

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-530344
(P2024-530344A)

(43)公表日 令和6年8月16日(2024.8.16)

(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 4 C 0 8 6

A 6 1 P 27/02 (2006.01) A 6 1 P 27/02

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全37頁)			
(21)出願番号	特願2024-514000(P2024-514000)	(71)出願人	504389991
(86)(22)出願日	令和4年9月2日(2022.9.2)		ノバルティス アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和6年3月11日(2024.3.11)		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/IB2022/058275		3 5
(87)国際公開番号	WO2023/037218	(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和5年3月16日(2023.3.16)		弁理士 小林 浩
(31)優先権主張番号	63/241,169	(74)代理人	100095360
(32)優先日	令和3年9月7日(2021.9.7)		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
			弁理士 大森 規雄
(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	100153693
			弁理士 岩田 耕一
		(72)発明者	チャリル, アルノー アルメル オリビア
			アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 9 0 7, スワンプスコット, ユーロウ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 加齢黄斑変性の処置のためのB因子阻害剤の使用

(57)【要約】

B因子阻害剤であ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で早期又は中期加齢黄斑変性を処置する方法が本明細書に記載される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

加齢黄斑変性（AMD）の処置を、それを必要とする対象の眼において行う方法であって、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの総用量（前記投与量は、イブタコパンの無水遊離塩基を指す）で前記対象に経口投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記AMDは、早期AMDである、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記AMDは、中期AMDである、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記イブタコパンは、1日2回投与される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

イブタコパンは、200mgの用量で1日2回投与される、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

イブタコパンは、少なくとも1ヶ月間にわたって投与される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

イブタコパンは、少なくとも6ヶ月間にわたって投与される、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 8】

イブタコパンは、少なくとも1年間にわたって投与される、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

イブタコパンは、約2年間にわたって投与される、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

イブタコパンの前記投与は、プラセボの投与と比較して、前記眼の失明を低減する、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 11】

イブタコパンの前記投与は、プラセボと比較して、ドルーゼンの形成を低減する、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記失明は、以下の検査：

早期治療糖尿病性網膜症研究（ETDRS）最高矯正視力（BCVA）、

ETDRS低輝度視力（LLVA）、

コントラスト感度（CS）、又は

低輝度コントラスト感度（LLCS）

40

の1つ以上によって測定される、請求項10に記載の方法。

【請求項 13】

イブタコパンの前記投与は、前記対象の前記眼における萎縮性病変の発生を低減する、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

イブタコパンの前記投与は、プラセボの投与と比較して、前記眼における不完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮（iRORA）の発生及び／又は大きさを低減する、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

早期又は中期加齢黄斑変性（AMD）の進行の発生の低減を、それを必要とする患者の

50

眼において行う方法であって、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの用量（前記投与量は、イブタコパンの無水遊離塩基を指す）で前記対象に経口投与することを含む、前記方法。

【請求項16】

前記イブタコパンは、1日2回投与される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

イブタコパンは、200mgの用量で1日2回投与される、請求項15又は16に記載の方法。

【請求項18】

イブタコパンは、少なくとも1ヶ月間にわたって投与される、請求項15～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

イブタコパンは、少なくとも6ヶ月間にわたって投与される、請求項15～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

イブタコパンは、少なくとも1年間にわたって投与される、請求項15～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

イブタコパンは、約2年間にわたって投与される、請求項15～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

イブタコパンの前記投与は、プラセボの投与と比較して、前記眼の失明を低減する、請求項15～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記失明は、以下の検査：

早期治療糖尿病性網膜症研究（ETDRS）最高矯正視力（BCVA）、

ETDRS低輝度視力（LLVA）、

コントラスト感度（CS）、又は

低輝度コントラスト感度（LLCS）

の1つ以上によって測定される、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

イブタコパンの前記投与は、プラセボと比較して、前記眼におけるドルーゼンの形成を低減する、請求項15～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

イブタコパンの前記投与は、前記対象の前記眼における萎縮性病変の発生を低減する、請求項15～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

イブタコパンの前記投与は、プラセボの投与と比較して、前記眼における不完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮（iRORA）の発生及び／又は大きさを低減する、請求項15～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

早期又は中期加齢黄斑変性（AMD）の進行の防止を、それを必要とする患者の眼において行う方法であって、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの用量（前記投与量は、イブタコパンの無水遊離塩基を指す）で前記対象に経口投与することを含む、前記方法。

【請求項28】

前記イブタコパンは、1日2回投与される、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

イブタコパンは、200mgの用量で1日2回投与される、請求項27又は28に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 30】

イブタコパンは、少なくとも1ヶ月間にわたって投与される、請求項27～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

イブタコパンは、少なくとも6ヶ月間にわたって投与される、請求項27～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

イブタコパンは、少なくとも1年間にわたって投与される、請求項27～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

イブタコパンは、約2年間にわたって投与される、請求項27～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

イブタコパンの前記投与は、プラセボの投与と比較して、前記眼の失明を低減する、請求項27～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記失明は、以下の検査：

早期治療糖尿病性網膜症研究（ETDRS）最高矯正視力（BCVA）、

ETDRS低輝度視力（LLVA）、

コントラスト感度（CS）、又は

低輝度コントラスト感度（LLCS）

の1つ以上によって測定される、請求項34に記載の方法。

【請求項 36】

イブタコパンの前記投与は、プラセボと比較して、前記眼におけるドルーゼンの形成を低減する、請求項27～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

イブタコパンの前記投与は、前記対象の前記眼における萎縮性病変の発生を低減する、請求項27～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

イブタコパンの前記投与は、プラセボの投与と比較して、前記眼における不完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮（iRORA）の発生及び／又は大きさを低減する、請求項27～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

萎縮性病変の発生の低減を、それを必要とする患者の眼において行う方法であって、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの用量（前記投与量は、イブタコパンの無水遊離塩基を指す）で前記対象に経口投与することを含む、前記方法。

【請求項 40】

前記患者は、早期又は中期加齢黄斑変性（AMD）に罹患している、請求項39に記載の方法。

【請求項 41】

前記イブタコパンは、1日2回投与される、請求項39又は40に記載の方法。

【請求項 42】

イブタコパンは、200mgの用量で1日2回投与される、請求項39～41のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

イブタコパンは、少なくとも1ヶ月間にわたって投与される、請求項39～42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

イブタコパンは、少なくとも6ヶ月間にわたって投与される、請求項39～43のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 45】

イブタコパンは、少なくとも1年間にわたって投与される、請求項39～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

イブタコパンは、約2年間にわたって投与される、請求項39～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

イブタコパンの前記投与は、プラセボの投与と比較して、前記眼の失明を低減する、請求項39～46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

イブタコパンの前記投与は、プラセボと比較して、ドルーゼンの形成を低減する、請求項39～46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記失明は、以下の検査：

早期治療糖尿病性網膜症研究（ETDRS）最高矯正視力（BCVA）、

ETDRS低輝度視力（LLVA）、

コントラスト感度（CS）、又は

低輝度コントラスト感度（LLCS）

の1つ以上によって測定される、請求項47に記載の方法。

【請求項 50】

イブタコパンの前記投与は、前記対象の前記眼における萎縮性病変の形成を低減する、請求項39～49のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

イブタコパンの前記投与は、プラセボの投与と比較して、前記眼における不完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮（iRORA）の発生及び／又は大きさを低減する、請求項39～49のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

前記対象は、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩の投与前に髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）（A、C、Y及びW-135型）に対してワクチン接種されている、請求項1～51のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、B因子阻害剤であ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で補体駆動疾患及び特に加齢黄斑変性を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

加齢黄斑変性（AMD）は、先進国の高齢者集団における視覚障害の主な原因であり、米国全体では約1,100万人がAMDに罹患しており、全世界における有病率は1億7,000万人（Pennington and DeAngelis Eye Vis（Lond），34,2016）であり、老齢集団により増加するものと予想されている。

【0003】

早期及び中期AMD（e/iAMD）の特徴としては、ドルーゼンの形成（補体タンパク質を含有する脂質沈着）及び黄斑における色素の変化があり、特に低輝度条件下における軽度～中等度の視覚機能の喪失を伴う（Schneck et al, Optom Vis Sci；64-72，2021）。早期AMDは、ドルーゼンの大きさが $\geq 63 \mu\text{m}$ 且つ $\leq 125 \mu\text{m}$ であるものとして定義され、中期AMDは、ドルーゼンが $> 125 \mu\text{m}$ であり、且つ／又は色素変化があることによって定義される。高リスクの中期AMD患者は、遅発型の以下の疾患である、滲出型（n）AMD又は地図状萎縮（GA）に5年間で転換するリスクが50%ある（Ferris et al, Arch Ophth

10

20

30

40

50

almo l ; 1570-4, 2005)。GA患者は、著しい視覚障害を有し、視力の悪化及び法的盲となるまで進行が継続する (Chakravarthy et al, Ophthalmology ; 842-849, 2018)。GAを遅らせるための試みは、効果が限定的であり、疾患プロセスの早期の処置に対する必要性が注目されている (Guymer, Ophthalmol Retina ; 515-517, 2018)。抗VEGF注射は、nAMDで観察される網膜の液体貯留による失明を低減することができるが、眼底にある疾患の進行及び萎縮の発症を防ぐことはできない。抗VEGFは、nAMDによる視覚上の病的状態を軽減するが、IVTでの抗VEGF療法で処置された患者の98%は、7年間のフォローアップまで萎縮の発症が継続することになる (Rofagha et al, Ophthalmology ; 2292-9, 2013)。GAに対する処置が存在せず、且つnAMDがGAに進行することにより、この疾患を初期に処置する必要性が注目されている。

