(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0035036
(43) 공개일자 2022년03월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4152 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4152 (2013.01)
A61P 7/04 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7040929
(22) 출원일자(국제) 2019년05월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년12월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/032171
(87) 국제공개번호 WO 2020/231407
국제공개일자 2020년11월19일

(71) 출원인
노바티스 파마슈티컬즈 코퍼레이션
미국 07936-1080 뉴저지주 이스트 하노버 원 헬쓰 플라자
(72) 발명자
스탄코비치, 미오나
스위스 4002 바젤 포슈트파흐 노파르티스 파르마 아게 내
쿠퍼, 니콜라
영국 엔4 2쥐에스 런던 리뷸럿 아파트먼츠 55
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **엘트롬보팍 투약 요법**

(57) 요 약

본 발명은 환자에게 엘트롬보팍(eltrombopag) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 면역 혈소판감소증(immune thrombocytopenia; ITP)을 치료하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

가니마, 발리

노르웨이 1714 그롤룸 페베 300 외스트풀 후스피탈

자야, 프란치스코

이탈리아 33100 우디네 비아 포르테노네 75

명 세 서

청구범위

청구항 1

면역 혈소판감소증(immune thrombocytopenia; ITP)의 치료를 필요로 하는 환자에게 엘트롬보팍(eltrombopag) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 면역 혈소판감소증(ITP)을 치료하는 방법으로서,

a. 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 완전 반응이 달성될 때까지 초기 용량으로 투여하는 단계,

b. 선택적으로, 강화기 동안 초기 용량으로 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 계속 투여하는 단계,

c. 선택적으로, 점감 요법에 따라 더 낮은 용량의 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및

d. 엘트롬보팍 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여를 중단하는 단계로서, 환자는 투여 중단 이후 무치료 관해를 달성하는, 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 초기 용량은 일일 100 mg, 75 mg, 50 mg, 또는 25 mg인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 완전 반응은 상기 환자의 혈소판 수치가 적어도 50'000/mL, 적어도 60'000/mL, 적어도 70'000/mL, 적어도 80'000/mL, 적어도 90'000/mL, 또는 적어도 100'000/mL, 적합하게는 적어도 100'000/mL일 때 달성되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 강화기는 적어도 1개월, 1개월, 적어도 2개월, 또는 2개월, 적합하게는 2개월인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 강화기 동안 상기 환자의 혈소판 수치는 적어도 50'000/mL, 적어도 60'000/mL, 적어도 70'000/mL, 또는 적어도 80'000/mL, 적합하게는 적어도 70'000/mL인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 점감 요법은 하나 이상의 점감 용량을 포함하며, 2개의 인접한 점감 용량 사이에는 감량이 있는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 점감 요법은 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 점감 용량을 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 인접한 점감 용량 사이에는 50% 감량이 있는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 2개의 인접한 점감 용량 사이에는 25 mg 감량이 있는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 점감 요법의 마지막 점감 용량은 일일 25 mg, 일일 12.5 mg, 또는 격일로 25 mg인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 각 점감 용량은 1주, 2주, 3주, 또는 4주, 적합하게는 2주의 기간 동안 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 점감 요법 동안 상기 환자의 혈소판 수치는 적어도 20'000/mL, 적어도 30'000/mL, 적어도 40,000/mL, 또는 적어도 50,000/mL, 적합하게는 적어도 30'000/mL인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 무치료 관해는 상기 환자의 혈소판 수치가 적어도 20'000/mL, 적어도 30'000/mL, 적어도 40,000/mL, 또는 적어도 50,000/mL, 적합하게는 적어도 30'000/mL일 때 달성되는, 방법.

청구항 14

면역 혈소판감소증(ITP)의 치료를 필요로 하는 환자에게 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 특히 제1선 스테로이드 이후 불응성 또는 재발성인 환자에서 면역 혈소판감소증(ITP)을 치료하는 방법으로서,

a. 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 완전 반응이 달성될 때까지 초기 용량으로 투여하는 단계,

b. 2개월 간의 강화기 동안 초기 용량으로 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 계속 투여하는 단계,

c. 1개, 2개 또는 3개의 점감 용량의 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 각각 2주 동안 투여하는 단계로서, 초기 용량이 25 mg인 경우를 제외하고 제1 점감 용량은 초기 용량보다 25 mg 더 적고, 마지막 점감 용량은 일일 25 mg 또는 일일 12.5 mg 또는 격일로 25 mg인, 단계; 및

d. 엘트롬보팍 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여를 중단하는 단계로서, 환자는 투여 중단 이후 무치료 관해를 달성하는, 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 엘트롬보팍(eltrombopag) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 환자에게 투여함으로써 면역 혈소판감소증(immune thrombocytopenia; ITP), 특히, 만성 ITP를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 방법은 엘트롬보팍 중단 후 무치료 관해를 유지하면서 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여 중단에 관한 것이다. 본 방법은 추가로, 관해를 유지하면서 점감 요법으로 엘트롬보팍을 투여하는 것에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 혈소판(혈전구)은 혈액 응고에 필요하다. 혈소판 수가 매우 적은 경우, 환자에게는 출혈, 방혈 또는 방혈로 인한 사망의 위험이 있다. ITP는 다양한 정도의 출혈로 혈소판 수치의 일시적 또는 지속적 감소를 특징으로 하는 자가면역 장애이다. 엘트롬보팍은 ITP의 매우 효과적인 치료법이다. 이는 장기적인 치료, 심지어 평생 치료에 사용된다. 엘트롬보팍을 이용한 장기적인 치료는 상당한 비용을 초래하며, 내약성 및 준수 문제(compliance issue)와 결부된다.

