えば、患者は、ITPに対して、トロンボポイエチン受容体作動薬（TPO-R A）で以前に治療されているか、又は現在治療されている。

【0108】

実施形態では、対象、例えば、患者は、コルチコステロイドで以前に治療されているか、又は現在治療されている。

【0109】

実施形態では、対象、例えば、患者は、ITPに対して、コルチコステロイドで以前に治療されているか、又は現在治療されている。

【0110】

実施形態では、対象、例えば、患者は、血漿交換又は血漿輸注（PE／PI）で以前に治療されていないか、又は現在治療されていない。実施形態では、対象、例えば、患者は、標的化Bリンパ球枯渇療法（例えば、リツキシマブ）、全身性コルチコステロイド、免疫抑制剤若しくは抗腫瘍薬（例えば、Rh o（D）IG、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、シクロスポリン、シクロホスファミド、IVI G、ミコフェノール酸モフェチル、ビンクリスチン）、抗血栓薬、抗血小板療法、ゲムフィブロジル、CYP2C8阻害剤（例えば、クロピドグレル）、及び排出トランスポーターP-gpのための基質（例えば、ジオキシシン、キニジン、パクリタキセル、フェンタニル、フェニトイン）からなる群から選択される薬物治療で以前に治療されていないか、又は現在治療されていない。

【0111】

実施形態では、対象、例えば、患者は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の投与前にワクチン接種されている。

【0112】

実施形態では、対象、例えば、患者は、髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）、肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、及びインフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）の感染のうちの1つ以上に対してワクチン接種されている。

【0113】

実施形態では、対象、例えば、患者は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の投与の少なくとも1週間、又は少なくとも2週間、3週間、4週間、又はそれ以上前にワクチン接種されている。

【0114】

実施形態では、対象、例えば、患者は、補体第二経路を調節する成分における遺伝子突然変異を有しているか、又は有していると決定されている。

【0115】

実施形態では、対象、例えば、患者は、ITP又はCADなどの自己免疫性良性血液学的疾患に関連する遺伝子突然変異を有しているか、又は有していると決定されている。

【0116】

実施形態では、対象、例えば、患者は、C3（補体成分3）、CD46（分化抗原群46）、MCP（膜補因子タンパク質）、CFB（補体因子B）、CFH（補体因子H）、CFHR（補体因子H関連タンパク質）、及びCFI（補体因子I）からなる群から選択される遺伝子突然変異を有しているか、又はそれを有すると決定されている。

【0117】

実施形態では、対象、例えば、患者は、例えば、重度腎臓病（例えば、CKDステージ4、透析）、進行性心疾患（例えば、NYHAクラスIV）、重度肺高血圧症（例えば、WHOクラスIV）からなる群から選択される併存疾患を有さないか、又は不安定性血栓

10

20

30

40

50

事象を経験したことがない。実施形態では、対象、例えば、患者は、続発性免疫不全症（HIV検査の陽性結果を含む）、又はB型肝炎ウイルス（HBV）若しくはC型肝炎ウイルス（HCV）による感染を有していない。実施形態では、対象、例えば、患者は、補体不全症、例えば、後天性若しくは先天性補体不全症を有していない。

【0118】

実施形態では、対象、例えば、患者は、例えば、スクリーニング期間中に、又はスクリーニング期間の開始前に、ITPに対してイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の治療前に約30k/μL以下の血小板数を有する。

【0119】

実施形態では、ITPに対して対象、例えば、患者を治療することは、血小板数における血液学的正常化、例えば、参照基準（例えば、未処置対象における血小板レベル）と比較して、血小板レベルにおける増加、例えば、約10k/μL超、15k/μL、20k/μL、25k/μL、30k/μL、35k/μL、40k/μL、45k/μL、50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、100k/μL、又はそれ以上の増加を達成することを含む。実施形態では、対象は、参照基準（例えば、未処置対象における血小板レベル）と比較して、血小板レベルにおける増加、例えば、約10k/μL～100k/μL、又は約25k/μL～75k/μL、又は約30～60k/μLを達成する。血小板数における血液学的正常化を確立するための関連するガイドラインは、例えば、ITPについてのASH 2019ガイドライン（Neuner et al (2019) Blood Adv 3 (23) : 3829-3866 ; Provance et al (2019) Blood Adv）に提供されている。

10

20

【0120】

実施形態では、ITPに対して対象、例えば、患者を治療することは、治療の前と比べて、血小板数における増加、例えば、少なくとも10k/μL、15k/μL、20k/μL、25k/μL、30k/μL、35k/μL、40k/μL、45k/μL、50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、又は100k/μLだけの増加を達成することを含む。

【0121】

実施形態では、ITPに対して対象、例えば、患者を治療することは、少なくとも50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、100k/μL、110k/μL、120k/μL、130k/μL、140k/μL、150k/μL、180k/μL、200k/μL、又は250k/μLの血小板数を達成することを含む。

30

【0122】

実施形態では、ITPに対して対象、例えば、患者を治療することは、治療前と比べて、出血の減少、例えば、Kaufmanらによって定義された（Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al (2015) Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med ; 162 (3) : 205-13）修正WHO出血スコアの改善、例えば、1、2、3、又は4の改善を達成することを含む。

40

【0123】

実施形態では、血小板数における増加を達成することは、血小板数における増加を少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、又は少なくとも約10週間にわたって維持することを含む。

【0124】

実施形態では、血小板数における血液学的正常化は、血小板数を少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、

50

又は少なくとも約10週間にわたって維持することを含む。

【0125】

実施形態では、対象、例えば、患者は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療の前に、約150k/ μ L未満の血小板数（血液の1マイクロリットル当たり）を有する。実施形態では、血小板数（血液の1マイクロリットル当たり）は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療後に、約150k、約175k/ μ L以上、約200k/ μ L以上、約225k/ μ L以上、約250k/ μ L以上、約275k/ μ L以上、約300k/ μ L以上、約325k/ μ L以上、約350k/ μ L以上、約375k/ μ L以上、約400k/ μ L以上、約425k/ μ L以上、約450k/ μ L以上に正常化される。実施形態では、血小板数（血液の1マイクロリットル当たり）は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療後に約150k/ μ L～約450k/ μ Lの範囲に正常化される。

10

【0126】

実施形態では、CADに対して対象、例えば、患者は、例えば、スクリーニング期間の開始前に、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療の前に、約10g/dL以下であるヘモグロビンレベルを有する。

【0127】

実施形態では、CADに対して対象、例えば、患者を治療することは、ヘモグロビンレベルにおける血液学的正常化、例えば、参照基準（例えば、未処置の対象におけるヘモグロビンレベル）と比較して、ヘモグロビンレベルにおける増加、例えば、約0.5g/dL超、約0.75g/dL、約1.0g/dL、約1.25g/dL、約1.5g/dL、約1.75g/dL、約2.0g/dL、約2.5g/dL、約3.0g/dL、約4.0g/dL、約5.0g/dL、又はそれ以上だけの増加を達成することを含む。実施形態では、対象は、参照基準（例えば、未処置の対象におけるヘモグロビンレベル）と比較して、ヘモグロビンレベルの増加、例えば、約0.1g/dL～約10g/dL、又は約0.5g/dL～約5g/dL、又は約0.5g/dL～約2.5g/dLの増加を達成する。血小板数における血液学的正常化を確立するための関連するガイドラインは、例えば、関連する文献（Berentsen et al (2021) Blood, p. 1295-1303）に提供されている。

20

30

【0128】

実施形態では、CADに対して対象、例えば、患者を治療することは、治療前と比べて、ヘモグロビンレベルにおける増加、例えば、少なくとも1.5g/dL、1.75g/dL、2.0g/dL、2.5g/dL、3.0g/dL、4.0g/dL、又は5.0g/dLだけの増加を達成することを含む。

【0129】

実施形態では、CADに対して対象、例えば、患者を治療することは、少なくとも10g/dL、11g/dL、12g/dL、13g/dL、14g/dL、又は15g/dLのヘモグロビンレベルを達成することを含む。実施形態では、CADに対して対象、例えば、患者を治療することは、例えば、少なくとも12g/dL、13g/dL、14g/dL、15g/dL、16g/dL、又は17g/dLのヘモグロビンレベルにおける血液学的正常化を達成することを含む。

40

【0130】

実施形態では、CADに対して対象、例えば、患者を治療することは、治療前と比べて輸血の必要性の低減を達成することを含む。

【0131】

実施形態では、ヘモグロビンレベルにおける増加を達成することは、ヘモグロビンレベルを少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、又は少なくとも10週間にわたって維持することを含む。

50

【0132】

実施形態では、対象、例えば、患者を治療することは、治療前と比べて、例えば、F A C I T - 倦怠感スケールによる倦怠感の重症度における低減を達成することを含む。

【0133】

実施形態では、対象、例えば、患者を治療することは、治療前と比べて、基礎療法、例えば、トロンボポイエチン受容体作動薬（T P O - R A）及びコルチコステロイドの漸減又は中止を達成することを含む。

【0134】

実施形態では、方法は、対象、例えば、患者において、（i i i）B b 因子、（i v）W i e s l a b、（v）s C 5 b - 9、（v i）C 3 / C 4、及び（v i '）C 4 d のレベルを取得することを含む。実施形態では、方法は、（i i i）B b 因子のレベルを取得することを含む。実施形態では、方法は、（i v）W i e s l a b のレベルを取得することを含む。実施形態では、方法は、（v）s C 5 b - 9 のレベルを取得することを含む。実施形態では、方法は、（v i）C 3 / C 4 のレベルを取得することを含む。実施形態では、方法は、（v i '）C 4 d のレベルを取得することを含む。

10

【0135】

実施形態では、対象、例えば、患者を治療することは、治療前と比べて、基礎療法の漸減を達成することを含む。

【0136】

実施形態では、対象、例えば、患者を治療することは、基礎療法の中止を達成することを含む。

20

【0137】

実施形態では、対象、例えば、患者を治療することは、治療前と比べて、トロンボポイエチン受容体作動薬（T P O - R A）の漸減を達成することを含む。

【0138】

実施形態では、対象、例えば、患者を治療することは、トロンボポイエチン受容体作動薬（T P O - R A）の中止を達成することを含む。

【0139】

実施形態では、対象、例えば、患者を治療することは、治療前と比べて、コルチコステロイドの漸減を達成することを含む。

30

【0140】

実施形態では、対象、例えば、患者を治療することは、コルチコステロイドの中止を達成することを含む。

【0141】

実施形態では、方法は、対象患者において追加のバイオマーカーのレベルを取得することを更に含む。実施形態では、第2のバイオマーカーは、（v i i）乳酸脱水素酵素（L D H）レベル、（v i i i）総ビリルビン値、（i x）網状赤血球数、（x）ハプトグロビンレベル、（x i）抗血小板抗体レベル（例えば、G P I I b、G P I I I a、G P I I b / G P I I I a、又はG P I b I X に対する）、（x i i）幼若血小板比率、（x i i i）寒冷凝集素力価、（x i v）総抗グロブリン力価、及び（x v）寒冷凝集素温度振幅からなる群から選択される。実施形態では、方法は、（v i i）を取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（v i i i）を取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（i x）を取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（x）を取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（x i）を取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（x i i）を取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（x i i i）を取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（x i v）を取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（x v）を取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（v）～（x v）のうちの2つを取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（v）～（x v）のうちの3つを取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（v）～（x v）のうちの4つを取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（v）

40

50

～（x v）のうちの5つを取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（v）～（x v）のうちの6つを取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（v）～（x v）のうちの7つを取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（v）～（x v）のうちの8つを取得することを更に含む。実施形態では、方法は、（v）～（x v）のうちの9つを取得することを更に含む。実施形態では、対象、例えば、患者におけるバイオマーカーのレベルは、血液又は血漿などの体液の試料分析によって取得される。

【0142】

実施形態では、対象、例えば、患者は、例えば、スクリーニング期間中又はスクリーニング期間の開始前に、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療の前に基準値上限（ULN）の約1.5倍以上であるLDHレベルを有する。実施形態では、対象、例えば、患者を治療することは、例えば、ベースラインと比較して、例えば、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の投与前の対象におけるLDHのレベルと比較して、対象、例えば、患者におけるLDHのレベルを低減することを含む。

10

【0143】

実施形態では、対象、例えば、患者におけるLDHのレベルは、例えば、ベースラインと比較して、例えば、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の投与前の対象におけるLDHのレベルと比較して、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、又は少なくとも約95%だけ低減される。実施形態では、LDHレベルは、例えば、ベースラインと比較して、例えば、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の投与前の対象におけるLDHのレベルと比較して、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、又は少なくとも約70%だけ低減される。実施形態では、LDHレベルは、例えば、ベースラインと比較して、例えば、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の投与前の対象におけるLDHのレベルと比較して、少なくとも約30%又は40%だけ低減される。

20

30

【0144】

実施形態では、対象、例えば、患者を治療することは、腎機能を改善することを含む。

【0145】

実施形態では、対象、例えば、患者は、コルチコステロイド、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、シクロホスファミド、又はリツキシマブなどの免疫抑制剤で治療されたか、又は治療されている。免疫抑制剤の追加の例は、Bagga et al.（2019）Pediatric Nephrology 34：1465－1482において見出すことができる。

【0146】

実施形態では、対象、例えば、患者は、コルチコステロイド、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、シクロホスファミド、又はリツキシマブなどの免疫抑制剤で治療されていないか、又は現在治療されていない。実施形態では、対象、例えば、患者は、補体因子Hに対する抗体を有しているか、又は有すると決定されている。

40

【0147】

別の態様では、本開示は、対象、例えば、患者における自己免疫性良性血液学的疾患の治療のための医薬品の製造における、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の使用を提供し、医薬品は、対象、例えば、患者に約200mgの用量で経口投与されるべきである（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。実施形態では、医薬品は、毎日、例えば、1日2回対象、例えば、患者に投与