10

【0004】

スペクトラルドメイン光干渉断層法 (SD-OCT) により、後期AMDへの進行を高度に予測する高リスクの特徴を特定することが可能となった。これらの特徴としては、網膜内高輝度病巣 (網膜色素上皮細胞 (RPE) の網膜への遊走を示すものと考えられている)、ドルーゼン内の低輝度病巣 (石灰沈着性結節に対応する)、網膜下のドルーゼン様沈着物及び高い中心ドルーゼン量が挙げられる。近年、研究者ら (Lei et al, Arch Clin Exp Ophthalmol ; 1551-1558, 2017) により、これらの因子を、所与の患者の後期AMDに転換するリスクを反映することが可能な単純なスコアに統合する、OCT画像を用いたシステムが提案された。このシステムは、後にNassisi et al (Ophthalmology ; 1667-1674 2019) により、HARBOR研究に登録された対象の後期AMDでない傍眼の事後解析で検証された。1つ以上の高リスクのOCTでの特徴を有するベースライン時点の後期AMDでない傍眼 (中期、早期又は正常な老化を含む) は、進行したAMDへの2年間の転換率が33.1%~84.4%であることを示した。

20

【0005】

補体タンパク質が関与する炎症性及び免疫媒介性事象は、ドルーゼンの生合成に関連付けられている。補体活性化副経路の過剰活性は、AMD病変に強く関連付けられる (Fritzsche et al, Nat Genet ; 433-9, 439e1-2, 2013)。AMDにおける補体調節不全の重要な部位として、RPE-脈絡膜が考えられている。RPE-脈絡膜の副経路 (AP) を阻害することにより、脈絡膜脱落の減少を遅らせるか又は停止させることができ、それによりRPEへの血流が促進され、網膜への栄養素移動がより良好となるだけでなく、網膜/RPEの老廃物のクリアランスを改善することが可能となる。さらに、ドルーゼン内及びブルック膜/RPE界面におけるAPの活性化を阻害することにより、RPE細胞及び関連する光受容体の健康状態と機能が改善される可能性があり、それによりnAMDの疾患活動性を低下させることができる (Kauppi et al, Cell Mol Life Sci ; 1765-86, 2016)。経口のB因子阻害剤は、RPE-脈絡膜の補体活性化を低下させることができ、e/iAMDが萎縮に進行することを防止し、nAMD疾患活動性を低下させることができる。

30

40

【0006】

イプタコパンとしても公知のLNP023は、B因子 (FB) のBbドメインに結合する、新規の、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。FBは、副経路 (AP) の重要なプロテアーゼであり、Bbドメインは、APのC3及びC5コンバーターの活性部分である。経口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によってFBを阻害することにより、ドルーゼンの形成が防止又は低減される可能性があり、したがってe/iAMDの転換を低減させ、現在の標準治療 (SOC) を超える治療効果が提供される。加えて、経口投与経路は、現在のSOCの眼内投与経路と比較して患者に利点を提供する。

50

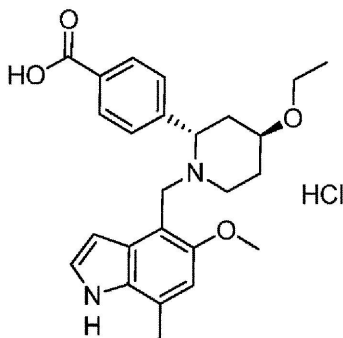
【発明の概要】

【0007】

本開示は、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補体駆動疾患及び特に早期又は中期加齢黄斑変性を処置する方法に関する。イプタコパンは、補体経路のB因子阻害剤のクラスに属し、C3の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り、活性化の初期のメカニズムとは無関係に作用する。イプタコパン塩酸塩は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）を処置するために現在臨床開発中である。イプタコパン塩酸塩は、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)安息香酸塩酸塩と化学的に称され、以下の化学構造によって表され得る。

10

【化1】



20

【0008】

イプタコパン塩酸塩及びそれを調製する方法は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2015/009616号パンフレットに開示されている（実施例26dを参照されたい）。

【0009】

一態様では、本開示は、加齢黄斑変性（AMD）の処置を、それを必要とする対象の眼において行う方法であって、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの総用量（投与量は、イプタコパンの無水遊離塩基を指す）で対象に経口投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、投与は、対象、例えば患者を処置する。

30

【0010】

別の態様では、本開示は、早期又は中期加齢黄斑変性（AMD）の進行の発生の低減を、それを必要とする患者において行う方法であって、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの用量（投与量は、イプタコパンの無水遊離塩基を指す）で対象に経口投与することを含む方法を提供する。

【0011】

別の態様では、本開示は、早期又は中期加齢黄斑変性（AMD）の進行の防止を、それを必要とする患者において行う方法であって、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの用量（投与量は、イプタコパンの無水遊離塩基を指す）で対象に経口投与することを含む方法を提供する。

40

【0012】

別の態様では、本開示は、萎縮性病変の発生の低減を、それを必要とする患者において行う方法であって、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの用量（投与量は、イプタコパンの無水遊離塩基を指す）で対象に経口投与することを含む方法を提供する。

【0013】

本明細書に記載される処置方法は、加えて、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による処置前及び／又は後に種々の評価工程を含み得る。

50

一実施形態では、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前及び／又はその後、方法は、PK及びPDパラメータ（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、C₃、フラグメントBb又はsC5Bの血漿濃度）を評価する工程をさらに含む。評価は、例えば、質量分光法、例えばLC-MSによる体液、例えば血液又は血漿のサンプル分析によって達成され得る。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】研究設計の概略図を示す。

【図2】移動式MCMのサブ研究設計の表である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本明細書に記載されるのは、早期及び中期加齢黄斑変性（e/iAMD）患者における、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安全性及び有効性を判定する第2相臨床研究である。したがって、本明細書に記載されるのは、e/iAMDの処置を、それを必要とする患者において行う方法であって、例えば、錠剤又はカプセル形態で患者に毎日、例えば約12時間毎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2回用量を経口投与することを含む方法である（投与量は、イブタコパン塩酸塩の無水遊離塩基を指す）。本明細書に記載されるのは、標的患者集団を選択する方法、標的患者集団の処置を監視する方法並びに標的患者集団の処置の安全性及び有効性を評価する方法でもある。

【0016】

本開示の詳細は、以下の添付の本明細書に示される。本明細書に記載のものと同様の又は均等な方法及び材料を本開示の実施又は試験に用いることができるが、ここで、例示的な方法及び材料を記載する。本開示の他の特徴、目的及び利点は、本明細書及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。本明細書及び添付の特許請求の範囲では、別途明らかに示されない限り、単数の形態は、複数も含む。別途定義されない限り、本明細書で用いら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の当業者によって一般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。

【0017】

定義

特定の定義が示されない限り、分析化学、合成有機化学並びに本明細書に記載される医薬及び薬化学と関連して用いられる命名法並びにそれらの手順及び技術は、当技術分野で周知であり且つ一般的に用いられるものである。標準的な技術が化学合成及び化学分析に用いられ得る。特定のそのような技術及び手順は、例えば、あらゆる目的について参照により本明細書に組み込まれる“Remington's Pharmaceutical Sciences,” Mack Publishing Co., Easton, Pa., 21st edition, 2005に見出され得る。許可される場合、本開示の全体において引用される全ての特許出願、公開出願並びに他の刊行物及び他のデータは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0018】

特に明記しない限り、以降の用語は、以下の意味を有する。

本明細書で用いられる「約」は、値の±10%の範囲内を意味する。

【0019】

本明細書で用いられる「投与すること」又は「投与」は、個人に医薬剤を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挙げられるが、これらに限定されない。個人への医薬品の投与は、連続的であるか、長期間にわたるか、短いか又は断続的であり得る。

【0020】

本明細書で用いられる用語「取得する」又は「取得すること」は、物理的実体（例えば

10

20

30

40

50

サンプル、例えば、血液サンプル又は血漿サンプル）又は物理的実体若しくは値を「直接的に取得すること」若しくは「間接的に取得すること」による値、例えば数値の所有を得ることを指す。「直接的に取得すること」は、物理的実体又は値を得るためのプロセス（例えば分析方法）を実行することを意味する。「間接的に取得すること」は、物理的実体又は値を、別の当事者又は供給源（例えば、物理的実体又は値を直接取得した第三者のラボ）から受け取ることを指す。値を直接的に取得することは、サンプル又は別の物質の物理的变化を含むプロセスを実行すること、例えば、物質、例えばサンプルの物理的变化を含む分析的プロセスを実行すること、分析法、例えば本明細書に記載される方法を、例えば、例えば質量分光法、例えば LC-MS、例えば LC-MS/MS 法による、体液、例えば血液のサンプル分析によって実行することを含む。

10

【0021】

本明細書で用いられる「用量」は、単回投与で又は指定された期間内に提供される医薬品の指定量を意味する。特定の実施形態では、用量は、カプセルで投与され得る。本明細書で用いられる投与量は、イプタコパン塩酸塩の無水遊離塩基を指す。

【0022】

本明細書で用いられる「固体」「患者」「参加者」又は「対象」は、処置又は治療のために選択されたヒトを意味する。

【0023】

本明細書で用いられる「薬学的に許容される塩」は、イプタコパンの生理的且つ薬学的に許容可能な塩、すなわち、イプタコパンの所望の生物活性を保持し、且つ不所望の毒性効果を与えない塩を意味する。用語「薬学的に許容される塩」又は「塩」は、無機酸又は有機酸及び無機塩基又は有機塩基が挙げられる、薬学的に許容される非毒性の酸又は塩基から調製される塩を含む。イプタコパンの「薬学的に許容される塩」は、当技術分野で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、Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) を参照されたい。イプタコパン塩酸塩及びその調製方法は、国際公開第 2015/009616 号パンフレット（実施例 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。