[0003] 최근, ITP 환자에서 엘트롬보팍의 반복적인 단기 사용(예를 들어, 문헌[Bussel 2013, Br. J. Haematol.]), 점감(예를 들어, 문헌[Bussel 2015, Blood]), 또는 중단(예를 들어, 문헌[Ghadaki 2013, Transfusion; Mahévas 2014, Br. J. Haematol.; Červinek 2015, Int. J. Haematol.])에 관한 몇 가지 보고가 있었다.

[0004] 그러나, 엘트롬보팍의 중단 후 무치료 관해를 위해 어떤 조건이 충족될 필요가 있는지는 알려져 있지 않다: 중단을 시작할 최적의 단계, 중단의 양식, 뿐만 아니라 중단 후 관해의 비율 및 지속 기간은 어떠해야 하는지가 여전히 불분명하고 해결되지 않고 있다. 무치료 관해를 유지하면서 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용한 성공적인 ITP 치료 및 후속 중단을 위한 방법을 제공하는 것이 유리할 것이다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 면역 혈소판감소증(ITP)의 치료를 필요로 하는 환자에게 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 면역 혈소판감소증(ITP)을 치료하는 방법으로서,

[0006] a) 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 완전 반응이 달성될 때까지 초기 용량으로 투여되고,

[0007] b) 선택적으로, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 강화기 동안 초기 용량과 동일한 용량으로 투여되고,

[0008] c) 선택적으로, 엘트롬보팍 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 점감 요법에 따라 투여되고,

[0009] d) 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여는 중단되는, 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 서문

[0011] 본 발명은 면역 혈소판감소증(ITP)의 치료를 필요로 하는 환자에게 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 면역 혈소판감소증(ITP)을 치료하는 방법으로서,

[0012] a. 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 완전 반응이 달성될 때까지 초기 용량으로 투여하는 단계,

[0013] b. 선택적으로, 강화기 동안 초기 용량으로 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 계속 투여하는 단계,

[0014] c. 선택적으로, 점감 요법에 따라 더 낮은 용량의 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 및

[0015] d. 엘트롬보팍 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여를 중단하는 단계로서, 환자는 투여 중단 이후 무치료 관해를 달성하는, 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0016] 대안적으로, 본 발명은 ITP의 치료를 필요로 하는 환자에게 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 ITP의 치료에 사용하기 위한 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서,

[0017] a. 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 완전 반응이 달성될 때까지 초기 용량으로 투여하는 것,

[0018] b. 선택적으로, 강화기 동안 초기 용량으로 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 계속 투여하는 것,

[0019] c. 선택적으로, 점감 요법에 따라 더 낮은 용량의 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것, 및

[0020] d. 엘트롬보팍 또는 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여를 중단하는 것으로서, 환자는 투여 중단 이후 무치료 관해를 달성하는, 중단하는 것을 포함하는, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0021] 본 발명의 일 구현예에서, ITP는 만성 ITP를 지칭한다.

[0022] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 이의 비스-모노에탄올아민(비스-올라민) 염의 형태로 존재한다.

[0023] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 초기 용량은 일일 100 mg, 75 mg, 50 mg, 또는 25 mg, 적합하게는 일일 50 mg이다.

[0024] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 완전 반응은 상기 환자의 혈소판 수치가 적어도 50'000/mL, 적어도 60'000/mL,

적어도 70'000/mL, 적어도 80'000/mL, 적어도 90'000/mL, 또는 적어도 100'000/mL, 적합하게는 적어도 100'000/mL일 때 달성된다. 전형적으로, 환자가 달성한 완전 반응은 또한 출혈 없이도 이루어진다.

[0025] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 강화기는 적어도 1개월, 1개월, 적어도 2개월, 또는 2개월, 적합하게는 2개월이다.

[0026] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 강화기 동안 상기 환자의 혈소판 수치는 적어도 50'000/mL, 적어도 60'000/mL, 적어도 70'000/mL, 또는 적어도 80'000/mL, 또는 적어도 100'000/mL, 적합하게는 적어도 70'000/mL이다. 전형적으로, 환자가 달성한 완전 반응은 또한 출혈 없이도 이루어진다.

[0027] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 점감 요법은 하나 이상의 점감 용량을 포함하며, 여기서 2개의 인접한 점감 용량 사이에는 감량이 있다.

[0028] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 점감 요법은 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 점감 용량을 포함한다.

[0029] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 2개의 인접한 점감 용량 사이에는 50% 감량이 있다.

[0030] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 제1 점감 용량과 제2 점감 용량 사이에는 50% 감량이 있다.

[0031] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 제2 점감 용량과 제3 점감 용량 사이에는 50% 퍼센트 감량이 있다.

[0032] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 제3 점감 용량과 제4 점감 용량 사이에는 50% 퍼센트 감량이 있다.

[0033] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 2개의 인접한 점감 용량 사이에는 25 mg 감량이 있다.

[0034] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 아시아계 혈통의 환자의 경우 2개의 인접한 점감 용량 사이에는 12.5 mg 감량이 있으며, 여기서 각 점감 용량은 2주의 기간 동안 투여된다.

[0035] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 제1 점감 용량과 제2 점감 용량 사이에는 25 mg 감량이 있다.

[0036] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 점감 요법의 마지막 점감 용량은 일일 25 mg, 일일 12.5 mg, 또는 격일로 25 mg이다.

[0037] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 초기 용량은 일일 100 mg이고, 제1 점감 용량은 일일 75 mg이고, 제2 점감 용량은 일일 50 mg이고, 제3 점감 용량은 일일 25 mg이고, 선택적으로 제4 용량은 일일 12.5 mg 또는 격일로 25 mg이다.

[0038] 본 발명의 특정 구현예에서, 초기 용량은 일일 75 mg이고, 제1 점감 용량은 일일 50 mg이고, 제2 점감 용량은 일일 25 mg이고, 선택적으로 제3 점감 용량은 일일 12.5 mg 또는 격일로 25 mg이다.

[0039] 본 발명의 또 다른 특정 구현예에서, 초기 용량은 일일 50 mg이고, 제1 점감 용량은 일일 25 mg이고, 제2 i 점감 용량은 일일 12.5 mg 또는 격일로 25 mg이다.

[0040] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 초기 용량은 일일 25 mg이고, 점감 용량은 일일 12.5 mg 또는 격일로 25 mg이다.

[0041] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 각 점감 용량은 1주, 2주, 3주, 또는 4주, 적합하게는 2주의 기간 동안 투여된다. 상기 기간은 각 점감 용량에 대해 상이한 길이를 가질 수 있다.

[0042] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 점감 요법 동안 상기 환자의 혈소판 수치는 적어도 20'000/mL, 적어도 30'000/mL, 적어도 40,000/mL, 또는 적어도 50,000/mL, 적합하게는 적어도 30'000/mL이다. 전형적으로, 환자가 달성한 완전 반응은 또한 출혈 없이도 이루어진다.

[0043] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여 중단 후 무치료 관해가 달성된다.

[0044] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 무치료 관해는 상기 환자의 혈소판 수치가 적어도 20'000/mL, 적어도 30'000/mL, 적어도 40,000/mL, 또는 적어도 50,000/mL, 적합하게는 적어도 30'000/mL일 때 달성된다. 전형적으로, 환자가 달성한 완전 반응은 또한 출혈 없이도 이루어진다.

[0045] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 무치료 관해는 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 1년, 1개월 내지 12개월, 3개월 내지 12개월, 6개월 내지 12개월, 12개월 내지 18개월, 또는 12개월 내지 24개월 동안 유지된다.

[0046] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 무치료 관해는 적어도 30'000/mL의 혈소판 수치가 출혈 없이, 즉, 출혈 유해 사건 없이, 또는 임의의 구조 요법, 예를 들어, 정맥내 면역글로불린의 사용 없이 유지될 때 달성된다.

[0047] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용한 ITP의 치료는 무치료 관해 상태를 상실한 지 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 또는 적어도 1년 후에 재개될 수 있다.

[0048] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 치료의 재개는 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 초기 용량과 동일한 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0049] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 치료의 재개는 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 초기 용량보다 낮은 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 본원에서 "초기 용량보다 낮은"은 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 투여 당 더 낮은 용량으로 투여되거나, 용량을 변경하지 않으면서 각 투여 사이의 기간을 더 길게 하여 투여되거나, 또는 이 두 방식 모두로 투여되는 것으로 이해된다.

[0050] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 치료의 재개는 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 초기 용량보다 적어도 25% 또는 적어도 50% 낮은 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0051] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 치료의 재개는 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 초기 용량보다 25 mg 더 낮은 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0052] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 치료의 재개는 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 격일로 투여하는 단계를 포함한다.

[0053] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 치료의 재개는 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 일일 25 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0054] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 치료의 재개는 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 특히 동아시아계 혈통의 환자의 경우 일일 12.5 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0055] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 스테로이드와 병용되어 투여될 수 있다.

[0056] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍은 덱사메타손과 병용되어 투여될 수 있다.

[0057] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 제1선 치료로서 투여된다.

[0058] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 제2선 치료로서 투여된다.

[0059] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 ITP 나이브 환자인 환자에게 투여된다.

[0060] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 제1선 스테로이드 이후 불응성 또는 재발성인 환자에게 투여된다.

[0061] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 혈소판 수치가 30'000/mL 미만인 ITP 환자에게 투여된다.

[0062] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 구조 요법으로서 사용되는 정맥내 면역글로불린과 함께 또는 없이, 제1선 스테로이드 요법 과정에 대한 초기 반응 후 재발된, 즉, 스테로이드-재발성 또는 스테로이드-불응성인 환자에게 투여된다. 이러한 구현예에서, 제1선 스테로이드 요법은 하기와 같이 규정된다: 정맥내 면역글로불린(구조 요법으로서 사용됨)과 함께 또는 없이, 최소 2주 동안 프레드니손/프레드니솔론 0.5 mg/kg/일 내지 1 mg/kg/일, 또는 연속 4일 동안의 고용량 덱사메타손 20 mg/일 내지 40 mg/일의 최소 1회 과정(여기서, 고용량 스테로이드 치료에 대한 최대 노출(스테로이드 점감 시간은 배제)은 고용량 프레드니손/프레드니솔론 4주 또는 고용량 덱사메타손 3회 과정으로 제한되고, 스테로이드에 대한 전체 노출은 용량 점감 기간을 포함하여 3개월 미만임).

[0063] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍은 새로 진단받은 일차 ITP 환자에게 투여되며, 여기서 진단으로부터

의 시간은 3개월 이내이고(혈소판 수치는 30'000/mL 미만이며 치료의 필요성이 있음), 선택적으로 환자는 엘트롬보팍 투여 14일 전에 정맥내 면역글로불린으로, 또는 엘트롬보팍 투여 3일 전에 임의의 ITP-관련 요법으로 치료받았다.

[0064] 일 구현예에서 일 구현예에서, 새로 진단받은 일차 ITP 환자는 연속 4일 동안(1일차 내지 4일차)의 덱사메타손 40 mg/일, 및 1일차에 시작하는 50 mg QD의 시작 용량의 엘트롬보팍으로 이루어지는 치료를 시작한다.