50

される。

【0148】

実施形態では、経口投与されるべき医薬品は、イブタコパン塩酸塩である。実施形態では、経口投与されるべき医薬品は、イブタコパン塩酸塩一水和物である。実施形態では、経口投与されるべき医薬品は、イブタコパン塩酸塩一水和物H_B型である。

【0149】

実施形態では、対象、例えば、患者は、高補体活性又は低補体活性を有しているか、又は有すると診断されている。

【0150】

別の態様では、本開示は、対象、例えば、患者における自己免疫性良性血液学的疾患の治療で使用するための、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を提供する。実施形態では、治療は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を約200mgの用量で経口投与することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。実施形態では、治療は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を約200mgの用量で1日2回（b.i.d.）経口投与することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。実施形態では、治療は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を、対象、例えば、患者に2、4、6、8、10、12、14、16、20、又は24時間毎に投与することを含む。実施形態では、イブタコパンは、対象、例えば、患者に約1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3ヶ月間、4ヶ月間、6ヶ月間、8ヶ月間、10ヶ月間、12ヶ月間、15ヶ月間、18ヶ月間、20ヶ月間、24ヶ月間、28ヶ月間、32ヶ月間、又は36ヶ月間投与される。

【0151】

患者選択及びモニタリング

開示された方法の例として、第2相試験は、対象の少なくとも部分集団において、補体活性化の証拠を有する自己免疫性良性血液学的疾患と診断された対象を登録することになる。試験は、2つの初期コホート、すなわち、ITP及びCADを有するアダプティブバスケット試験として設計される。試験は、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIA）及び／又は血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）と診断された対象が含まれる追加のコホートを含むように変更されてもよい。

【0152】

特発性ITPコホートにおいて、対象は、ITP及び持続的な血小板減少症を有するか、それらであると診断される。

【0153】

特発性CADコホートにおいて、対象は、CAD、持続的貧血、及び溶血の証拠を有するか、又はそれらを有すると診断される。

【0154】

自己免疫性良性血液学的疾患（例えば、ITP又はCAD）の病因に関与することが知られている選択された遺伝子セットに対して遺伝学的検査が行われ、それは、遺伝学的検査が試験治療応答、移植後の再燃及び再発などの重要な予後に関する情報を提供するためである。しかしながら、この特定の遺伝子解析は、スクリーニングプロセス又は適格性の決定の一部ではない。追加の評価は、関連するバイオマーカー（血小板数、ヘモグロビン、B₂因子、Wieslab、sC5b-9、及びC3/C4）並びに補体タンパク質に対する自己抗体（H因子自己抗体など）の評価を含む。治験責任医師によってITP又はCADの臨床診断が確認されると、遺伝学的検査及びバイオマーカー／自己抗体検査が、現地の規制により許可されている場所で、及び患者から特定の同意を得た後に実施されることになる。

【0155】

イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩は、補体活

性を阻害することができる。したがって、対象、例えば、患者は、まず、対象、例えば、患者が自己免疫性良性血液学的疾患（例えば、ITP又はCAD）の証拠、例えば、低血小板数（ $<150 \times 10^9 / L$ ）、溶結性貧血（ $LDH \geq 1.5 \times ULN$ 、ヘモグロビン $\leq LLN$ ）を有しているかどうかを決定するために患者を評価し、任意選択で対象、例えば、患者にイブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩を投与することによって、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療に対して選択することができる。

【0156】

実施形態では、対象、例えば、患者は、ある特定のPK/PDパラメーター、例えば、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩のレベル、血小板のレベル、及び／又はヘモグロビンのレベルを評価することによって監視され得る。

10

【0157】

有効性評価

自己免疫性良性血液学的疾患の治療の成功を決定するための主要有効性評価は、外因性救援療法なしでの対象の血小板数又はヘモグロビンレベルの評価を含む。したがって、本明細書では、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩で、約200mgの用量にて、例えば、1日2回（b.i.d.）で治療される、又は治療された対象、例えば、患者における治療の有効性を評価する方法が提供され、本方法は、対象において、血小板数又はヘモグロビンレベルの変化、例えば、対象において外因性救援療法なしでの変化を評価し、治療の有効性を評価することを含む。

20

【0158】

実施形態では、対象は、ITPを有するか、又はITPを有していると診断されている。実施形態では、ITPを有するか、又はITPを有していると診断されている対象の有効性を評価することは、対象の血小板数における変化を評価することを含む。実施形態では、対象は、CADを有するか、又はCADを有していると診断されている。実施形態では、CADを有するか、又はCADを有していると診断されている対象の有効性を評価することは、対象のヘモグロビンレベルにおける変化を評価することを含む。

【0159】

別の態様では、本開示は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩で、約200mgの用量にて1日2回（b.i.d.）治療されるか、又は治療された患者集団における治療の有効性を評価する方法を提供し、方法は、選択されたアウトカムを達成している患者集団の割合を決定して、治療の有効性を評価することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

30

【0160】

実施形態では、選択されたアウトカムを達成している患者集団の割合は、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約45%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約75%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、又は約95%以上である。実施形態では、選択されたアウトカムを達成している患者集団の割合は、約30%～約70%である。

【0161】

実施形態では、選択されたアウトカムを達成することは、約10k/ μL 超、15k/ μL 、20k/ μL 、25k/ μL 、30k/ μL 、35k/ μL 、40k/ μL 、45k/ μL 、50k/ μL 、60k/ μL 、70k/ μL 、80k/ μL 、90k/ μL 、100k/ μL 、又はそれ以上の血小板数を達成することを含む。実施形態では、対象は、参照基準（例えば、未処置の対象における血小板レベル）と比較した血小板レベルの増加、例えば、約10k/ μL ～100k/ μL 、又は25k/ μL ～約75k/ μL 、又は約30～60k/ μL を達成する。実施形態では、選択されたアウトカムを達成することは、50k/ μL の血小板数を達成することを含む。

40

【0162】

実施形態では、血小板数（血液1リットル当たり）は、イブタコパン又はその薬学的に

50

許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療後に、約150k/μL以上、約175k/μL以上、約200k/μL以上、約225k/μL以上、約250k/μL以上、約275k/μL以上、約300k/μL以上、約325k/μL以上、約350k/μL以上、約375k/μL以上、約400k/μL以上、約425k/μL以上、約450k/μL以上に正常化され、例えば、約150k/μL～約450k/μLの範囲に正常化される。

【0163】

実施形態では、選択されたアウトカム、例えば、血小板数における増加を達成することは、血小板数を少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも8週間、少なくとも9週間、少なくとも10週間にわたって血小板数を維持することを含む。

10

【0164】

実施形態では、選択されたアウトカムを達成することは、ヘモグロビンレベルにおける増加、例えば、参照基準（例えば、未処置の対象におけるヘモグロビンレベル）と比較したヘモグロビンレベルにおける増加、例えば、約0.5g/dL超、0.75g/dL、1.0g/dL、1.25g/dL、1.5g/dL、1.75g/dL、2.0g/dL、2.5g/dL、3.0g/dL、4.0g/dL、5.0g/dL、又はそれ以上を達成することを含む。実施形態では、対象は、参照基準（例えば、未処置の対象におけるヘモグロビンレベル）と比較して、ヘモグロビンレベルにおける増加、例えば、約0.1g/dL～約1.0g/dL、又は約0.5g/dL～5g/dL、又は約0.5g/dL～2.5g/dLを達成する。実施形態では、選択されたアウトカムを達成することは、1.5g/dL以上の対象におけるヘモグロビンレベルの増加を達成することを含む。

20

【0165】

実施形態では、選択されたアウトカム、例えば、ヘモグロビンレベルにおける増加を達成することは、ヘモグロビンレベルを少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、又は少なくとも約10週間にわたってヘモグロビンレベルを維持することを含む。

【0166】

実施形態では、選択されたアウトカムは、Bb因子、Wieslab、sC5b-9、C3/C4、総ビリルビン、網状赤血球数、ハプトグロビン、抗血小板抗体レベル（例えば、GPIIb、GPIIIa、GPIIb/GPIIIa、又はGPIbIXに対する）、幼若血小板比率、寒冷凝集素力価、総抗グロブリン力価、及び寒冷凝集素温度振幅からなる群から選択されるバイオマーカーのレベルの正常化を含む。

30

【0167】

実施形態では、LDHのレベルは、ULN（基準値上限）未満である。

【0168】

別の態様では、本開示は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩で約200mgの用量にて1日2回（b.i.d.）で治療されるか、又は治療された患者集団における治療の有効性を評価する方法を提供し、方法は、例えば、ベースラインと比較した場合の、例えば、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療前の患者集団におけるヘモグロビンレベルと比較した場合の、約1.0、1.5、又は2.0g/dL以上の血小板数における増加を達成する患者集団の割合を決定し、治療の有効性を評価することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

40

【0169】

実施形態では、血小板数における増加を達成する患者集団の割合は、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約45%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約75%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、又は約95%以上である。

50

【0170】

別の態様では、本開示は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩で約200mgの用量にて1日2回（b.i.d.）で治療されるか、又は治療された患者集団における治療の有効性を評価する方法を提供し、方法は、例えば、ベースラインと比較した場合の、例えば、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療前の患者集団における血小板数と比較した場合の、約25、50、又は100k/μL以上のヘモグロビンレベルにおける増加を達成する患者集団の割合を決定し、治療の有効性を評価することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）。

【0171】

実施形態では、ヘモグロビンレベルにおける増加を達成する患者集団の割合は、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約45%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約75%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、又は約95%以上である。

【0172】

具体的実施形態

様々な具体的な実施形態が例示され、記載されてきたが、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な変更を行うことができることが明らかであろう。本開示は、以下に記載される番号付き実施形態によって例示される。

1. 治療を必要とする対象、例えば、患者において自己免疫性血液学的疾患を治療する方法であって、方法が、対象、例えば、患者に、治療有効量のイブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）を経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む、方法。

2. 自己免疫性血液学的疾患が、免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症（CAD）、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIHA）、及び血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）からなる群から選択される、実施形態1に記載の方法。

3. 自己免疫性血液学的疾患が、免疫性血小板減少症（ITP）である、実施形態1又は2に記載の方法。

4. 自己免疫性血液学的疾患が、寒冷凝集素症（CAD）である、実施形態1又は2に記載の方法。

5. 対象、例えば、患者に治療有効量のイブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）を経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む、実施形態1～4のいずれか1つに記載の方法。

6. イブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）の治療有効量が、約50mg～約200mg、約50mg、約100mg、又は約200mgの用量を含む（投与量が、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）、実施形態1～5のいずれか1つに記載の方法。

7. 治療有効量のイブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）が、対象、例えば、患者に1日1回（q.d.）又は1日2回（b.i.d.）投与される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の方法。

8. 治療有効量のイブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）が、対象、例えば、患者に少なくとも6週間、8週間、10週間、12週間、14週間、16週間、又はそれ以上長く投与される、実施形態1～7のいずれか1つに記載の方法。

9. 方法が、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）を、対象、例えば、患者に経口投与することを含む、実施形態1～8のいずれか1つに記載の方法。

10. 方法が、イブタコパン塩酸塩一水和物（例えば、イブタコパン塩酸塩一水和物H_B型）を、対象、例えば、患者に経口投与することを含む、実施形態1～9のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

11. 対象、例えば、患者が、補体阻害剤療法で以前に治療されていない、実施形態1～10のいずれか1つに記載の方法。

12. 対象、例えば、患者が、抗C5療法、免疫抑制療法（例えば、免疫抑制剤）、又は自己免疫性血液学的状態、例えば、ITP若しくはCADのために処方された他の療法で以前に治療されていないか、又は現在治療されていない、実施形態1～11のいずれか1つに記載の方法。

13. 対象、例えば、患者が、補体阻害剤療法で以前に治療されているか、又は現在治療されている、実施形態1～10のいずれか1つに記載の方法。

14. 対象、例えば、患者が、抗C5療法で以前に治療されているか、又は現在治療されている、実施形態13に記載の方法。

15. 対象、例えば、患者が、200 ng/mL以上のsC5b-9レベルを有する、実施形態1～14のいずれか1つに記載の方法。

16. 対象、例えば、患者が、200 ng/mL未満のsC5b-9レベルを有する、実施形態1～14のいずれか1つに記載の方法。

17. 自己免疫性良性血液学的疾患が、温式自己免疫性溶血性貧血（wAIHA）及び血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）からなる群から選択される、実施形態1～16のいずれか1つに記載の方法。

18. 対象、例えば、患者が、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩の投与前にワクチン接種されている、実施形態1～17のいずれか1つに記載の方法。

19. 対象、例えば、患者が、髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）、肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、又はインフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）感染のうちの1つ以上に対してワクチン接種されている、実施形態1～18のいずれか1つに記載の方法。

20. 対象、例えば、患者が、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩の投与の、少なくとも1週間前又は少なくとも2週間前、例えば、約14日前にワクチン接種されている、実施形態1～19のいずれか1つに記載の方法。

21. 対象、例えば、患者が、抗生物質療法、例えば、予防的抗生物質療法を受けている、実施形態1～20のいずれか1つに記載の方法。

22. 対象、例えば、患者が、自己免疫性良性血液学的疾患を治療することを意図して投与される少なくとも1つの特有の前治療で以前に治療されているか、又は現在治療されている、実施形態1～21のいずれか1つに記載の方法。

23. 対象、例えば、患者が、コルチコステロイド、静注用免疫グロブリン製剤（IVIg）、抗Rh（D）免疫グロブリン、及びトロンボポイエチン受容体作動薬（TPO-R）のうちの少なくとも1つで以前に治療されているか、又は現在治療されている、実施形態1～22のいずれか1つに記載の方法。

24. 対象、例えば、患者が、ITPに対して、コルチコステロイド、静注用免疫グロブリン製剤（IVIg）、抗Rh（D）免疫グロブリン、及びトロンボポイエチン受容体作動薬（TPO-R）のうちの少なくとも1つで以前に治療されているか、又は現在治療されている、実施形態1～23のいずれか1つに記載の方法。