20

【0024】

本明細書で用いられる用語「処置する」は、障害又は疾患、例えば e/iAMD の発症又は進行を低下させるか、抑制するか、減弱させるか、減少させるか、拘束するか又は安定させることを意味する。

【0025】

別段の定めがない限り、用語制御の従来の定義及び従来の安定な原子価が推定されて、全ての式及び基において達成される。

【0026】

冠詞「1つの(a)」及び「1つの(an)」は、本開示において、その冠詞の文法上の目的語の1つ又は複数（例えば少なくとも1つ）を指す。例として、「要素」は、1つの要素又は複数の要素を意味する。

40

【0027】

使用方法

いくつかの実施形態では、加齢黄斑変性（AMD）の処置を、それを必要とする対象の眼において行う方法であって、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約 400 mg の総用量（投与量は、イプタコパンの無水遊離塩基を指す）で対象に経口投与することを含む方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、投与は、対象、例えば患者を処置する。

【0028】

一実施形態では、AMD は、早期 AMD である。

50

【0029】

一実施形態では、AMDは、中期AMDである。

【0030】

一実施形態では、イブタコパンは、1日2回投与される。

【0031】

一実施形態では、イブタコパンは、200mgの用量で1日2回投与される。

【0032】

一実施形態では、イブタコパンは、100mgの用量で1日4回投与される。

【0033】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも1ヶ月間にわたって投与される。

10

【0034】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも6ヶ月間にわたって投与される。

【0035】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも1年間にわたって投与される。

【0036】

一実施形態では、イブタコパンは、約2年間にわたって投与される。

【0037】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボの投与と比較して、眼の失明の低減をもたらす。

【0038】

20

一実施形態では、失明は、以下の検査：

早期治療糖尿病性網膜症研究（ETDRS）最高矯正視力（BCVA）、

ETDRS低輝度視力（LLVA）、

コントラスト感度（CS）、又は

低輝度コントラスト感度（LLCS）

の1つ以上によって測定される。

【0039】

最高矯正視力（BCVA）は、ETDRS視力表を4メートル又は4メートルの視力表を読むことができない参加者では1メートルで使用して測定され得る。いくつかの実施形態では、BCVA又はLLVA評価のいずれかに関する対象のETDRSスコアは、プラセボの投与と比較して、少なくとも1列（5文字）、2列（10文字）又は3列（15文字）だけ高い。

30

【0040】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、眼におけるドルーゼンの形成を低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、ドルーゼンの形成を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、ドルーゼンの形成を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

【0041】

40

一実施形態では、イブタコパンの投与は、対象の眼における萎縮性病変の発生を低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、萎縮性病変の発生を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、萎縮性病変の発生を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

【0042】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボの投与と比較して、眼における不完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮（iRORA）の発生及び／又は大きさを低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、iRORAの発

50

現を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、iRORAの発現を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

【0043】

一実施形態では、対象、例えば患者は、早期又は中期AMDと診断されている。

【0044】

一実施形態では、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処置前にワクチン接種されている。

【0045】

一実施形態では、対象、例えば患者は、処置前に髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) (A、C、Y及びW-135型) に対してワクチン接種されている。

【0046】

いくつかの実施形態では、早期又は中期加齢黄斑変性 (AMD) の進行の発生の低減を、それを必要とする患者の眼において行う方法であって、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの用量 (投与量は、イブタコパンの無水遊離塩基を指す) で対象に経口投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0047】

一実施形態では、イブタコパンは、1日2回投与される。

【0048】

一実施形態では、イブタコパンは、200mgの用量で1日2回投与される。

【0049】

一実施形態では、イブタコパンは、100mgの用量で1日4回投与される。

【0050】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも1ヶ月間にわたって投与される。

【0051】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも6ヶ月間にわたって投与される。

【0052】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも1年間にわたって投与される。

【0053】

一実施形態では、イブタコパンは、約2年間にわたって投与される。

【0054】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボの投与と比較して、眼の失明の低減をもたらす。

【0055】

一実施形態では、失明は、以下の検査：

早期治療糖尿病性網膜症研究 (ETDRS) 最高矯正視力 (BCVA)、

ETDRS低輝度視力 (LLVA)、

コントラスト感度 (CS)、又は

低輝度コントラスト感度 (LLCS)

の1つ以上によって測定される。

【0056】

最高矯正視力 (BCVA) は、ETDRS視力表を4メートル又は4メートルの視力表を読むことができない参加者では1メートルで使用して測定され得る。いくつかの実施形態では、BCVA又はLLVA評価のいずれかに関する対象のETDRSスコアは、プラセボの投与と比較して、少なくとも1列 (5文字)、2列 (10文字) 又は3列 (15文字) だけ高い。

【0057】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、眼におけるドルーゼン

10

20

30

40

50

の形成を低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、ドルーゼンの形成を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、ドルーゼンの形成を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

【0058】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、対象の眼における萎縮性病変の発生を低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、萎縮性病変の発生を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、萎縮性病変の発生を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

10

【0059】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボの投与と比較して、眼における不完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮（iRORA）の発生及び／又は大きさを低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、iRORAの発現を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、iRORAの発現を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

20

【0060】

一実施形態では、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処置前にワクチン接種されている。

【0061】

一実施形態では、対象、例えば患者は、処置前に髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）（A、C、Y及びW-135型）に対してワクチン接種されている。

【0062】

いくつかの実施形態では、早期又は中期加齢黄斑変性（AMD）の進行の防止を、それを必要とする患者の眼において行う方法であって、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの用量（投与量は、イブタコパンの無水遊離塩基を指す）で対象に経口投与することを含む方法が本明細書に提供される。

30

【0063】

一実施形態では、イブタコパンは、1日2回投与される。

【0064】

一実施形態では、イブタコパンは、200mgの用量で1日2回投与される。

【0065】

一実施形態では、イブタコパンは、100mgの用量で1日4回投与される。

【0066】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも1ヶ月間にわたって投与される。

40

【0067】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも6ヶ月間にわたって投与される。

【0068】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも1年間にわたって投与される。

【0069】

一実施形態では、イブタコパンは、約2年間にわたって投与される。

【0070】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボの投与と比較して、眼の失明の低減をもたらす。

【0071】

50

一実施形態では、失明は、以下の検査：

早期治療糖尿病性網膜症研究（ETDRS）最高矯正視力（BCVA）、
ETDRS低輝度視力（LLVA）、
コントラスト感度（CS）、又は
低輝度コントラスト感度（LLCS）

の1つ以上によって測定される。

【0072】

最高矯正視力（BCVA）は、ETDRS視力表を4メートル又は4メートルの視力表を読むことができない参加者では1メートルで使用して測定され得る。いくつかの実施形態では、BCVA又はLLVA評価のいずれかに関する対象のETDRSスコアは、プラセボの投与と比較して、少なくとも1列（5文字）、2列（10文字）又は3列（15文字）だけ高い。

10

【0073】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、眼におけるドルーゼンの形成を低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、ドルーゼンの形成を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、ドルーゼンの形成を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

【0074】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、対象の眼における萎縮性病変の発生を低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、萎縮性病変の発生を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、萎縮性病変の発生を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

20

【0075】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボの投与と比較して、眼における不完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮（iRORA）の発生及び／又は大きさを低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、iRORAの発現を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、iRORAの発現を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

30

【0076】

一実施形態では、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処置前にワクチン接種されている。

【0077】

いくつかの実施形態では、萎縮性病変の発生の低減を、それを必要とする患者の眼において行う方法であって、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの用量（投与量は、イブタコパンの無水遊離塩基を指す）で対象に経口投与することを含む方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、萎縮性病変の防止を、それを必要とする患者の眼において行う方法であって、イブタコパン又はその薬学的に許容される塩を1日約400mgの用量（投与量は、イブタコパンの無水遊離塩基を指す）で対象に経口投与することを含む方法が本明細書に提供される。

40

【0078】

一実施形態では、イブタコパンは、1日2回投与される。

【0079】

一実施形態では、イブタコパンは、200mgの用量で1日2回投与される。

【0080】

50

一実施形態では、イブタコパンは、100mgの用量で1日4回投与される。

【0081】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも1ヶ月間にわたって投与される。

【0082】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも6ヶ月間にわたって投与される。

【0083】

一実施形態では、イブタコパンは、少なくとも1年間にわたって投与される。

【0084】

一実施形態では、イブタコパンは、約2年間にわたって投与される。

【0085】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボの投与と比較して、眼の失明の低減をもたらす。

【0086】

一実施形態では、失明は、以下の検査：

早期治療糖尿病性網膜症研究（ETDRS）最高矯正視力（BCVA）、

ETDRS低輝度視力（LLVA）、

コントラスト感度（CS）、又は

低輝度コントラスト感度（LLCS）

の1つ以上によって測定される。

【0087】

最高矯正視力（BCVA）は、ETDRS視力表を4メートル又は4メートルの視力表を読むことができない参加者では1メートルで使用する測定され得る。いくつかの実施形態では、BCVA又はLLVA評価のいずれかに関する対象のETDRSスコアは、プラセボの投与と比較して、少なくとも1列（5文字）、2列（10文字）又は3列（15文字）だけ高い。

【0088】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、眼におけるドルーゼンの形成を低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、ドルーゼンの形成を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、ドルーゼンの形成を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

【0089】

いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、眼における萎縮性病変の発生を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、萎縮性病変の発生を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

