

补体系统调节因子B靶向抑制剂——Iptacopan

王欢¹, 冯薰^{2,3}, 宋兵⁴, 谢菲^{2*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850; 3. 清华大学医学院 基础医学系, 北京 100084; 4. 解放军总医院第五医学中心 感染病医学部, 北京 100039

【摘要】 Iptacopan是瑞士诺华制药公司(Novartis AG)研制的首个口服补体系统调节因子B靶向抑制剂, 通过抑制B因子阻断旁路途径放大循环, 用于治疗补体驱动型肾病(CARD)。Iptacopan有望成为第一个可延缓免疫球蛋白A肾病(IgAN)病情进展到透析的靶向药物, 同时临床试验数据表明其对阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)和C3肾小球病(C3G)等也表现出优秀的治疗潜力。该药物已获得欧洲药品管理局(EMA)授予治疗IgAN的孤儿药资格和治疗C3G的优先药物资格, 以及美国食品药品监督管理局(FDA)授予治疗罕见儿科疾病资格和治疗PNH的突破性药物资格, 具有很好的成药前景。本文对Iptacopan的基本信息、作用机制、药物代谢动力学及临床研究进展等作一概述。

【关键词】 Iptacopan; 调节因子B; 靶向抑制剂; 免疫球蛋白A肾病

【中图分类号】 R983

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)10-0022-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.10.005

Complement system regulator B targeted inhibitor—Iptacopan

WANG Huan¹, FENG Xun^{2,3}, SONG Bing⁴, XIE Fei^{2*}

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. National Engineering Research Center for the Emergency Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China; 3. Department of Basic Medical Sciences, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084; 4. Department of Infectious Diseases, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

补体系统是固有免疫系统的重要组成部分, 同时也是连接固有免疫和适应性免疫系统的桥梁。补体系统几乎参与了免疫反应的全过程, 其由40多种蛋白质组成, 包括补体固有成分C1~C9、多种调节因子和补体受体等^[1]。补体系统有3条激活途径: 固有成分C1、C2、C4参与的经典途径(classical pathway, CP)、糖凝聚素复合物(mannose-binding lectin, MBL)和丝氨酸蛋白酶参与的凝集素途径(lectin pathway, LP)和调节因子B(factor B, FB)、调节因子D(factor D, FD)等参与的旁路途径(alternative pathway, AP), 其中AP被称为补体级联的放大环, 通过将小触发快速放大, 诱发下游吞噬细胞吞噬、炎症细胞募集等

效应^[1-2]。

作为人体防御系统的补充, 补体系统在消除病原体方面十分重要。但补体系统的异常激活也会引起严重疾病^[3-4], 如年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)^[5-6]、阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)^[7]、非典型溶血性尿毒症综合征(atypical haemolytic uraemic syndrome, aHUS)^[8]和各种肾小球肾炎(glomerulonephritis, GN)^[9]等。目前已有两款靶向补体系统C5抑制剂Culizumab^[10]和Ravulizumab^[11]获批上市, 适应证分别为aHUS、重症肌无力和PNH。但临床发现大多使用C5抑制剂的PNH患者未能完全阻断

*通信作者: 谢菲, E-mail: xiefei0058@aliyun.com

AP激活,仍存在轻中度的血管外溶血现象,补体受累相关疾病仍存在大量未满足的临床需求。

Iptacopan(研发代号LNP023)是瑞士诺华制药公司(Novartis AG,诺华制药)研制的首个FB靶向抑制剂,用于治疗补体系统受累相关的肾脏疾病,包括免疫球蛋白A肾病(immunoglobulin A nephropathy, IgAN)、aHUS和膜性肾小球肾炎(membranous glomerulonephritis, MGN)。基于疾病流行率和Ⅱ期研究的阳性数据,2020年10月欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)分别授予Iptacopan治疗IgAN的孤儿药资格^[12]及治疗C3肾小球病(C3 glomerulopathy, C3G)的优先药物资格^[13],2020年12月美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)分别授予Iptacopan治疗C3G的罕见儿科疾病资格和治疗PNH的突破性药物资格^[14]。目前,诺华制药已全面启动Iptacopan治疗PNH、aHUS和IgAN等疾病的Ⅲ期临床研究。该药物针对补体系统受累相关肾病的关键驱动因素进行治疗,展现出积极的疗效,有望解决此类疾病的迫切临床需求。