25. 対象、例えば、患者が、血漿交換療法、静注用免疫グロブリン製剤（IVIg）、リツキシマブ、及びベンダムスチンのうちの少なくとも1つで以前に治療されているか、又は現在治療されている、実施形態1～24のいずれか1つに記載の方法。

26. 対象、例えば、患者が、CADに対して血漿交換療法、静注用免疫グロブリン製剤（IVIg）、リツキシマブ、及びベンダムスチンのうちの少なくとも1つで以前に治療されているか、又は現在治療されている、実施形態1～25のいずれか1つに記載の方法。

27. 治療することが、参照基準（例えば、未処置対象）と比較して、対象における血小板数の増加、例えば、約10 k/μL超、15 k/μL、20 k/μL、25 k/μL、30 k/μL、35 k/μL、40 k/μL、45 k/μL、50 k/μL、60 k/μL

10

20

30

40

50

μL 、 $70\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $80\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $90\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $100\text{k}/\mu\text{L}$ 、又はそれ以上の増加を含む、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

28. 治療することが、血小板数における増加、例えば、治療前と比べて、少なくとも $10\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $15\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $20\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $25\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $30\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $35\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $40\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $45\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $50\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $60\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $70\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $80\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $90\text{k}/\mu\text{L}$ 、又は $100\text{k}/\mu\text{L}$ だけの増加を達成することを含む、実施形態1～27のいずれか1つに記載の方法。

29. 治療することが、少なくとも $50\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $60\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $70\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $80\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $90\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $100\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $110\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $120\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $130\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $140\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $150\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $180\text{k}/\mu\text{L}$ 、 $200\text{k}/\mu\text{L}$ 、又は $250\text{k}/\mu\text{L}$ の血小板数を達成することを含む、実施形態1～28のいずれか1つに記載の方法。

30. 治療することが、治療前と比べて、出血における低減、例えば、修正WHO出血スコアの改善、例えば、Kaufmanら (Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al (2015) Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med; 162 (3): 205–13) に定義されているような、例えば、1、2、3、又は4のスコアの改善を達成することを含む、実施形態1～29のいずれか1つに記載の方法。

31. 治療することが、血小板数の増加を少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、又は少なくとも約10週間にわたって維持することを含む、実施形態1～30のいずれか1つに記載の方法。

32. 血小板数における増加が、血小板数を少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、又は少なくとも約10週間にわたって維持することを含む、実施形態1～31のいずれか1つに記載の方法。

33. 対象、例えば、患者が、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療の前に、約 $150\text{k}/\mu\text{L}$ 未満の血小板数（血液1リットル当たり）を有する、実施形態1～32のいずれか1つに記載の方法。

34. 血小板数（血液1マイクロリットル当たり）が、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療後に、約 $150\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $175\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $200\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $225\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $250\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $275\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $300\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $325\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $350\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $375\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $400\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $425\text{k}/\mu\text{L}$ 以上、約 $450\text{k}/\mu\text{L}$ 以上に正常化される、例えば、約 $150\text{k}/\mu\text{L}$ ～約 $450\text{k}/\mu\text{L}$ の範囲に正常化される、実施形態1～33のいずれか1つに記載の方法。

35. 対象、例えば、患者が、CADに対して、例えば、スクリーニング期間中又はスクリーニング期間の開始前に、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩の治療前に約 $10\text{g}/\text{dL}$ 未満であるヘモグロビンレベルを有する、実施形態1～34のいずれか1つに記載の方法。

36. 治療することが、参照基準（例えば、未処置対象）と比較して、対象におけるヘモグロビンレベルの増加、例えば、約 $0.5\text{g}/\text{dL}$ 超、 $0.75\text{g}/\text{dL}$ 、 $1.0\text{g}/\text{dL}$ 、 $1.25\text{g}/\text{dL}$ 、 $1.5\text{g}/\text{dL}$ 、 $1.75\text{g}/\text{dL}$ 、 $2.0\text{g}/\text{dL}$ 、 $2.5\text{g}/\text{dL}$ 、 $3.0\text{g}/\text{dL}$ 、 $4.0\text{g}/\text{dL}$ 、 $5.0\text{g}/\text{dL}$ 、又はそれ以上の増加を含む、実施形態35に記載の方法。

37. 対象、例えば、患者を治療することが、例えば、ベースラインと比較して、例えば、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療の前の対象、例えば、患者におけるヘモグロビンレベルと比較して、対象、例えば、患者におけるヘモグロビンレベルを増加させること、例えば、約 $0.2\text{g}/\text{dL}$ 以上だけ、

10

20

30

40

50

約 0.3 g/dL 以上だけ、約 0.4 g/dL 以上だけ、約 0.5 g/dL 以上だけ、約 0.75 g/dL 以上だけ、約 1 g/dL 以上だけ、約 1.25 g/dL 以上だけ、約 1.5 g/dL 以上だけ、約 1.75 g/dL 以上だけ、約 2 g/dL 以上だけ、約 2.25 g/dL 以上だけ、約 2.5 g/dL 以上だけ、約 2.75 g/dL 以上だけ、又は約 3 g/dL 以上、例えば、約 2 g/dL 以上だけ増加させることを含む、実施形態 35 又は 36 に記載の方法。

38. 治療することが、ヘモグロビンレベルにおける血液学的正常化、例えば、参照基準（例えば、未処置対象におけるヘモグロビンレベル）と比較したヘモグロビンレベルにおける増加、例えば、約 0.5 g/dL 超、約 0.75 g/dL、約 1.0 g/dL、約 1.25 g/dL、約 1.5 g/dL、約 1.75 g/dL、約 2.0 g/dL、約 2.5 g/dL、約 3.0 g/dL、約 4.0 g/dL、約 5.0 g/dL、又はそれ以上だけの増加を達成することを含む、実施形態 35～37 のいずれか 1 つに記載の方法。実施形態では、対象は、参照基準（例えば、未処置対象におけるヘモグロビンレベル）と比較したヘモグロビンレベルにおける増加、例えば、約 0.1 g/dL～約 10 g/dL、又は約 0.5 g/dL～約 5 g/dL、又は約 0.5 g/dL～約 2.5 g/dL だけの増加を達成する。

39. 治療することが、治療前と比べて、ヘモグロビンレベルにおける増加、例えば、少なくとも 1.5 g/dL、1.75 g/dL、2.0 g/dL、2.5 g/dL、3.0 g/dL、4.0 g/dL、又は 5.0 g/dL だけの増加を達成することを含む、実施形態 35～38 のいずれか 1 つに記載の方法。

40. 治療することが、少なくとも 10 g/dL、11 g/dL、12 g/dL、13 g/dL、14 g/dL、又は 15 g/dL のヘモグロビンレベルを達成することを含む、実施形態 35～39 のいずれか 1 つに記載の方法。

41. 治療することが、少なくとも 12 g/dL、13 g/dL、14 g/dL、15 g/dL、16 g/dL、又は 17 g/dL のヘモグロビンレベルにおける血液学的正常化を達成することを含む、実施形態 35～40 のいずれか 1 つに記載の方法。

42. 治療することが、治療前と比べて、輸血の必要性の低減を達成することを含む、実施形態 35～41 のいずれか 1 つに記載の方法。

43. 治療することが、ヘモグロビンレベルを、少なくとも約 1 週間、少なくとも約 2 週間、少なくとも約 3 週間、少なくとも約 4 週間、少なくとも約 5 週間、少なくとも約 6 週間、少なくとも約 7 週間、少なくとも約 8 週間、少なくとも約 9 週間、又は少なくとも約 10 週間にわたって維持することを含む、実施形態 35～42 のいずれか 1 つに記載の方法。

44. 方法が、対象、例えば、患者における Bb 因子、Wieslab、sC5b-9、及び C3/C4 からなる群から選択されるバイオマーカーのレベルを評価することを更に含む、実施形態 1～43 のいずれか 1 つに記載の方法。

45. 方法が、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総ビリルビン、網状赤血球数、ハプトグロビン、抗血小板抗体レベル（例えば、GPIIb、GPIIIa、GPIIb/GPIIIa、又は GPIbIX に対する）、幼若血小板比率、寒冷凝集素力価、総抗グロブリン力価、及び寒冷凝集素温度振幅からなる群から選択されるバイオマーカーのレベルを評価することを更に含む、実施形態 1～44 のいずれか 1 つに記載の方法。

46. 対象、例えば、患者における血小板レベル、ヘモグロビンレベル、又は別のバイオマーカーのレベルが、試料分析によって取得される、実施形態 1～45 のいずれか 1 つに記載の方法。

47. 治療することが、治療前と比べて、例えば、FACIT-倦怠感スケールによる倦怠感の重症度における低減を達成することを含む、実施形態 1～46 のいずれか 1 つに記載の方法。

48. 治療することが、治療前と比べて、基礎療法、例えば、トロンボポイエチン受容体作動薬 (TPO-RA) 及びコルチコステロイドの漸減又は中止を達成することを含む、実施形態 1～47 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

49. 治療を必要とする対象、例えば、患者において免疫性血小板減少症（ITP）を治療する方法であって、方法が、対象、例えば、患者に治療有効量のイブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）、例えば、約200mgの用量で経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する）、方法。

50. イブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）が、対象に、約200mgの用量で1日2回（b.i.d.）経口投与される、実施形態49に記載の方法。

51. イブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）が、対象、例えば、患者に1日2回（b.i.d.）投与される、実施形態49又は50に記載の方法。

52. イブタコパン又はその薬学的に許容される塩（例えば、イブタコパン塩酸塩）が、対象、例えば、患者に1日2回（b.i.d.、）少なくとも12週間にわたって投与される、実施形態49～51のいずれか1つに記載の方法。

53. 方法が、対象、例えば、患者にイブタコパン塩酸塩（例えば、イブタコパン塩酸塩一水和物）を経口投与することを含む、実施形態49～52のいずれか1つに記載の方法。

54. 方法が、対象、例えば、患者にイブタコパン塩酸塩一水和物（例えば、イブタコパン塩酸塩一水和物H_B型）を経口投与することを含む、実施形態49～53のいずれか1つに記載の方法。

55. 対象、例えば、患者が、血小板減少症を有しているか、又は有していると診断されている、実施形態49～54のいずれか1つに記載の方法。

56. 対象、例えば、患者が、200ng/mL以上のsC5b-9レベルを有する、実施形態49～55のいずれか1つに記載の方法。

57. 対象、例えば、患者が、200ng/mL未満のsC5b-9レベルを有する、実施形態49～55のいずれか1つに記載の方法。

58. 治療することが、参照基準（例えば、未処置対象）と比較して、対象における血小板数の増加、例えば、約10k/μL超、15k/μL、20k/μL、25k/μL、30k/μL、35k/μL、40k/μL、45k/μL、50k/μL、60k/μL、70k/μL、80k/μL、90k/μL、100k/μL、又はそれ以上だけの増加を含む、実施形態49～57のいずれか1つに記載の方法。

59. 血小板数における増加が、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、又は少なくとも約10週間にわたって血小板数を維持することを含む、実施形態58に記載の方法。

60. 対象、例えば、患者が、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療前に約150k/μL未満の血小板数（血液1リットル当たり）を有する、実施形態49～59のいずれか1つに記載の方法。

61. 血小板数（血液1マイクロリットル当たり）が、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療後に、約150k/μL以上、約175k/μL以上、約200k/μL以上、約225k/μL以上、約250k/μL以上、約275k/μL以上、約300k/μL以上、約325k/μL以上、約350k/μL以上、約375k/μL以上、約400k/μL以上、約425k/μL以上、約450k/μL以上に正常化され、例えば、約150k/μL～約450k/μLの範囲に正常化される、実施形態49～60のいずれか1つに記載の方法。

62. 方法が、対象、例えば、患者におけるB_b因子、Wieslab、sC5b-9、及びC3/C4からなる群から選択されるバイオマーカーのレベルを評価することを含む、実施形態49～61のいずれか1つに記載の方法。

63. 方法が、乳酸脱水素酵素（LDH）、総ビリルビン、網状赤血球数、ハプトグロビン、抗血小板抗体レベル（例えば、GPIIb、GPIIIa、GPIIb/GPII

10

20

30

40

50

I a、又はG P I b I Xに対する)、幼若血小板比率、寒冷凝集素力価、総抗グロブリン力価、及び寒冷凝集素温度振幅からなる群から選択されるバイオマーカーのレベルを評価することを更に含む、実施形態49～62のいずれか1つに記載の方法。

64. 対象、例えば、患者における血小板レベル又は別のバイオマーカーのレベルが、試料分析によって取得される、実施形態49～63のいずれか1つに記載の方法。

65. 治療を必要とする対象、例えば、患者において寒冷凝集素症(CAD)を治療する方法であって、方法が、対象、例えば、患者にイブタコパン又はその薬学的に許容される塩(例えば、イブタコパン塩酸塩)を約200mgの用量で経口投与し、それによって対象、例えば、患者を治療することを含む(投与量が、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基に関連する)、方法。

66. イブタコパン又はその薬学的に許容される塩(例えば、イブタコパン塩酸塩)が、対象に、約200mgの用量で1日2回(b. i. d.)投与される、実施形態65に記載の方法。

67. イブタコパン又はその薬学的に許容される塩(例えば、イブタコパン塩酸塩)が、対象、例えば、患者に少なくとも6週間、8週間、10週間、12週間、14週間、16週間以上にわたって投与される、実施形態65又は66に記載の方法。

68. 治療有効量のイブタコパン又はその薬学的に許容される塩(例えば、イブタコパン塩酸塩)が、対象、例えば、患者に1日2回(b. i. d.)、少なくとも12週間にわたって投与される、実施形態65～67のいずれか1つに記載の方法。

69. 方法が、対象、例えば、患者にイブタコパン塩酸塩(例えば、イブタコパン塩酸塩一水和物)を経口投与することを含む、実施形態65～68のいずれか1つに記載の方法。

70. 方法が、対象、例えば、患者にイブタコパン塩酸塩一水和物(例えば、イブタコパン塩酸塩一水和物H_B型)を経口投与することを含む、実施形態65～69のいずれか1つに記載の方法。