【0090】

一実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボの投与と比較して、眼における不完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮（iRORA）の発生及び／又は大きさを低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、iRORAの発現を約10%、約20%、約30%、約40%又は約50%低減する。いくつかの実施形態では、イブタコパンの投与は、プラセボと比較して、iRORAの発現を少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%又は少なくとも50%低減する。

【0091】

一実施形態では、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処置前にワクチン接種されている。

【0092】

本明細書に記載される実施形態のいずれかにおいて、対象は、イプタコパン又はその薬学的に許容される塩の投与前に髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）（A、C、Y及びW-135型）に対してワクチン接種され得る。

【実施例】

【0093】

以下の実施例及び合成スキームによって本開示をさらに説明するが、これは、本明細書に記載される特定の手順の範囲又は趣旨において本開示を限定するものと解釈されるべきではない。実施例は、特定の実施形態を説明するために提供されており、これにより本開示の範囲を限定することを意図されないことが理解されるべきである。さらに、本開示の趣旨及び／又は添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、当業者にそれ自体を示唆し得る種々の他の実施形態、変更形態及びそれらの均等物を用い得ることも理解されるべきである。

【0094】

【表1】

略語のリスト

AE	有害事象
AESI	特に注目すべき有害事象
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
AMD	加齢黄斑変性
AP	副経路
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
b.i.d.	1日2回
BCVA	最高矯正視力
BMI	肥満度指数
BUN	血中尿素窒素
C3G	C3系球体症
CC	脈絡毛細管板
CFH	補体H因子
CFP	カラー眼底撮影法

【0095】

10

20

30

40

50

【表 2】

CK	クレアチニンキナーゼ
CMO & PS	最高医療診療所及び患者安全
CO	国組織
CP	古典経路
CRF	症例報告書/記録形態(紙又は電子)
CRO	契約研究組織
cRORA	完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮
CS	コントラスト感度
CSR	臨床試験報告書
DIN	薬物誘発性腎毒性
DMC	データ監視委員会
DNA	デオキシリボ核酸
eAMD	早期 AMD
ECG	心電図
EDC	電子データ収集
ELISA	酵素結合免疫吸着アッセイ
eSource	電子的情報源
ETDRS	早期治療糖尿病性網膜症研究
FA	蛍光眼底血管撮影法
FAF	眼底自発蛍光
FB	B 因子
FDA	食品医薬品局
FIH	ファースト・イン・ヒューマン
FSH	卵胞刺激ホルモン
GA	地図状萎縮
GCP	優良臨床試験基準
GCS	グローバル・クリニカル・サプライ
GGT	ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	優良試験所基準

10

20

30

40

【 0 0 9 6 】

50

【表 3】

h	時間
HBcAb	B 型肝炎コア抗体
HBsAg	B 型肝炎表面抗原
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
iAMD	中期 AMD
IB	治験薬概要書
ICF	インフォームドコンセント用紙
ICH	医薬品規制調和国際会議
IEC	独立倫理委員会
INR	国際標準比
IOP	眼圧
IR	赤外線
IRB	施設内倫理委員会
iRORA	不完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮
IRT	自動応答技術
IVT	硝子体内
LDH	乳酸デヒドロゲナーゼ
LFT	肝機能検査
LLCS	低輝度コントラスト感度
LLN	正常下限
LLOQ	定量下限
LOAEL	最小毒性量
MAC	膜侵襲複合体
MCVM	Manifold Contrast Vision Meter
MedDRA	国際医薬用語集
mg	ミリグラム
mL	ミリリットル

【 0 0 9 7 】

10

20

30

40

50

【表 4】

MNV	黄斑新生血管
mRNA	メッセンジャーデオキシリボ核酸
MTD	最大耐量
nAMD	滲出型 AMD
OCT	光干渉断層法
OCT A	光干渉断層血管撮影法
OHP	現地外のヘルスケア専門家
参加者 No	参加者番号
PD	薬力学
PK	薬物動態
PNH	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PRO	患者報告アウトカム
qCSF	定量的コントラスト感度機能
QMS	品質管理システム
QTcF	Fridericia の式によって補正された QT 間隔
R Value	ALT/ALP × ULN
RBC	赤血球
RPE	網膜色素上皮
SAE	重篤な有害事象
SAP	統計解析計画書
sCR	血清クレアチニン
SD	標準偏差
SD-OCT	スペクトラルドメイン光干渉断層法
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
SNP	一塩基多型
SS-OCT	スウェプトソース光干渉断層法
SUSAR	疑わしい予想外の重篤な有害反応
TB	結核

10

20

30

40

【 0 0 9 8 】

50

【表 5】

ULN	正常上限
USV	予定外来院
VEGF	血管内皮増殖因子
VFQ	視覚機能質問票
VILL	低輝度視力障害
WBC	白血球
WHO	世界保健機構
WoC	同意の撤回

10

【0099】

【表 6】

用語集

追加の処置	プロトコルに記載されるような臨床試験中に用いられ得るが、調査医薬品としては用いられない医薬品(例えば、任意のバックグラウンド療法)
評価	研究に必要とされるデータを生成するのに用いられる手順
生体サンプル	研究参加者から採取された、例えば、血液(血漿、血清)、唾液、組織、尿、便などを含む生物学的標本
コホート	一定の基準を満たし、一般に同時に処置される参加者の特定の群
対照薬物	評価バイアスの低減、調査薬物の盲検化の保持、内部研究の妥当性の評価、及び/又は調査薬物の相対的有効性の評価のために、比較薬物として使用される研究薬物(実薬又はプラセボ)
投薬量	参加者に時間単位で与えられる研究処置の用量(例えば、1日1回100mg、1日2回75mg)
電子データ取得(EDC)	電子データ取得(EDC)とは、ウェブベースのアプリケーション、音声自動応答システム、及び臨床ラボインターフェースなどのデータ収集システムを用いて臨床研究データを電子的に取得することである。EDCには、ポイント・オブ・ケア時に用いられる紙のソースフォームから転記されたデータを取得するのに用いられる電子症例報告書(eCRF)の使用が含まれる
臨床試験の終了	臨床試験の終了は、最後の参加者の最終来院時、又はプロトコルで定義されるような時間における後の時点として定義される

20

30

40

【0100】

50

【表 7】

登録	インフォームドコンセントを得なければならない、参加者が研究に参加する時点	
エスティマンド	試験目的によって提起される臨床的質問を反映した処置効果の正確な説明。これは、比較される異なる処置条件下で、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として、注目する集団、変数(又はエンドポイント)、及び処置、残りの中間事象がどのように扱われるかの特定化、並びに変数についての集団レベルの概要が挙げられる。	10
健康なボランティア	既知の重大な健康問題がなく、研究参加者に志願する者	
中間事象	注目する臨床問題に関連する測定値の解釈又は存在に影響を及ぼす、処置開始後に起こる事象	
調査薬物/処置	本研究で特性が検査される薬物	
薬物番号	薬物キットのラベル上の固有の識別子	20
誤ランダム化参加者	誤ランダム化参加者は、ランダム化に適任でなく、且つ研究処置を受けなかったが、研究に偶然にランダム化された参加者である。	
他の処置	研究を実施する間に必要とされ得る/許可され得る処置(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研究の下位区分。例えば、1つの研究に、単回用量パートと複数用量パート、又は確立された疾患を有する参加者と新たに診断された疾患を有する参加者におけるパートが含まれ得る	30
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と同時に各参加者に割り当てられる固有の番号。この番号は、参加者についての明確な固有の識別子であり、収集される全てのデータ、サンプルラベルその他について研究の全体を通して参加者を特定するのに用いられなければならない。	40

【 0 1 0 1 】

【表 8】

期間	プロトコルに記載される試験設計の下位区分(例えば、スクリーニング、処置、フォローアップ)。期間は、研究段階を規定するものであり、臨床試験データベースのセットアップに用いられ、最終的に分析に用いられる
個人データ	コード化され、臨床試験のために Novartis に転送される、調査者によって収集された参加者情報。このデータには、参加者識別子情報、研究情報、及び生体サンプルが含まれる。
参加者の早期中止	計画された全ての研究薬物の投与及び/又は評価の完了前に参加者が試験から離脱するときの時点;この時点で全ての研究薬物の投与が中止され、それ以上の評価は計画されない
ランダム化番号	ランダム化された各参加者に割り当てられる固有の識別子
スクリーニング脱落	研究に参加するのに必要とされる 1 つ以上の基準を満たさなかった参加者
ソースデータ/文献	ソースデータは、データが由来する最初の記録、文書、又は一次位置を参照する。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、又はさらにハードコードされたデータ、例えば紙又は eSource 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
研究処置	必要とされる研究手順の一部として研究参加者に施されるあらゆる薬物若しくは薬物の組合せ又は介入;調査薬物、対照又はバックグラウンド療法が挙げられる
研究処置の中断	如何なる理由であれ、規定された研究処置完了日の前に(もしあれば)参加者が研究薬物のいずれかの服用を恒久的に中止した場合;研究中断の時点であってもなくてもよい
処置アーム/群	処置アーム/群は、用量及びレジメン又はその組合せを定義するものであり、1 つ以上のコホートから構成され得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 2 】

【表 9】

注目する処置	注目する処置、及び、必要に応じて、比較されることとなる代替処置。これらは、個々の介入、例えば標準治療に対するアドオンとして同時に施される介入の組合せであり得るか、又は介入の複雑なシーケンスを含有するレジメン全体からなり得る。これは、注目する関連臨床問題を説明するのに用いられる注目する処置であり、研究処置と同じであってもなくてもよい。
変数(又はエンドポイント)	臨床問題に対処するのに必要とされる、参加者毎に得られる変数(又はエンドポイント)。変数の特定化は、参加者が中間事象を経験するかを含み得る。
研究同意の撤回(WoC)	参加者が研究に参加することをもはや望まず、任意のさらなる個人データの収集を許可しない場合にのみ、研究からの同意の撤回が生じる

10

【0103】

実施例 1. 早期及び中期加齢黄斑変性患者におけるイプタコパンの安全性及び有効性を評価するランダム化参加者及び調査者検盲化プラセボ対照多施設概念実証研究

20

目的

本研究の目的は、早期又は中期 AMD の眼が新たな不完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮 (iRORA) 又は後期 AMD に転換することを予防するイプタコパンの効果を評価することである。

【0104】

【表 10】

目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント
第一の目的	第一の目的のエンドポイント
早期又は中期 AMD の眼が新たな iRORA 又は後期 AMD に転換するのを防止するイプタコパンの効果を評価する	OCT により測定され、マルチモーダルイメージングによって裏付けられる、ベースライン/1 日目から 24 ヶ月目までの e/iAMD の眼における新たな iRORA 又は後期 AMD(地図状萎縮又は滲出型 AMD のいずれか)の発症
第二の目的	第二の目的のエンドポイント
- イプタコパンの安全性及び忍容性を研究集団において評価する - e/iAMD の眼における視覚機能に及ぼすイプタコパンの効果を評価する	- ベースライン/1 日目から 24 ヶ月目までの眼及び眼以外の AE の発生(全身的な安全対策を含む) - 以下により測定される、ベースライン/1 日目から 24 ヶ月目までの視覚機能における変化: - ETDRS 最高矯正視力(BCVA) - ETDRS 低輝度視力(LLVA) - コントラスト感度(CS) - 低輝度コントラスト感度(LLCS)

30

40

50

【 0 1 0 5 】
【 表 1 1 】

目的		エンドポイント	
• イプタコパンの薬物動態を評価する		• Tmax、Cmax 及び AUC が挙げられるがこれらに限定されない、親薬物全体に関連するパラメータ。	
調査目的		調査目的のエンドポイント	
• 両眼のさらなる血管病理学的変化を評価する		• ベースライン/1 日目から各ベースライン後の来院までの脈絡毛細管板のフローボイドにおける変化	10
		• ベースライン/1 日目から各ベースライン後の来院までの非滲出性無症状 MNV の発生	
• nAMD の眼における IVT 注射の頻度を評価する		• ベースライン/1 日目から 24 ヶ月目までの標準治療の IVT 注射の頻度	
• 固定式 Manifold Contrast Vision Meter(MCVM)を用いて、両眼のコントラスト感度の変化を調査する		• ベースライン/1 日目から各ベースライン後の来院までの特定の空間周波数におけるコントラスト感度(高輝度及び低輝度)の変化	20

【 0 1 0 6 】

30

40

50

【表 1 2】

目的	エンドポイント	
- 試験眼の自宅でのコントラスト感度及び(選定場所における)ベースライン/1日目から2ヶ月目までの両眼の診療所でのコントラスト感度の評価における移動式 MCVM の使用について調査する - nAMD の眼における視覚機能に及ぼすイプタコパンの効果を評価する - nAMD の眼における萎縮性病変の発生に及ぼすイプタコパンの効果を評価する nAMD の眼における萎縮性病変の発達に及ぼすイプタコパンの効果を評価する - 患者報告アウトカムに及ぼすイプタコパンの効果を評価する - e/iAMD から新たな iRORA 又は後期 AMD への転換に影響を及ぼす可能性のある潜在的な遺伝因子を調査する - 疾患及び経路バイオマーカーの長期的変化とそれらの臨床転帰に対する関係とを評価する - 新たな iRORA 又は後期 AMD に転換するまでの時間を評価する	- 自宅で移動式 MCVM を使用する参加者の能力(品質検査及び指示書の遵守)。 - ベースライン/1日目及び2ヶ月目の来院時の診療所の移動式 MCVM 及び診療所の固定式 MCVM によって得られた特定の空間周波数におけるコントラスト感度の一致 - 以下により測定される、ベースライン/1日目から24ヶ月目までの nAMD の眼の視覚機能における変化: - ETDRS 最高矯正視力 - ETDRS 低輝度視力 - コントラスト感度 - 低輝度コントラスト感度 - マルチモーダルイメージングによって測定される、iRORA の発生及び大きさの変化 - マルチモーダルイメージングによって測定される、完全な網膜色素上皮及び網膜外層萎縮(cRORA)の発生及び大きさの変化 - ベースライン/1日目から24ヶ月目までの国立眼研究所 25 項目視覚機能質問票 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25)(NEI-VFQ-25)のスコア - ベースライン/1日目から24ヶ月目までの VILL(低輝度での視力障害)質問票のスコア - 本目的は調査的性質のものであるため、追加のエンドポイントは予め定義されない - 補体経路バイオマーカーとしては、例えば以下のものがあるがこれらに限定されない: - Wieslab®アッセイ、 - 血漿中の補体因子 Bb、B 因子、及び C4d - 実行可能であれば、房水中の B 因子、sC5b9、Bb 及び/又は C4d - ベースライン/1日目から24ヶ月目までの e/iAMD から新たな iRORA 又は後期 AMD(第一のエンドポイントで定義される)に転換するまでの時間	10 20 30 40

【 0 1 0 7 】

研究設計

本研究設計は、一方の眼に早期から中期の加齢黄斑変性（e/iAMD）を有し、他方の眼に滲出型加齢黄斑変性（nAMD）を有する患者におけるイプタコパンの安全性及び有効性を評価する、29ヶ月多施設ランダム化参加者及び調査者検盲化プラセボ対照概念実証研究である。登録された全ての参加者は、片眼に少なくとも1つの高リスクなOCTでの特徴を有するe/iAMDを有し（試験眼）、他方の眼（僚眼）にnAMDを有する必要がある。

【 0 1 0 8 】

同意した参加者は、組み入れ基準及び除外基準に基づいて適格性を評価するために、スクリーニング評価を受ける。適格基準を全て満たした参加者は、ベースライン／1日目の来院時、以下の2つの処置アームの一方に1：1の比率でランダム化される。

- ・イブタコパン200mg、1日2回、経口
- ・プラセボ、1日2回、経口

【0109】

参加者は、中央読影センターによって光干渉断層法（OCT）で確認したときの高輝度病巣の存在により、2アーム間で層別化される。

【0110】

本研究の両アームに対し、現在の現地標準治療に従い、僚眼（nAMDの眼）を抗VEGF療法で処置する。 10

【0111】

世界全体で約146人（1アーム当たり73人）が処置される。参加者1人の最大研究期間は、スクリーニングと処置後のフォローアップを含む約880日である。

【0112】

本研究には、以下の3つの期間が存在する（図1を参照されたい）。

- ・スクリーニング期間：－90日目から－1日目
- ・処置期間：ベースライン／1日目から730日目まで
- ・フォローアップ期間：（EOS）：760日目／25ヶ月目及びEOS時来院の30日後（最終処置の約60日後）の研究後の安全連絡 20

【0113】

スクリーニング期間：－90日目から－1日目

最大90日のスクリーニング期間により、適格性を評価する。

【0114】

インフォームド Consent 用紙の施行後のスクリーニング来院において、人口統計、医療歴、バイタルサイン、身長及び体重、身体検査、ECG、妊娠の評価、複数の画像検査及び視覚検査並びに血液サンプルを含む適格性を判断するための評価を行い、参加者の全般的な健康状態及び組み入れ／除外基準の遵守を評価する。スクリーニング期間中、生体サンプル及び画像評価を行い、適格性を評価する。

【0115】

全ての適格性要件が満たされた時点で、参加者が髄膜炎菌（*N. meningitidis*）、肺炎球菌（*S. pneumoniae*）及びインフルエンザ菌（*H. influenzae*）に対してワクチン接種されていない場合（又は追加免疫が必要な場合）、ベースライン／1日目の来院の少なくとも2週間前にこれらのワクチン接種の手配を行う。ワクチン接種の物流管理は、調査施設によって管理される。必要に応じて、治験依頼者が支援を提供し得る。

【0116】

参加者の再スクリーニングが許容される。中央読影センターの助言の通り、解釈が困難である場合、品質を向上させるように画像評価が再度行われ得る。

【0117】

評価の再検査は、初回のスクリーニング来院の最大89日以内にスクリーニング枠内で繰り返され得る。最初に合格した他のスクリーニング評価を繰り返す必要はない。元々のスクリーニング来院日から89日を超過したスクリーニング枠外で再スクリーニングが行われる場合、全てのスクリーニング手順を繰り返さなければならない。

【0118】

調査者／参加者検盲化処置期間：ベースライン／1日目から24ヶ月目／730日目まで

適格参加者は、ベースライン／1日目の来院時、以下の処置アーム：イブタコパン又はプラセボの処置の一方に1／1の比率でランダム化される。ランダム化の時点で、全ての参加者に対して研究来院スケジュールが設定される。ベースライン／1日目の来院を除き、評価は別々の2日で実施され得るが、両日が来院枠内にあり、且つ互いに3日以内であ 50

ることを条件とする。ベースライン／1日目に、研究処置の初回用量を、参加者が診療所を去る前に現地で投与する。初回用量後、参加者は、処置期間の24ヶ月、研究処置を自己投与し（朝と夜）、11回のフォローアップ来院時に診察を受ける。

【0119】

診療所の来院日には参加者が問診票を全て記入し、バイタルサイン、ECG及び全ての血液サンプルを採取した後に投与を行わなければならない。眼内検査、画像評価、ETDRS視力及びコントラスト感度の測定については、投与前に完了する必要はない。

【0120】

処置来院時、処置の安全性及び有効性を評価するために、以下の評価の一部又は全て：バイタルサイン、身長及び体重、身体検査、ECG、妊娠検査、質問票を含む複数の画像及び視覚検査並びに血液サンプルを採取し、参加者の全般的な健康状態及び処置の遵守を評価する。加えて、参加者は、全般的な健康状態及びあらゆる有害事象の発現について質問される。処置期間中の全ての研究来院時、参加者は、薬物の数量管理を行うために、現地で使用されたボトル、あらゆる未使用の薬物及び参加者日誌を含む研究薬物を返却する。指定された来院時に参加者に研究薬物が再度供給される。

【0121】

研究薬物の最終の自己投与は、24ヶ月目（30日目）の来院（処置の終了）前の夜に行う。

【0122】

研究終了（EOS）時来院：25ヶ月目／760日目

全ての参加者は、EOS時来院のため25ヶ月目／760日目に診察を受ける。この来院時、研究完了情報を含む全ての研究評価の終了が完結する。

【0123】

フォローアップ期間：（試験後の安全連絡）26ヶ月目／790日目

EOS（25ヶ月目／760日目）時来院の約30日後に処置後の安全に関する電話をする。

【0124】

移動式MCVM検査

選定場所において、全てのスクリーニング要件を満たし、且つベースライン／1日目のランダム化に進むことが適格となる参加者は、移動式MCVMと診療所で使用されている固定式MCVM装置とを比較するために設計された、個別の2ヶ月間のサブ研究に参加することが求められる。移動式MCVM検査の研究集団は、本サブ研究に同意した男女約50人の参加者で構成される。

【0125】

両側のコントラスト感度の評価の調査は、スクリーニング、ベースライン／1日目及び2ヶ月目を含む3回の来院時、診療所の移動式MCVMを使用して検査する。ベースライン／1日目及び2ヶ月目の来院時、再現性のための二重検査を行う。

【0126】

診療所での評価に加えて、参加者は自宅でも移動式MCVMを使用し、スクリーニング来院と2ヶ月目の来院中、5～10分間隔で試験眼の測定を毎週2回行う（同じ時刻及び同じ場所が推奨される）。診療所の来院が予定されている週は、移動式MCVMによる在宅検査を診療所の来院と同じ日に行うことが推奨される。サブ研究のワークフローを図2に示す。

【0127】

研究設計の論理的根拠

本研究の設計は、e/iAMDを処置するための、経口による1日2回の200mgのイブタコパンの有効性及び安全性の目的について検討するものである。

【0128】

本研究は、参加者及び調査者が検盲化され、治験依頼者は、盲検化されないままである（処置アームについての知識を必要とする有害事象の場合に緊急盲検解除措置が可能とな

10

20

30

40

50

る)。

【0129】

新たな i R O R A 又は後期 A M D への転換の一次エンドポイントは、処置の割り付けに対しても検盲化された中央読影施設による客観的評価に基づく。O C T で観察されるような網膜内高輝度病巣は、転換に関する最も予測的なリスク因子であり、したがって、このリスク因子を有する参加者は、イプタコパンアームとプラセボアームとの間で均等にランダム化される。2 年間の研究処置期間は、高リスク因子を有する患者における後期 A M D への転換に関する刊行物 (L e i et al, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 1551-1558, 2017, Nassisi et al, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol; 2079-2085, 2019) に基づく。

10

【0130】

実薬アームとプラセボアームとの間で処置をランダム化することにより、安全及び有効特性を客観的に評価することが可能となる。全ての研究参加者は、同一の研究評価を受け、同一の投与及び来院間隔の下で割り当てられた研究処置を受ける。両方の処置アームは、互いに並行して進行する。

【0131】

用量／レジメン及び処置期間の論理的根拠

e / i A M D は、ゆっくりと進行する疾患であるため、イプタコパンによる潜在的な臨床効果を検出するには、長期間の処置及び観察が必要となる。プラセボで処置した e / i A M D の眼と比較した場合の、イプタコパンで処置した e / i A M D の眼が転換するまでの時間を観察するのに十分な時間を与えるために、24ヶ月間の研究が選択された。

20

【0132】

健康なボランティアでの研究及び第2相研究のパート1の中間分析からの安全性及び有効性データの全体に基づき、本試験では1日2回の200mgのイプタコパンが選択された。加えて、この用量は、ヘモグロビン (Hb) レベルを維持するための、タンパク尿の減少を含む C3G 及び PNH 患者における第2相研究において、好ましいベネフィットーリスク比であることが実証されている。

【0133】

ファースト・イン・ヒューマン研究において、イプタコパンを単回漸増用量 (SAD、10～400mg) 及び反復漸増用量 (MAD、2週間で1日2回の10～200mg) で102人の健康なボランティアに投与した。結果から、イプタコパンは、溶解度が高く、透過性が良好であり、吸収が速く、忍容性が良好であったことが示された。研究薬物の中断につながる死亡、SAE 又は AE は、観察されなかった。MAD 研究では、Wieslab AP アッセイによって測定したときに AP 活性の用量依存的な抑制が達成され、1日2回の100mg 及び 200mg の投与で14日間にわたり約80%以上の阻害を持続したが、Bb レベルは、全てのイプタコパンのコホートでベースラインから30～40%の減少を示した。

30

【0134】

臨床第2相データから、全ての検査された指標 (PNH、IgAN、C3G) において、1日2回の200mgの投与レジメンにより、いかなる安全性の懸念もない最高の奏効率がもたらされたことが示された。これは、PKPD モデリングと同様に、これらの研究で収集された目標占有率データによっても裏付けられた。したがって、新たな参加者集団における有効性及び PK 特性を調査する役割を果たす本試験では、1日2回の200mg が選択された。

40

【0135】

加えて、前臨床研究では、1日2回の200mgの投与後のヒト曝露に対し、許容できる安全域であることが裏付けられた。

【0136】

1日2回の200mgでの参加者の非結合型全身曝露量 (AUC ベース) は、39週間

50

のイヌにおける研究でオフターゲットな精巣への影響が観察された最低曝露量の17.3倍未満（LOAEL）に留まっている。

【0137】

非結合型全身曝露量に基づく安全域により、39週間の毒性研究における雄のイヌの中で最も感受性の高い種及び性別に対して算出された2.2（AUC及びCmaxに基づく）の比率（NOAEL）がもたらされる。

【0138】

1日2回の200mgの用量のイプタコパンの安全性及び忍容性は、一部の参加者に1日2回の200mgのイプタコパンが12ヶ月超投与された、IgANにおけるパート1の研究並びにPNH及びC3Gにおける他の臨床研究によって裏付けられている。本研究のパート1では、1日2回の200mgの用量のイプタコパンにより、90日間にわたりタンパク尿が減少することが示され、これは1日2回の200mgのイプタコパンを支持するものであった。

【0139】

対照薬物（比較薬物／プラセボ）又は組合せ薬物の選択の論理的根拠

e/iAMDの処置に承認されている製品が存在しないため、今回の研究には実薬比較薬物が含まれていない。本研究の対照は、プラセボ処置であり、この処置は、承認された処置が存在しない経口療法の研究のための対照の一般的且つ確立された方法である。

【0140】

研究集団

調査における研究集団は、試験眼がe/iAMD、僚眼がnAMDと診断された ≥ 50 歳の男性及び女性参加者から構成される。試験眼は、少なくとも早期AMDであることに加え、OCTにおいて少なくとも1つの高リスクな特徴（網膜内高輝度病巣、網膜下のドルーゼン様沈着、ドルーゼン内の低輝度病巣又は中心3mm円内の $\geq 0.03\text{mm}^3$ のドルーゼン量）を有する必要がある。僚眼はnAMDの既往歴を有し、標準治療の抗VEGF硝子体内処置を実施中（又はベースライン／1日目までに実施される）でなければならない。世界全体で約292人の参加者がスクリーニングされ、146人の参加者が1:1の比率でランダム化される（各研究アームでn=73人）。

【0141】

調査者は、研究に考慮される全ての参加者が適格基準を満たすことを保証する。研究集団が全ての適格な参加者を代表するものであることを保証するために、調査者によって追加の基準が適用されるべきではない。

【0142】

組み入れ基準

本研究に組み入れるのに適格な参加者は、ベースライン／1日目以前に以下の基準を全て満たしていなければならない：

1. あらゆる評価を行う前に、書面によるインフォームドコンセントを得なければならない。

2. 年齢が ≥ 50 歳の男性又は女性参加者であること。

3. 眼底検査で調査者により測定されたときに、試験眼が早期又は中期AMDと診断されること（カラー眼底写真であれば、中央読影センターによる読影に対する確認は必要でない）。

4. 試験眼（e/iAMDの眼）は、以下のOCTでの特徴の少なくとも1つを有する必要がある：網膜内高輝度病巣、網膜下のドルーゼン様沈着、ドルーゼン内の低輝度病巣又は中央読影センターにより測定されたときの、OCT上で中心3mm円内の $\geq 0.03\text{mm}^3$ のドルーゼン量。

5. 調査者によって判定されるような、僚眼におけるnAMDの診断：

・ nAMDの眼は、滲出性MNV（1型、2型又は3型）の既往歴があり、抗VEGF硝子体内注射によって処置されていないとなければならない。ベースライン／1日目の来院時に初回の抗VEGF処置を受けた、新たに診断されたnAMDは適格性がある。

6. イブタコパンによる処置を開始する前に、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) 及び肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 感染症に対するワクチン接種が必要となる。参加者がこれまでにワクチン接種をしていない場合又は追加免疫が必要な場合、イブタコパンの初回投与の少なくとも2週間前に地方の規則に従ってワクチン接種が提供されなければならない。

7. これまでに受けていない場合、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 感染症に対するワクチン接種は、実行可能な場合、地方の規則に従って提供されなければならない。ワクチン接種は、イブタコパンの初回投与の少なくとも2週間前に提供されなければならない。

8. 研究の要件を理解して遵守するために、調査者と良好なコミュニケーションを取ることができること。

【0143】

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす参加者は、本研究に組み入れるのに適格ではない：

1. スクリーニング又はベースライン／1日目に、調査者の見解により、研究処置に対する反応を妨げる可能性があり、研究結果の解釈を混乱させ、視力を損なわせ、研究期間中に計画された内科的又は外科的介入（例えば、白内障手術）を必要とし、予定された研究来院、研究の完了又は調査製品の安全な投与を妨害し得る内科的又は眼科的症状を併発していること。

2. ベースライン／1日目以前の3ヶ月以内における、試験眼に白内障手術及び硝子体網膜手術を含む眼内手術。

3. 調査者の見解で、適切な眼底の可視化を妨げるか又は網膜画像データの品質に干渉する、著しい中間透光体混濁、眼球運動障害（眼振）、重度の眼瞼下垂、眼外運動の制限又は頭部振戦の存在。

4. スクリーニング又はベースライン／1日目に、いずれかの眼に任意の活動性の眼内若しくは眼窩周囲感染症又は活動性の眼内炎症（例えば、感染性結膜炎、角膜炎、強膜炎、眼内炎、感染性眼瞼炎、ブドウ膜炎）がある。

5. ベースライン／1日目の来院時に活動性の眼以外の感染症（細菌性、ウイルス性、真菌性若しくは寄生虫性）が存在するか若しくはその疑いがあるか（調査者の判断に基づく）、又は重度の再発性の細菌性感染症の既往歴がある。

6. スクリーニングにおける薬物治療中の眼圧（IOP）が $> 25 \text{ mmHg}$ と定義される、試験眼のコントロール不良な緑内障。IOP $\leq 25 \text{ mmHg}$ のコントロールされた安定した緑内障は、軽度又は中等度（緑内障と一致する視神経異常及び一方の半視野に緑内障性視野異常があり、5度以内の固視でない）である場合に許容される。

7. 糖尿病性黄斑浮腫の存在又は重度の非増殖性糖尿病性網膜症若しくは増殖性糖尿病性網膜症の既往歴／存在。

8. スクリーニング又はベースライン／1日目の来院時点における以下のようなバイタルサイン：

- ・体温が < 35.0 又は $> 37.5^{\circ}\text{C}$

- ・収縮期血圧が < 90 又は $> 180 \text{ mmHg}$

- ・拡張期血圧が < 50 又は $> 110 \text{ mmHg}$

- ・生じた脈拍数が < 50 又は $> 100 \text{ bpm}$ 。調査者の決定に従って他に臨床的に重大なECGの異常がない場合、 50 bpm 未満は許容可能である。心拍数が 50 bpm 未満の参加者については、a) 中等度又は重度の弁膜症；b) 冠動脈疾患、心筋梗塞、高血圧又は真性糖尿病の既往歴；c) 心筋症、先天性心臓欠損、開心術又は進行中の不整脈の既往歴；d) 一親等の親族における突然死の家族歴、に関する既往歴がないという証拠を提供しなければならない。

留意点：血圧測定値が上昇した場合、調査者は、最大2回の追加の読取り値を得ることができ、それにより各測定を繰り返す前に参加者を少なくとも5分間静かに座らせた状態で合計3回の連続測定を行う。参加者を適格とするには、最低でも最終読取り値が範囲内

10

20

30

40

50

でなければならない。

9. 臨床的に重大な ECG の異常の既往歴又はスクリーニング若しくはベースライン／1 日目の来院時に以下の ECG の異常のいずれかがある：

- ・QTcF が > 450 ミリ秒（男性）。
- ・QTcF が > 460 ミリ秒（女性）。

家族性 QT 延長症候群の既往歴又はトルサード・ド・ポワンツの既知の家族歴がある。

10. ベースライン／1 日目以前の 6 ヶ月の期間中の脳卒中又は心筋梗塞の既往歴、あらゆる現在の臨床的に重大な不整脈又はあらゆる進行性の心臓高血圧症又は重度の肺高血圧症の既往歴がある。

11. 透析又は腎移植を必要とする末期腎不全を含む腎不全の既往歴がある。

10

12. 局所再発又は転移の証拠が存在するか否かを問わない、ベースライン／1 日目の 5 年以内に処置されたか又は未処置の、あらゆる臓器系の悪性病変（皮膚の限局性基底細胞癌又は子宮頸部上皮内癌以外）の既往歴がある。

13. 固形臓器移植又は骨髄移植の既往歴がある。

14. 再発性髄膜炎の既往歴又はワクチン接種にもかかわらず、髄膜炎菌感染症の既往歴がある。

15. スクリーニング時の HIV 検査陽性結果を含む、免疫不全疾患の既往歴がある。

16. B 型肝炎（HBV）又は C 型肝炎（HCV）の慢性感染。

・HBV 表面抗原（HBsAg）で血清学的検査陽性の参加者又は標準的な現地の慣行の場合には HBV コア抗原検査陽性の参加者は除外される。

20

・HBV コア抗体（HBcAb）の血清学的検査陽性の参加者は、以下の 3 つの基準を満たす場合を除き、除外される：

a) HBV DNA 検査が陰性である。

b) 最も遅くとも処置の 1 日目に開始され、最後の処置後 6 ヶ月まで継続されるラミブジン又はエンテカビルによる予防的処置。

c) B 型肝炎の監視が実施されている：HBsAg 及び HBV DNA は、予防的処置が終了するまで、最初の 6 ヶ月間は 4 週間毎に、その後は 12 週間毎に検査する。

HCV 抗体検査陽性の参加者は、HCV RNA レベルを測定しなければならない。HCV RNA が陽性（検出可能）の参加者は、除外しなければならない。

17. 調査者によって評価される、研究処置若しくは賦形剤若しくは同様の化学的分類の薬物のいずれかに対する過敏症又はフルオレセイン色素に対する臨床的に関連する過敏症の既往歴がある。

30

18. 既知又は疑いのある遺伝性又は後天性の補体欠損症がある。

19. あらゆるポルフィリン症の代謝障害の既往歴がある。

20. ベースライン／1 日目以前の 4 週間以内に、任意の生ワクチン接種を受けている。

21. 研究薬物の初回投与以前の 90 日（又はリツキシマブの場合には 180 日）以内に、シクロホスファミド、リツキシマブ、インフリキシマブ、エクリズマブ、カナキヌマブ、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）若しくはミコフェノール酸ナトリウム（MP S）、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、エベロリムスなどであるが、これらに限定されない免疫抑制剤若しくは他の免疫調節剤又は全身性副腎皮質ステロイドの曝露（> 7.5 mg / d のプレドニゾン／プレドニゾン当量）により以前処置された参加者。

40

22. 結核（TB）のリスクのある参加者、特に、以下の参加者：

・活動性又は潜在性 TB の臨床的、X 線写真による又はラボによる以下の証拠を現在有する参加者：

・国のガイドラインに従った、スクリーニング時又はスクリーニング以前の 2 ヶ月以内に、Quantiferon（QFT）検査が陽性であるか、又は精製タンパク誘導体（PPD）検査が陽性（ ≥ 5 mm の硬結）であることによって確認された、TB 感染（活動性又は潜在性）の証拠。QFT 検査が陽性又は不確定の参加者は、ランダム化以前の 1

50

2週間以内にTBの完全な精密検査（現地の慣行／ガイドラインに従う）を完了し、参加者に活動性又は潜在性TBの証拠がないことを結論として立証した場合、試験に参加することができる。潜在性TB感染の存在が立証された場合、ベースライン／1日目の前に、国のガイドラインに従ったTBの処置を開始又は完了していなければならない。国のガイドラインがない場合、以下が実証されている：TBが抗生物質により適切に処置されており、治癒したことを証明することができ、TBの曝露及び罹患をもたらすリスク因子が排除されている。

- ・以下の活動性TBの既往歴がある：

- ・スクリーニングの2年以内（処置されている場合でも）

- ・現地で認められているガイドラインに従った適切な処置の記録文書がない場合、スクリーニングの2年以上。

- ・調査者の見解において、且つ適切な評価に基づき、従来の免疫抑制剤の使用を妨げる、TBの再活性化のリスクがあること。

23．スクリーニングの30日以内（例えば、低分子）若しくは5半減期以内又は予想される薬力学的効果がベースライン／1日目に戻るまで（例えば、生物学的製剤）のいずれか長い期間；或いは地方の規則で必要とされる場合にはそれを超える期間に他の調査薬物を使用すること。

24．ベースライン／1日目以前の7日以内における、ゲムフィブロジル又はクロピドグレルなどの強力なCYP2C8阻害剤による前治療。

25．スクリーニング若しくはベースライン／1日目に研究に参加する場合、薬物の吸収、分布、代謝若しくは排泄を著しく変化させ得るか又は参加者を危険にさらす可能性のあるあらゆる外科的又は医学的状态。調査者は、参加者の医療歴及び／又は以下のいずれかの臨床的若しくはラボによる証拠を考慮してこの決定を行うべきである：

- ・被包性生物、例えば、髄膜炎菌（meningococcus）又は肺炎球菌（pneumococcus）によって引き起こされる侵襲性感染症の既往歴

- ・脾臓摘出

- ・炎症性腸疾患、消化性潰瘍、直腸出血を含む重度の消化器障害

- ・胃切除術、胃腸吻合術又は腸切除などの大規模な消化器管手術

- ・脾損傷又は脾炎

- ・正常上限（ULN）の2倍を超えるALT（SGPT）、AST（SGOT）、γ-GT、アルカリホスファターゼ又は血清ビリルビンのいずれか単体のパラメータによって示されるような、肝疾患又は肝損傷

- ・血尿を伴う、尿路閉塞又は排尿困難又はあらゆる尿路障害の証拠

- ・重篤な同時併存疾患、例えば、進行した心疾患（NYHAクラスIV）、重篤な肺動脈高血圧（WHOクラスIV）又は調査者により判断される他の状態

26．播種性血管内凝固症候群（DIC）を示唆するスクリーニング時の凝固パネルの異常な結果。

27．ベースライン／1日目以前の8週間以内又は地方の規則で必要とされる場合にはそれを超えて $\geq 400\text{ mL}$ の献血又は失血がある。ベースライン／1日目以前の30日以内の血漿献血（ $> 200\text{ mL}$ ）。

28．妊娠した又は保育中（授乳中）の女性であり、この場合、妊娠とは、スクリーニング又はベースライン／1日目にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）妊娠検査で陽性であることが確認された、受胎後及び妊娠期間が終了するまでの女性の状態として定義される。

29．生理学的に妊娠することが可能な全ての女性と定義される、出産能のある女性（但し、調査薬物の投与中、許容される避妊法を用いている場合を除く）。

- ・異性間性交の完全自制（これが参加者の好ましい通常の生活様式と一致する場合）。周期的な自制（例えば、カレンダー法、排卵法、症候体温法、排卵後法）及び膣外射精は、許容される避妊法ではない。

- ・調査薬物を服用する少なくとも6週前の、女性の避妊手術（子宮摘出術の有無を問わ

10

20

30

40

50

ない外科的両側卵巣摘出術を受けたことがある）、子宮全摘出術又は卵管結紮術。卵巣摘出術単独の場合、フォローアップホルモンレベル評価によって女性の生殖状態が確認されている場合のみ。

・男性の避妊手術（スクリーニングの少なくとも6ヶ月前）。本研究の女性参加者については、精管切除した男性パートナーがその参加者の唯一のパートナーでなければならない。

・バリア避妊法：コンドーム又は閉塞キャップ（ペッサリー又は子宮頸部／円蓋キャップ）。英国について：殺精子剤の泡／ゲル／フィルム／クリーム／膣坐剤を伴う。

・経口（エストロゲン及びプロゲステロン）、注射型若しくは埋込み型ホルモン避妊法又は有効性が匹敵する（失敗率<1%）他の形態のホルモン避妊法、例えばホルモン膣環若しくは経皮的ホルモン避妊又は子宮内避妊器具（IUD）若しくは子宮内避妊システム（IUS）の配置の使用。

経口避妊を用いる場合、女性は、研究薬物を服用する前の最小3ヵ月間に同じピルで安定していなければならない。

【0144】

地方の規則が上記に列挙した避妊法から逸脱し、妊娠を防ぐためのより広範な措置が必要とされる場合、地方の規則が適用され、インフォームド Consent 用紙（ICF）に記載される。

【0145】

女性は、適切な臨床プロファイル（例えば、妥当な年齢、血管運動症状の既往歴）を伴う12ヶ月の自然（自発的）無月経があった場合又は少なくとも6週前に外科的両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無を問わない）、子宮全摘出若しくは卵管結紮を受けた場合、閉経後であり、妊娠の可能性がないとみなされる。卵巣摘出術単独の場合、フォローアップホルモンレベル評価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。

【0146】

均等物

当業者であれば、単に日常的な実験のみにより、本明細書に具体的に記載される特定の実施形態に対する多数の均等物を認識又は確認することができるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲内に包含されることが意図される。

【図面】

【図1】

【図2】

図 1

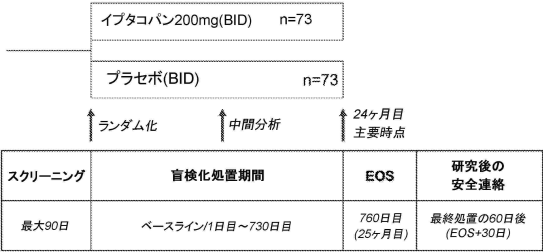
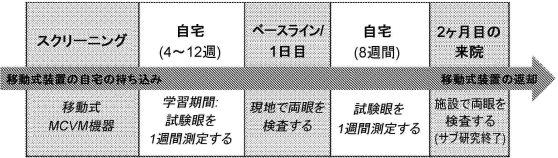


図 2



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/058275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/454 A61P27/02 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, EMBASE, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MAINOLFI NELLO ET AL: "Discovery of 4-((2S,4S)-4-Ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic Acid (LNP023), a Factor B Inhibitor Specifically Designed To Be Applicable to Treating a Diverse Array of Complement Mediated Diseases", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 63, no. 11, 19 February 2020 (2020-02-19), pages 5697-5722, XP055791648, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01870 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.9b01870> the whole document -/--	1-52
☒ 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 28 November 2022		Date of mailing of the international search report 07/12/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Matos de Brito, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/058275

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	----- US 2016/152605 A1 (ADAMS CHRISTOPHER MICHAEL [US] ET AL) 2 June 2016 (2016-06-02) paragraph [0001] claim 15 paragraph [0439] - paragraph [0440] paragraph [0480] example 26b	1-52
Y	----- DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 June 2020 (2020-06-01), WEBB N ET AL: "LNP023: A novel oral complement alternative pathway factor b inhibitor for the treatment of glomerular disease", XP055791456, Database accession no. EMB-633422416 the whole document & WEBB N ET AL: "LNP023: A novel oral complement alternative pathway factor b inhibitor for the treatment of glomerular disease", NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION 20200601 OXFORD UNIVERSITY PRESS NLD, vol. 35, no. SUPPL 3, 1 June 2020 (2020-06-01), pages 111142 CONF 20200606 to 20200609 Milan-57th Annu, ISSN: 1460-2385	1-52
Y	----- Anonymous: "Study Record Versions History of Changes for Study: NCT04817618 Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. (APPEAR-C3G)", clinicaltrials.gov, 26 March 2021 (2021-03-26), pages 1-11, XP093001504, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT05230537?V_7=View#StudyPageTop the whole document ----- -/--	1-52

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/058275

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Anonymous: "Study Record Versions History of Changes for Study: NCT04747613 Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria", clinicaltrials.gov, 10 February 2021 (2021-02-10), pages 1-9, XP093001505, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04747613?V_1=View#StudyPageTop the whole document -----	1-52
Y	Anonymous: "Study Record Versions History of Changes for Study: NCT04557462 A Rollover Extension Program (REP) to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Open Label Iptacopan/LNP023 in Participants With Primary IgA Nephropathy", clinicaltrials.gov, 7 July 2021 (2021-07-07), pages 1-11, XP093001506, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04557462?V_3=View#StudyPageTop the whole document -----	1-52
Y,P	Anonymous: "Study Record Versions Study Status and Study Identification History of Changes for Study: NCT05230537 A Masked, Placebo-controlled Study to Assess Iptacopan in Age-related Macular Degeneration", clinicaltrials.gov, 7 June 2022 (2022-06-07), pages 1-13, XP093001500, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT05230537?V_7=View#StudyPageTop [retrieved on 2022-11-24] the whole document -----	1-52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2022/058275

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016152605 A1	02-06-2016	AU 2014290298 A1	11-02-2016
		BR 112016000909 A2	25-07-2017
		CA 2917839 A1	22-01-2015
		CL 2016000060 A1	10-06-2016
		CN 105579444 A	11-05-2016
		CU 20160006 A7	31-08-2016
		CY 1119767 T1	27-06-2018
		DK 3022192 T3	22-01-2018
		EA 201690223 A1	30-06-2016
		EP 3022192 A1	25-05-2016
		EP 3299365 A1	28-03-2018
		ES 2655855 T3	21-02-2018
		GT 201600007 A	18-12-2018
		HK 1221217 A1	26-05-2017
		HR P20172000 T1	09-02-2018
		HU E037510 T2	28-09-2018
		IL 268623 A	31-10-2019
		JO 3425 B1	20-10-2019
		JP 6378761 B2	22-08-2018
		JP 2016526576 A	05-09-2016
		KR 20160030556 A	18-03-2016
		LT 3022192 T	27-12-2017
		MX 351291 B	09-10-2017
		MY 187454 A	22-09-2021
		NZ 715780 A	26-03-2021
		PE 20161066 A1	30-10-2016
		PH 12016500072 A1	18-04-2016
		PL 3022192 T3	30-03-2018
		PT 3022192 T	15-01-2018
		SG 11201600086P A	26-02-2016
		SI 3022192 T1	31-01-2018
		SV 2016005137 A	12-06-2018
		TN 2016000017 A1	05-07-2017
		TW 201546058 A	16-12-2015
		UA 117371 C2	25-07-2018
		US 2016152605 A1	02-06-2016
		US 2018009795 A1	11-01-2018
		UY 35663 A	27-02-2015
		WO 2015009616 A1	22-01-2015

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,
CV,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,J
M,JO,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
,MZ,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,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ストリート 20

(72)発明者 サンダー，オリバー
 スイス国 バーゼル 4002，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 ザカリア，ナディア
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュー
 250，ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレ
 イテッド

Fターム（参考） 4C086 AA01 AA02 BC21 GA07 GA16 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA33
 ZC52