1 基本信息

Iptacopan是诺华制药研制的针对补体AP高效且高选择性的FB小分子抑制剂,主要用于治疗IgAN和PNH等涉及补体系统受累的肾脏疾病,Iptacopan的分子式为 $C_{25}H_{30}N_2O_4$,其化学结构式见图1。

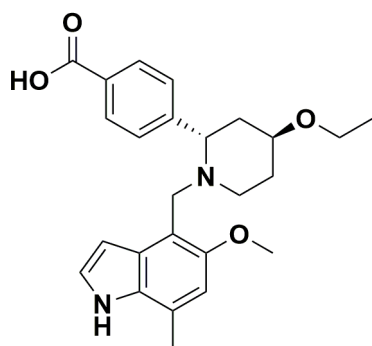


图1 Iptacopan的化学结构式

2 作用机制

Iptacopan通过抑制FB活性阻断AP放大循环起效。FB是一种胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶,以酶原形式

存在于血液循环中,浓度约为 $3\text{ }\mu\text{mol/L}$ ^[15-16]。FB是激活AP途径的主要成分,其被激活后与C3b结合,随后被FD裂解产生一种含FB催化亚基(Bb)的C3转化酶复合物(C3bBb),C3bBb继续切割C3以产生更多的C3b,从而对整个补体系统激活起到扩增放大作用^[17]。由于C3的不受控制循环,产生大量活性C3b及末端补体因子沉积于肾小球,引起肾小球结构及功能的改变,进一步引发补体系统受累相关肾病^[17]。

蛋白晶体学研究显示,Iptacopan与人FB能够进行高亲和力的结合,Iptacopan的哌啶环2号位的苯甲酸基团与FB丝氨酸蛋白酶域(serine protease domain, SPD)中的Asn220B侧链和Asp218A-NH形成氢键,同时Iptacopan吡啶氮原子与THR190侧链形成氢键,吡啶甲氧基占据由HIS57和TYR99形成的小结合口袋^[18]。表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)分析Iptacopan与人FB结合的亲和力Kd值为 7.9 nm 。FB与C3b结合并被FD裂解过程中其SPD发生显著构象变化,导致Iptacopan优先结合C3或C5转换酶复合物中的活性FB亚基,并能够在较低浓度抑制FB活性^[18-19]。在50%人全血中,Iptacopan对FB抑制的50%抑制浓度(IC₅₀)值为 $(0.010\pm0.006)\text{ }\mu\text{mol/L}$ ^[18]。同时Iptacopan对FB具有高度选择性,对FD无抑制作用,在 $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ 浓度下对CP或LP激活无抑制作用,在 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ 浓度下对受体、离子通道、激酶和蛋白酶功能没有显著影响^[18]。

3 药物代谢动力学

在药物代谢动力学研究中,经大鼠以 1 mg/kg 的单剂量口服给药,Iptacopan迅速吸收入血,并在给药后 $0.5\sim1\text{ h}$ 达到最大血浆浓度 $[C_{\text{max}}=(573.3\pm138.7)\text{ ng/mL}]$,半衰期为 $(3.7\pm0.2)\text{ h}$,总清除率为 $(10.9\pm4.3)\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。Iptacopan的绝对生物利用度为 62.2% ,表明其具有良好的吸收性和低首过代谢率^[20]。同时,使用液质联用方法分析大鼠血浆中的4种微量代谢物,确定其代谢途径分别为O-脱乙酰化(M1)、酰基葡萄糖醛酸化(M2)、氧化(M3)和羟基化(M4)^[20]。

Ⅱ期临床试验(NCT03439839)表明,Iptacopan口服后具有良好生物利用度,在受试者中具有相似药

物代谢性质,每日2次200 mg,每日2次Iptacopan,第29天Iptacopan的平均 C_{\max} 为3500 ng/mL,0~6 h的药物浓度-时间曲线下面积为15 000 ng·h·mL⁻¹,终末半衰期约为20 h^[21]。

4 临床前研究

在体外活性实验中,将Iptacopan添加到C3G患者血清中能够阻止异常的C3裂解。在Iptacopan和FD抑制剂($IC_{50}=0.006\ \mu\text{mol/L}$)的对比研究中,2种抑制剂均在0.15 $\mu\text{mol/L}$ 时有效阻断溶血;但FB抑制剂在C3转化酶水平上阻断AP的活性优于FD抑制剂^[18]。同时,Iptacopan能够阻断PNH患者CD59阴性红细胞表面的C3沉积并防止其溶解, IC_{50} 值为0.4 $\mu\text{mol/L}$ ^[18]。

在腹腔注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)构建的小鼠AP激活模型中,LPS刺激后3.5 h口服给药Iptacopan 30 mg/kg,完全一致血浆中AP激活超过8 h,这一结果完全重现了Iptacopan在体外对AP的良好抑制活性^[18]。

在自发性类风湿关节炎小鼠模型中,以20、60和180 mg/kg给予Iptacopan每日2次。Iptacopan在所有剂量下均显著抑制了补体激活,小鼠体内Ba、C3d和C5a的水平显著降低。组织学分析表明,Iptacopan改善所有治疗小鼠的炎症细胞浸润、骨侵蚀和蛋白多糖丢失。与FB缺陷小鼠类似,Iptacopan能够完全阻断相关疾病组织中的补体激活,预防KRN诱导的关节炎^[18]。

在自身抗体驱动大鼠MGN模型中,在疾病诱导同时预防性给药Iptacopan情况下,20和60 mg/kg Iptacopan在预防蛋白尿方面具有相似的功效。在诱导出现蛋白尿后使用Iptacopan治疗时,能够立即阻止疾病进展同时显著改善病情^[18]。组织学分析表明,Iptacopan显著提高整体组织病理学总分,显著减弱肾小球病变相关特征(包括肾小球、基底膜和鲍曼囊肿大),并有效防止肾小管变性,在Iptacopan治疗后的动物中未观察到肾小球C3沉积^[18]。同时,Iptacopan能够有效阻断自身抗体驱动动物模型肾脏中的AP激活并阻止肾小球疾病的进展,这表明其对MGN具有潜在的治疗价值。以上临床前研究结果显示,Iptacopan通过抑制FB活性,有效阻断AP激活并降低体内C3转化酶水平,对C3G和MGN等疾病具有潜

在疗效。

5 临床研究

目前针对Iptacopan开展了多项Ⅱ/Ⅲ期临床试验以评估其治疗C3G、IgAN和PNH等疾病的有效性和安全性等,包括2项已完成的Ⅱ期临床试验、进行中的4项Ⅱ期临床试验和7项进行中的Ⅲ期临床试验,具体情况见表1。

5.1 Ⅱ期临床研究

一项多中心、开放标签、单组的Ⅱ期临床试验(NCT03439839)评估了Iptacopan治疗经抗C5抗体治疗后溶血活跃的PNH患者安全性、耐受性、药物代谢动力学、药效学和活性^[21]。研究招募了10例接受Eculizumab治疗后仍有溶血PNH成人患者,年龄在18~80岁之间,患者每日2次口服200 mg Iptacopan。主要终点为通过测量13周时乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平评估Iptacopan治疗慢性残留血管内溶血的效果。在治疗第13周时,患者的LDH浓度与基线值相比平均降低309.2 U/L,降低比例达34%~81%,所有患者的LDH均低于1.5倍正常上限(upper limits of normal, ULN),血红蛋白水平升高31.9 g/L,并有8例患者血红蛋白浓度超过120 g/L;C3沉积显著减少(从基线平均值20.5%下降至0.18%),Bb片段恢复至正常水平;同时治疗并没有导致末端补体复合物(sC5b-9)浓度的显著变化。3例报告了可能与Iptacopan相关的不良事件(adverse events, AEs),没有发生治疗相关的严重不良事件(serious adverse events, SAEs)。在Iptacopan暴露期间,功能性补体旁路活性始终被阻断,完全抑制旁路通路。

另一项多中心、开放、随机、剂量范围研究的Ⅱ期临床试验(NCT03896152)评估了Iptacopan单药治疗PNH的有效性、安全性、药物代谢动力学和药效学^[22]。该研究的主要终点是治疗12周后LDH下降60%或LDH低于ULN的患者比例。所有完成12周Iptacopan治疗的患者($n=11$)均达到了主要终点。除了1例患者接受单次红细胞输血外,其他患者未接受输血。其他溶血生物标志物也有改善,PNH型红细胞比例显著增加,表明血管内外溶血均得到控制。在12

周治疗期间未见SAEs,2例患者由于严重头痛及中性粒细胞减少症提前终止治疗。治疗组最常见的AEs是头痛(31%)、腹部不适(15%)、血碱性磷酸酶升高(15%)、咳嗽(15%)、咽痛(15%)、发热(15%)和上呼吸道感染(15%)。研究结果表明,12周的Iptacopan单药治疗具有良好的耐受性和安全性,大多数患者的血红蛋白水平快速、持久地改善。

一项开放标签、两队列非随机Ⅱ期临床试验(NCT03832114)评估了Iptacopan在C3G患者和接受肾移植并有C3G复发患者中的疗效和安全性^[23]。主要终点是12周时尿蛋白肌酐比值(urinary protein/creatinine ratio,UPCR)与基线UPCR的比率。第1~3周每日2次口服10~100 mg Iptacopan,第4~12周期间每日2次口服200 mg Iptacopan。7例患者完成治疗,12周内UPCR水平整体下降了53%($P=0.0035$),其中5例患者治疗12周后血浆C3水平完全正常。每日2次治疗12周的C3G患者蛋白尿减少,每日2次口服100~200 mg Iptacopan治疗效果最佳,治疗中未出现SAEs。研究结果显示,Iptacopan具有良好的安全性和耐受性。此外,药物代谢动力学研究显示,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)降低对Iptacopan的全身暴露几乎没有影响。研究完成后,7例患者接受了正在进行的Iptacopan长期扩展Ⅱ期临床研究(NCT03955445),

长达25周治疗的C3G患者eGFR持续稳定,这表明延长Iptacopan治疗时间可能会延缓疾病进展及预防肾功能衰竭^[24]。

一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量范围、平行组适应性设计Ⅱ期临床试验(NCT03373461)评估了Iptacopan治疗原发性IgAN的有效性和安全性^[25]。试验招募了112例IgAN患者,被随机分配到安慰剂组或不同剂量的Iptacopan治疗组。中期分析的终点是评估Iptacopan和安慰剂治疗90 d后UPCR降低效应,并对Iptacopan的安全性和耐受性进行评估。中期分析结果显示,Iptacopan最高剂量200 mg每日2次治疗90 d后蛋白尿减少23%($P=0.038$),达到主要终点。

5.2 Ⅲ期临床研究

诺华制药正在开展2项针对IgAN适应证的Ⅲ期临床研究。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行Ⅲ期临床研究(NCT04578834)是Iptacopan治疗IgAN的关键临床试验,其目的是评价Iptacopan与安慰剂相比,在原发性IgAN患者蛋白尿减少和疾病进展减缓方面的有效性和安全性^[26]。共纳入450例患者,包括430例经活体组织检查证实的IgAN患者($eGFR \geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)和20例严重肾功能损伤患者($20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \leq eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)。该试验于2021年1月开始,预计2025年1月完成。研究主要测量指标为,中期分析通过对比给药9个月时

表1 已完成及即将开展的Iptacopan临床试验

注册号	受试药物	临床阶段	受试者例数	适应证	开始时间	预计完成时间
NCT03373461	Iptacopan	Ⅱ	112	IgAN	2018年2月	2021年6月
NCT03439839	Iptacopan	Ⅱ	15	PNH	2018年4月	2023年7月
NCT03832114	Iptacopan	Ⅱ	27	GN	2019年2月	2021年5月
NCT03896152	Iptacopan	Ⅱ	13	PNH	2019年4月	2022年3月
NCT04154787	Iptacopan、Rituximab	Ⅱ	52	MGN	2019年10月	2023年7月
NCT03955445	Iptacopan	Ⅱ	27	C3G	2019年10月	2024年1月
NCT04558918	Iptacopan、Eculizumab、Ravulizumab	Ⅲ	91	PNH	2021年1月	2023年1月
NCT04578834	Iptacopan	Ⅲ	450	IgAN	2021年1月	2025年1月
NCT04820530	Iptacopan	Ⅲ	40	PNH	2021年6月	2023年7月
NCT04747613	Iptacopan	Ⅲ	167	PNH	2021年6月	2026年6月
NCT04817618	Iptacopan	Ⅲ	68	C3G	2021年6月	2023年8月
NCT04889430	Iptacopan	Ⅲ	50	aHUS	2021年8月	2024年1月
NCT04557462	Iptacopan	Ⅲ	410	IgAN	2021年8月	2028年1月

注:IgAN表示免疫球蛋白A肾病;PNH表示阵发性睡眠性血红蛋白尿症;GN表示肾小球肾炎;aHUS表示非典型溶血性尿毒症综合征;MGN表示膜性肾小球肾炎;C3G表示C3肾小球病;

与基线UPCR评估Iptacopan的疗效;年度分析通过对比24个月时与基线eGFR,在最终分析中通过24个月内eGFR变化的年化总斜率来评估Iptacopan治疗IgAN患者的疗效和安全性,并验证其长期疗效。另一项Ⅲ期临床研究(NCT04557462)预计于2021年8月开始,其目的是评估Iptacopan在已完成临床试验(CLN023X2203或CLN023A2301)的IgAN受试者中长期安全性和耐受性,并且每6个月进行1次疗效评估以验证Iptacopan的长期疗效^[27]。此外,研究为参与的患者提供接受Iptacopan持续治疗的机会,直到药物获得上市许可。

另有3项针对PNH适应证的Ⅲ期临床试验正在进行。一项单臂、开放Ⅲ期临床试验(NCT04820530)用于评估Iptacopan对未接受过补体抑制剂治疗(包括抗C5补体抑制剂)PNH患者的有效性和安全性^[28]。该项研究将在不同国家的40例PNH患者中开展。另一项随机、多中心、活性比较对照、开放标签的Ⅲ期临床试验(NCT04558918)通过对比已上市抗C5抑制剂,评估Iptacopan治疗PNH患者的有效性和安全性^[29]。该研究随机选择来自不同国家的91例患者,均为抗C5抑制剂治疗后仍有溶血症状的成年PNH患者。一项开放标签、单臂、多中心、滚动扩展研究(NCT04747613)旨在评估Iptacopan的长期安全性、耐受性和有效性,并为已完成Ⅱ或Ⅲ期的PNH受试者提供继续使用Iptacopan治疗的机会^[30]。

一项多中心、单组、开放性的Ⅲ期临床研究(NCT04889430)旨在评估Iptacopan对未接受过补体抑制剂治疗的aHUS成年患者有效性和安全性^[31]。该研究计划招募约50例aHUS成年受试者,评估的主要指标是接受Iptacopan治疗的患者中获得血栓性微血管病完全缓解的人数与百分比以及Iptacopan的疗效和安全性评价。

另一项多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究(NCT04817618)用于评估Iptacopan治疗先天性C3G患者的疗效和安全性^[32]。该研究旨在确定与安慰剂相比Iptacopan治疗后UPCR减少、eGFR改善以及达到由eGFR和UPCR评估的复合肾脏终点患者比例。研究计划将对所有参与者进行肾脏活体组织检查,评估免疫荧光和光显微镜下的组织病理学改善,以支持Iptacopan的有效性。

6 小结

补体系统异常调控引起的相关疾病,如IgAN,主要影响年轻人群体,常导致肾功能衰竭,需要透析治疗或肾脏移植,并可能导致过早死亡。Iptacopan具有全新的作用机制,首次通过抑制FB活性阻断补体系统AP激活,从而治疗相关疾病。Iptacopan的独特之处在于能够高选择性地优先结合活性FB形式,使其能够在较低浓度有效阻断AP激活,同时在活性浓度下不抑制补体系统其他2个途径CP与LP的正常激活。已有的临床试验数据有力支持Iptacopan治疗PNH、aHUS和C3G的有效性和安全性,同时针对IgAN还未有批准的治疗方法,Iptacopan有潜力成为第一个可延缓IgAN病情进展到透析的靶向疗法。诺华制药预计将在2023年向FDA提交首批适应证申请,Iptacopan有望成为补体系统受累相关疾病的有效治疗手段并解决目前临床用药匮乏的难题。

【参考文献】

- [1] Garred P, Tenner A J, Mollnes T E. Therapeutic targeting of the complement system: from rare diseases to pandemics[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(2): 792-827.
- [2] Dunkelberger J R, Song W C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses[J]. *Cell Res*, 2010, 20(1): 34-50.
- [3] Mathern D R, Heeger P S. Molecules great and small: the complement system[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9): 1636-1650.
- [4] Holers V M. The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases[J]. *Immunol Rev*, 2008, 223: 300-316.
- [5] Gehrs K M, Anderson D H, Johnson L V, et al. Age-related macular degeneration—emerging pathogenetic and therapeutic concepts[J]. *Ann Med*, 2006, 38(7): 450-471.
- [6] Schramm E C, Clark S J, Triebwasser M P, et al. Genetic variants in the complement system predisposing to age-related macular degeneration: a review[J]. *Mol Immunol*, 2014, 61(2): 118-125.
- [7] Brodsky R A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. *Blood*, 2014, 124(18): 2804-2811.
- [8] Rodríguez de Córdoba S, Hidalgo M S, Pinto S, et al. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40(4): 422-430.
- [9] Łukawska E, Polcyn-Adamczak M, Niemir Z. The role of the alternative pathway of complement activation in glomerular diseases[J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18(3): 297-318.
- [10] Patriquin C J, Kuo K H M. Eculizumab and beyond: the past, present, and future of complement therapeutics[J]. *Transfus Med Rev*, 2019, 33(4): 256-265.
- [11] McKeage K. Ravulizumab: first global approval[J]. *Drugs*,

- 2019, 79(3): 347–352.
- [12] Novartis. Novartis announces European Medicines Agency (EMA) has granted orphan drug designation for iptacopan (LNP023) in IgA nephropathy (IgAN) [EB/OL]. (2020–10–23) [2021–07–12]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-european-medicines-agency-ema-has-granted-orphan-drug-designation-iptacopan-lnp023-iga-nephropathy-igan>.
 - [13] Novartis. Novartis received European Medicines Agency (EMA) PRIME designation for iptacopan (LNP) in C3 glomerulopathy (C3G) [EB/OL]. (2020–10–09) [2021–07–12]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-received-european-medicines-agency-ema-prime-designation-iptacopan-lnp-c3-glomerulopathy-c3g>.
 - [14] Novartis. Novartis investigational oral therapy iptacopan (LNP023) receives FDA breakthrough therapy designation for PNH and rare pediatric disease designation for C3G [EB/OL]. (2020–12–16) [2021–07–12]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-investigational-oral-therapy-iptacopan-lnp023-receives-fda-breakthrough-therapy-designation-pnh-and-rare-pediatric-disease-designation-c3g>.
 - [15] Reynolds R, Hartnett M E, Atkinson J P, et al. Plasma complement components and activation fragments: associations with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(12): 5818–5827.
 - [16] Silva A S, Teixeira A G, Bavia L, et al. Plasma levels of complement proteins from the alternative pathway in patients with age-related macular degeneration are independent of complement factor H Tyr⁴⁰²His polymorphism [J]. Mol Vis, 2012, 18: 2288–2299.
 - [17] Taylor R P, Lindorfer M A. Mechanisms of complement-mediated damage in hematological disorders [J]. Semin Hematol, 2018, 55(3): 118–123.
 - [18] Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(16): 7926–7931.
 - [19] Mainolfi N, Ehara T, Karki R G, et al. Discovery of 4-((2S, 4S) -4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-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 [J]. J Med Chem, 2020, 63(11): 5697–5722.
 - [20] Jiang X L, Pan R R. Pharmacokinetics and metabolism of LNP023 in rats by liquid chromatography combined with electrospray ionization–tandem mass spectrometry [J]. Biomed Chromatogr, 2021, 35(3): e5006.
 - [21] Risitano A M, Röth A, Soret J, et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial [J]. Lancet Haematol, 2021, 8(5): e344–e354.
 - [22] Novartis. Novartis investigational oral therapy iptacopan (LNP023) shows benefit as monotherapy in treatment-naïve patients with rare and life-threatening blood disorder paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [EB/OL]. (2021–06–11) [2021–07–12]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-investigational-oral-therapy-iptacopan-lnp023-shows-benefit-as-monotherapy-in-treatment-naive-patients-with-rare-and-life-threatening-blood-disorder-paroxysmal>.
 - [23] American Society of Nephrology. LNP023: a novel oral complement alternative pathway factor B inhibitor safely and effectively reduces proteinuria in C3 glomerulopathy [EB/OL]. (2020–10–25) [2021–07–12]. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/program-abstract.aspx?controlId=3442221>.
 - [24] Novartis. Novartis announces new interim analysis phase II data for iptacopan in rare kidney disease C3 glomerulopathy (C3G) [EB/OL]. (2021–06–07) [2021–07–12]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-new-interim-analysis-phase-ii-data-iptacopan-rare-kidney-disease-c3-glomerulopathy-c3g>.
 - [25] Novartis. Novartis announces iptacopan met Phase II study primary endpoint in rare kidney disease IgA nephropathy (IgAN) [EB/OL]. (2021–06–06) [2021–07–12]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-iptacopan-met-phase-ii-study-primary-endpoint-rare-kidney-disease-iga-nephropathy-igan>.
 - [26] ClinicalTrials.gov. Study of efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients (APPLAUSE-IgAN) [EB/OL]. (2020–10–08) [2021–07–12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578834?cond=NCT04578834&draw=2&rank=1>.
 - [27] ClinicalTrials.gov. A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label LNP023 in patients with primary IgA nephropathy [EB/OL]. (2020–09–21) [2021–07–12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557462?term=NCT04557462&draw=2&rank=1>.
 - [28] ClinicalTrials.gov. Study of efficacy and safety of twice daily oral iptacopan (LNP023) in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy (APPOINT-PNH) [EB/OL]. (2021–03–29) [2021–07–12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04820530?term=NCT04820530&draw=2&rank=1>.
 - [29] ClinicalTrials.gov. Study of efficacy and safety of twice daily oral LNP023 in adult PNH patients with residual anemia despite anti-C5 antibody treatment [EB/OL]. (2020–09–22) [2021–07–12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558918?term=NCT04558918&draw=1&rank=1>.
 - [30] ClinicalTrials.gov. Long-term safety and tolerability of iptacopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [EB/OL]. (2021–02–10) [2021–07–12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04747613?cond=LNP023&draw=3&rank=12>.
 - [31] ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naive to complement inhibitor therapy (APPELHUS) [EB/OL]. (2021–05–17) [2021–07–12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04889430?term=NCT04889430&draw=2&rank=1>.
 - [32] ClinicalTrials.gov. Study of efficacy and safety of iptacopan in patients with C3 glomerulopathy. (APPEAR-C3G) [EB/OL]. (2021–06–26) [2021–07–12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817618?term=NCT04817618&draw=1&rank=1>.

收稿日期: 2021–07–30 本文编辑: 任洁