71. 対象、例えば、患者が、貧血若しくは溶血を有しているか、又はそれらを有していると診断されている、実施形態65～70のいずれか1つに記載の方法。

72. 治療することが、参照基準(例えば、未処置対象)と比較して、対象におけるヘモグロビンレベルの増加、例えば、約0.5g/dL超、0.75g/dL、1.0g/dL、1.25g/dL、1.5g/dL、1.75g/dL、2.0g/dL、2.5g/dL、3.0g/dL、4.0g/dL、5.0g/dL、又はそれ以上の増加を含む、実施形態65～71のいずれか1つに記載の方法。

73. 対象、例えば、患者を治療することが、例えば、ベースラインと比較して、例えば、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イブタコパン塩酸塩による治療前の対象、例えば、患者におけるヘモグロビンレベルと比較して、対象、例えば、患者におけるヘモグロビンレベルを増加させること、例えば、約0.2g/dL以上だけ、約0.3g/dL以上だけ、約0.4g/dL以上だけ、約0.5g/dL以上だけ、約0.75g/dL以上だけ、約1g/dL以上だけ、約1.25g/dL以上だけ、約1.5g/dL以上だけ、約1.75g/dL以上だけ、約2g/dL以上だけ、約2.25g/dL以上だけ、約2.5g/dL以上だけ、約2.75g/dL以上だけ、又は約3g/dL以上、例えば、約2g/dL以上増加させることを含む、実施形態65～72のいずれか1つに記載の方法。

74. 方法が、対象、例えば、患者におけるBb因子、Wieslab、sC5b-9、及びC3/C4からなる群から選択されるバイオマーカーのレベルを評価することを更に含む、実施形態65～73のいずれか1つに記載の方法。

75. 方法が、乳酸脱水素酵素(LDH)、総ビリルビン、網状赤血球数、ハプトグロビン、抗血小板抗体レベル(例えば、GPIIb、GPIIIa、GPIIb/GPIIIa、又はGPIbIXに対する)、幼若血小板比率、寒冷凝集素力価、総抗グロブリン力価、及び寒冷凝集素温度振幅からなる群から選択されるバイオマーカーのレベルを評価することを更に含む、実施形態65～74のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

76. 対象、例えば、患者におけるヘモグロビンレベル又は別のバイオマーカーのレベルが、試料分析によって取得される、実施形態65～75のいずれか1つに記載の方法。

77. 治療を必要とする対象、例えば、患者において自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIIHA、又はTTPの治療で使用するためのイプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩であって、治療が、実施形態1～76のいずれか1つに記載の方法による、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩。

78. 治療を必要とする対象、例えば、患者において自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIIHA、又はTTPの治療で使用するためのイプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩を含む医薬組成物であって、治療が、実施形態1～76のいずれか1つに記載の方法による、医薬組成物。

79. 対象、例えば、患者において自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIIHA、又はTTPの治療における、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩の使用であって、治療が、実施形態1～76のいずれか1つに記載の方法による、使用。

80. 対象、例えば、患者において自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP、CAD、wAIIHA、又はTTPの治療のための医薬品の製造における、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩、例えば、イプタコパン塩酸塩の使用であって、治療が、実施形態1～76のいずれか1つに記載の方法による、使用。

【実施例】

【0173】

本開示は、以下の実施例によって更に例示され、実施例は、本明細書に記載される特定の手段に範囲又は趣旨において限定するものと解釈されるべきではない。これらの実施例は、ある特定の実施形態を例示するために提供されており、本開示の範囲に対する限定は、それによって意図されないことを理解するべきである。更に、最終的手段が、それらの様々な他の実施形態、変更、及び等価物に対して必要とされ得ること、それら自体を、本開示の趣旨及び／又は添付の請求項の範囲から逸脱することなく、当業者に提案し得ることが更に理解されるべきである。

【0174】

【表 1】

表 1: 略語リスト

ACT	解剖治療化学
ADCC	抗体依存性細胞傷害作用
AE	有害事象
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
AP	第二(補体)経路
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
b.i.d.	ビス・イン・ディエイ/1 日 2 回
BM	バイオマーカー
BMI	ボディー・マス・インデックス
BUN	血中尿素窒素
C1	補体成分 1
C3	補体成分 3
C3G	C3 腎症
C4	補体成分 4
C5	補体成分 5
CAD	寒冷凝集素症
CK	クレアチニンキナーゼ
ClinRO	医療者報告
CMO&PS	チーフメディカルオフィス及び患者安全
CO	国家組織
COA	臨床アウトカム評価
CP	古典的(補体)経路
CRF	症例報告/記録書(書面又は電子的)

10

20

30

40

50

【 0 1 7 5 】

【表 2】

CRO	医薬品開発業務受託機関
CSR	治験総括報告書
CTC	共通用語規準
CV	変動係数
DAT	直接抗グロブリン試験
DMC	データモニタリング委員会
DQF	データ問い合わせフォーム
ECG	心電図
EDC	臨床検査情報の電子的収集
eSAE	EDC を用いた重篤な有害事象報告
FACIT- 倦怠感	慢性疾患治療-倦怠感の機能評価
FB	補体 B 因子
FDA	米国食品医薬品局
FSH	卵胞刺激ホルモン
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ
h	時間
HBsAg	B 型肝炎の表面抗原
HBV	B 型肝炎ウイルス
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
IA	中間解析
IB	治験薬概要書
ICF	インフォームドコンセントフォーム
ICH	医薬品規制調和国際会議
IEC	独立倫理委員会
IgAN	IgA 腎症
IN	治験責任医師の届け出
INR	国際標準化比
IRB	施設内治験審査委員会
ITP	免疫性血小板減少症
ITP-PAQ	免疫性血小板減少症患者による評価質問票
IVIG	静注用免疫グロブリン製剤
LDH	乳酸脱水素酵素
LFT	肝機能検査

10

20

30

40

【 0 1 7 6 】

【表 3】

LLN	基準値下限	
LLOQ	定量下限	
MedDRA	国際医薬用語集	
mg	ミリグラム	
mL	ミリリットル	
NCDS	ノバルティス臨床試験データ基準	
PD	薬力学	10
PK	薬物動態	
PNH	発作性夜間ヘモグロビン尿症	
PoC	概念実証	
PRO	患者報告アウトカム	
PT	プロトロンビン時間	
QMS	品質管理システム	
QTcF	Fridericia 式により補正した QT 間隔	
RDC	遠隔データ取得	20
SAE	重篤な有害事象	
sC5b-9	補体成分 9 に結合した可溶性補体成分 5 分画「b」	
sCR	血清クレアチニン	
SD	標準偏差	
SGOT	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ	
SGPT	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ	
SmPC	医薬品の品目概要	
SUSAR	予測できない重篤副作用	30
TBL	総ビリルビン	
TPO-RA	トロンボポイエチン受容体作動薬	
TTP	血栓性血小板減少性紫斑病	
ULN	基準値上限	
wAIHA	温式自己免疫性溶血性貧血	
WHO	世界保健機関	
WoC	同意の撤回	

10

20

30

40

【 0 1 7 7 】

【表 4】

表 2: 用語集

追加治療	プロトコルに記載されるように臨床試験中に使用され得るが、治験医薬品としては使用されない医薬品(例えば、任意の基礎療法)
評価	試験に必要なデータを生成するために使用される手順

50

【 0 1 7 8 】

【 表 5 】

生体試料	試験参加者から採取した、例えば、血液(血漿、血清)、唾液、組織、尿、便などを含む生物学的検体
臨床アウトカム評価 (COA)	参加者がどのように感じるか、機能するか、若しくは生存するかを説明又は反映するための尺度
臨床試験実施チーム	全ての臨床試験活動の計画、実施、及び報告を担当するグループ。チームメンバーの例には、試験責任者、メディカルモニター、試験統計家などが含まれる。
コード化されたデータ	個人識別子をコードで置き換えることによって、治験センターチームによって非識別化された個人データ。
コホート	共通の曝露、経験、若しくは特性を共有する個体の群、又は経時的に経過観察若しくは追跡される個体の群
対照薬	評価バイアスを低減し、治験薬の盲検性を維持し、試験の内的妥当性を評価し、及び/又は治験薬の比較硬化を評価するために、比較薬として使用される試験薬(有効薬又はプラセボ)
サイクル	治療の回数及びタイミング又は推奨される繰り返しは、通常、回数(例えば、q28 日)として表される
試験の中止	参加者が、試験治療を受けることを永久的に停止し、何らかの理由で更なるプロトコルが必要な評価、又は経過観察を中止するポイント/時間。参加者の試料又はデータの使用を停止するための特別な要求は行われない。
試験治療の中止	参加者が何らかの理由で(もしあるなら、試験薬投与の予定された完了前に)試験治療を受けることを永久に中止するポイント/時間。参加者は、経過観察を含む他のプロトコルに必要な評価に同意する。参加者の試料又はデータの使用を停止するための特別な要求は行われない。
投与量	単位時間内に参加者に与えられる試験治療薬の用量(例えば、100mg を 1 日 1 回、75mg を 1 日 2 回)
電子データ収集 (EDC)	電子データ収集(EDC)は、ウェブベースのアプリケーション、対話型音声応答システム、及び臨床検査室インターフェースなどのデータ収集システムを使用した臨床試験データの電子的収集である。EDC には、診療現場において使用される給紙報告書から転写されたデータを取り込むために使用される電子症例報告書(eCRFs)の使用が含まれる
臨床試験の終了	臨床試験の終了は、最後の試験参加者の最後の来院として定義される。
登録	参加者が試験にエントリーするポイント/時間であって、この時点でインフォームドコンセントが得られねばならない
エスティマンド	試験目的によって提起された臨床的目的を反映する治療効果の正確な説明。これは、比較されている異なる治療条件下で同じ患者において転帰がどのようなものになるかを集団レベルで要約する。エスティマンドの属性には、母集団、変数(又は評価項目)、及び目的の治療、並びに残

10

20

30

40

【 0 1 7 9 】

50

【表 6】

	りの中間事象がどのように対処されるかの仕様、及び変数の母集団レベルの要約が含まれる。
健康ボランティア	重大な健康上の問題が知られていない人で、試験参加者に志願する人
中間事象	目的とする臨床的問題に関連する測定値の解釈又は存在に影響を与える治療開始後に発生する事象。
治験薬/処置	その特定が、試験において検証されている薬物
薬剤番号	薬剤キットのラベル上の固有の識別子
オフサイト	参加者の自宅で行われる処置など、オフサイト医療従事者によって遠隔地で行われる治験活動について記述する
オフサイト医療従事者 (OHP)	試験で使用されるものを含む資格のある医療専門家、例えば、参加者の自宅などのオフサイトの場所で参加者のために特定のプロトコル処置を実行する看護師、採血専門家、医師。
他の治療	試験の実施中に必要とされ得る/許可され得る治療(すなわち、併用療法又は救済療法)
パート	特定の目的を評価するため、又は異なる集団を含むために使用される試験の細分化。例えば、1つの試験は、単回投与パートと複数回投与パートを含むか、又は既存の疾患を有する参加者におけるパート、及び新たに診断された疾患を有する参加者におけるパートを含み得る
参加者	試験参加者(健康なボランティア又は患者であり得る)
参加者番号	インフォームドコンセントに署名する際に、各参加者に割り当てられた特有の番号。この番号は、参加者に対する確定的な固有の識別子であり、収集される全てのデータ、試料ラベルに対して試験全体を通して参加者を識別するために使用されるべきである。
患者報告アウトカム (PRO)	臨床医又は他の誰かによる患者の報告の修正、又は解釈なしに参加者の健康状態について患者から直接供与される報告に基づく測定値
期間	プロトコルにおいて記載される試験設計の細分化(例えば、スクリーニング、治療、フォローアップ)。期間は、臨床試験相を画定し、臨床試験データベースのセットアップ、及び最終的には分析に使用される
個人データ	治験責任医師によって収集された参加者情報はコード付けされ、臨床試験の目的のためにノバルティスに転送される。このデータは、参加者識別子情報、試験情報、及び生体試料を含む。

10

20

30

40

【0180】

50

【表 7】

早期参加者撤退	参加者が全ての試験薬物投与及び/又は評価の計画された完了前に試験を中止するポイント/時間であり、この時点で全ての試験薬物投与は中止され、更なる評価は計画されない
再スクリーニング	参加者が最初のスクリーニングに失敗し、スクリーニング失敗と見なされた場合、彼/彼女は医学的判断の後、プロトコルで指定された新たなスクリーニングのための来院に一度招待され得る
遠隔	治験責任医師が治験を実施する治験現場ではないが、例えば、自宅又は別の適切な場所である場所で実施される任意の治験活動を記述する
スクリーニング脱落	試験において、参加者にとって必要な1つ以上の基準を満たさなかった参加者
原データ/原資料	原データは、初期記録、文書、又はデータ取得元となる主な場所を指す。データソースは、データベース、データセット、スプレッドシート、又は更には紙面若しくは原資料となる電子記録(eSource)などのハードコーディングされたデータであり得る
臨床試験の開始	臨床試験の開始は、最初の参加者によるインフォームドコンセントの署名として定義される
試験治療	必要な試験的処置の一部として、試験参加者に投与される任意の薬物若しくは薬物の組み合わせ、又は施された介入には、治験薬、対照薬、又は基礎療法が含まれる
治療アーム/群	治療アーム/群は、用量及びレジメン又は組み合わせを規定し、1つ以上のコホートからなり得る。
関心のある治療	関心のある治療及び必要に応じて比較が行われる代替治療。これらは、個々の介入、例えば、標準治療への追加としての同時に施される介入の組み合わせであってもよく、又は一連の複雑な介入を含む全体的なレジメンからなってもよい。これは、関連する関心のある臨床的問題を説明する際に使用される関心のある治療であり、これは、試験治療と同じであっても、又は同じでなくてもよい。
特有な前療法	試験中に適応症を治療することを意図して投与される薬剤又は非薬理学的介入の種類(例えば、脾臓摘出術、血漿交換療法)。血液製剤輸血は、前療法としては数えられない。いかなる特有な前療法も、それが中止され、再開し、異なる組み合わせで投与される場合であっても1回としてカウントされる。異なるコルチコステロイドは、単一の特有な前療法としてカウントされるが、トロンボポイエチン受容体作動薬などの他の薬物クラスの異なるメンバーは、異なる特有な前療法としてカウントされる。