[0065] 하나의 추가 구현예에서, 용량은, 1일차에 엘트롬보팍을 개시한 후, 요법 2주 후 혈소판 수치가 50'000/mL 미만으로 유지되는 경우 75 mg QD의 최대 용량까지 25 mg 증분으로 조정되어야 한다.

[0066] 일 구현예에서, 엘트롬보팍 치료는 강화기의 지속 기간 동안 50'000/mL 이상의 혈소판 수치를 달성하고 유지하는 데 필요한 최소 투여량으로 계속된다. 일 구현예에서, 강화기의 기간은 약 20주 내지 22주이다.

[0067] 일 구현예에서, 강화기 이후에는 점감기가 이어진다. 일 구현예에서, 점감기는 약 4주 내지 6주이다.

[0068] 일 구현예에서, 점감기 동안 용량의 감소는 2주마다 25 mg 감소로 수행될 것이며, 이는 다음 감소가 치료 중단까지 2주 이내에 수행될 것임을 의미한다.

[0069] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 덱사메타손과 병용된 엘트롬보팍은 무치료 반응을 유도한다.

[0070] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍은 4주차까지 적어도 1회 완전 반응을 유도한다.

[0071] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 엘트롬보팍은 1주, 2주, 4주, 12주, 26주 및 52주 동안 기준선으로부터 혈소판 수치를 증가시킨다.

[0072] 정의

[0073] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 본 발명을 설명하는 문맥 내의 단수형태의 용어 및 유사한 지시대상은 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 둘 모두를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 복수 형태가 화합물, 염 등에 사용되는 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염 등을 의미하는 것으로 간주된다.

[0074] 용어 "또는"은, 문맥이 달리 명확히 나타내지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용되고, "및/또는"과 상호 호환적으로 사용된다.

[0075] 본원에서 언급되는 수치는 대략적인 값으로 이해되어야 한다. 이는 일반적으로 측정의 성질 또는 정확도, 및/또는 임의의 기본 생물학적/화학적/물리적 변동으로 인해, 측정된 값에 대해 허용되는 정도의 오차를 포함한다. 예시적인 오차의 정도는 주어진 값의 20% 이내, 전형적으로 10% 이내, 보다 전형적으로 5% 이내이다.

[0076] 본원에서 혈소판 수치를 구체화된 값으로서 기재할 때, 실제 값은 언급된 양으로부터 최대 20%만큼 다를 수 있다. 이에 따라, 첫째로, 측정된 혈소판 수치의 정확한 양이 측정 방법의 기술적 한계로 인해 실제 혈류 중 혈소판 수와는 상이할 수 있다는 것이 인식되고, 둘째로, 다양한 이유로 환자에서 혈소판 수치가 다르거나, 등락하거나, 변동할 수 있고, 개별적인 범위 밖의 측정치(outlying measurement)가 혈소판 수치의 전반적인 평가, 및 이로부터 도출된 결론에 영향을 주지 않아야 하는 것이 인식된다.

[0077] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"이라는 용어는 그의 개방형으로 그리고 비제한적인 의미로 사용된다.

[0078] 혈소판 수치는 측정마다 다르거나, 등락하거나, 변동할 수 있거나, 측정 방법의 한계로 인해 부정확할 수 있다. 따라서, 본원에서 언급되는 임의의 혈소판 수치 값으로부터 20% 편차, 10% 편차, 또는 5% 편차는 허용되어야 한다. 측정의 빈도는 치료하는 의사에 의해 조정될 수 있다. 일부 구현예에서, 혈소판 수치는 하루당 1회, 격일로, 주당 1회, 격주로 1회, 월당 1회, 격월로 1회, 또는 6개월마다 1회 측정된다. 적합하게는, 혈소판 수치는 처음에는 매주 측정되고, 안정된 혈소판 수치에 도달하면, 혈소판 수치는 매월 측정된다. 혈소판 수치는 엘트롬보팍을 이용한 치료를 개시하기 전에, 점감 요법을 포함하는 치료 전반에 걸쳐, 그리고 엘트롬보팍을 이용한 치료를 중단한 후에 측정될 수 있다. 엘트롬보팍의 초기 용량을 조정하는 동안, 혈소판 수치는 추후 엘트롬보팍의 안정된 초기 용량을 확립한 이후보다 빈번하게 측정되어야 할 수 있다.

[0079] "완전 반응" 또는 "완전 관해"는 혈소판 수치가 규정된 수준에 도달할 때 달성된다. 규정된 수준은 전형적으로, 혈소판 수치가 적어도 70'000/mL, 적어도 80'000/mL, 적어도 90'000/mL, 적어도 100'000/mL, 적어도 110'000/mL, 또는 동일한 환자의 기준선 혈소판 수치의 적어도 두 배 또는 적어도 세 배인 경우로 이해된다. 특

정 구현예에서, 규정된 수준은 적어도 100'000/mL이다.

[0080] 용어 "강화기"는 혈소판 수치가 규정된 값보다 높게 유지되는 기간을 지칭하며, 이는 완전 반응에 대해 규정된 수준보다 낮을 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 수준은 최소 50'000/mL, 적어도 60'000/mL, 적어도 70'000/mL, 또는 적어도 80'000/mL이다. 특정 구현예에서, 상기 수준은 적어도 70'000/mL이다. 일부 구현예에서, 강화기는 적어도 1개월, 1개월, 적어도 2개월, 또는 2개월이다. 특정 구현예에서, 강화기는 2개월이다.

[0081] 용어 "점감 요법"은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 점감 d 용량으로 이루어진 투약 요법을 지칭하며, 여기서 점감 용량은 단계적으로 감소되며, 즉, 각 용량은 이의 이전 용량보다 낮다. 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 용량 감소 단계가 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 각 점감 용량은 1주, 2주, 3주, 또는 4주의 기간 동안 제공된다. 또 다른 구현예에서, 각 점감 용량은 상이한 지속 기간 동안 제공되며, 예를 들어, 제1 점감 용량은 2주 동안 그리고 제2 용량은 4주 동안 제공된다. 특정 구현예에서, 점감 용량은 2주의 기간 동안 제공된다. 용량 감량은 이전 용량의 특정 백분율, 예를 들어, 50%일 수 있거나, 이는 이전 용량의 절대 감량, 예를 들어, 25 mg일 수 있다. 점감 요법기 동안, 혈소판 수치는 점감 요법 동안 적어도 20'000/mL, 적어도 30'000/mL, 적어도 40'000/mL, 또는 적어도 50'000/mL로 유지된다. 특정 구현예에서, 혈소판 수치는 점감 요법 동안 적어도 30'000/mL이다.

[0082] 용어 "용량"은 특정 빈도, 예를 들어, 일일 100 mg, 일일 75 mg, 일일 50 mg, 일일 25 mg 또는 12.5 mg으로 제공된 엘트롬보팍의 특정량을 지칭한다. 양이 상업적으로 입수 가능하지 않은 경우, 상이한 양을 사용하고, 동일한 총 용량에 도달하도록 빈도를 조정하는 것이 가능하고, 예를 들어, 용량은 일일 12.5mg 대신에 격일로 25 mg일 수 있다. 달리 명시되지 않은 경우, 용량은 일일 용량이다.

[0083] 용어 "초기 용량"은 완전 반응을 달성하기 위해 환자에게 제공되는 용량을 지칭한다. 특정 초기 용량은 일일 50 mg이다. 특히, 예를 들어, 중국인, 일본인, 대만인 또는 한국인과 같은 동아시아계 혈통의 환자의 경우에는, 일일 25 mg으로 용량이 감소된다. 초기 용량은 환자의 반응에 따라 변할 수 있다. 용량은 반응이 너무 약한 경우, 예를 들어, 혈소판 수치가 감소하거나, 증가하지 않거나, 너무 느리게 증가하는 경우, 예를 들어, 75 mg 또는 100 mg으로 증가될 수 있다. 용량은 반응이 너무 강한 경우, 예를 들어, 혈소판이 너무 빨리 증가하는 경우, 예를 들어, 25 mg으로 감소될 수 있다. 초기 용량은 환자를 위한 최적의 초기 용량에 도달하기 위해 한 번 또는 여러 번 조정될 수 있다. 초기 용량은 점감 요법을 개시하기 전에 투여되는 용량이다.

[0084] 용어 "점감 용량"은 환자가 초기 용량으로 치료받은 후 투여되는 용량을 지칭한다. 점감 용량은 초기 용량보다 낮다.

[0085] 용어 "중단하다" 및 "중단"은 치료의 종료를 지칭한다. 약물은 소정 기간 동안 더 이상 환자에게 제공되지 않는다. 이러한 기간은 약물 투여가 재개되기 전의 약물 휴지기일 수 있거나, 이는 최종 중단일 수 있다. 약물 투여가 재개되면, 용량은 이전의 초기 용량과 동일하거나 그보다 적을 수 있다.

[0086] 용어 "무치료 관해"는 엘트롬보팍 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여를 중단한 후에 유지되는 관해를 지칭한다. 무치료 관해 동안 환자의 혈소판 수치는 적어도 20'000/mL, 적어도 30'000/mL, 적어도 40,000/mL, 또는 적어도 50,000/mL, 적합하게는 적어도 30'000/mL이다.

[0087] 관해 반응의 상실은 혈소판 수치가 30'000/mL 미만으로 떨어지고/떨어지거나 출혈 사건이 적어도 2주 또는 적어도 1개월의 기간 동안 발생할 때 달성된다.

[0088] 실시예

[0089] 실시예 1: 제1선 스테로이드 후 불응성 또는 재발성인 ITP가 있는 대상체에서 지속적 관해를 유도하는 엘트롬보팍의 능력을 평가하기 위한 II상, 개방-표지, 전향적, 단일-아암 연구(점감)

[0090] 목적

[0091] 본 시험의 목적은 스테로이드를 이용한 초기 치료 후에 반응하지 못했거나 재발한 ITP 대상체에서 지속적 무치료 관해를 유도하는 엘트롬보팍의 능력을 평가하는 것이다.

[0092] ITP 진단 후 엘트롬보팍을 조기에 사용하면 더 많은 비율의 대상체가 약물 점감 후 지속적 관해를 달성할 수 있을 것이라는 제한된, 주로 후향적인 증거가 있다. 임상적으로는 보다 짧은 치료 간격으로 반응 및 지속적 관해를 제공할 덜 독성인 요법에 대한 필요가 존재한다. 본 시험은 이를 평가하도록 설계된다.

[0093] 목표

[0094] 일차 목표는 제1선 스테로이드 치료에 반응하지 못했거나 재발한 ITP 대상체에서 12개월차까지 지속적 관해를 유도하는 엘트롬보팍의 능력을 평가하는 것이다. 일차 종점은 12개월차까지 지속적 관해가 있는 대상체의 비율이며, 여기서 지속적 관해는 하기와 같이 규정된다:

[0095] ● 100'000/mL 이상의 혈소판 수치 도달(완전 반응)

[0096] ● 2개월 동안 약 100'000/mL(70'000/mL 미만의 혈소판 수치를 의미하지 않음)의 혈소판 수치 유지

[0097] ● 치료 중단까지 약물 점감

[0098] ● 12개월차까지 출혈 없이(출혈 유해 사건 없이) 또는 임의의 구조 요법의 사용 없이 30'000/mL 이상의 혈소판 수치 유지.

[0099] 주요 이차 목표는 하기와 같다:

[0100] ● 치료 중단 후 지속적 관해의 지속 기간을 평가하는 것. 종점: 지속적 관해가 있는 대상체에 대해 엘트롬보팍의 마지막 용량으로부터 12개월차까지 계수된 지속적 관해의 지속 기간 중앙값(주).

[0101] ● 1개월차까지 조기 반응을 유도하는 엘트롬보팍 능력을 평가하는 것. 종점: 출혈 없이 그리고 구조 요법 없이 1개월차(첫 달)까지 적어도 1회 50'000/mL 이상의 혈소판 수치를 갖는 대상체의 수(%).

[0102] ● 엘트롬보팍의 점감 동안 또는 그 후에 반응이 상실된 경우, 회복 반응을 유도하는 엘트롬보팍 능력을 평가하는 것. 종점: 출혈 없이 그리고 구조 요법 없이 반응이 상실된 경우(30'000/mL 미만 및/또는 출혈 사건) 엘트롬보팍이 재도입된 후 적어도 1회 30'000/mL 이상의 혈소판 수치를 갖는 대상체의 수(%).

[0103] ● 기준선으로부터 3개월, 6개월, 9개월, 12개월까지 혈소판 수치를 정량화하는 것. 종점: 기준선으로부터 3개월, 6개월, 9개월, 12개월 및 연구 종료까지 혈소판 수치의 절대 및 상대 변화.

[0104] ● 12개월 이내에 30'000/ml 이상의 혈소판 수치를 유지하는 엘트롬보팍 능력을 평가하는 것. 종점: 출혈 없이 그리고 구조 요법 없이 해당 수준에 처음 도달할 때부터 3개월차, 6개월차, 9개월차, 12개월차 및 연구 종료까지 30'000/mL 이상의 혈소판 수치를 유지한 대상체의 수(%).

[0105] 집단

[0106] 본 연구는 구조 요법으로서 정맥내 면역글로불린(IVIG)의 사용과 함께 또는 이의 사용 없이(±) 제1선 스테로이드 요법 과정에 대한 초기 반응 이후에 반응하지 못했거나 재발한(스테로이드-재발성 또는 스테로이드-불응성) 일차 ITP가 있는 성인 대상체를 포함하도록 설계된다. 혈소판 수치는 30,000/mL 미만이고, 치료가 필요한 것으로 평가된다(의사 재량에 따름). 제1선의 스테로이드 요법은 하기와 같이 규정될 것이다: 최소 2주 동안 프레드니손/프레드니솔론 0.5 mg/kg/일 내지 1 mg/kg/일, 또는 연속 4일 동안의 고용량 덱사메타손 20 mg/일 내지 40 mg/일 최소 1회 과정 ± IVIG(구조 요법으로서 사용됨). 고용량 스테로이드 치료에 대한 최대 노출(스테로이드 점감 시간은 배제)은 하기로 제한되어야 한다: 4주간의 고용량 프레드니손/프레드니솔론, 또는 고용량 덱사메타손 3회 과정. 스테로이드에 대한 전체 노출은 용량 점감 기간을 포함하여 3개월을 초과하지 않아야 한다. 주요 배제 기준은 하기와 같다:

[0107] 1. 스테로이드/IVIG를 제외한, 임의의 ITP 제2선 요법, ITP에 대한 트롬보포이에틴 수용체 효능제로 이전에 치료받은 ITP 대상체.

[0108] 2. 제1선 스테로이드 요법의 전체 과정이 종료된 후 1년이 넘었을 때 재발한 대상체.

[0109] 3. 이차 혈소판감소증으로 진단받은 대상체.

[0110] 4. 조사자 재량에 따라 생명을 위협하는 출혈 합병증이 있는 대상체.

[0111] 치료

[0112] 대상체는 100'000/mL 이상의 표적 혈소판 수치에 도달하도록 2주 동안 일일 엘트롬보팍 50 mg(QD)으로 치료받을 것이다. 2주 이내에 표적 혈소판 수치를 달성하지 못한 대상체의 경우, 엘트롬보팍의 용량은 75 mg QD로 증가될 것이다. 엘트롬보팍 75 mg/일로 치료받은 후 100'000/mL 이상의 표적 혈소판 수치에 도달하지 않은 대상체의 경우, 12개월차까지 엘트롬보팍이 계속될 것이다. 엘트롬보팍을 이용한 치료는 2개월 동안 약 100'000/mL의 혈소판 수치를 달성하고 유지하는 데 필요한 최소 투여량으로 계속될 것이다.

[0113] 대상체는 100'000/mL 이상의 혈소판 수치로 규정된 완전 반응(CR)에 도달하고 2개월 동안 약

100'000/mL(70'000/mL 미만의 수치는 없음)의 혈소판 수치를 유지한 경우, 점감 및 치료 중단의 자격이 있을 것이다.

[0114] 점감의 지속 기간은 개인화되고, 대상체의 시작 용량 및 반응에 좌우될 것이다: 용량의 감소는 2주마다 25 mg 감소로 수행될 것이다. 혈소판 수치가 안정된 경우, 다음 감소는 치료가 완전히 중단될 때까지 2주 동안 격일로 25 mg을 투여하면서 2주 이내에 수행되어야 한다.

[0115] 아시아계 혈통의 대상체의 경우 25 mg QD의 감소된 초기 투여량이 권장된다. 아시아계 혈통의 대상체에서 엘트롬보팍의 용량은 비-아시아인 집단과 비교하여 이들 대상체에서 관찰되는 더 낮은 엘트롬보팍 제거율(CL/F) 때문에 감소될 것이다. 따라서, 아시아계 혈통의 대상체에 대한 약물 점감은 2주마다 12.5 mg 감량으로 이루어질 것이다.

[0116] 성공적으로 점감한, 즉, 출혈 또는 임의의 구조 요법의 사용 없이 엘트롬보팍을 중단하고 30'000/mL 이상의 혈소판 수치를 유지한 대상체는 시험의 지속 기간 전반에 걸쳐(12개월차까지) 추적 조사를 받을 것이다. 재발의 경우, 대상체는 50 mg의 용량으로 시작하여 이 기간 내에 엘트롬보팍 치료의 새로운 과정을 제공받을 것이다.

[0117] 출혈이 있거나 심각한 출혈의 위험을 감지한 대상체는 혈소판 수치에 관계없이 의사 결정에 따라 구조 요법을 받는 것이 가능할 것이다.

[0118] 대상체의 적격성을 평가하기 위해 선별 방문 1에 혈소판 계수가 수행될 것이다. 혈소판 수치를 포함하는 혈액학은 1주차/1일차 및 치료의 첫 8주 동안 매주 평가될 것이다. 대상체 반응에 기초하여, 혈액학은 치료 종료까지 그 후에 격주로 수행될 것이다. 혈소판 수치의 추가 평가는 조사자의 임상적 판단에 따라 필요한 경우 격주보다 더 빈번한 일정으로 수행될 수 있다. 출혈 사건은 각 방문 시 평가될 것이다.

[0119] 실시예 2: 점감 II

[0120] 목적

[0121] 본 시험의 목적은 스테로이드를 이용한 초기 치료 후에 반응하지 못했거나 재발했고 엘트롬보팍으로 치료를 받은 ITP 대상체에서 지속적 무치료 관해를 유도하는 엘트롬보팍의 능력을 평가하는 것이다.

[0122] 목표

[0123] 일차 목표는 제2선 엘트롬보팍으로 치료받고 이전에 CR을 달성한 ITP 대상체에서 6개월차에 치료 중지 시의 지속적 반응(sustained response off treatment)을 유도하는 엘트롬보팍의 능력을 평가하는 것이다. 일차 종점은 6개월차에 치료 중지 시의 지속적 반응을 갖는 대상체의 비율이고, 여기서 치료 중지 시의 지속적 반응은 하기와 같이 규정된다:

[0124] ● 100'000/mL 이상의 혈소판 수치 도달(완전 반응), 및 이후 2개월 동안 약 100'000/mL(70'000/mL 미만의 수치는 없음)의 혈소판 수치 유지,

[0125] ● 및 이후 6개월차까지 출혈 없이(출혈 유해 사건 없이) 또는 임의의 구조 요법의 사용 없이 30'000/mL 이상의 혈소판 수치를 유지하면서

[0126] ● 치료 중단까지 약물 점감.

[0127] 집단

[0128] 본 연구는 제1선 스테로이드 치료 후 반응하지 못했거나 재발했고 엘트롬보팍으로 치료받고 있는 ITP가 있는 성인 대상체를 포함하도록 설계된다. 혈소판 수치는 100'000/mL 이상이고 2개월 동안 안정하다(70'000/mL 초과).

[0129] 치료

[0130] 대상체는 1일차에 엘트롬보팍 용량의 단계적 감소를 시작할 것이다. 재발의 경우, 이들은 엘트롬보팍으로 재치료될 것이다. 재발은 30'000/mL 미만의 혈소판 수치로 규정된다. 연구 종료까지 50 mg 내지 75 mg의 엘트롬보팍으로 재치료될 것이다. 6개월차에 치료 중지 시의 지속적 반응이 있는 대상체는 1년 추적 조사 기간에 들어갈 것이다. 치료 중지 시의 지속적 반응은 하기와 같이 규정된다:

[0131] ● 100'000/mL의 혈소판 수치 도달(완전 반응), 및 이후 2개월 동안 약 100'000/mL(70'000/mL 미만의 수치는 없음)의 혈소판 수치 유지, 및

[0132] ● 이후 6개월차까지 출혈 없이(출혈 유해 사건 없이) 또는 임의의 구조 요법의 사용 없이 30'000/mL 이상의 혈

소판 수치를 유지하면서

[0133] ● 치료 중단까지 약물 점감.

[0134] 연구 종료는 1.5년 이후이다.

[0135] 선택적으로, 연구는 제2선 스테로이드에 대한 환자인 제2 아암을 포함한다. 스테로이드는 1일차에 중지될 것이고, 재발 후 스테로이드 또는 엘트롬보팍으로 재치료될 것이다. 제2 아암의 시점 및 종점은 동일하고, 6개월차에 치료 중지 시의 지속적 반응이 있는 대상체도 1년 추적 조사 기간에 들어갈 것이다.

[0136] 실시예 3: 새로 진단된 면역 혈소판감소증이 있는 성인 환자에서 제1선 치료로서 덱사메타손과 비교하여 덱사메타손과 병용된 엘트롬보팍의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 II상, 무작위화(1:1) 개방 표지 연구

[0137] 목적

[0138] 본 시험의 목적은 제1선 요법의 강화가 우수한 장기 관해율을 유도할 수 있는지를 평가하는 것이다. 자연 관해는 성인 환자의 약 10%에서 발생한다. 전통적인 제1선 제제는 2일 내지 14일 이내에 높은 초기 반응률(70% 내지 80%)을 달성하지만, 최적이 아닌 지속력을 갖는다. 코르티코스테로이드의 중단 후 지속적 혈소판 반응은 첫 1년 이내에 30% 초과의 환자에서 발생한다. 환자의 대략 50%가 6개월까지 재발했고, 1년이 지나 추가 25%가 재발했다. 코르티코스테로이드의 장기적인 투여는 부작용의 발생에 의해 제한된다.

[0139] 따라서, 보다 짧은 치료 간격으로 반응 및 지속적 관해를 제공할 덜 독성인 요법에 대한 충족되지 않은 의학적 필요가 존재한다. 목표는 만성 스테로이드 사용(이환율(morbidity)과 결부되는 고용량의 스테로이드)을 감소시키고 무치료 관해를 향상시키는 것이다.

[0140] 집단

[0141] 본 연구는 30'000/mL 이하의 혈소판 수치 및 치료 필요성이 있는 새로 진단받은 성인 일차 ITP-환자(진단으로부터 3개월 이내의 시간)를 포함하도록 설계된다. 매우 낮은 혈소판 수치 및/또는 상당한 출혈로 인해 임상적으로 필요한 경우, 정맥내 면역글로불린을 이용한 치료가 무작위화 14일 전에 허용된다(대안: 무작위화 3일 전 임의의 ITP-관련 요법이 허용될 수 있음). 그 밖에는, ITP 치료의 이전 병력이 배제 기준이다.

[0142] 목표

[0143] 일차 목표는 52주차에 무치료 반응을 유도하는 덱사메타손과 병용된 엘트롬보팍의 능력을 평가하는 것이다. 무치료 반응은 II 등급 이상의 출혈 또는 임의의 구조 의약의 사용 없이 치료 중단 후 30'000/mL 이상의 혈소판 수치를 유지한 것으로 규정된다.

[0144] 주요 이차 목표는 하기와 같다:

[0145] ● 치료 중단 후 무치료 반응의 지속 기간을 평가. 종점: 치료 중단 시점으로부터 30'000/mL 미만의 혈소판 수치 또는 II 등급 이상의 출혈 또는 구조 요법 사용까지 계산된 무치료 반응의 지속 기간 중앙값.

[0146] ● 78주차에 무치료 반응을 유도하는 덱사메타손과 병용된 엘트롬보팍의 능력을 평가. 종점: 78주차에 무치료 반응을 달성한 환자의 비율.

[0147] ● 4주차까지 전체 반응을 유도하는 엘트롬보팍의 능력을 평가. 종점: 4주차까지 출혈 없이 그리고 구조 요법 없이 적어도 1회 30'000/mL 이상의 혈소판 수치를 갖는 환자의 비율.

[0148] ● 4주차까지 완전 반응을 유도하는 엘트롬보팍의 능력을 평가. 종점: 4주차까지 출혈 없이 그리고 구조 요법 없이 적어도 1회 100'000/mL 이상의 혈소판 수치를 갖는 환자의 비율.

[0149] ● 기준선으로부터 1주, 2주, 4주, 12주, 26주 및 52주까지 혈소판 수치의 증가를 정량화. 종점: 기준선으로부터 1주, 2주, 4주, 12주, 26주 및 52주까지 혈소판 수치의 절대 및 상대 변화.

[0150] ● 반응까지의 시간 평가. 종점: 치료 시작부터 반응의 달성 시간까지의 시간.

[0151] 치료

[0152] 환자는 1:1의 비율로 2개의 치료 아암 중 하나로 무작위화될 것이다. 아암 A는 덱사메타손과 병용된 엘트롬보팍이고, 아암 B는 덱사메타손 단독이다.

[0153] 아암 A는 1일차부터 엘트롬보팍의 점감을 포함하는 26주차까지의 치료로 이루진다. 엘트롬보팍의 점감은 유도

요법 22주 이후 4주 또는 유도 요법 20주 이후 6주이다. 용어 "유도 요법"은 용량을 감소시키기 전 엘트롬포박 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 투여된 총 기간으로 이해된다. 전형적으로, 유도 요법은 환자가 치료되어 완전 반응을 달성한 기간, 및 환자가 치료되어 관해를 유지한 후속 기간(강화기)을 포함한다.

[0154] 치료는 연속 4일 동안(1일차 내지 4일차)의 덱사메타손 40 mg/일, 및 1일차에 시작하는 50 mg QD의 시작 용량의 엘트롬보팍으로 이루어진다. 용량은, 1일차에 엘트롬보팍을 개시한 후, 요법 2주 후 혈소판 수치가 50'000/mL 미만으로 유지되는 경우 75 mg QD의 최대 용량까지 25 mg 증분으로 조정되어야 한다. 엘트롬보팍 치료는 유도 기간(20주차 또는 22주차까지)에 이어 엘트롬보팍을 중단하기 위한 4주 또는 6주의 점감의 지속 기간 동안 50'000/mL 이상의 혈소판 수치를 달성하고 유지하는 데 필요한 최소 투여량으로 계속된다. 엘트롬보팍의 점감 동안, 용량의 감소는 2주마다 25 mg 감소로 수행될 것이며, 이는 다음 감소가 치료 중단까지 2주 이내에 수행될 것임을 의미한다.

[0155] 아암 B는 1일차부터 12주차까지의 치료로 이루어진다. 치료는 4주 간격을 두고 연속 4일 동안(1일차 내지 4일차)의 펄스화된 덱사메타손 40 mg/일의 1회 내지 3회 사이클로 이루어진다. 혈소판 수치가 150'000/mL 초과인 경우 덱사메타손을 이용하는 다음 사이클은 개시되지 않는다.

[0156] 6개월차에 두 연구 아암 모두의 대상체들은 이들이 일차 종점에 대하여 관찰된 최대 1회 관찰 기간에 들어갈 것이다. 그 후, 78주째에 추적 조사가 있다.