10

20

30

40

【0181】

50

【表 8】

変数(又は評価項目)	臨床的な問題に対処するために必要とされる各参加者に対して得られる変数(又は評価項目)。変数の指定には、参加者が中間事象を経験するかどうかが含まれる場合がある。
試験同意の撤回 (WoC)/データ/生体 試料の使用に対する 異議申立て	試験同意の撤回は、参加者が彼らのデータ及び生体試料の使用を停止するように明示的に要求し(データ及び生体試料の使用に反対し)、試験治療を受けることをもはや希望せず、更なるプロトコルに必要な評価に同意しない場合に発生する。この要求は(現地の規制に応じて)書面で行い、原資料に記録する必要がある。 データ/生体試料の使用に対する異議申立ては、個人データの収集及び処理が同意とは異なる法的理由によって正当化されている国で発生する。

10

【0182】

実施例 1. 自己免疫性良性血液学的疾患 (ITP 又は CAD) を有する成人患者において、1 日 2 回経口投与される LNP023 (イプタコパン) 塩酸塩の有効性及び安全性を評価するためのアダプティブバスケット試験

20

目的

この試験は、少なくとも患者のサブセットにおいて、補体活性化の証拠を有する異なる自己免疫性良性血液学的疾患におけるイプタコパン治療についての可能性を評価するための概念実証試験である。この試験は、2つの初期コホート／適応症、すなわち ITP 及び CAD を伴うアダプティブバスケット試験 (図 1) である。追加のコホート／適応症、例えば、wAIA 及び／又は TTP は、治験実施計画書の改訂によって付加されてもよい。この試験は、コホートに応じて自己免疫性良性血液学的疾患、特に ITP 及び CAD に関連する広範囲にわたる有効性評価に対する試験治療のイプタコパンの効果を評価するものである。コホート 1 (ITP) については、重要な評価項目は、対象における血小板数の増加、例えば、ベースラインと比較して、少なくとも 2 週間連続して持続する $\geq 50 \text{ k} / \mu \text{L}$ への血小板数の増加を誘導するためのイプタコパンの能力である。コホート 2 (CAD) については、重要な評価項目は、ヘモグロビンレベルにおける増加、例えば、ベースラインと比較して、少なくとも 2 週間連続して持続する $\geq 1.5 \text{ g} / \text{dL}$ のヘモグロビンレベルの増加を誘導するためのイプタコパンの能力である。

30

【0183】

この試験は、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP 又は CAD を有する患者に対する治療薬としてのイプタコパンの開発のための極めて重要な臨床試験として機能することになる。この試験の 12 週のコア治療期間 (85 日目) からのデータは、極めて重要な有効性及び安全性データを提供することになる。24 ヶ月の延長治療相は、自己免疫性良性血液学的疾患、例えば、ITP 又は CAD を有する患者において、イプタコパンに対して更なる長期の安全性及び有効性データを提供することになる。

40

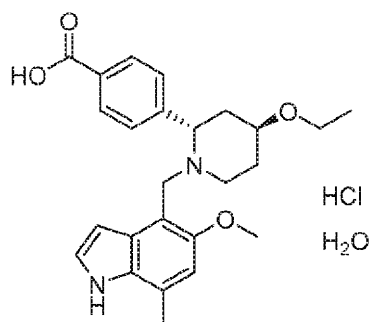
【0184】

治験薬

この第 3 相試験に選択された治験薬、イプタコパン塩酸塩の形態は、以下の式：

50

【化 4】



10

(2S, 4S) - 2 - (4 - カルボキシフェニル) - 4 - エトキシ - 1 - [(5 - メトキシ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 1 - イウムクロリド - 水 (1 / 1)

で示されるような一水和物 H_B 型である。

【0185】

したがって、実施例 1 では、「イプタコパン」は、イプタコパン塩酸塩一水和物 H_B 型を意味する。イプタコパン塩酸塩一水和物 H_B 型及びその調製のための方法は、国際公開第 2021 / 234544 号パンフレットとして公開された米国特許出願第 63 / 026, 637 号明細書及び米国特許出願第 63 / 052, 699 号明細書に開示されており、それらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0186】

主要目的及び評価項目

主要目的は、対照コホートに依存する。コホート 1 (ITP) については、主要目的は、救援療法を使用することなく、参加者において血小板数の増加 (例えば、臨床的に意味のある増加) を誘導するためのイプタコパンの能力を評価することである。評価項目は、治療期間の A 相中 (12 週間) の少なくとも 2 週間連続して持続する $\geq 50 \text{ k} / \mu \text{L}$ への血小板数の増加の観察である。コホート 2 (CAD) については、主要目的は、救援療法を使用することなく、参加者におけるヘモグロビンレベルの増加 (例えば、臨床的に意味のある増加) を誘導するためのイプタコパンの能力を評価することである。評価項目は、治療期間の A 相中 (12 週間) の少なくとも 2 週間連続して持続する $\geq 1.5 \text{ g} / \text{dL}$ のヘモグロビンレベルの増加の観察である。

30

【0187】

副次的目的及び評価項目 / エスティマンド

副次的目的は、

- ・第 1 の奏効に至るまでの時間を評価することである。コホート 1 (ITP) については、 $\geq 50 \text{ k} / \mu \text{L}$ の第 1 の血小板数に至るまでの時間が評価されることになる。コホート 2 (CAD) については、ベースラインより $\geq 1.5 \text{ g} / \text{dL}$ の第 1 のヘモグロビンレベルに至るまでの時間が評価されることになる。
- ・治療期間のパート A 中 (12 週間) の奏効期間を評価することである。コホート 1 (ITP) については、血小板数が $\geq 50 \text{ k} / \mu \text{L}$ を維持する期間が測定されることになる。コホート 2 (CAD) については、ヘモグロビンレベルがベースラインより $\geq 1.5 \text{ g} / \text{dL}$ を維持する期間が測定されることになる。
- ・治療期間のパート A 中 (12 週間) の奏効の大きさを評価することである。コホート 1 (ITP) については、ベースラインからの血小板数の増加の大きさが測定されることになる。コホート 2 (CAD) については、ベースラインからのヘモグロビンレベルの増加の大きさが測定されることになる。
- ・治療期間のパート A 中 (12 週間) の救援療法の必要性を評価することである。コホート 1 及び 2 の両方についての評価項目は、救援療法が治療期間中に利用されたかどうかであろう。

40

50

・治療期間のパートA中（12週間）に自己免疫性良性血液学的疾患、特にITP及びCADを有する対象において、イブタコパンの安全性及び忍容性を評価することである。コホート1及び2の両方について、対象安全性パラメーターは、例えば、バイタルサイン、有害事象、血液検査、血液化学検査、生殖並びに甲状腺ホルモン、凝固、尿検査、及びECGをチェックすることによって嚴重に監視され、評価が実行される。

・治療期間のパートA中（12週間）のイブタコパンの薬物動態を評価することである。コホート1及び2の両方については、対象においてCmax、AUCtau、AUClast、Ctrough、及びTmaxレベルを含むイブタコパンPKパラメーターが評価されることになる。

・治療期間のパートA中（12週間）の関連する疾患バイオマーカーに及ぼすイブタコパンの効果を評価することである。コホート2（CAD）のみについて、乳酸脱水素酵素（LDH）、総ビリルビン、網状赤血球数、及びハプトグロビンレベルが評価されることになる。

追加の目的は、

・補体経路バイオマーカーに及ぼすイブタコパンの効果を評価することである。コホート1及び2の両方について、Bb因子、Wieslab、sC5b-9、及びC3/C4を含むバイオマーカーのレベルが評価されることになる。

・追加の疾患バイオマーカーに及ぼすイブタコパンの効果を評価することである。コホート1（ITP）については、抗血小板抗体のレベル及び幼若血小板比率が測定されることになる。コホート2（CAD）については、直接抗グロブリンレベル（DAT）、寒冷凝集素力価、及び寒冷凝集素温度振幅が測定されることになる。

・生活の質に及ぼすイブタコパンの効果を評価することである。コホート1及び2の両方について、26週目において、患者報告全体的倦怠感重症度及び健康関連の生活の質（ここでは、評価項目は、慢性疾患患者の倦怠感評価スコア（FACIT-倦怠感）、（慢性疾患患者の倦怠感評価スコア）、症状の全般改善度（Patient Global Impression of Severity（PGIS））、EuroQoL 5-レベルEQ-5Dバージョン（EQ-5D-5L）及びショートフォーム36項目健康調査バージョン2（Short-form 36 health survey questionnaire version 2（SF-36 v2））についての患者報告アウトカムスコアにおけるベースラインからの変化によって決定される）が評価されることになる。コホート1（ITP）のみについて、ITP患者評価質問票（ITP-PAQ）が追加的に実施されることになる。

・疾患バイオマーカーレベルに対するイブタコパンの休止の影響を評価することである。コホート1（ITP）については、血小板数が監視されることになる。コホート2（CAD）については、ヘモグロビン、LDH、総ビリルビン、網状赤血球、及びハプトグロビンレベルを含むバイオマーカーが評価されることになる。

・対象において出血に及ぼすイブタコパン投与の影響を評価することである。コホート1（ITO）のみについて、WHO出血スコアが評価されることになる。

・治療期間のパートB中（24ヶ月間）のレスポnderにおいて疾患バイオマーカーに対するイブタコパンによる長期治療の効果を評価することである。コホート1及び2の両方について、血小板数及びヘモグロビンレベルを含む血液学的パラメーターと共に、疾患特異的バイオマーカーにおける変化が評価されることになる。コホート1（ITP）については、疾患特異的バイオマーカーには、抗血小板抗体のレベル及び幼若血小板比率が含まれる。コホート2（CAD）については、疾患特異的バイオマーカーには、直接抗グロブリンレベル（DAT）、寒冷凝集素力価、及び寒冷凝集素温度振幅が含まれる。

・治療期間のパートB中（24ヶ月間）のレスポnderにおいていずれかの併用基礎療法を漸減又は中止するための能力を評価することである。コホート1及びコホート2の両方について、これが適用可能なコホート及び対象に対して、いずれかの併用基礎療法を漸減又は中止するための能力が評価されることになる。

・イブタコパンの安全性及び有効性をより良く理解するために、遺伝学的研究を実施する

10

20

30

40

50

ことである（有害事象／重篤な有害事象、安全性臨床検査パラメーター及びバイタルサインを含む）。

【0188】

主要エスティマンドは、自己免疫性良性血液学的疾患を有する参加者において、試験治療の中止又は新しい療法の開始を問わずに、イブタコパンの（奏効のタイプ）に対する効果を理解することである。この試験と関連する副次的エスティマンドはない。

【0189】

試験デザインの理論的根拠

第2相試験は、自己免疫性良性血液学的疾患（ITP又はCAD）を有する患者において、1日2回経口投与されるイブタコパンの有効性、安全性、及び薬物動態を調べるための、探索的、多施設、シングルアーム（各コホートの範囲内）、非盲検、非検証的アダプティブバスケット試験としてデザインされる。シングルアームデザイン（各コホートの範囲内）は、以下の理由でこの試験に対して選択された：

- ・プラセボ対照デザインは非倫理的であるとみなされ、なぜなら、ITP及びCADを含む自己免疫性良性血液学的疾患が、重篤で、非常に稀であり、早期治療を必要とする「急速に進行する疾患であるためである。更に、SoCが利用可能である国々では、プラセボアームは正当化されないであろう。

- ・シングルアーム、非盲検デザインは、これらの患者集団において、ランダム化比較試験（対SoC）として試験の実行することに関連する課題（Bell SA, et al. (2014) A comparison of interventional clinical trials in rare versus non-rare diseases: an analysis of ClinicalTrials.gov. Orphanet J Rare Dis; 9: 170）が大きなサンプルサイズを必要とするために、希少疾患において広く用いられている。この疾患の稀な性質及びこの患者集団を妥当な時間枠内に動員するという課題のために、シングルアーム試験デザインにより、ITP及びCADを含む自己免疫性良性血液学的疾患を有する患者にとって有益である可能性のある治療のためのデータを早期に利用できるようになる。

主要評価項目及び副次的有効性評価項目の大部分を含むこのシングルアーム非盲検デザインと関連するバイアスを最小限に抑えるために、臨床検査室評価を介して客観的に測定される（すなわち、血小板、ヘモグロビンなど）いくつかの尺度がこの試験に含まれている。

【0190】

多施設設定は、この稀な適応症に対して地理的に広範囲の地域からの患者の適切な動員、及び代表的な登録を確実にするためにこの試験のために選択されている。

【0191】

副次的有効性評価項目は、疾患特異的バイオマーカーにおける変化及び血液学的パラメーター（血小板数及びヘモグロビン）における改善を含む患者予後に対して、臨床的に重要である主要な血液学的パラメーターを含む。

【0192】

試験デザイン

この第2相試験は、自己免疫性良性血液学的疾患、特にITP及びCADを有すると診断され、更に血小板減少症（ITPの場合）又は貧血及び溶血（CADの場合）と診断された成人患者における多施設、シングルアーム、非盲検試験である。試験は、図1に示すような4つの期間からなるであろう。

- ・最長5週間続くスクリーニング期間
- ・主要有効性及び安全性分析のための12週の二重コホート、非盲検コア治療期間（パートA）
- ・フォローアップ／ウォッシュアウト期間
- ・イブタコパンの長期安全性、忍容性、及び有効性を評価するための24ヶ月の非盲検延長治療期間（パートB）

【0193】

スクリーニングから試験来院の終了（EOS）までの全試験期間は、主要評価項目を満たしていない対象（ノンレスポnder）については、およそ5ヶ月である。パートAにおける初期治療後に、主要評価項目を満たしている対象（レスポnder）は、ウォッシュアウト後にパートBに参加するように提案されることになる。パートBでは、治療に反応する対象には、イブタコパンへの長期アクセス（24ヶ月の治療）が提供されることになる。レスポnderに対する全試験期間は、最長30ヶ月である（図1）。安全性及び有効性評価は、評価スケジュールに指定されているように、来院時に実行されることになる（図2～3）。薬物動態（PK）及びバイオマーカー（BM）の試料も採取される。

【0194】

スクリーニング期間は、ITP又はCADのいずれかの鑑別診断を確立し、また全ての患者がワクチン接種状況などの組み入れ基準を満たすことを確実にする。スクリーニング期間は、適格性を評価するために最長5週間であり得る。スクリーニング期間後に、対象は、治療期間のパートAを開始する。パートAは、12週間の治療期間（1日目～85日目）を含み、これは200mgのイブタコパン又はその薬学的に許容される塩の1日2回（b.i.d.）の投与を含む。任意の前から存在する基礎療法（該当する場合）は、パートA中に変更されないままとする。対象は、A相の最初の4週間に毎週評価を受け、続いてその後の8週間は2週間毎に評価を受けることになる。安全性及び有効性評価は、パートAについての評価スケジュールに指定されているように（図2）、来院時に行われ、バイオマーカー（BM）試料が採取される。また、パートAには、2回のPKプロファイリングを行う日がある。12週のパートA治療期間は、主要及び副次的有効性評価項目、並びに安全性及び忍容性に対するイブタコパンの効果を評価するのに適切であると考えられる。

【0195】

パートAの終了時に、対象は、コホート特異的主要評価項目（例えば、血小板数又はヘモグロビンレベル）を彼らが満たすかどうかに基づいて、レスポnder又はノンレスポnderとして分類されることになる。ノンレスポnder（及びパートBに移動することを望まないレスポnder）は、イブタコパンの最後の投与から4週間の安全性フォローアップ期間を有するであろう。参加者は試験完了評価を受け、イブタコパンの最後の投与からおよそ4週間後のEOS来院中に試験を完了することになる。全ての参加者は、最後の来院からおよそ30日でフォローアップの連絡を受けることになる。

【0196】

レスポnderは、パートBにおける任意選択の治療延長に参加するように提案される。パートBを開始する前に、全ての適格な対象は、最長4週間続くウォッシュアウト期間を受けることになる。ウォッシュアウト期間後に、患者は、EOSパートA／パートBの1日目の来院を行う。いずれかのフォローアップ／ウォッシュアウト来院時に、重要な安全性カットオフレベルに達した参加者は、ウォッシュアウトを短縮する機会を得て、4週間のウォッシュアウトの完了前にEOSパートA／パートBの1日目の来院に移行する。

【0197】

パートA及びその後のウォッシュアウト期間後に、適格なレスポnderは、パートB治療期間を継続する。B相期間は24ヶ月続き、自己免疫性良性血液学的疾患、特にITP及びCADにおけるイブタコパンに対する長期安全性データ及び有効性データを提供することになる。パートBは、200mgのイブタコパン又はその薬学的に許容される塩の1日2回（b.i.d.）の投与を含む。任意の前から存在する基礎療法は、治療の2週間後に漸減され得る。パートB中の評価は、本明細書及び図3に要約されている。治療相の完了後に、対象は4週間のフォローアップ期間に移動し、パートBのEOSにおいて試験を完了する。全ての対象は、最後の治療後およそ30日のフォローアップ評価を有することになる。

【0198】

中間解析（IA）を各コホートについて別々に実施する。最初のIAは、成人参加者の

10

20

30

40

50

およそ半分が12週間の試験治療を完了した時点で実施されることになる。このIAの目的は、イブタコパンの有効性及び安全性の予備的証拠を提供することである。2回目のIAは、コホート内の全ての参加者が治療期間のパートA（12週）を完了した後に実施されるであろう。追加のIAは、現在の臨床試験についての意思決定を指示するために行われてもよく、又は任意の安全性の懸念がある場合に行われてもよい。IAは、12週における主要評価項目（完全TMA奏効）及び自己免疫性良性血液学的疾患を有する患者における臨床的利益に関連するその構成要素〔血液学的正常化（血小板数並びにヘモグロビンレベル）及び他の疾患特異的バイオマーカーの監視〕の解析を含む。加えて、安全性評価項目（バイタルサイン、安全性臨床検査値、有害事象、重篤な有害事象、中止など）が検討される。

10

【0199】

典型的な献血よりも少ない量が、5ヶ月の期間（パートA）又は25ヶ月の期間（パートB）にわたって各参加者から試験の一部として採血されることが計画される。おおよその容量が決定される。採血のタイミングは、評価スケジュールに概説されている（図2～3）。血液ログの概要は、臨床検査室マニュアルに提供されている。試料収集、処理、保管、及び出荷についての指示書もまた、臨床検査室マニュアルにおいて入手可能である。

【0200】

試験集団は、2つのコホートに対して合計で約30人の登録参加者を含むであろう。コホート1（ITP）については、特発性ITPを有するおよそ20人の患者が登録され、各々およそ10人の参加者が、それぞれ高補体活性及び低補体活性を有する。コホート（CAD）については、特発性CADを有するおよそ10人の参加者が登録される。患者選定委員会は、患者の適格性を検討し、患者の試験への登録を確認するために設置され得る。臨床診療が異なり得る世界中の複数のセンターで実施されるので、委員会は、特発性ITP又はCADの診断において存在し得る地理的差異を標準化するために、患者選択基準の独立した審査を確立することができる。

20

【0201】

用量及び期間の理論的根拠

200mgのb.i.d.でのイブタコパン（投与量は、イブタコパンの無水遊離塩基に関連する）は、C3腎症（C3G）（CLNP023X2202及びCLNP023B12001B）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）（CLNP023X2204及びCLNP023X2201）、並びにIgA腎症（IgAN）（CLNP023X2203）におけるヒト初回投与（FIH）試験及び第2相試験を含む最初に行われた他の試験からの安全性、有効性、及び好ましいベネフィットリスク比データに基づいてこの試験のために選択された。

30

【0202】

FIH試験では、200mgのイブタコパンの単回投与を受けた参加者について、投与後2時間でおおよそ80%以上の阻害を伴い、AP活性（Wieslab）の急激な抑制があった。APの抑制（80%以上の阻害）は、200mgのb.i.d.での投与の14日間にわたって持続した。健康なボランティアにおいてイブタコパンによるFIH試験からのデータを用いて開発された暴露-反応モデルは、約200mg b.i.d.の用量が大部分の参加者において、APの>90%阻害（Wieslabアッセイ）を達成するのに必要であることを予測している。前臨床試験は、200mg b.i.d.投与後のヒト曝露に対する許容可能な安全マージンを支持した。

40

【0203】

健康なボランティアにおける初回ヒト投与試験で観察されたPK/PDプロファイルを考慮すると、この試験に対して200mg b.i.d.容量のイブタコパンが選択される。

【0204】

スクリーニング

スクリーニングは、本明細書に、例えば図1に概説されている通りに行われる。試験を開始する前に、対象はスクリーニング期間に参加し、ここでは、必要なワクチン接種を受

50

けていなかった参加者は、ワクチン接種を受ける必要がある。ワクチンは、できるだけ多くの血清型（髄膜炎菌血清型 A、C、Y、W-135、B を含む）をカバーするべきである。患者の負担を最小限に抑えるために、多価ワクチンの使用が、現地で入手可能であり、現地のガイドラインや規制に従うために推奨される（例えば、血清型 A、C、Y 及び W-135 をカバーする髄膜炎菌（*N. meningitidis*）の四価ワクチン並びに 23 種の肺炎球菌（*S. pneumoniae*）血清型をカバーするニューモバックス-23（*Pneumovax-23*）。ワクチン接種の種類及びブースター要件については、現地のガイドライン及び現地で入手可能なワクチンを使用する（また添付文書を参照する）。ワクチン接種は、可能な限り早く開始するべきである。イブタコパン試験治療を開始する前にワクチン接種を受けていなかった患者は、ワクチン接種前及びワクチン接種後少なくとも 2 週間に適切な予防的抗体を受ける必要がある。適格基準を満たしていない場合、試験参加者は、スクリーニングに脱落したとみなされ、更に進むべきではない。試験参加者は、再スクリーニング可能である。

10

【0205】

治療期間 A

適格基準を満たすことが確認される参加者は、非盲検のコア治療期間に進むことになる。200mg b.i.d. のイブタコパンによる治療は、第 1 日目（1 日目）に開始し、図 2 に記載されているスケジュールに従って試験来院及び対応する評価を伴って 12 週間継続する。

【0206】

莢膜保有菌による感染のリスクの増加が知られているため、全ての参加者には、患者安全カードが提供される。参加者は、細菌感染の臨床徴候に注意し、感染の疑いがある場合には直ちに治験責任医師又は現地の医師に連絡するように指示される。指示された場合、抗生物質治療はできるだけ早く開始されるべきである。

20

【0207】

コア治療期間中にイブタコパン試験治療投与を中止する参加者は、（同意が撤回されない限り）試験を中止すべきではないが、コア治療の 12 週目の来院までの全ての来院及び評価を完了する必要がある。これらの患者については、彼らを試験の延長治療相では追跡しないので、12 週目の来院評価及び EoS 後 7 日目の安全性フォローアップの電話による連絡が、試験の試験終了時（EoS）の来院／評価として実施されるべきである。

30

【0208】

コア治療期間は、12 週目の来院評価を完了して終了する。試験参加者がコア治療期間中のいずれかの時点で同意を撤回した場合、患者の離脱来院評価を記録するための最後の来院が、試験の終了（EoS）時来院として実施されるものとする。

【0209】

治療期間 B

26 週の治療期間 A の完了後、試験参加者には、およそ 4 週間のウォッシュアウト期間が提供されてから、ノンレスポnder又はレスポnderとして分類される。全てのレスポnderは、イブタコパンによる試験治療を継続し、治療期間 B、又は延長治療期間に入ることになり、これは最長 24 ヶ月間行われる。図 3 に詳説される試験来院及び評価が続いて行われる。

40

【0210】

治療割り付け

この試験ではランダム化は実施されず、全ての適格な参加者は、非盲検でイブタコパン 200mg b.i.d. 治療を受けることになる。

【0211】

研究対象集団

試験には、ITP 又は CAD のいずれかと診断された ≥ 18 歳の患者が登録される。コホート 1（ITP）については、特発性 ITP を有するおよそ 20 人の患者が登録され、それぞれ、約 10 人の参加者が、高い補体活性化を示し、他の 10 人の参加者が低い補体

50

活性化を示す。コホート2（CAD）については、特発性CADを有するおよそ10人の参加者が登録される。

【0212】

組み入れ基準

この試験に組み入れるのに適格な参加者は、以下の基準のうちの全てを満たさねばならない：

1. 書面によるインフォームドコンセント
2. 治療の開始前に、髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）及び肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）に対するワクチン接種が必要であり、インフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）の感染に対するワクチン接種は推奨される。

10

コホート1（ITP）特異的組み入れ基準

3. ベースライン時に特発性ITPと診断された ≥ 18 歳の年齢の男性及び女性参加者
4. 参加者は、ITPを治療することを意図して施された任意の薬剤、又は任意のタイプの非薬理的介入（例えば、脾臓摘出術）として定義される少なくとも1つの特有用な前療法を受けている必要がある
5. 持続性の血小板減少症

コホート2（CAD）に特異的な組み入れ基準

6. a) いかなる治療も必要とせず、且つb) 脾腫、肝腫大、又はびまん性リンパ節腫脹の証拠がない低悪性度リンパ増殖性疾患という設定で生じるCADを含む特発性CADと診断された、ベースライン時に ≥ 18 歳の年齢の男性及び女性参加者
7. C3dのみについて直接抗グロブリン試験が陽性であり、且つ4℃で ≥ 64 の寒冷凝集素力価

20

8. 進行する溶血の臨床検査による証拠

9. 持続性の貧血

10. 参加者は、CADを治療することを意図して施された任意の薬剤、又は任意のタイプの非薬理的介入（例えば、血漿交換療法）として定義される少なくとも1つの特有用な前療法を受けている必要がある。

【0213】

除外基準

以下の基準のうちのいずれかを満たす参加者は、この試験における組み入れに適格ではない：

30

全てのコホート

- ・登録時、又は登録から半減期の5倍以内に、若しくは30日以内のいずれかの長い方の期間中の他の治験薬の使用、又は現地の規制で要求されている場合はそれ以上の期間中の他の治験薬の使用
- ・プロトコルで禁止されている薬物の過去の使用又は併用
- ・遺伝性又は後天性補体欠損症が既知であるか、又は疑われていること
- ・陽性HIV試験結果を含む、原発性又は続発性免疫不全症の既往歴
- ・B型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルスもよる慢性感染
- ・髄膜炎菌（*N. meningitidis*）、肺炎球菌（*S. pneumoniae*）、又はインフルエンザ菌（*H. influenzae*）を含む莢膜保有生物によって引き起こされる回帰侵襲性感染症の既往歴
- ・初回試験薬投与前14日以内の任意の活動性感染症の存在又は疑い（治験責任医師の判断に基づく）
- ・参加者の試験の参加を妨げる可能性が高いと考えられる何らかの医学的状態
- ・限局性非黒色腫皮膚癌、子宮頸部上皮癌、又はCADの場合、低悪性度のリンパ増殖性疾患を除いて、過去5年以内に診断された何らかの悪性疾患
- ・骨髄／造血幹細胞又は固形臓器移植を受けたことがある
- ・妊娠の可能性のある女性は、生理的に妊娠することが可能な全ての女性を指すが、治験

40

50

薬の投与中及び最後のイブタコパン投与後 1 週間避妊の効果的な方法を使用する。

【0214】

コホート 1（ITP）特異的除外基準

- ・ある特定の自己免疫性疾患、免疫不全症候群、感染症、悪性腫瘍、薬物治療の設定において発症する可能性がある続発性 ITP
- ・ベースライン前の少なくとも 4 週間の安定した投与量とする限りにおいてのトロンボイエチン受容体アゴニスト（TPORA）又は低用量コルチコステロイドを除いて、ITP に向けられる基本療法は許可されない
- ・異常な凝固スクリーニング検査値（PT／INR、PTT）

【0215】

コホート 2（CAD）特異的除外基準

- ・ある特定の感染症、自己免疫性疾患、及び悪性腫瘍（低悪性度のリンパ増殖性疾患を除く）の設定において発症する可能性がある続発性寒冷凝集素症候群
- ・CAD に向けられる基本療法は許可されない

【0216】

経口避妊薬を使用する場合、女性は、治験薬を服用する前に最低 3 ヶ月間同じピルで安定した状態を維持しなければならない。女性は、適切な臨床プロファイル（例えば、妥当な年齢、血管運動神経症状の既往歴）を伴い 12 ヶ月間の自然（自発的）無月経である場合、閉経後とみなされる。女性は、閉経後出るか、或いは少なくとも 6 週間前に外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無にかかわらず）、子宮全摘術又は両側排卵結紮術を受けている場合、妊娠の可能性がないとみなされる。卵巣摘出術のみが該当する場合、ホルモンレベルを追跡調査することにより、女性の生殖状態が確認されている場合にのみ妊娠の可能性がないとみなされる。妊娠を防ぐために、現地の規制が上記の避妊方法から逸脱している場合、現地の規制が適用され、ICF に記載される。

【0217】

治療

このシングルアーム非盲検試験において試験治療を開始する全ての参加者は、イブタコパン 200mg b.i.d. 投与を受ける。イブタコパン位以外の治療はこの試験では含まれない（治験薬の詳細については、表 3 を参照されたい）。

【0218】

【表 9】

表 3: 治験薬

治験/対照薬	医薬品の剤形	投与の経路	プレゼンテーション	スポンサー(グローバル又はローカル)
イブタコパン、 200mg	硬質ゼラチン カプセル	経口使用	非盲検、患者特異的 キット	スポンサー(グローバル)

【0219】

治療期間

コア治療期間の計画された期間は 12 週間（パート A）であり、その後、最長 24 ヶ月の延長治療期間（パート B）が続く。参加者は、許容できない毒性のために早期に試験治療を中止する場合があります、及び／又は試験治療は治験責任医師若しくは参加者の判断で中止される。

【0220】

参加者が、コア治療期間中に何らかの理由で試験治療を中止する場合、12 週目までの

試験評価を継続するためにあらゆる努力を払う必要がある。

【0221】

禁止薬剤

以下の表4に列挙される治療及び処置の使用は、イブタコパン投与中には許可されない。

【0222】

【表10】

表4: 禁止薬剤のリスト

薬剤	禁止期間	講じられる措置
イブタコパン以外の補体阻害剤療法	登録前からEOSまでいつでも	試験治療を中止する
標的化Bリンパ球枯渇療法 (リツキシマブを含む)	ベースライン前3ヶ月間からEOSまで	試験治療を中止する
全身性コルチコステロイド	ベースライン前2週間からEOSまで。例外:ベースライン前少なくとも4週間の安定な投与量のみに関し、ITP参加者に許可される低用量コルチコステロイド(毎日 $\leq 10\text{mg}$ のプレドニゾンと同等の薬物)、救済療法又は過敏反応に対する1回限りの予防。	例外に該当する場合を除き、試験治療を中止する。
抗Rho(D)IG、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、シクロスポリン、シクロホスファミド、IVIg、ミコフェノール酸モフェチル、ピンクリスチンが挙げられるが、これらに限定されない他の免疫抑制剤又は抗腫瘍薬	ベースライン前1ヶ月からEOSまで。例外(試験中):救済療法。	例外に該当する場合を除き、試験治療を中止する。
特発性適応症を治療するための他のレジメン	ベースライン前2週間からEOSまで。例外:トロンボポイエチン受容体作動薬(TPO-RA)(ベースライン前少なくとも4週間安定な投与量のみに関し、ITP参加者に許可される単剤)。	例外に該当する場合を除き、試験治療を中止する。
抗血栓又は抗血小板療法	ITPコホート1のみに禁止される。ベースライン前2週間からEOSまで。	例外に該当する場合を除き、試験治療を中止する。
生ワクチン	試験治療期間全体にわたって禁止される	
ゲムフィブロジル	Gemfibrocilは、初回イブタコパン投与前少なくとも48時間からイブタコパン治療の終了まで中断されなければならない(その適応症に使用される別の適切な薬剤で置き換えられる)	

10

20

30

40

【0223】

50

【表 1 1】

薬剤	禁止期間	講じられる措置
クロピドグレルなどの CYP2C8 の強力な阻害剤	CYP2C8 の強力な阻害剤は、イブタコパン初回投与前 7 日からイブタコパン治療の終了まで中断されねばならない(その適応症に使用される別の適切な薬剤で置き換えられる)	
狭い治療指数(NTI)を有する排泄トランスポーターP-gp 又は P-gp 基質に対する「感受性基質」(例えば、ジゴキシン、キニジン、パクリタキセル、フェンタニル、フェニトイン)	薬剤は、イブタコパン初回投与前 48 時間中断されるべきである。	

10

【0 2 2 4】

20

来院スケジュール及び評価

図 2 ～ 3 に示される評価スケジュールは、どの評価が実施されるか、並びにいつそれらが実施されるのかをリストしている。コア治療期間中に何らかの理由で試験治療を中止する参加者は、1 2 週目までの試験評価を継続し、全ての予定された来院評価を完了する必要がある。何らかの理由で試験の延長治療期間中にイブタコパン試験治療を中止する参加者は、2 4 ヶ月まで試験を継続し、全ての予定された来院評価を完了せねばならない。

【0 2 2 5】

図 2 及び 3 の両方において、表中の「X」は、臨床データベース中に記録されているか、又はベンダーから電子的に受け取った評価を示す。表中の「S」は、参加者の原資料にのみあり、臨床データベースに記録する必要がない評価を示す。

30

【0 2 2 6】

以下の評価が同じ時点で実施されることが予定されている場合、以下の順序が提案される：

1. PRO / CinRO
2. ECG
3. バイタルサイン
4. 血液試料採取
5. 薬物投与

【0 2 2 7】

PK プロファイリングについては、PK 試料をプロトコルで指定された時間に採取するように、あらゆる努力を払わねばならない。他の評価、例えば、PRO、ECG 及びバイタルサインは、PK 試料後に採取され得る。

40

【0 2 2 8】

有効性

有効性／薬物動態評価は、コホート 1 及びコホート 2 の各々における対象に対して、図 2 ～ 3 に示される評価スケジュールで画定された時点で収集される。

【0 2 2 9】

安全性

図 2 ～ 3 の評価スケジュールと併せて行われるべきである安全性評価を、以下の表 5 に提供する。

50

【 0 2 3 0 】
【 表 1 2 】

表 5: 安全性評価のリスト

評価	詳述
身体検査	精密な身体検査は、全身の外観、皮膚、頸部 (甲状腺を含む)、眼、耳、鼻、喉、肺、心臓、腹部、背中、リンパ節、四肢、血管、及び神経系の検査を含む。病歴及び/又は症状に基づいて指示される場合、直腸、外性器、乳房、及び骨盤の検査が行われることになる。
	簡易身体検査は、全身の外観を含むであろう。簡易身体検査は、精密な身体検査が必要とされる場合(上記を参照)を除き、1 日目から開始する全ての来院において行われる。
	全ての身体検査についての情報は、試験現場において原資料に含まれねばならない。インフォームドコンセントの署名前に存在している臨床的に関連する所見は、病歴を収集する適切な CRF に記録されねばならない。有害事象の定義に見合うインフォームドコンセントの署名後に見られた重要な所見は、有害事象として記録されねばならない。

【 0 2 3 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

バイタルサイン	バイタルサインは、体温(°C で記録される)、血圧(BP)、及び脈拍測定 of 収集を含む。体温モニタリングのための同じ経路(側頭、鼓膜、又は腋窩)及びモダリティ(側頭スキャナー、鼓膜プローブ、体温計)を試験進行中の参加者に対して用いられ、体温の傾向の正確な評価を可能にするべきである。 参加者は背中が支持され、両足を床に置いた状態で3分間着座した後に、収縮期及び拡張期BPを自動検証された装置、例えば、適切にサイズ調整されたカフを備えたOMRONを使用して測定する。参加者の腕回りに対して十分に大きなカフサイズが利用可能でない場合、適切にサイズ調整されたカフを備えた血圧計を使用してもよい。 バイタルサインが範囲外であり、2つの更なる読み取り値が得られる場合、3回までの連続する評価が行われ、参加者は各繰り返し評価の前およそ5分間静座する。 バイタル評価を繰り返し行う場合、eCRFは最後の結果を含むべきである。
身長及び体重	センチメートル(cm)単位での身長及び体重(ほぼ0.1キログラム(kg)の部屋着を着用するが、靴は履かない)が測定される。 ボディー・マス・インデックス(BMI)は以下の試験を使用して計算される: $BMI = \text{体重 (kg)} / [\text{身長 (m)}]^2$

10

20

30

40

【0232】

有害事象(AE)とは、試験への参加のための書面によるインフォームドコンセントを提供した後に、治験参加者における任意の不都合な医学的事象(例えば、好ましくなく且つ意図しない兆候[異常な検査所見を含む]、症状又は疾患)である。したがって、AEは、医薬品(治験薬)の使用に時間的若しくは因果的に関連している場合があるか、又はそうでない場合がある。有害事象の発生は、試験中の各来院において、参加者への非指示的な質問によって求められねばならない(例えば、図2~3を参照されたい)。有害事象は、来院中若しくは来院の間、又は身体検査所見、臨床検査所見、或いは他の評価を通して参加者によってそれらが志願される場合、検出され得る。

【0233】

有害事象は、それらに関連する徴候、症状、又は診断の下に記録する必要があり、以下

50

の情報を伴う（可能な限り）：

1. 重症度評価：

- ・軽度：通常、一時的な性質のものであり、一般に通常の活動を妨げないもの
- ・中等度：通常の活動を妨げるほど不快感があるもの
- ・重度：通常の活動を妨げるもの

2. 試験治療に対するその関係。事象が、有効性の欠如又は基礎疾患の進行（すなわち、試験適応症の進行）によるものである場合、因果関係の評価は、通常、「疑われない」となる。この指針の理論的根拠は、有効性の欠如又は基礎疾患の進行の症状が試験薬によって引き起こされるのではなく、その投与があるにも関わらずそれらが起こり、及び／又は有効性の欠如と基礎疾患の進行の両方が単一の参加者ではなくコホートの分析によってのみ有意義に評価することができるということである。

10

3. その期間（開始日及び終了日又は進行中）及びアウトカムは、報告されねばならない

4. 重篤度基準を満たしているかどうか

5. 試験治療に関して取られた措置。

全ての有害事象は、適切に処置される必要がある。治療は、以下の1つ以上を含み得る：

- ・投与量変更せず
- ・投与量を減少／増加する
- ・試験薬の中断／永久的な中止

6. そのアウトカム

インフォームドコンセントの時点で既に存在していた状態は、参加者の既往歴に記録されねばならない。有害事象（AEを構成する臨床検査室異常値を含む）は、個々の根底にある徴候及び症状ではなく、可能な限り診断を用いて説明される必要がある。

20

【0234】

有害事象モニタリングは少なくとも30日間継続され、その後試験治療の最後の投与が続くべきである。

【0235】

一旦有害事象が検出されると、それが解消されるまで、又は永続的であると判断されるまで追跡される必要性があり（例えば、試験の終了時まで継続し）、重症度の変化、それを治療するために必要とされる介入との疑わしい関係、及びアウトカムについて、来院のたびに（又は必要に応じてより頻繁に）評価を行う必要がある。

30

【0236】

異常な臨床検査値又は試験結果が有害事象を構成するのは、以下の基準のうちの少なくとも1つをそれらが満たしている場合に限られる：

- ・それらが、臨床的徴候又は症状を誘発する場合
- ・それらが、臨床的に重要であるとみなされる場合
- ・それらが、治療を必要とする場合

【0237】

臨床的に重要な異常な臨床検査室値又は試験結果は、正常範囲／臨床的に注目すべき範囲外の値のレビュー、ベースライン若しくは前回の来院からの著しい変化、又は基礎疾患を有する参加者において非典型的であると考えられる値の見直しを通して特定されねばならない。

40

【0238】

重篤な有害事象（SAE）は、以下の基準のうちの1つ以上に合う、任意の有害事象〔既存の望ましくない徴候、症状、又は医学的状態の出現（若しくは既存の疾患の悪化）〕と定義される：

- ・死に至るもの
- ・生命を脅かすもの：SAEに関する生命を脅かすとは、反応時に参加者が死亡の危険にさらされていた反応を指し、これは、仮にそれがより重篤であれば死亡を引き起こした可能性がある反応を指すものではない（ICH-E2Dガイドラインを参照されたい）
- ・永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの

50

- ・先天異常／出生時欠損を構成するもの
- ・以下の入院の場合を除いて、治療のための入院又は現在の入院期間の延長が必要となるもの
 - ・状態の何らかの悪化とは無関係な、試験中の適応症の日常的な治療又はモニタリングのための入院
 - ・試験中の適応症とは無関係で、インフォームドコンセントに署名して以来悪化していない、既存の状態に対する選択的又は事前に計画された治療のための入院
 - ・参加者の全身状態における悪化がない場合の社会的理由及び休息ケアのための入院
 - ・上記の S A E の定義を満たさず、入院に至らない事象に対する緊急外来ベースの治療のための入院
 - ・医学的には重要なもの、例えば、参加者を危険にさらすか、又は上で列挙したアウトカムの中の 1 つを防ぐために医学的又は外科的介入が必要であり得る事象として定義される。

10

20

【0239】

直ちに生命を脅かすものではなく、又は死亡若しくは入院をもたらすものではないが、参加者を危険にさらす可能性があるか、又は上で列挙されている他のアウトカムのうちの 1 つを防ぐために介入を必要とする可能性がある重要な医学的事象などの、他の状況を重大な反応とみなすべきかどうかを決定する際には、医学的及び科学的判断が下されるべきである。そのような事象は、「医学的に重要」とみなされるべきである。そのような事象の例は、アレルギー性気管支痙攣、血液疾患、又は入院若しくは依存症や乱用の発症に至らない痙攣のための緊急治療室又は自宅での集中的治療である（ICH-E2D ガイドラインを参照されたい）。

【0240】

全ての悪性腫瘍は、他の基準が満たされていない場合、「医学的に重要」な下で重篤と評価される。感染性因子の医薬品を介した感染の疑いも重篤な有害反応とみなされる。製剤の意図的な誤用又は乱用の報告は全て、臨床事象が発生したかどうかにかかわらず、重大な有害事象とみなされる。

【0241】

試験の中止及び完了

参加者に対する試験治療の中止は、何らかの理由で試験治療が永続的に中止された場合に発生し（もしあるならば、試験治療を施す計画された完了前に）、参加者又は治験責任医師のいずれかによって開始することができる。

30

【0242】

試験の完了は、最後の参加者が試験終了時の来院を終了し、この来院に関連する繰り返しの評価が文書化され、治験責任医師によって適切にフォローアップされたときとして定義されるか、又は早期試験終了の決定が発生した場合、その決定の日として定義される。試験を完了した参加者は、シングルアーム、非盲検、イプタコパンロールオーバー継続プログラム（REP）において登録するために適格であり得る。何らかの理由で試験から永続的に撤退した参加者は、REP で登録するために適格ではない。

【0243】

等価物

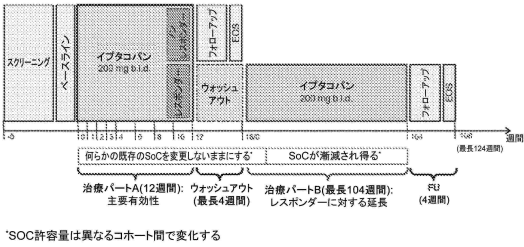
当業者は、日常の実験以外によっても、本明細書に具体的に記述された本発明の特定の実施形態に対する多数の等価物を認識するか、又は確認することができるであろう。そのような等価物は、次の特許請求の範囲に包含されることを意図する。

40

50

【図面】
【図 1】

図 1



【図 2 - 1】

図 2

期間	スクリーニング		治療														フォローアップ/ウォッシュアウト					
来院名	スクリーニング	ベースライン	治療														EOT	FU		EOS パート A/ パートB 1日目		試験後の 安全性の 連絡
来院番号 ¹	1	20	100	110 ²	120	130 ²	140	150 ²	160 ²	170 ²	180	190 ²	200	210 ^{2,3}	1999 ²							
日数	-35 - -4	-7 - -2	1	8	15	22	29	43	57	71	85	92	99	106	113	115						
月数	-2 - -1	-1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	4	4	4	4	4						
週数	-5 - -1	-1	0	1	2	3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	16						
時間(投与後)	-	-	-	-	0h	2h	-	-	-	0h	-	-	-	-	-	-						
インフォームドコンセント	X																					
遺伝学的検査の同意	X																					
組入れ基準/ 除外基準	X	X																				
病歴/ 現在の 医学的状態	X																					
薬歴	X																					
ワクチン接種	X																					
人口統計学	X																					
肝炎及びHIVの スクリーニング	S																					
身長	X																					
体重	X		X		X		X		X		X		X		X							
身体検査	S		S						S				S									
体温	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						

【図 2 - 2】

図 2 続き

期間	スクリーニング		治療														フォローアップ/ウォッシュアウト					
来院名	スクリーニング	ベースライン	治療														EOT	FU		EOS パート A/ パートB 1日目		試験後の 安全性の 連絡
来院番号 ¹	1	20	100	110 ²	120	130 ²	140	150 ²	160 ²	170 ²	180	190 ²	200	210 ^{2,3}	1999 ²							
日数	-35 - -4	-7 - -2	1	8	15	22	29	43	57	71	85	92	99	106	113	115						
月数	-2 - -1	-1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	4	4	4	4	4						
週数	-5 - -1	-1	0	1	2	3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	16						
時間(投与後)	-	-	-	-	0h	2h	-	-	-	0h	-	-	-	-	-	-						
血圧	X		X		X	X		X			X					X						
脈拍数	X		X		X	X		X			X					X						
心電図 (ECG)	X		X		X	X					X					X						
妊娠及び 生殖能力の 評価	S	S						S		S		S				S						
血液学検査	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
臨床化学検査	X							X			X					X						
凝固/パナル	X							X			X					X						
尿検査	X							X			X					X						
生筋及び 甲状腺ホルモン	X							X			X					X						
探索的 血清補体 マーカー(C3, C4, Wieslab)		X			X					X	X											

【図 2 - 3】

図 2 続き

期間	スクリーニング		治療														フォローアップ/ウォッシュアウト					
来院名	スクリーニング	ベースライン	治療														EOT	FU		EOS パート A/ パートB 1日目		試験後の 安全性の 連絡
来院番号 ¹	1	20	100	110 ²	120	130 ²	140	150 ²	160 ²	170 ²	180	190 ²	200	210 ^{2,3}	1999 ²							
日数	-35 - -4	-7 - -2	1	8	15	22	29	43	57	71	85	92	99	106	113	115						
月数	-2 - -1	-1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	4	4	4	4	4						
週数	-5 - -1	-1	0	1	2	3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	16						
時間(投与後)	-	-	-	-	0h	2h	-	-	-	0h	-	-	-	-	-	-						
探索的 血漿補体 マーカー (Bb因子など)		X			X					X	X											
PK血液 採取																						
探索的DNA サンプリング (任意選択)			X																			
FACIT-倦怠感		X						X		X		X										
患者日記								X														
試験薬 投与																						
併用薬																						
有害事象/ SAE																						

10

20

30

40

50

【図 2 - 4】

図 2 続き

期間	スクリーニング		治療										フォローアップ/ウォッシュアウト						
来院名	スクリーニング	ベースライン	治療										EOT	FU		EOS パート A/ パートB 1日目	試験後の 安全性の 連絡		
来院番号 ¹	1	20	100	110 ²	120	130 ²	140	150 ²	160 ²	170 ²	180	190 ²	200	210 ^{2,3}	1999 ²				
日数	-35 - -4	-7 - -2	1	8	15	22	29	43	57	71	85	92	99	106	113	115			
月数	-2 - -1	-1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	4	4	4	4	4			
週数	-5 - -1	-1	0	1	2	3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	16			
時間(投与後)	-	-	-	-	0h	2h	-	-	-	0h	-	-	-	-	-	-			
試験完了 情報																X			
安全性フォローアップ の電話連絡																X			
コホート1特異的 評価	コホート1特異的評価																		
層別化のための sCSb-9	X	X																	
ITP-PAQ		X					X		X		X								
WHO出血 スコア		X					X		X		X								
探索的抗 血小板抗体		X					X				X								
幼若血小板 比率 ⁴		X					X				X								
コホート2特異的 評価	コホート2特異的評価																		

【図 3 - 1】

図 3

期間	末院名	末院番号	日数	月数	週数	時間 (投与後)	PK血液 採取
スクリーニング	スクリーニング	1	-35 - -4	-2 - -1	-5 - -1	-	
治療	ベースライン 治療	20	-7 - -2	-1	-1	-	
		100	1	1	0	-	
		110 ¹	8	1	1	-	
		120	15	1	2	0h	X ²
						0.5h	X
						1h	X
						2h	X
						4h	X
						6h	X
		130 ¹	22	1	3	-	
		140	29	1	4	-	X ²
		150 ¹	43	2	6	-	
		160 ¹	57	2	8	0h	X ²
						0.5h	X
						1h	X
						2h	X
						4h	X
						6h	X
	170 ¹	71	3	3	10	-	
フォローアップ/ ウォッシュアウト	EOT	180	85	3	12	-	
	FU	190 ¹	92	4	13	-	
		200	99	4	14	-	

【図 2 - 5】

図 2 続き

期間	スクリーニング		治療										フォローアップ/ウォッシュアウト						
末院名	スクリーニング	ベースライン	治療										EOT	FU	EOS パート A/ パートB 1日目	試験後の 安全性の 連絡			
来院番号 ¹	1	20	100	110 ²	120	130 ²	140	150 ²	160 ²	170 ²	180	190 ²	200	210 ^{2,3}	1999 ²				
日数	-35 - -4	-7 - -2	1	8	15	22	29	43	57	71	85	92	99	106	113	115			
月数	-2 - -1	-1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	4	4	4	4	4			
週数	-5 - -1	-1	0	1	2	3	4	6	8	10	12	13	14	15	16	16			
時間(投与後)	-	-	-	-	0h	2h	-	-	0h	-	-	-	-	-	-	-			
直接抗グロブリン 試験	X					X				X									
寒冷凝集素 力価	X						X				X								
寒冷凝集素温度 閾値																			

¹ 臨床データベースに登録されるか、ベンダーから電子的に受け取られるべき評価
² 原資料のみに記録されるべき評価
³ 内部プログラミング目的のためだけに与えられた末院構図
⁴ 末院は現地の法律及び規制で許可されている場合、遠隔地で実施されてもよい。
⁵ 末院は治療レスポナーのみに適用可能である。ウォッシュアウト中に基準カットオフレベル(コホート特異的詳細のセクション3.1に定義されるような)に達しているレスポナーは残りのフォローアップ末院を省略し、4週間のウォッシュアウトが完了する前に、EOS(パートA/パートB)1日目の末院に移行する機会を有する。
⁶ パートB1日目の末院は、パートAのEOSと同日に行われる。パートA評価スケジュールに列挙された評価は、全ての参加者に適用可能である。パートB評価スケジュールに列挙された評価が加えられ、パートBを継続するレスポナーのみに適用可能である。
⁷ 現地の臨床検査室で測定(可能な場合)

【図 3 - 2】

図 3 続き

期間	末院名	末院番号	日数	月数	週数	時間 (投与後)	PK血液 採取
	EOS/パートA/ パートB1日目	210 ^{1,2}	106	4	15	-	
		1999 ²	113	4	16	-	
		試験後安全性の 連絡	115	4	16	-	

¹ 臨床データベースに登録されるか、ベンダーから電子的に受け取られるべき評価
² 末院は現地の法律及び規制で許可されている場合、遠隔地で実施されてもよい。
³ 投与前に直接
⁴ 末院は治療レスポナーのみに適用可能である。ウォッシュアウト中に基準カットオフレベル(コホート特異的詳細のセクション3.1に定義されるような)に達しているレスポナーは残りのフォローアップ末院を省略し、4週間のウォッシュアウトが完了する前に、EOS(パートA/パートB)1日目の末院に移行する機会を有する。
⁵ パートB1日目の末院は、パートAのEOSと同日に行われる。パートA評価スケジュールに列挙された評価は、全ての参加者に適用可能である。パートB評価スケジュールに列挙された評価が加えられ、パートBを継続するレスポナーのみに適用可能である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/055639

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61K31/454 A61P7/00 A61P7/06 A61P37/02**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BERENTSEN S ET AL: "Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias", THERAPEUTIC ADVANCES IN HEMATOLY, vol. 10, 9 September 2019 (2019-09-09), pages 1-20, XP55955859, DOI: 10.1177/2040620719873321 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734604/pdf/10.1177_2040620719873321.pdf> page 13, left-hand column abstract Conclusion; page 13 ----- -/--	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 2022

Date of mailing of the international search report

15/09/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rodrigues Neibecker

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/055639

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RISITANO ANTONIO M 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", THE LANCET HAEMATOLOGY, vol. 8, no. 5, 22 March 2021 (2021-03-22), pages e344-e354, XP055944305, GB ISSN: 2352-3026, DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00028-4 Retrieved from the Internet: URL: http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00028-4 abstract page 345, paragraph 1st page 353, right-hand column page 353, left-hand column -----	1-16
Y,P	JANG JUN HO ET AL: "Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study", BLOOD ADVANCES, vol. 6, no. 15, 12 November 2021 (2021-11-12), pages 4450-4460, XP55955867, ISSN: 2473-9529, DOI: 10.1182/bloodadvances.2022006960 Retrieved from the Internet: URL: https://watermark.silverchair.com/advancesadv2022006960.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAABA4wggQKBgkqhkiG9w0BBwagggP7MIID9wIBADCCA_AGCSqGS1b3DQEHATAeBg1ghkgBZQMEAS4wEQQMINdJQMk4WmutN2fRAgEQgIIDwa8Aisy2vIRG6veyclqtwwlUXi vDvKII_KhJxiXnYey1oTF30OPXN3bg9MaYUJwk1BCi vtqMHjWBdh abstract Conclusion -----	1-16
Y,P	JANG JUN-HO ET AL: "63rd ASH Annual Meeting Abstracts POSTER ABSTRACTS 508.BONE MARROW FAILURE 12-Month Analysis of a Phase 2 Study of Iptacopan (LNP023) Monotherapy for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria", BLOOD, vol. 138, 5 November 2021 (2021-11-05), pages 2173-2175, XP55955872, DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00726-9 Conclusion; page 2174 ----- -/--	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/055639

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ANNA SCHUBART ET AL: "Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 116, no. 16, 29 March 2019 (2019-03-29), pages 7926-7931, XP055657593, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1820892116 cited in the application page 7929, right-hand column, last paragraph -----	1-16

1

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ァッハ、ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ユンゲ、グイド

スイス国 4002 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ホルプロ、トーマス

スイス国 4002 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 チャウラ、ラーガバ

スイス国 4002 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス ファーマ アーゲー

Fターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC21 GA07 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA53