



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0018928
(43) 공개일자 2021년02월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 - C07K 16/28 (2006.01) A61K 31/145 (2006.01)
 - A61K 31/4152 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)
 - A61K 31/573 (2021.01) A61K 31/675 (2006.01)
 - A61K 38/13 (2006.01) A61K 38/19 (2006.01)
 - A61K 39/00 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 - C07K 16/283 (2013.01)
 - A61K 31/145 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7000569
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월07일
 - 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년01월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2019/054786
- (87) 국제공개번호 WO 2019/234713
 - 국제공개일자 2019년12월12일
- (30) 우선권주장
 - 62/682,805 2018년06월08일 미국(US)
 - (뒷면에 계속)
- (71) 출원인
 - 아르제넥스 비브이비에이
 - 벨기에, 주에나르드 9052, 인터스트리파크 7
- (72) 발명자
 - 데 하드, 한스
 - 네덜란드, 4436엔에이 오들란드, 티 진트 1
 - 울리츠, 피터
 - 벨기에, 비-9070 데스텔베르겐, 31, 말페르투르싱겔
 - (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 - 이원희

전체 청구항 수 : 총 77 항

(54) 발명의 명칭 면역성 혈소판 감소증을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 면역성 혈소판 감소증 (immune thrombocytopenia, ITP)으로 진단된 인간 대상체의 치료를 위한 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 인간 대상체에게 인간 신생아 Fc 수용체 (hFcRn) 길항제를, 선택적으로는 ITP 치료를 위한 표준 치료 (standard-of-care)와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, hFcRn 길항제는 에프가르티지모드 (efgartigimod, ARGX-113)이다. ITP 치료를 위한 표준 치료는 코르티코스테로이드 (corticosteroids), 면역 억제제 (immunosuppressants) 및/또는 트롬보포이에틴 수용체 (thrombopoietin receptor, TPO-R) 작용제의 투여를 포함할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4152 (2013.01)
A61K 31/52 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
A61K 38/13 (2013.01)
A61K 38/196 (2013.01)
A61P 7/04 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

쿠잔, 티에리

프랑스, 33000 보르도, 뤼 드 꼬테형 64

루팡, 니콜라스

스위스, 8003 취리히, 엠틀러슈트라세 98

드라이어, 토르스텐

벨기에, 비-9830 신트 마튼즈 라템, 넬레미어스트
라트 32

반 블랙트, 통케

네덜란드, 5281 엘 북스텔, 플로호 10

(30) 우선권주장

62/731,947 2018년09월16일 미국(US)
62/732,414 2018년09월17일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 FcRn (hFcRn) 길항제의 1회 이상의 용량 및 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1회의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 면역 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제는 약 10 nmol/kg 내지 약 1000 nmol/kg의 1회 이상의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제의 1회 이상의 용량은 약 50 nmol/kg 내지 약 300 nmol/kg 범위인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제의 1회 이상의 용량은 약 90 nmol/kg 내지 약 200 nmol/kg 범위인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제는 hFcRn에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 hFcRn에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 CDR을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은 인간 Fc 도메인을 포함하거나 그것으로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 인간 Fc 도메인은 hFcRn에 대한 그의 결합을 변형시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 하나 이상의 돌연변이는 M252Y, S254T, T256E, H433K 및 N434F (EU 넘버링) 중 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제5항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제는 동종 이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시되는 서열로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제5항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제는 에프가르티지모드(efgartigimod) (ARGX-113) 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 에프가르티지모드 (ARGX-113)는 약 5 mg/kg의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 에프가르티지모드 (ARGX-113)는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 코르티코스테로이드(corticosteroid)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 경구용 프레드니손(oral prednisone), 정맥내 프레드니손 (intravenous prednisone), 덱사메타손(dexamethasone) 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 리투시맙(rituximab) 또는 알렘투주맙(alemtuzumab)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 포스타마티닙(fostamatinib)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 사이클로스포린(cyclosporine), 닙손(dapsone) 또는 아자티오프린(azathioprine)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 트롬보포이에틴(thrombopoietin) 수용체 작용제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 엘트롬보팍(eltrombopag)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 아바트롬보팍(avatrombopag)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 로미플로스팀(romiplostim)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 로미플로스팀의 비-Fc 부분인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체의 혈소판 수가 치료 전에 리터당 30×10^9 미만인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 1회 이상 용량의 hFcRn 길항제를 투여하기 전 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료에서 $100 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판 수를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 1회 이상 용량의 hFcRn 길항제를 투여하기 전 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료에서 $50 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판

수를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 1회 이상 용량의 hFcRn 길항제를 투여하기 전 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료에서 $30 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 1회 이상 용량의 hFcRn 길항제를 투여하기 전 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료에서 $20 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 1회 이상 용량의 hFcRn 길항제를 투여하기 전 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료에서 $10 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 새로 진단된 ITP를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 지속적 ITP를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 만성 ITP를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 혈소판 수를 리터당 50×10^9 이상으로 증가시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 치료가 혈소판 수를 리터당 100×10^9 이상으로 증가시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 혈소판 수의 증가는 1개월 이상 지속되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 상기 혈소판 수의 증가는 2개월 이상 지속되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, 상기 혈소판 수의 증가는 3개월 이상 지속되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

동종이량체를 형성하는 2개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시되는 서열로 구성되는 인간 FcRn (hFcRn) 길항제의 1회 이상의 용량을 대상 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 면역 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제는 에프가르티지모드(efgartigimod) (ARGX-113)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제는 약 10 nmol/kg 내지 약 1000 nmol/kg의 1회 이상의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제의 1회 이상의 용량은 약 50 nmol/kg 내지 약 300 nmol/kg 범위인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제의 1회 이상의 용량은 약 90 nmol/kg 내지 약 200 nmol/kg 범위인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제39항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제는 약 5 mg/kg의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

제39항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제39항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, ITP 치료를 위한 표준 치료로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1회 이상의 용량을 대상 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 코르티코스테로이드(corticosteroid)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 경구용 프레드니손(oral prednisone), 정맥내 프레드니손(intravenous prednisone), 덱사메타손(dexamethasone) 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 리투시맙(rituximab) 또는 알렘투주맙(alemtuzumab)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

제45항에 있어서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 포스타마티닙(fostamatinib)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50

제45항에 있어서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 사이클로스포린(cyclosporine), 답손(dapsone) 및 아자티오프린(azathioprine)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 51

제45항에 있어서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 트롬보포이에틴(thrombopoietin) 수용체 작용제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 엘트롬보팍(eltrombopag)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 아바트롬보팍(avatrombopag)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 54

제51항에 있어서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 로미플로스팀(romiplostim)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 55

제51항에 있어서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 로미플로스팀의 비-Fc 부분인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 56

제39항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체의 혈소판 수가 치료 전에 리터당 30×10^9 미만인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57

제39항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 1회 이상 용량의 hFcRn 길항제를 투여하기 전 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료에서 $100 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판 수를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58

제39항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 1회 이상 용량의 hFcRn 길항제를 투여하기 전 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료에서 $50 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59

제39항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 1회 이상 용량의 hFcRn 길항제를 투여하기 전 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료에서 $30 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 60

제39항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 1회 이상 용량의 hFcRn 길항제를 투여하기 전 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료에서 $20 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 61

제39항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 1회 이상 용량의 hFcRn 길항제를 투여하기 전 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료에서 $10 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 62

제39항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 새로 진단된 ITP를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 63

제39항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 지속적 ITP를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 64

제39항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 개체는 만성 ITP를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 65

제39항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 혈소판 수를 리터당 50×10^9 이상으로 증가시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 50×10^9 이상으로의 혈소판 수 증가는 4주 이상 지속되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 상기 50×10^9 이상으로의 혈소판 수 증가는 2개월 이상 지속되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 68

제65항에 있어서, 상기 50×10^9 이상으로의 혈소판 수 증가는 3개월 이상 지속되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 69

제39항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 혈소판 수를 리터당 100×10^9 이상으로 증가시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 100×10^9 이상으로의 혈소판 수 증가는 4주 이상 지속되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 71

제69항에 있어서, 상기 100×10^9 이상으로의 혈소판 수 증가는 2개월 이상 지속되는 것을 특징으로 하는

방법.

청구항 72

제69항에 있어서, 상기 100×10^9 이상으로의 혈소판 수 증가는 3개월 이상 지속되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 73

인간 FcRn에 특이적인 어피바디 (affibody)를 포함하는 인간 FcRn (hFcRn) 길항제의 1회 이상의 용량을 대상 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 면역 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 인간 FcRn에 특이적인 어피바디는 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 75

제73항에 있어서, 상기 hFcRn 길항제는 인간 알부민에 특이적인 알부민 결합 도메인에 연결된 인간 FcRn에 특이적인 어피바디를 포함하는 융합 단백질인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 인간 FcRn에 특이적인 어피바디는 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 77

제73항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1회 이상의 용량을 대상 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련된 출원
- [0002] 본 출원은 2018년 6월 8일자로 출원된 미국 출원 번호 62/682,805, 2018년 9월 16일자로 출원된 미국 출원 번호 62/731,947 및 2018년 9월 17일자로 출원된 미국 출원 번호 62/732,414의 우선권을 주장하며, 이들 각각은 본 명세서에 참조로 통합된다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자 제출된 서열 목록을 포함하며 이는 그 전체가 참조로 통합된다. 2019년 6월 6일에 생성된 ASCII 사본의 이름은 613052_AGX5-045PC_ST25.txt이며 크기는 8,254 바이트이다.
- [0005] 본 발명은 일반적으로 면역성 혈소판 감소증 (immune thrombocytopenia, ITP)의 치료에 관한 것이며, 보다 구체적으로는 FcRn 길항제를, 선택적으로는 ITP 치료를 위한 표준 치료 (standard-of-care)와 조합하여 투여하는 단

계를 포함하는 면역성 혈소판 감소증의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0006] 때때로 면역성 혈소판 감소성 자반증 (immune thrombocytopenic purpura) 또는 특발성 혈소판 감소증 (idiopathic thrombocytopenia)으로도 불리는 면역성 혈소판 감소증 (immune thrombocytopenia), 보다 일반적으로 ITP는 건강한 사람의 리터당 150×10^9 내지 450×10^9 인 말초 혈소판 수에 비해 그 수가 리터당 100×10^9 미만으로 감소하는 것을 특징으로 한다. ITP는 자가 항체 (autoantibodies)가 당단백질로 형성되는 자가 면역 질환 (autoimmune disease)이다. 자가 항체는 혈소판 생성을 방해하고 혈소판 파괴를 가속화하는 것으로 믿어진다. 개인에 있어 혈소판 수의 감소는 일시적이거나 지속적인일 수 있으며 다양한 원인에 기인할 수 있다.
- [0007] 관련 원인이나 장애가 확인되지 않은 ITP를 일차 ITP라고 하며, 반면 다른 자가 면역 또는 의학적 장애와 연결된 ITP를 이차 ITP라고 한다. 성인의 ITP는 일반적으로 선행적인 바이러스성 또는 기타 질병이 없는 잠행성 발병 (insidious onset)을 나타내며 일반적으로 만성적 과정을 따르지만, 소아의 ITP는 일반적으로 수명이 짧으며 최소 2/3가 6 개월 이내에 자발적으로 회복된다.
- [0008] ITP는 혈소판형 출혈 (예: 점상 출혈 (petechiae); 자반병 (purpura); 결막하 출혈 (conjunctival hemorrhage) 또는 기타 유형의 피부 출혈 (cutaneous bleeding))에 의해 나타날 수 있다. ITP는 두개내 출혈 (intracranial bleeding)과 같은 생명을 위협하는 합병증과 연관될 수 있다. 심각한 결과가 없더라도 ITP 환자는 당뇨병 및 류마티스 관절염과 같은 다른 만성 질환과 마찬가지로 삶의 질이 저하된다.
- [0009] 2011 년 미국 혈액학회 (American Society of Hematology, ASH)는 ITP 치료 지침을 발표하였다 (Neunert C et al., *Blood* 117: 4190-4207 (2011)). 일반적으로 치료 의사는 다섯 가지 접근 방식을 사용할 수 있다. 혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 미만인 환자에게는 일반적 치료가 필요한 것으로 간주된다.
- [0010] 한 가지 치료 방법은 코르티코스테로이드와 같은 면역 억제제를 사용하는 것이다. 가장 일반적으로 사용되는 것은 프레드니손 (경구 또는 IV), 메틸프레드니손 (메틸프레드니솔론이라고도 함) 및 텍사메타손이다.
- [0011] 두 번째 접근법은 정맥내 면역글로불린 (IVIg) 또는 항-RhD 면역글로불린의 투여이며, 후자는 Rho(D) 면역글로불린 (항-D)이라고도 한다. 미국 혈액학회는 혈소판 수가 급격히 증가해야 하는 경우 코르티코스테로이드와 IVIg의 조합을 권장한다. 코르티코스테로이드 사용이 금지된 경우 IVIg 또는 항-D가 권장된다.
- [0012] 코르티코스테로이드, IVIg 및 항-D는 1 차 치료로 간주된다. 1 차 치료가 실패하면 비장이 혈소판 파괴에 중요한 역할을 하므로 비장 절제술이 종종 고려된다. 2 차 치료의 또 다른 예는 트롬보포이에틴 수용체 (TPO-R) 작용제의 투여이다. 트롬보포이에틴 (TPO)은 간에서 생성되는 내인성 사이토카인이다. 이는 거핵구 (megakaryocyte)의 성장과 혈소판을 순환계에 전달하는데 중요한 역할을 한다. 거핵구와 혈소판은 TPO 수용체를 제시한다. TPO-R 작용제는 혈소판 생성과 생성된 혈소판을 순환계로 방출하는 것을 촉진하는 것으로 알려져 있다.
- [0013] 현재 하기의 세 가지 TPO-R 작용제가 ITP 치료에 사용하도록 승인되었다: 로미플로스팀 (romiplostim), 엘트롬보팍 (eltrombopag) 및 아바트롬보팍 (avatrombopag). 로미플로스팀은 TPO-R 결합 도메인과 인간 Fc 도메인을 포함하는 융합 분자이다. Fc 도메인의 목적은 약물의 반감기를 증가시키는 것이다. 엘트롬보팍은 소분자 TPO-R 작용제이다. 아바트롬보팍은 또 다른 소분자 TPO-R 작용제이다. TPO-R 작용제의 한계는 장기 반응률 (long-term response rate)이 낮다는 것이다 (40-50 %).
- [0014] ITP에 대한 또 다른 2 차 치료제는 비장 티로신 키나아제 (Syk)의 소분자 억제제인 포스타마티닙 (fostamatinib)이다.
- [0015] 리투시맙 (rituximab, 항-CD20 mAb) 및 알렘투주맙 (alemtuzumab, 항-CD52 mAb)은 3 차 치료 요법에 사용된다.
- [0016] 신생아 Fc 수용체 (FcRn)는 원래 모성 IgG에 대한 신생아 수송 수용체로 특성화된 것이다. 또한 성인에서 IgG가 분해되지 않도록 보호하는 역할을 한다. FcRn은 음세포작용된 IgG에 결합하여 IgG를 세포의 구획으로 보내 분해성 리소좀으로 수송되는 것으로부터 IgG를 보호한다.
- [0017] 인간화, 고-친화성, 항-인간 FcRn 단클론 항체인 로자놀릭시주맙 (rozanolixizumab)과 같은 FcRn 길항제가 ITP 치료 요법에 사용하기 위해 제안되었다. 이들 분자는 FcRn 수용체에 결합함으로써 FcRn 항체 구체 메커니즘을 차단하여 병원성 IgG 항체를 포함한 IgG 항체가 순환계에서 제거되도록 한다. ITP에 관여하는 자가 항체가 IgG

클래스인 경우, FcRn 길항제는 유의한 효과를 나타낼 수 있다.

[0018] 비장 절제술과는 별개로 현재 이용 가능한 많은 치료 옵션은 일반적으로 ITP 환자의 혈소판 수를 단기간에 약간만 개선한다. 따라서, 지금까지 이용 가능한 것보다 더 강력한 혈소판 수 개선을 제공하는 치료 요법의 개발이 필요하다. 표준 치료를 받는 환자를 포함하여 ITP 환자의 장기 혈소판 반응을 개선하는 치료 요법에 대한 특별한 요구가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 본 발명의 목적은 면역성 혈소판 감소증을 치료하기 위한 조성물 및 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0020] 본 발명은 FcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 것을 포함하는 면역 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법을 제공함으로써 이러한 문제를 해결한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 FcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 ITP 치료를 위한 표준 치료 (standard-of-care, SoC)와 조합하여 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 ITP 치료를 위한 표준 치료로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0021] 바람직하게는 표준 치료용으로 승인된 화합물은 FcRn 길항제의 작용 메커니즘과는 다른 메커니즘에 의해 작용한다. 예를 들어, 면역체계를 약화시켜서 작용하는 코르티코스테로이드는 FcRn 길항제와 조합하여 사용할 수 있다. 또 다른 예로서, 혈소판 생성을 자극함으로써 작용하는 TPO-R 작용제는 FcRn 길항제와 함께 사용될 수 있다.

[0022] 본 발명의 한 측면은 인간 FcRn (hFcRn) 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 면역 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법이다. 또한, 본 발명은 대상 개체의 면역 혈소판 감소증 (ITP)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 인간 FcRn (hFcRn) 길항제를 제공하며, 상기 방법은 hFcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0023] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 hFcRn에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 상기 항체 또는 항체 단편은 인간 Fc 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 인간 Fc 도메인은 hFcRn에 대한 그의 결합을 변형시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 하나 이상의 돌연변이는 M252Y, S254T, T256E, H433K 및 N434F (EU 넘버링) 중 하나 이상을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 하나 이상의 돌연변이는 M252Y, S254T, T256E, H433K 및 N434F (EU 넘버링) 각각을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 인간 Fc 도메인은 돌연변이 M252Y, S254T, T256E, H433K 및 N434F (EU 넘버링)를 포함한다.

[0024] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 단리된 FcRn 길항제이고, 여기서 상기 FcRn 길항제는 동중이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시되는 서열로 구성된다.

[0025] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 단리된 FcRn 길항제이고, 여기서 상기 FcRn 길항제는 동중이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2로 표시되는 서열로 구성된다.

[0026] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 단리된 FcRn 길항제이고, 여기서 상기 FcRn 길항제는 동중이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3으로 표시되는 서열로 구성된다.

[0027] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 에프가르티지모드 (efgartigimod, ARGX-113)이다.

[0028] 본 발명의 한 측면은 인간 FcRn (hFcRn) 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 면역 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법이다. 여기서 상기 hFcRn 길항제는 동중이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 여기서 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시되는 서열로 구성된다. 또한, 본 발명은 대상 개체의 면역 혈소판 감소증

(ITP)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 인간 FcRn (hFcRn) 길항제를 제공하며, 상기 방법은 대상 개체에 hFcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 여기서 상기 hFcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시되는 서열로 구성된다.

[0029] 본 발명의 한 측면은 인간 FcRn (hFcRn) 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 면역 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법이다. 여기서 상기 hFcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 여기서 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2로 표시되는 서열로 구성된다. 또한, 본 발명은 대상 개체의 면역 혈소판 감소증 (ITP)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 인간 FcRn (hFcRn) 길항제를 제공하며, 상기 방법은 대상 개체에 hFcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 여기서 상기 hFcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2로 표시되는 서열로 구성된다.

[0030] 본 발명의 한 측면은 인간 FcRn (hFcRn) 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 면역 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법이다. 여기서 상기 hFcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 여기서 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3으로 표시되는 서열로 구성된다. 또한, 본 발명은 대상 개체의 면역 혈소판 감소증 (ITP)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 인간 FcRn (hFcRn) 길항제를 제공하며, 상기 방법은 대상 개체에 hFcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 여기서 상기 hFcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3으로 표시되는 서열로 구성된다.

[0031] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 에프가르티지모드 (efgartigimod, ARGX-113)이다.

[0032] 특정 구현예에서, 상기 방법은 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 인간 FcRn (hFcRn) 길항제의 1 회 이상의 용량 및 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 면역 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0033] 다음은 진술한 측면 및 구현예 각각에 적용된다.

[0034] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 약 10 nmol/kg 내지 약 1000 nmol/kg의 1 회 이상의 용량으로 투여된다.

[0035] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 약 50 nmol/kg 내지 약 300 nmol/kg의 1 회 이상의 용량으로 투여된다.

[0036] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 약 90 nmol/kg 내지 약 200 nmol/kg의 1 회 이상의 용량으로 투여된다.

[0037] 특정 구현예에서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 코르티코스테로이드를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 코르티코스테로이드는 경구 프레드니손, 정맥내 프레드니손, 텍사메타손 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0038] 특정 구현예에서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 리투시맙 (rituximab)을 포함한다.

[0039] 특정 구현예에서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 알렘투주맙 (alemtuzumab)을 포함한다.

[0040] 특정 구현예에서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 포스타마티닙 (fostamatinib)을 포함한다.

[0041] 특정 구현예에서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 사이클로스포린, 답손 및 아자티오프린으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0042] 특정 구현예에서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 트롬보포이에틴 수용체 작용제 (thrombopoietin receptor agonist)를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 엘트롬보파그 (eltrombopag)이다. 특정 구현예에서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 아바트롬보파그 (avatrombopag)이다. 특정 구현예에서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 로미플로스티움 (romiplostim)이다.

특정 구현예에서, 상기 트롬보포이에틴 수용체 작용제는 로미플로스틴의 비-Fc 부분이다.

- [0043] 특정 구현예에서, 상기 인간 개체는 치료 전의 혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 미만이다.
- [0044] 특정 구현예에서, 상기 대상 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료시 $100 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 대상 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료시 $50 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 대상 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료시 $30 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 대상 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료시 $20 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 대상 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료시 $10 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다.
- [0045] 특정 구현예에서, 상기 치료는 혈소판 수를 $50 \times 10^9/L$ 이상으로 증가시킨다. 특정 구현예에서, 혈소판 수의 $50 \times 10^9/L$ 이상으로의 증가는 적어도 4 주 동안 지속된다.
- [0046] 특정 구현예에서, 상기 치료는 혈소판 수를 $100 \times 10^9/L$ 이상으로 증가시킨다. 특정 구현예에서, 혈소판 수의 $100 \times 10^9/L$ 이상으로의 증가는 적어도 4 주 동안 지속된다.
- [0047] 본 발명의 한 측면은 인간 FcRn (hFcRn) 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 면역 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법이며, 여기서 상기 hFcRn 길항제는 인간 FcRn에 특이적인 어피바디 (affibody)를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 인간 FcRn에 특이적인 어피바디로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 인간 FcRn에 특이적인 어피바디는 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 인간 알부민에 특이적인 알부민 결합 도메인에 연결된 인간 FcRn에 특이적인 어피바디를 포함하는 융합 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 인간 FcRn에 특이적인 어피바디는 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0048] 도 1은 실시예 5에 기재된 2 상 임상 시험의 디자인을 묘사한 개략도이다.
- 도 2는 실시예 6에 기재된 임상 시험의 공개 시험 확장 부분의 디자인을 묘사한 개략도이다.
- 도 3은 실시예 5에 기재된 주요 연구 동안 평가된 총 IgG의 감소율을 나타내는 그래프이다.
- 도 4A-4D는 실시예 5에 기재된 주요 연구 동안 평가된 각 IgG 서브 타입의 감소율을 나타내는 그래프들이다. 도 4A, IgG1; 도 4B, IgG2; 도 4C, IgG3; 및 도 4D, IgG4.
- 도 5는 실시예 5에 기재된 주요 연구 동안 환자 그룹당 평균 혈소판 수 및 표준 편차를 나타내는 그래프이다. 화살표는 에프가르티지모드 투여 시기를 나타낸다.
- 도 6은 실시예 5에 기재된 주요 연구에서 평가된 혈소판 수 증가의 증가 임계치를 달성하는 환자의 비율을 도시한 그래프이다.
- 도 7은 실시예 5에 기재된 바와 같이 5 mg/kg의 에프가르티지모드를 투여한 만성 ITP 환자에서의 혈소판 수 반응을 도시한 그래프이다. 혈소판 수는 $\times 10^9/L$ 로 표시하였다.
- 도 8은 실시예 5에 기재된 바와 같이 10 mg/kg의 에프가르티지모드를 투여한 만성 ITP 환자에서의 혈소판 수 반응을 도시한 그래프이다. 혈소판 수는 $\times 10^9/L$ 로 표시하였다.
- 도 9는 실시예 5에 기재된 바와 같이 5 mg/kg의 에프가르티지모드를 투여한 새로 진단된 ITP 환자에서의 혈소판

수 반응을 도시한 그래프이다. 혈소판 수는 $\times 10^9/L$ 로 표시하였다.

도 10은 실시예 5에 기재된 바와 같이 5 mg/kg의 에프가르티지모드를 투여한 새로 진단된 ITP 환자에서의 혈소판 수 반응을 도시한 그래프이다. 혈소판 수는 $\times 10^9/L$ 로 표시하였다.

도 11은 실시예 5에 기재된 바와 같이 10 mg/kg의 에프가르티지모드를 투여한, 2 상 연구에 들어가기 전에 치료를 받은 적이 없는 (즉, ITP 치료를 위해 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 치료를 위해 승인된 대기 및 관찰 접근 방식에 있는) 지속적인 ITP를 가진 환자의 혈소판 수 반응을 도시한 그래프이다. 혈소판 수는 $\times 10^9/L$ 로 표시하였다.

도 12는 세계 보건기구 (WHO) 척도를 사용하여 평가된 출혈을 보인 환자의 백분율을 나타내는 그래프이다.

도 13은 ITP-특이적 출혈 평가 도구 (ITP-BAT) 척도를 사용하여 평가된 출혈을 보인 환자의 백분율을 나타내는 일련의 세 가지 그래프들이다. 왼쪽에서 오른쪽으로: 피부 점수 > 0, 장기 점수 > 0 및 점막 점수 > 0.

도 14는 실시예 7에 기재된 3 상 임상 시험의 디자인을 묘사한 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049]

하기에 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0050]

정의

[0051]

본원에 사용된 용어 "ITP"는 면역성 혈소판 감소증을 지칭한다. ITP는 병원성 IgG가 혈소판 생성세포 (거핵구)와 순환하는 혈소판 (트롬보사이트)을 파괴하는 자가 면역 질환 또는 장애이다. 병원성 IgG는 다중 모드 접근 (multimodal approach) 방식으로 질병 진행을 유도한다: 혈소판 제거를 촉진하고, 혈소판 생성을 억제하며, 혈소판 사멸을 직접적으로 유도하며, 혈소판의 응고 기능을 방해한다. ITP의 진단은 일반적으로 혈소판 감소증과 관련될 수 있는 다른 원인이나 장애가 없는 경우 혈소판 감소증의 존재 (순환 혈소판 수가 $100 \times 10^9/L$ 미만)를 요구하는 배제 진단 (diagnosis of exclusion)이다. 영향을 받은 환자는 일반적으로 혈소판 수가 $10 \times 10^9/L$ 미만인 경우 생명을 위협하는 출혈을 포함하여 혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 미만인 경우 자연 출혈의 위험이 있다. ITP는 급성 또는 만성일 수 있다. 특정 구현예에서, ITP는 새로 진단된 ITP (newly diagnosed ITP), 지속적 ITP (persistent ITP) 또는 만성 ITP (chronic ITP)로 분류할 수 있다. 새로 진단된 ITP는 초기 진단 후 3 개월 이내의 ITP이다. 지속적 ITP는 진단 후 3 내지 12 개월 동안 지속되는 ITP이다. 만성 ITP는 진단 후 12 개월 이상 지속되는 ITP이다. Rodeghiero F et al., *Blood* 113(11):2386-2393(2009).

[0052]

본 명세서에서 사용된, ITP와 관련하여 "표준 치료 (standard-of-care treatment)"라는 문구는 ITP의 치료에 효과적인 것으로 일반적으로 인식되는 임의의 치료 방법을 지칭한다. 특정 구현예에서, 이러한 표준 치료는 미국 혈액 학회와 같은 국제 또는 국내 당국에서 발표한 지침에 따른다. 특정 구현예에서, "표준 치료"는 대상 개체의 혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 보다 많거나 및/또는 출혈의 증거가 없는 동안에는 치료 개입 없이 임상 및 실험실 매개변수를 모니터링하는 관망 접근 방식 (wait-and-see approach)을 수반한다. 특정 구현예에서, "표준 치료"는 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 및/또는 비장 절제술을 사용한 치료 개입을 수반한다. 하나 이상의 화합물을 포함하는 표준 치료의 경우, 상기 하나 이상의 화합물을 한 번 이상 투여할 수 있으며, 여러 차례의 경우 각 화합물을 일정에 따라 또는 필요에 따라 독립적으로 투여할 수도 있다.

[0053]

본원에 사용된 "표준 치료용으로 승인된 화합물"이라는 문구는 일반적으로 ITP 치료에 효과적인 것으로 인식되는 모든 화합물을 의미한다. 2011 년 미국 혈액 학회는 ITP 치료 지침을 발표하였다. Neunert C et al., *Blood* 117: 4190-4207 (2011). 이 지침에 언급된 모든 화합물 또는 화합물 클래스는 "표준 치료용으로 승인된 화합물"의 정의 내에 있다. 여기에는 코르티코스테로이드, IVIg, 항-D, 리톡시맙 및 TPO-R 작용제가 포함된다. 마찬가지로, 2010 년에 발표된 일차 면역성 혈소판 감소증의 조사 및 관리에 관한 국제 합의 보고서 (International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia)는 상기 정의에 포함되는 것으로 간주되는 화합물의 예를 제공한다 (Provan D et al., *Blood* 115:168-186 (2010)). 전술한 바와 같이, 표준 치료용으로 승인된 화합물은 또한 임의의 하나 이상의 TPO-R 작용제 (예를 들어, 로미플로스티뮴, 엘트롬보팍 및 아바트롬보팍), 사이클로스포린, 아자티오프린, 포스타마티닙, 리톡시맙 및 알렘투주맙을 포함할 수 있다. 과학이 발전함에 따라 새로운 화합물들이 상기 정의에 추가될 것임을 이해할 것이다.

- [0054] 특정 구현예에서, 본원에 사용된 "표준 치료용으로 승인된 화합물"은 일반적으로 ITP의 치료에 효과적인 것으로 인식되는 전술한 화합물, 예를 들어 하나 이상의 코르티코스테로이드들, IVIg, 항-D, TPO-R 작용제 (예를 들어, 로미플로스티م, 엘트롬보팍 및 아바트롬보팍), 사이클로스포린, 아자티오프린, 포스타마티닙, 리툽시맙 및/또는 알렘투주맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 어느 하나를 배제한다.
- [0055] 특정 구현예에서, 표준 치료용으로 승인된 화합물은 IVIg를 배제한다. 특정 구현예에서, 표준 치료용으로 승인된 화합물은 항-D를 배제한다. 특정 구현예에서, 표준 치료용으로 승인된 화합물은 IVIg 및 항-D 둘 다를 배제한다.
- [0056] 본원에 사용된 용어 "치료하다 (treat)", "치료하는 (treating)" 및 "치료 (treatment)"는 본원에 기재된 치료 또는 예방 조치를 지칭한다. "치료" 방법은 대상 개체에서 질환 또는 장애 또는 재발성 질환 또는 재발성 장애의 하나 이상의 증상을 예방, 치유, 지연, 감소 또는 개선하기 위해, 또는 이러한 치료가 없을 때 예상했던 것 이상으로 피험자의 생존을 연장하기 위해, 유효량의 제제를 대상 개체에게 투여하는 것이다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "개체"는 포유동물을 지칭한다. 특정 구현예에서, 개체는 인간이다. 특정 구현예에서, 인간 개체는 18 세 이상의 성인이다. 특정 구현예에서, 인간 개체는 12 세 이상 18 세 미만이다. 특정 구현예에서, 인간 개체는 12 세 미만이다. 특정 구현예에서, 대상 개체는 비-인간 영장류이다.
- [0058] 본원에 사용된 용어 "FcRn"은 신생아 Fc 수용체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn은 인간 FcRn (hFcRn)이다. 인간 FcRn은 아미노산 서열, 예를 들어 GenBank 수탁 번호 NM-004017로 제시된 FCGRT 유전자에 의해 암호화되는 GenBank 수탁 번호 NP_004098을 포함하여 잘 알려져 있다.
- [0059] 본원에서 사용된 "FcRn 길항제"는 FcRn에 특이적으로 결합하고 FcRn에 대한 면역 글로불린의 결합을 억제하는 임의의 제제를 지칭한다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 전장 IgG 항체 (예를 들어, 로자놀릭시주맙 (rozanolixizumab))이다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 IgG 항체의 단편이다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 IgG 항체의 Fc 단편이다.
- [0060] 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (efgartigimod, ARGX-113)이다. 본원에서 사용된 바와 같이, ARGX-113으로도 알려진 에프가르티지모드는 단리된 FcRn 길항제이며, 여기서 상기 FcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시되는 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2로 표시되는 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3으로 표시되는 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 인간 FcRn에 특이적인 어피바디 (affibody) 또는 어피바디 및 알부민 결합 도메인 (ABD)을 포함하는 융합 단백질이다. 특정 구현예에서, 상기 인간 FcRn에 특이적인 어피바디는 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0061] 본원에 사용된 용어 "항체"는 4 개의 폴리펩티드 사슬, 2 개의 중쇄 (H) 및 이황화 결합에 의해 상호 연결된 2 개의 경쇄 (L), 그리고 이의 다량체 (예를 들어, IgM)를 포함하는 면역 글로불린 분자를 지칭한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역 (약칭 VH) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 상기 중쇄 불변 영역은 CH1, CH2 및 CH3의 3 개의 도메인을 포함한다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 (약칭 VL) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 상기 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인 (CL)을 포함한다. 상기 VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역 (FR)이라고 하는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)이라고 하는 초 가변 영역으로 더 세분화 될 수 있다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "Fc 영역"은 2 개의 중쇄의 Fc 도메인에 의해 형성된 천연 면역글로불린, 예를 들어 IgG의 일부를 지칭한다. 천연 Fc 영역은 동종 이합체이다.
- [0063] 본원에 사용된 용어 "Fc 도메인"은 일반적으로 파파인 절단 부위 (papain cleavage site)의 바로 상류의 힌지 영역에서 시작하여 항체의 C-말단에서 끝나는 단일 면역글로불린 중쇄의 부분을 지칭한다. 에프가르티지모드 (ARGX-113)와 관련하여 Fc 도메인은 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "EU 위치"는 하기 문헌에서 설명된 Fc 영역에 대한 EU 번호 지정 조약에 따른 아미노산 위치를 의미한다: Edelman, G.M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 63: 78-85 (1969) 및 Kabat et al., in "Sequences of Proteins of Immunological Interest," U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991.

- [0065] *본 발명의 방법*
- [0066] 가장 일반적인 측면에서, 본 발명은 면역성 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 FcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)이다. 본 발명은 또한 면역성 혈소판 감소증 (ITP)의 치료 방법에 사용되는 FcRn 길항제를 제공하며, 상기 방법은 FcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 인간 FcRn (hFcRn) 길항제이다.
- [0067] 따라서, 특정 구현예에서, 본 발명은 면역성 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 FcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 여기서 상기 FcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시되는 서열로 구성된다.
- [0068] 특정 구현예에서, 본 발명은 면역성 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 FcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 여기서 상기 FcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2로 표시되는 서열로 구성된다.
- [0069] 특정 구현예에서, 본 발명은 면역성 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 FcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 여기서 상기 FcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3으로 표시되는 서열로 구성된다.
- [0070] 특정 구현예에서, 상기 방법은 ITP에 대한 표준 치료와 함께 FcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 맥락에서, 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료는 구체적으로 ITP의 치료에 대한 관망 접근 방식 (wait-and-see approach)을 취할 수 있으며, 즉 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하지 않고 환자를 모니터링 할 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)이다.
- [0071] 특정 구현예에서, 본 발명은 면역성 혈소판 감소증 (ITP)으로 진단된 인간 개체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량과 함께 FcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 조합하여 대상 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 면역성 혈소판 감소증 (ITP)의 치료 방법에 사용되는 FcRn 길항제에 관한 것이며, 여기서 상기 방법은 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량과 함께 FcRn 길항제의 1 회 이상의 용량을 조합하여 대상 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)이다.
- [0072] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 FcRn 길항제를 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량과 동시에 투여하지 않고 투여하는 것을 포함한다.
- [0073] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 FcRn 길항제를 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량과 동시에 투여하는 것을 포함한다.
- [0074] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 FcRn 길항제를 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량과 동시에 테이퍼 투여 요법 (tapering dosing regimen)으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 FcRn 길항제를 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물과 동시에 테이퍼 투여 요법으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0075] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 FcRn 길항제와 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 1 회 이상의 용량의 투여 요법을 동시에 중단하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 FcRn 길항제와 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 투여 요법을 동시에 중단하는 것을 포함한다.
- [0076] 특정 구현예에서, 상기 개체는 만성 ITP를 앓고 있다. 다른 구현예에서, 상기 개체는 지속적인 ITP를 앓고 있다. 또 다른 구현예에서, 상기 개체는 ITP로 새로 진단된다. 상기 FcRn 길항제는 인간 FcRn (hFcRn)에 특이적으로 결합하는 소분자, 항체, 항체 단편, 어피바디 (affibody) 또는 나노바디 (nanobody) 일 수 있다. 특정 구현예에서 상기 FcRn 길항제는 hFcRn에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 CDR을 포함하는 항체 또는 항체 단편이다. 그 예로는 로자놀릭시주맵 (UCB-7665; UCB), DX-2504 (Dyax/Shire), DX-2507 (Dyax/Shire), HL161 (HanA11

Biopharma Co., Ltd.), M281 (Momenta Pharmaceuticals) 및 SYNT001 (Syntimmune); 및 FnAb-8 (Shanghai Jiao University)을 포함하는 단클론 항체의 단편을 들 수 있다. 하기 참조: WO 2009/131702; WO 2014/019727; WO 2014/204280; WO 2016/123521; WO 2016/183352; 및 WO 2017/121330. 어피바디에 대해서는 하기 참조: Seijsing J et al., *Sci Rep* 8:5141 (2018). 나노바디에 대해서는 하기 참조: Andersen JT et al., *Sci Rep* 3: 1118 (2013).

- [0077] 바람직한 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 hFcRn에 대한 친화성이 변화되도록 조작된 인간 Fc 영역이다. 예를 들면 여기에는 인간 IgG1 항체의 단리된 Fc 영역인 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 포함되며, 하기의 돌연변이에 의해 hFcRn에 대한 친화성이 향상되도록 조작된다: M252Y, S254T, T256E, H433K, 및 N434F (EU 넘버링). 종합하면, 이러한 돌연변이는 "Abdeg" 돌연변이라고 불리며, 이는 pH 6.0 (산성화된 엔도솜 pH) 및 pH 7.4 (세포 외 pH) 모두에서 향상된 Fc-FcRn 결합을 초래한다. 상기 Abdeg 돌연변이는 순환하는 IgG와 FcRn의 결합을 차단하고 리소솜 분해를 통해 IgG의 제거를 촉진한다. 참조: WO 2006/130834 및 WO 2015/100289.
- [0078] 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시되는 서열로 구성된다.
- [0079] 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2로 표시되는 서열로 구성된다.
- [0080] 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3으로 표시되는 서열로 구성된다.
- [0081] IgG 항상성에서의 상기 FcRn 수용체의 필수적인 역할을 감안할 때, 에프가르티지모드에 의해 이러한 FcRn 기능이 억제되면, IgG에 의해 유도된 면역 질환에서의 자가 항체를 포함하는 내인성 IgG가 급속히 분해될 것으로 예상된다. 상기 개념은 개잡이 원숭이 (cynomolgus monkeys)에 대한 약동학/약력학 (PK/PD) 연구와 함께 다양한 설치류 질병 모델에서 검증되었다. Challa DKet al., *MAbs*. 5(5): 655-9 (2013). 참조: US 2015/0218239.
- [0082] 류마티스 관절염 및 다발성 경화증에 대한 설치류의 생체내 질병 모델에서 Abdeg이 장착된 분자로 처리한 후 질병 점수의 명확한 개선이 관찰되었다. 이러한 개선은 자가 항체 수준의 전신적 저하를 동반하였다. Patel DA et al., *J Immunol*. 187: 1015-22 (2011).
- [0083] 개잡이 원숭이에 대한 약동학 및 약력학 (PD) 연구에서는 관련 동물 모델에서 에프가르티지모드의 항체 제거 특성을 확인하였다. 에프가르티지모드를 단일 주입하였을 경우 혈청 알부민 농도와 IgM 또는 IgA 수준은 변하지 않고 내인성 IgG가 최대 55%까지 감소하였다. 이러한 PD 효과는 발병 속도에 있어 ITP에 대한 SoC 요법으로 간주되는 IVIg보다 더 강력한 것으로 입증되었다. 반복 투여의 경우는 최대 75%의 IgG 감소까지 PD 효과를 개선할 수 있었다.
- [0084] 앞서 언급한 바와 같이, 에프가르티지모드는 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 이루어진 변이체 Fc 영역으로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시되는 서열로 구성된다.
- [0085] DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALFKFHYTQKLSLSPG (서열번호 1)
- [0086] 특정 구현예에서, 상기 에프가르티지모드의 변이체 Fc 영역의 Fc 도메인은 Fc 도메인의 297번 EU 위치에 이등분된 GlcNAc (N-아세틸글루코사민)을 갖는 N-연결 글리칸을 포함한다.
- [0087] 밀접하게 관련된 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 구성되며, 여기서 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 2로 표시되는 서열로 구성된다.
- [0088] DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALFKFHYTQKLSLSPGK (서열번호 2)
- [0089] 또 다른 밀접하게 관련된 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 구성되며, 여기서 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 3으로 표시되는 서열로 구성된다.
- [0090] DKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC

CSVMHEALKFHYTQKSLSPDSNLWN (서열번호 3)

- [0091] 인간 개체의 체중 kg 당 투여되는 화합물의 중량 (예: mg)의 관점에서 약학적 활성 화합물의 투여량을 보고하는 것이 일반적이다. 사용 가능한 hFcRn 길항제는 광범위한 분자량에 걸쳐 있다. 예를 들어, 로자놀릭시주맵의 분자량은 약 150 kDa이고; 에프가르티지모드의 분자량은 약 54 kDa이다. 작용 기전은 분자 수준이므로 체중 kg 당 나노 몰 (nmol/kg)로 투여량을 표시하는 것이 더 의미가 있다. 임의의 경우에, 당 업자는 필요한 경우 본원에 사용된 nmol/kg을 mg/kg으로 쉽게 전환할 수 있다.
- [0092] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 약 10 nmol/kg 내지 약 1000 nmol/kg의 농도로, 1 회 이상의 용량으로 투여된다. 일반적으로 임상에는 피험 개체를 부작용에 부당하게 노출하지 않는 가능한 최대 용량을 선택하는 것을 목표로 한다. 로자놀릭시주맵은 바람직하게는 약 20 nmol/kg 내지 약 50 nmol/kg 범위의 용량 (즉, 약 3 mg/kg 내지 약 7.5 mg/kg)으로 투여된다. 에프가르티지모드는 안전성이 좋은 것으로 알려져 있으며 약 50 nmol/kg 내지 약 300 nmol/kg (즉, 약 2.7 mg/kg 내지 약 16.2 mg/kg) 범위의 용량으로, 바람직하게는 약 90 nmol/kg 내지 약 200 nmol/kg (즉, 약 4.9 mg/kg 내지 약 10.8 mg/kg)의 농도로 인간 개체에게 투여 될 수 있다.
- [0093] 특정 구현예에서, 상기 개체는 새로 진단된 ITP를 갖는 개체이다. 특정 구현예에서, 상기 개체는 지속적인 ITP를 갖는다. 특정 구현예, 상기 개체는 만성 ITP를 갖는다.
- [0094] 특정 구현예에서, 상기 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 $100 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 $50 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 $30 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 $20 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 $10 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다.
- [0095] 특정 구현예에서, 상기 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료시 $100 \times 10^9/L$ 미만의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료시 $50 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료시 $30 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료시 $20 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 상기 개체는 본 발명의 방법에 따른 치료 전에 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 사용한 표준 치료시 $10 \times 10^9/L$ 이하의 혈소판 수를 갖는다.
- [0096] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 대상 개체는 출혈의 임상적 증거 없이 ITP를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에 따라 치료될 대상 개체는 출혈의 임상적 증거 없이 ITP를 갖는다.
- [0097] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 인간 개체에게 유효량의 hFcRn 길항제를 단독으로 투여한다. 즉, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물과 함께 투여하지 않는다. 예를 들어, 혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 이상이고 및/또는 출혈의 증거가 없는 ITP를 갖는 대상 개체에게 ITP를 치료하기 위해 유효량의 hFcRn 길항제를 투여 할 수 있다. 이러한 구현예에 따르면, 상기 방법은 ITP에 대한 승인된 표준 치료를 기다리는 동안 인간 FcRn (hFcRn) 길항제의 1 회 이상의 용량을 대상 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)이다. 본 발명의 다른 특정 구현예에 따르면, 인간 개체에게 hFcRn 길항제에 더하여 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물을 투여한다. 상기 hFcRn 길항제 및 표준 진료 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 공동으로 또는 별도로 투여할 수 있다. 이들은 시간상 밀접하게 함께 투여될 수도 있고, 시차를 두고 투여될 수도 있다. 이들이 개별적으로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제는 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물보다 먼저 투여된다. 이들이 개별적으로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 hFcRn 길항제보다 먼저 투여된다. 상기 hFcRn 길항제 및 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 동일하거나 다른 투여 경로로 투여 될 수 있다.

- [0098] 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 코르티코스테로이드, 예컨대 경구 또는 정맥내 프레드니손, 메틸프레드니손, 텍사메타손 및 이들의 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 코르티코스테로이드, 예컨대 경구 또는 정맥내 프레드니손, 메틸프레드니손, 텍사메타손 및 이들의 조합으로 구성된다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 코르티코스테로이드, 예컨대 경구 또는 정맥내 프레드니손, 메틸프레드니손, 텍사메타손 및 이들의 조합을 배제한다.
- [0099] 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 IVIg 또는 항-D를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 IVIg로 구성될 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 항-D로 구성될 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 IVIg를 제외할 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 항-D를 배제할 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 IVIg 및 항-D 둘 다를 배제할 수 있다.
- [0100] 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 사이클로스포린을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 사이클로스포린으로 구성될 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 사이클로스포린을 제외할 수 있다.
- [0101] 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료를 위해 승인된 화합물은 답손 (dapsone)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 답손으로 구성될 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 답손을 제외할 수 있다.
- [0102] 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 아자티오프린 (azathioprine)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 아자티오프린으로 구성될 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 아자티오프린을 제외할 수 있다.
- [0103] 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 리투시맙 (rituximab)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 리투시맙으로 구성될 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 리투시맙을 제외할 수 있다.
- [0104] 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 알렘투주맙 (alemtuzumab)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 알렘투주맙으로 구성될 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 알렘투주맙을 제외할 수 있다.
- [0105] 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 포스타마티닙 (fostamatinib)을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 포스타마티닙으로 구성될 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 포스타마티닙을 제외할 수 있다.
- [0106] 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 하나 이상의 TPO-R 작용제, 예를 들어 로미플로스팀, 엘트롬보팍 및 아바트롬보팍을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 하나 이상의 TPO-R 작용제, 예를 들어 로미플로스팀, 엘트롬보팍 및 아바트롬보팍으로 구성될 수 있다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물은 하나 이상의 TPO-R 작용제, 예를 들어 로미플로스팀, 엘트롬보팍 및 아바트롬보팍을 배제할 수 있다.
- [0107] 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 단일 화합물로 구성된다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 동일하거나 상이한 클래스의 2 개의 화합물로 구성된다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 1, 2 또는 3 개 클래스의 3 개의 화합물로 구성된다. 특정 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 1, 2, 3 또는 4 개 이상 클래스의 4 개 이상의 화합물로 구성된다.
- [0108] ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 화합물의 예시적인 클래스로는 다음과 같은 것들이 있다: (i) 코르티코스테로이드, 사이클로스포린 및 아자티오프린과 같은 광범위한 면역 억제제; (ii) IVIg 및 항-D와 같은 자연 발생 면역글로불린 제제; (iii) 리투시맙 및 알렘투주맙과 같은 항원 특이적 단클론 항체; (iv) 엘트롬보팍, 로미플로스팀 및 아바트롬보팍과 같은 TPO-R 작용제; 및 (v) 포스타마티닙 (Tavalisse)과 같은 비장 티로신 키나아제 (Syk)의 소분자 억제제. 로잔놀릭시주맙 (rozanolixizumab)은 현재 성인을 대상으로 한 ITP 임상 시험 중이다.
- [0109] 예를 들어, 특정 구현예에서, 상기 방법은 대상 개체에게 1 회 이상 용량의 hFcRn 길항제 및 1 회 이상 용량의 코르티코스테로이드를 투여하는 단계를 포함한다.

- [0110] 또 다른 예로서, 특정 구현예에서, 상기 방법은 대상 개체에게 1 회 이상 용량의 hFcRn 길항제, 1 회 이상 용량의 코르티코스테로이드 및 1 회 이상 용량의 TPO-R 작용제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0111] ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 하나 이상의 화합물이 요구되는 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 둘 이상의 화합물은 동일하거나 다른 일정으로 투여될 수 있다. 또한, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 하나 이상의 화합물이 요구되는 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 둘 이상의 화합물은 FcRn 길항제의 투여와 같거나 다른 일정으로 독립적으로 투여될 수 있다. 또한, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 하나 이상의 화합물이 요구되는 구현예에서, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 둘 이상의 화합물은 FcRn 길항제의 투여와 같거나 다른 일정으로, 원래의 양 또는 상이한 양 (예를 들어, 감소된 양)으로 독립적으로 투여될 수 있다.
- [0112] 이들 조합 중 일부는 다른 조합보다 더 효과적일 것으로 예상될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 코르티코스테로이드는 환자의 신체에서 자가 항체의 생성을 감소시켜, 자가 항체를 제거하는 hFcRn 길항제의 작용을 보완하는 것으로 여겨진다. 본 발명에 따르면, 코르티코스테로이드 및 hFcRn 길항제의 조합이 실제로 유의한 것으로 밝혀졌다.
- [0113] 한편, IVIg 및 hFcRn 길항제의 기전은 둘 다 FcRn에 결합하고 FcRn에 의해 매개되는 IgG 재순환의 경쟁적 억제체로서 작용하는, 유사한 것으로 여겨진다. IVIg의 효과는 hFcRn 길항제의 효과에 의해 손상될 수 있으며, 후자가 더 효율적이다.
- [0114] 본 발명의 방법에 따른 조합 투여는 임의의 다양한 형태를 취할 수 있다. 한 구현예에서 ITP로 진단된 인간 개체는 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 투여를 포함하는 표준 치료를 처음에 받는다. 이 치료가 환자의 혈소판 수를 증가시키지 않거나 충분하지 않으면 hFcRn 길항제의 투여가 시작된다. 이때, ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 투여가 중단 될 수 있다. 대안적으로, 이때 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 투여가 계속 될 수 있지만, 감소된 투여율 (즉, 감소된 양 및/또는 빈도)로 지속될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 이때 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 투여는 환자가 hFcRn 길항제를 받는 동안 변경되지 않고 계속될 수 있다.
- [0115] 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 지속적인 방식으로 주기적으로 투여되며, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 주, 또는 그 이상의 기간 마다 1 회 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 이러한 반복 투여 사이의 시간은 일정해 따라 설정하거나 출혈의 유무와 같은 임상 및/또는 검사실 매개 변수 및/또는 특정 역치 수준 (예: $10^9/L$, $15 \times 10^9/L$, $20 \times 10^9/L$, $25 \times 10^9/L$, 또는 $30 \times 10^9/L$) 이하로 떨어지는 혈소판 수를 모니터링하여 설정할 수 있다.
- [0116] 특정 구현예에서, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 2 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 3 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 4 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 5 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 6 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 7 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 8 주 또는 그 이상 마다 투여된다.
- [0117] 특정 구현예에서, 3 주에 걸친 FcRn 길항제의 4 회 투여를 포함하는 초기 치료 기간이 지난 후, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 2 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 3 주에 걸친 FcRn 길항제의 4 회 투여를 포함하는 초기 치료 기간이 지난 후, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 3 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 3 주에 걸친 FcRn 길항제의 4 회 투여를 포함하는 초기 치료 기간이 지난 후, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 4 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 3 주에 걸친 FcRn 길항제의 4 회 투여를 포함하는 초기 치료 기간이 지난 후, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 5 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 3 주에 걸친 FcRn 길항제의 4 회 투여를 포함하는 초기 치료 기간이 지난 후, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 6 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 3 주에 걸친 FcRn 길항제의 4 회 투여를 포함하는 초기 치료 기간이 지난 후, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 7 주마다 투여된다. 특정 구현예에서, 3 주에 걸친 FcRn 길항제의 4 회 투여를 포함하는 초기 치료 기간이 지난 후, 1 회 이상의 용량의 FcRn 길항제가 8 주 또는 그 이상 마다 투여된다.
- [0118] 특정 구현예에서, 상기 hFcRn 길항제 및 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물은 동시에 또는 시차를 두고 투여될 수 있다. 대안적으로, 상기 ITP에 대한 표준 치료용으로 승인된 적어도 하나의 화합물의 투여는 hFcRn 길항제의 투여가 시작된 후 감소될 수 있다. 투여에 관한 다른 편성은 당 업자에게는 명백하다. 일반적으로 환자의 혈소판 수를 모니터링하여 치료 요법을 맞춤화할 수 있다.

- [0119] 본 발명에 따른 hFcRn 길항제 및 TPO-R 작용제의 조합 투여는 ITP로 진단된 인간 개체에서 혈소판 수를 증가시키는 데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 본 발명자들은 이것이 이러한 작용제의 작용 방식이 완전히 다르다는 사실의 결과라고 믿습니다. 이는 이러한 제제들의 작용 방식이 완전히 다르다는 사실의 결과이다.
- [0120] 상기 FcRn 길항제는 임의의 적절한 투여 경로로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 정맥내로 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 복강내로 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 피하로 투여된다.
- [0121] 예를 들어, 에프가르티지모드 (ARGX-113)는 임의의 적절한 투여 경로로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 정맥내로 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 복강내로 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 FcRn 길항제는 피하로 투여된다.
- [0122] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM NaCl 및 0.02% 내지 0.04% (w/v) 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80 (pH 6.0)에 100 내지 200 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다. 여기서 상기 ARGX-113은 변이체 Fc 영역으로 구성된 단리된 FcRn 길항제이고, 상기 변이체 Fc 영역은 동종이량체를 형성하는 2 개의 Fc 도메인들로 구성되며, 각 Fc 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시되는 서열로 구성된다.
- [0123] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM NaCl 및 0.04% (w/v) 폴리소르베이트 20 (pH 6.0)에 150 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.
- [0124] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM NaCl 및 0.04% (w/v) 폴리소르베이트 20 (pH 6.0)에 175 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.
- [0125] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM NaCl 및 0.04% (w/v) 폴리소르베이트 20 (pH 6.0)에 200 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.
- [0126] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM NaCl, 10 mM L-메티오닌 및 0.02% 내지 0.04% (w/v) 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80 (pH 6.0)에 100 내지 200 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.
- [0127] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM NaCl, 10 mM L-메티오닌 및 0.04% (w/v) 폴리소르베이트 20 (pH 6.0)에 165 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.
- [0128] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM NaCl, 10 mM L-메티오닌 및 0.03% (w/v) 폴리소르베이트 20 (pH 6.0)에 175 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.
- [0129] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM NaCl, 10 mM L-메티오닌 및 0.03% (w/v) 폴리소르베이트 20 (pH 6.0)에 200 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.
- [0130] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 50 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM NaCl, 100 mM 아르기닌 HCl 및 0.02% 내지 0.04% (w/v) 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80 (pH 6.0)에 100 내지 200 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.
- [0131] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM 아르기닌 HCl, 10 mM L-메티오닌 및 0.02% 내지 0.04% (w/v) 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80 (pH 6.0)에 100 내지 200 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.
- [0132] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘 HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM 아르기닌 HCl, 10 mM L-메티오닌 및 0.03% (w/v) 폴리소르베이트 20 (pH 6.0)에 175 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.
- [0133] 특정 구현예에서, 피하 투여를 위한 FcRn 길항제는 에프가르티지모드 (ARGX-113)가 20 mM 히스티딘/히스티딘

HCl, 60 mM 수크로스, 100 mM 아르기닌 HCl, 10 mM L-메티오닌 및 0.03% (w/v) 폴리소르베이트 20 (pH 6.0)에 200 mg/mL의 농도로 포함된 수성 제제이다.

- [0134] 항혈소판 자가 항체는 적어도 두 가지 방식으로 혈소판 수에 부정적인 영향을 미친다. Houwerzijl EJ, *Blood* 103: 500-506 (2004); Kuter DJ et al., *Hematol Oncol Clin North Am* 23: 1193-1211 (2009). 이러한 항체는 거핵구에 결합하여 세포 사멸을 유도하고, 그 결과 혈소판을 생성할 수 있는 거핵구의 수가 감소하게 된다. 두 번째 작용 방식에서 이러한 자가 항체는 새로 형성된 혈소판에 결합한다. 자가 항체가 결합한 혈소판은 비장에 의해 제거된다. TPO의 혈장 수준은 TPO가 순환하는 혈소판에 결합하여 조절되며, 그 결과 순환에서 제거되고 분해된다. Stasi R et al., *Blood Rev* 24(4-5): 179-90 (2010). 결과적으로, 자가 항체는 TPO 결핍을 유발한다.
- [0135] 상기 hFcRn 길항제는 순환에서 자가 항체를 제거함으로써 이용 가능한 TPO를 증가시킨다. 상기 TPO-R 작용제는 사용 가능한 TPO를 더 효과적으로 만든다. 따라서, 상기 hFcRn 길항제의 투여는 TPO-R 작용제의 효과를 강화하거나 증폭하며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.
- [0136] 따라서, 특정 구현예에서, 상기 치료 방법은 TPO-R 작용제 및 hFcRn 길항제의 투여를 포함한다. 현재 바람직한 TPO-R 작용제로는 엘트롬보팍 (eltrombopag), 로미플로스티움 (romiplostim) 및 아바트롬보팍 (avatrombopag) 등이 있다.
- [0137] 엘트롬보팍 (예: PROMACTA®, Novartis)은 소분자 (MW ca. 442 Da)이며, 약동학은 hFcRn 길항제의 공동 투여에 의해 영향을 받지 않는다.
- [0138] 엘트롬보팍과 유사하게 아바트롬보팍 (예: DOPTelet®, Dova Pharmaceuticals)은 소분자 (MW ca. 650 Da)이며, 약동학은 hFcRn 길항제의 공동 투여에 의해 영향을 받지 않는다.
- [0139] 로미플로스티움 (예: NPLATE®, Amgen)은 반감기 개선을 위해 Fc 도메인을 포함하는 융합 분자이다. 상기 Fc 도메인의 효과는 hFcRn 길항제에 의해 상쇄된다. hFcRn 길항제와의 공동 투여를 위해, 상기 로미플로스티움 분자는 예를 들어 Fc 도메인 부분을 포함하지 않고 TPO-R 결합 부분을 보유함으로써 변형될 수 있다. 그 결과 생산과 관리가 용이한 더 작은 분자가 된다.
- [0140] 실시예
- [0141] 실시예 1: 게잡이 원숭이에서 ARGX-113의 단회 투여 독성 연구
- [0142] 게잡이 원숭이에게 4 가지 용량 수준 (10, 30, 50 및 100 mg/kg 체중 [b.w.])의 ARGX-113 및 대조군을 2 시간 IV 주입으로 투여하였다. 시험된 용량 수준에서 ARGX-113과 관련된 국소 과민증의 징후는 발견되지 않았다. 어떤 시험된 용량 수준에서도 동물의 행동, 체중, 음식 섭취, 심전도 매개 변수, 순환 기능, 혈액학적 매개 변수, 림프구 유형, 비뇨 매개 변수, 안과 및 청각 기능, 장기 무게에 대해 ARGX-113과 관련된 효과가 나타나지 않았다. 또한, 검사된 동물에서 거시적 또는 현미경적 전신 기관 변화가 관찰되지 않았으며, 특히 시험된 용량 수준에서 원숭이의 간에서 조직 병리학적 변화가 관찰되지 않았다.
- [0143] ARGX-113의 투여는 본질적으로 해롭지 않은 것으로 간주되는 생화학적 매개 변수에 상당한 변화를 가져 왔다. 모든 ARGX-113 처리 그룹에서 γ -글로불린의 혈청 농도 감소가 관찰되었다. ARGX-113은 FcRn 수용체에 결합하여 항체 제거를 촉진시키기 때문에 전체 면역글로불린 (γ -글로불린 분획)의 감소는 부작용으로 간주되지 않았으며 이는 ARGX-113 작용 메커니즘과 관련이 있는 것으로 간주되어야 한다. 따라서, γ -글로불린의 감소는 IgG 이소타입의 전체 글로불린의 감소와 알부민/글로불린 비율의 증가를 초래하였다. 그러나 대조군과 비교하여 IgM, IgA 또는 알부민 수준에서는 그러한 감소가 나타나지 않았다.
- [0144] 이러한 관찰을 바탕으로, ARGX-113의 최대 허용 독성 농도 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 100 mg/kg b.w 이었다.
- [0145] 실시예 2: 게잡이 원숭이에서 ARGX-113의 반복 투여 독성 연구
- [0146] 게잡이 원숭이에 대한 ARGX-113의 반복 투여 1 개월 독성 연구에서, ARGX-113은 3 가지 용량 수준 (3, 30 및 100 mg/kg)으로 투여되었다. ARGX-113을 각 용량 수준으로 10 마리의 동물 (수컷 5 마리와 암컷 5 마리의 게잡이 원숭이)에 48 시간마다, 총 15 회 IV 주입하였다. 임상 징후, 체중, 거시적 검사, 조직 병리학, 음식 섭취, 혈액학 및 혈청 생화학 매개 변수 등을 보면 모든 동물은 모든 용량의 ARGX-113 투여를 잘 견뎠다. ARGX-113과 관련된 거시적 변화는 관찰되지 않았다. 조직병리학적 검사에서 100 mg/kg 용량의 ARGX-113 투여했을 경우 간 변화가 나타났다. 간 변화에는 세포질 변화 및 퇴화, 확산 혼합된 염증세포의 침윤이 포함된다. 무치료 회복기

말기에 100 mg/kg 용량의 ARGX-113를 투여받은 그룹의 동물에서는 간 병리가 나타나지 않았다. 3 mg/kg 또는 30 mg/kg 용량의 ARGX-113를 투여받은 그룹에서는 ARGX-113과 관련된 명백한 변화는 관찰되지 않았다.

- [0147] 따라서, 상기 연구에서 NOAEL은 30 mg/kg으로 간주되었다.
- [0148] 게잡이 원숭이를 대상으로 한 만성 26 주 독성 연구에서 ARGX-113을 24 마리의 수컷 및 24 마리의 암컷 게잡이 원숭이에게 30 분간 반복해서 I.V 주입으로 투여하였다. 모든 효과의 가역성은 최소 8주의 회복 기간 후에 평가되었다. ARGX-113 또는 비히클은 10, 30 및 100 mg/kg의 용량으로 26 주 동안 매주 1 회 투여되었다.
- [0149] 시험된 모든 용량에서 ARGX-113이 임상 징후, 체중, 음식 섭취, ECG, 순환 기능, 응고, 소변 상태, 안과 및 청각 기능, 상대적 및 절대적 장기 중량, 그리고 골수-적혈구 비율에 미치는 영향은 없었다. 연구 중 조기 사망한 동물은 없었다.
- [0150] 처리된 동물에서 ARGX-113과 관련된 국소 과민증 징후는 보고된 바 없다.
- [0151] ARGX-113의 투여는 생화학적 매개 변수에 상당한 변화를 가져 왔으며, 이는 이전의 독성 연구에 대해 설명된 것과 유사한 근거를 따를 때 본질적으로 해롭지 않은 것으로 간주된다.
- [0152] 림프구형 결정은 조사된 세포의 서브세트 (NK 세포, T-헬퍼 세포, 활성화된 T-헬퍼 세포, 세포 독성 T-세포, 활성화된 세포 독성 T-세포, 미성숙 T 세포 및 B 세포)의 구성 또는 활성화 등급에서 ARGX-113과 관련된 변화를 나타내지 않았다. 혈액학적 매개 변수에서 ARGX-113과 관련된 변화는 관찰되지 않았다.
- [0153] 시험된 동물에 대해 거시적 또는 현미경적 유해 시험 항목 관련 변화는 보고된 바 없다.
- [0154] 이러한 관찰로부터, ARGX-113의 NOAEL은 100 mg/kg의 용량으로 매주 1회 30 분간 IV 주입에 의한 투여이다.
- [0155] *실시예 3: 래트에서 ARGX-113의 반복 투여 독성 연구*
- [0156] 래트에 대한 ARGX-113의 반복 투여 1 개월 독성 연구에서, ARGX-113은 3 가지 용량 수준 (3, 30 및 100 mg/kg)으로 투여되었다. ARGX-113을 각 용량 수준으로 20 마리의 동물 (수컷 10 마리와 암컷 10 마리의 래트)에 48 시간마다, 총 15 회 IV 주입하였다. 임상 징후, 체중, 거시적 검사, 조직 병리학, 음식 섭취, 혈액학 및 혈청 생화학 매개 변수 등을 보면 모든 동물은 모든 용량의 ARGX-113 투여를 잘 견뎠다. ARGX-113과 관련된 거시적 변화는 관찰되지 않았다. 조직병리학적 검사에서 100 mg/kg 용량의 ARGX-113을 투여한 일부 동물의 간에서 시험 항목과 관련된 조직병리학적 병변이 나타났다. 이러한 병변은 100 mg/kg 용량의 ARGX-113을 투여한 동물의 암컷 및 수컷 모두에서 관찰된 쿠퍼 세포 비대/과형성이다. 무치료 회복기 말기에 100 mg/kg 용량의 ARGX-113를 투여받은 그룹의 동물에서는 간 병리가 나타나지 않았다. 3 mg/kg 또는 30 mg/kg 용량의 ARGX-113를 투여받은 그룹에서는 ARGX-113과 관련된 명백한 변화는 관찰되지 않았다.
- [0157] 따라서, 상기 연구에서 NOAEL은 30 mg/kg으로 간주되었다.
- [0158] *실시예 4: 건강한 사람에서 에프가르티지모드의 1 상 용량 증량 임상 시험*
- [0159] 건강한 사람을 대상으로 한 1 상 용량 증량 연구에서 에프가르티지모드 (ARGX-113)를 0.2, 2.0, 10, 25 및 50 mg/kg 용량으로 1 회 IV 투여한 후, 0.2 및 10 mg/kg 사이의 용량에서 용량의 증가에 비해 에프가르티지모드의 C_{max} 가 더욱 증가하였다 (용량이 50 배 증가, C_{max} 는 115 배 증가). 10 및 50 mg/kg 사이의 용량에서도 용량의 증가에 비해 에프가르티지모드의 C_{max} 가 더욱 증가하였다 (용량이 5 배 증가, C_{max} 는 5.6 배 증가). 에프가르티지모드의 AUC_{0-96h} 는 0.2 및 2 mg/kg 사이의 용량에서 용량의 증가에 비해 더욱 증가하였다 (용량이 10 배 증가, AUC_{0-96h} 는 16.6 배 증가). 2.0 및 50 mg/kg 사이의 용량에서 용량의 증가에 비례하여 에프가르티지모드의 AUC_{0-96h} 및 $AUC_{0-\Delta}$ 모두가 증가하였다 (용량이 25 배 증가, AUC_{0-96h} 는 23.5 배, $AUC_{0-\Delta}$ 는 25.1 배 증가).
- [0160] 모든 집단 (cohorts)에서 C_{max} 에 도달하는 중간값은 2.0 시간 (즉, 주입 종료)이었다. 에프가르티지모드의 반감기는 2.0 내지 50 mg/kg 투여군에서 약 85.1 시간 내지 104 시간이었고, 0.2 mg/kg 투여군에서는 약 140 시간이었다 (그러나 대부분은 아직 최종 단계에 도달하지 않았다).
- [0161] 에프가르티지모드는 0.2 및 2.0 mg/kg의 용량으로 단일 IV 투여후 0 내지 72 시간 동안 소변에서 정량화 할 수 없었다. 더 높은 시험 용량 수준에서 에프가르티지모드의 소변으로의 배출은 매우 낮고 (<0.1 %) 빠르다 (처음 12 시간 내에 55% 에서 100%).

- [0162] 상기 연구의 다중 상승 용량 단계에서, 모든 치료 그룹에서 첫 번째 투여후 에프가르티지모드의 약동학 (PK)은 연구의 단일 상승 용량 단계에서 관찰 된 것과 일치하였다.
- [0163] 전반적으로, 21 일 동안 q4d 및 22 일 동안 q7d 투약 후 에프가르티지모드의 측정은 관찰되지 않았으며, 누적 비율 (R_{ac})의 기하 평균값은 0.814에서 1.26 범위였다. 마지막 투여후 (즉, 다중 투여 후)의 PK 프로파일은 첫 번째 투여후와 유사하였다.
- [0164] 에프가르티지모드의 단일 투여후, 최저 투여량 (0.2 mg/kg)을 제외하고는 위약 (placebo)을 투여받은 피험 개체와 비교하여 모든 투여군에서 혈청내 총 IgG 수준의 감소가 관찰되었다. 평균 최대 감소율 (E_{max})은 에프가르티지모드를 10 내지 50 mg/kg 이상 투여했을 때 가장 높았다 (53.1 내지 62.8%). 투여량/반응 효과는 관찰된 감소 수준에서뿐만 아니라 감소 효과 기간, 즉 2.0 mg/kg 투여량의 경우 투여후 96 시간에서 336 시간 그리고 10 내지 50 mg/kg의 투여량의 경우 투여후 48 시간부터 마지막 샘플 수집 시간 (즉, 투여후 672 시간)까지의 기간 중에도 나타난다. 따라서, 더 높은 용량은 혈청에서 총 IgG의 더 지속적인 감소를 가져 왔다.
- [0165] 일반적으로, 서로 다른 IgG 서브타입 (1, 2, 3 및 4)들은 유사한 정도로 혈청 수준이 감소하였으며, 서브타입 4의 경우는 약간 더 적었다.
- [0166] 에프가르티지모드의 1 회 투여후 위약에 비해 총 IgG 수준의 감소가 관찰되었다. 두 용량 수준 (10 및 25 mg/kg)에서 이러한 감소는 에프가르티지모드의 다중 투여 후 더욱 심화되었다.
- [0167] 10 mg/kg 용량의 q4d, 10 mg/kg 용량의 q7d 또는 25 mg/kg 용량의 q7d 에프가르티지모드의 다중 투여후, 각각의 평균 E_{max} 는 69.4 내지 77.5% 범위였다. 일반적으로, 서로 다른 IgG 서브타입 (1, 2, 3 및 4)들은 유사한 정도로 혈청 수준이 감소하였으며, 서브타입 4의 경우는 약간 더 적었다.
- [0168] 혈청내 총 IgG 수준의 감소 정도는 시험된 용량 또는 요법간에 유의한 차이가 없었으며, 이는 에프가르티지모드에 의한 총 IgG 수치의 최대 감소가 이미 10 mg/kg 용량의 q7d 투여시에 도달했음을 시사한다. 이는 IgG 서브타입 2를 제외한 IgG 서브타입들의 수준에도 반영되었다.
- [0169] 에프가르티지모드의 전체적인 전신 노출과 총 IgG 혈청 수준 (효과 곡선의 밀면적 (AUEC))의 감소 측면에서의 약력학 (PD) 효과 사이에 상관 관계가 관찰되었다. IgG 서브타입 (1, 2, 3 및 4)들에서도 유사한 결과가 관찰되었다.
- [0170] 에프가르티지모드의 투여는 IgA, IgD, IgE 및 IgM 혈청 수준의 감소를 유도하지 않았다.
- [0171] 0.2, 2.0, 10, 25 및 50 mg/kg 용량의 에프가르티지모드 또는 위약의 단일 투여후 가장 빈번하게 보고된 투약과 관련된 유해사례 (treatment-emergent adverse events, TEAEs)는 비정상적인 백혈구 (WBC) 수, C-반응성 단백질 (CRP)의 증가, 두통, 현기증 및 오한이었다.
- [0172] CRP의 증가는 25 mg/kg 용량의 에프가르티지모드 투여군에서 중등도, 50 mg/kg 용량의 에프가르티지모드 투여군에서는 경증으로 나타났다. TEAE 오한은 1 명의 피험 개체 (50 mg/kg 용량의 에프가르티지모드 투여)에서 중등도로 보고되었다. 보고된 다른 모든 TEAE는 중등도가 경미한 것으로 나타났다.
- [0173] 비정상적인 백혈구 수의 차이, CRP 증가, 두통, 현기증 및 오한 등은 최고 용량 그룹 (즉, 25 및 50 mg/kg)에서만 연구 약물과 관련된 것으로 간주되었다. 보고된 비정상적인 백혈구 수의 차이는 감소된 CD8, CD3, CD56, CD4 및 CD19 림프구 수준의 면역학적 이상과 관련이 있었다.
- [0174] 10 mg/kg 용량의 q4d를 여러 번 투여한 후 가장 자주 보고된 TEAE는 설사와 비인두염이었다. 에프가르티지모드를 10 또는 25 mg/kg 용량의 q7d로 투여한 피험 개체에서 가장 자주 보고된 TEAE는 두통, 추위, 오한, 피로, 졸음, 비인두염, 요통 및 카테터 부위 통증을 포함한다. 추위, 등 통증, 오한, 피로 및 졸음 등의 TEAE는 최고 용량 (25 mg/kg 용량의 q7d)에서만 보고되었다. 3 명의 피험자 (모두 25 mg/kg 용량의 q7d)에서 연구 약물과 관련된 것으로 간주되는 두통이 관찰되었으며, 이 피험자 중 한 명에서의 두통은 중등도의 정도였다. 추위, 오한 및 피로를 느끼는 정도는 경미한 것으로 간주되었으며 연구 약물과 관련이 있었다. 다중 투여 그룹에서 림프구 서브세트의 주목할 만한 변화는 보고되지 않았다. 25 mg/kg 용량의 q7d 투여 그룹에서 과호흡의 심각한 부작용 (serious adverse event, SAE)이 관찰되었으나, 이는 연구 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었다. 1 상 연구에서의 TEAE 중 어느 것도 연구 약물과 확실히 관련이 있다고 간주되지 않았다.
- [0175] 일시적이고 범위를 벗어난 CRP 값과 TEAE로 보고된 일부 림프구 서브세트를 제외하고는 실험 결과에 임상적으로

관련된 변화가 나타나지 않았다. 심전도 (ECGs)에서 임상적으로 관련된 변화는 관찰되지 않았다.

- [0176] 실시예 5: 일차 ITP를 가진 인간에서 에프가르티지모드의 2 상 임상시험
- [0177] 본 실시예에서는 일차 면역성 혈소판 감소증 환자에서 에프가르티지모드의 안전성, 효능, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한, 선택적인 공개 치료 기간이 뒤 따르는 (실시예 6에 기술됨), 완료된 무작위 이중맹검 위약대조 2 상 연구 (본 연구)에 대해 설명한다. 도 2는 공개 시험 연구의 디자인을 나타낸다.
- [0178] 연구 디자인
- [0179] 간략히 설명하면, 본 연구는 2 주의 스크리닝 기간, 3 주의 치료 기간 및 8 주의 추적 조사 (FU) 기간을 포함하는 무작위 이중맹검 위약대조 2 상 연구를 포함한다. 프로토콜 수정 후, 혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 이상인 초기 8 주 FU 기간을 완료하고 기준 혈소판 수가 2 배 이상 증가한 환자는 최대 13 주까지 FU 기간을 연장할 수 있고, 재발한 환자 (혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 미만으로 정의됨)는 1 년 간의 공개 확장 (open-label extension, OLE) 재치료에 들어갈 수 있다.
- [0180] 상기 연구에는 스크리닝 중 일차 ITP가 확인되고 평균 혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 미만 (평균 2회 카운트, $35 \times 10^9/L$ 초과인 경우는 없었음)인 18 내지 85 세의 환자들이 포함되었다. 스크리닝 전 적어도 4 주 및 연구 기간 동안 용량 및 빈도가 안정적인 경구 코르티코스테로이드, 경구 면역 억제제 및/또는 TPO-RA를 사용하였다. 또한 스크리닝시 총 IgG 수준이 6 g/L 미만인 환자는 제외되었다. 환자는 새로 진단된 환자 (진단 3 개월 이내), 지속적인 환자 (진단 후 3 ~ 12 개월), 만성 환자 (12 개월 이상 지속)로 분류되었다.
- [0181] 치료 조정
- [0182] 환자들은 1:1:1로 무작위 배정되어 5 mg/kg 또는 10 mg/kg 체중의 용량으로 위약 또는 에프가르티지모드를 4 주 동안 (1 일, 8 일, 15 일 및 22 일에) 정맥주사하였다. OLE 기간에 진입한 환자에게는 에프가르티지모드 10 mg/kg을 매주 4 회 주입하였다. 구제 치료 (rescue therapy, 새로운 ITP 치료의 시작 또는 수반되는 ITP 치료의 용량 또는 투여 빈도의 증가)는 의학적으로 필요하다고 간주될 때 연구자의 재량에 따라 허용되었다. 구제 치료를 받는 환자는 임상 시험용 의약품을 중단하고 안전성을 위해 연구가 끝날 때까지 추적하였다.
- [0183] 환자 배치, 인구 통계 및 기준 특성
- [0184] 62 명의 환자가 선별되었고, 그 중 38 명의 환자가 1:1:1로 무작위 배정되어 위약 (N = 12) 또는 에프가르티지모드를 5 mg/kg (N = 13) 또는 10 mg/kg (N = 13)의 용량으로 4 주간 정맥 주사를 받았다. 전체적으로 35 명 (92.1%)의 환자가 치료 기간을 완료했고 32 명의 환자 (84.2%)가 8 주간의 FU를 완료하였다. 14 명 (36.8%)의 환자가 확장 FU에 들어갔다 (5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드 투여 환자 6 명, mg/kg 용량의 에프가르티지모드 투여 환자 6 명, 위약 투여 환자 2 명). 마지막으로, 12 명 (31.6%)의 환자가 OLE 기간에 진입하여 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 4 주 1 회 이상 주입하였다. 상기 12 명의 환자 중 2 명 (15.4%)은 무작위 기간에 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드, 6 명 (46.2%)은 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드, 4 명 (33.3%)은 위약을 투여 받았다.
- [0185] 인구 통계 및 기준 특성은 일반적으로 연구 그룹 전체에서 비슷하였다 (표 1). 28 명 (73.7%)의 환자가 만성 ITP로 분류되었고 2 명 (5.3%)의 환자가 새로 진단된 ITP (3 개월 이하의 기간)로 분류되었다. ITP 기간의 중간값은 4.8 년 (0.1-47.8 범위)이었다. 20 명 (52.6%)의 환자는 기준 혈소판 수가 $15 \times 10^9/L$ 미만이었다. ITP 치료 이전의 중간값은 2.0 (1-10)이었다. 9 명의 환자 (23.7%)가 이전에 리툽시말을 투여받았으며, 14 명 (36.8%)의 환자는 TPO-RA를 투여받았으며, 이 중 10 명 (26.3%)이 기준선에서 TPO-RA 치료를 받았으며 6 명 (15.8%)은 이전에 비장 절제술을 받았다. 27 명 (71.1%)의 환자가 기준선에서 적어도 1 개의 병용 ITP 요법을 받고 있었다.
- [0186] 인구 통계 및 기준 특성 요약 (전체 분석 세트)

표 1

	위약 (N=12)	에프가르티지모드 : 5 mg/kg (N=13)	에프가르티지모드 : 10 mg/kg (N=13)	총 (N=38)
나이 (연), 중간값 (범위)	38.5 (19 - 69)	41.0 (22 - 77)	46.0 (29 - 62)	44.4 (19 - 77)
성별, n (%)				
남	5 (41.7)	4 (30.8)	9 (69.2)	18 (47.4)
여	7 (58.3)	9 (69.2)	4 (30.8)	20 (52.6)
ITP 분류, n (%) 새로 진단				
(< 3개월) 지속	-	2 (15.4)	-	2 (5.3)
(>3 및 < 12개월)	3 (25.0)	1 (7.7)	4 (30.8)	8 (21.1)
만성 (>12 개월)	9 (75.0)	10 (76.9)	9 (69.2)	28 (73.7)
ITP 지속 (연), 중간값 (범위)	3.51 (0.3 - 47.8)	4.46 (0.1 - 34.2)	5.42 (0.7 - 28.7)	4.82 (0.1 - 47.8)
기준 혈소판 수 (x 10 ⁹ /L), 중간값 (범위)	18 (4 - 40)	18 (6 - 49)	15 (5 - 35)	17 (4 - 49)
기준 혈소판 수 <15x 10 ⁹ /L, n (%)	6 (50.0)	7 (53.8)	7 (53.8)	20 (52.6)
ITP에 대한 사전 치료 횟수, 중간값 (범위)	2.0 (1 - 7)	2.0 (1 - 8)	1.0 (1 - 10)	2.0 (1 - 10)
ITP에 대한 사전 치료를 받은 환자 수, n (%)	12 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.3)	37 (97.4)
ITP에 대한 사전 치료: 코르티코스테로이드, n (%)	9 (75.0)	11 (84.6)	12 (92.3)	32 (84.2)
IVIg or 항-D Ig, n (%)	5 (41.7)	4 (30.8)	2 (15.4)	11 (28.9)
TPO-RA, n (%)	4 (33.3)	6 (46.2)	4 (30.8)	14 (36.8)
리톡시맵, n (%)	3 (25.0)	4 (30.8)	2 (15.4)	9 (23.7)
면역 억제제, n (%)	5 (41.7)	3 (23.1)	1 (7.7)	9 (23.7)
단클, n (%)	1 (8.3)	1 (7.7)	-	2 (5.3)
비장 절제술, n (%)	1 (8.3)	2 (15.4)	3 (23.1)	6 (15.8)
기타, n (%)	3 (25.0)	2 (15.4)	-	5 (13.2)
수반되는 ITP 치료를 받은 환자 수, n (%)	8 (66.7)	12 (92.3)	10 (76.9)	30 (78.9)
수반되는 ITP 치료: 코르티코스테로이드, n (%)	3 (25.0)	10 (76.9)	6 (46.2)	19 (50.0)
TPO-RA, n (%)	3 (25.0)	4 (30.8)	3 (23.1)	10 (26.3)
면역 억제제, n (%)	1 (8.3)	-	1 (7.7)	2 (5.3)
기타, n (%)	1 (8.3)	1 (7.7)	-	2 (5.3)

[0187]

[0188]

Ig: 면역글로불린, ITP: 일차 면역성 혈소판 감소증, IV: 정맥내, N: 분석 세트의 환자 수, n: 각 치료군 내 관찰된 환자 수, TPO-RA: 트롬보포이에틴 수용체 작용제. 주: 백분율은 N을 기반으로 한다.

[0189]

1 차적 엔드포인트 (endpoint)는 활력 징후, 심전도 매개변수 및 임상 실험실 평가의 변화와 치료로 인한 부작용 (TEAE)의 발생률 및 그 심각도이다. 2 차적 엔드포인트는 약력학 (PD) 마커 (총 IgG, 서브타입 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4)와 약동학 (PK), 항-약물 항체 (ADA)의 존재 등이 포함된다. 혈소판 결합 IgG의 항-혈소판 활성의 측정은 시판되는 고체상 ELISA (PakAuto®Assay, Immucor GTI Diagnostic, Inc, USA)를 사용하여 Sanquin Diagnostic Laboratory의 제조업체지침에 따라 수행하였다 (PakAuto®Assay, Immucor GTI Diagnostic, Inc, USA).

[0190]

효능 평가 또한 2 차적 엔드포인트로서 평가되었으며, 여기에는 혈소판 수가 50 X 10⁹/L 이상 및 100 X 10⁹/L 이상으로 증가하는 환자의 빈도와 비율, 평균 혈소판 수 변화, “반응” (7 일 이상의 간격으로 최소 2 회 이상 연속적으로 확인된 혈소판 수가 30 X 10⁹/L 이상 100 X 10⁹/L 미만이고, 기준선에서 2 배 이상 증가, 그리고 출혈 없음) 및 “완전한 반응” (7 일 이상의 간격으로 최소 2 회 이상 연속적으로 확인된 혈소판 수가 100 X 10⁹/L 이상이고, 출혈 없음)에 대한 국제 실무 그룹 (International Working Group)의 정의, 및 국제 보건 기구 (World Health Organization, WHO)의 출혈 척도 및 ITP-BAT (ITP-specific bleeding assessment tool)를 사용한 출혈

평가 등이 포함된다. 사후 분석에는 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 이상인 역치값을 달성한 환자들 중 최소 2 회에 걸쳐 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 이상인 환자의 비율이 포함되었다. 또한, 누적 10 일 이상 동안 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 이상인 환자의 비율을 계산했으며, 평가 일정은 표 2에 나타내었다.

[0191] 평가 일정: 연장된 추적기간을 포함한 본 연구

표 2

평가	스크리닝*	방문															안전 방문 US	연장된FU 기간 78±3 169±7 까지 EoFU ²
		치료기간							추적기간									
방문	스크리닝 방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	(EoS)/ ED
연구일수*		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	29±1	36±1	43±1	50±1	57±1	64±1	71±1	78±3	
								EoT										
		주입 후 주(Weeks post last infusion)																
		1	2	3	4	5	6	7	8									
동의 ^b	X ^c																	
포함 제외 기준	X	X ^c																
의료수술 이력	X																	
인구 통계 데이터	X																	
바이탈 시그	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
키, 몸무게 포함 신체 측정 ^c	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
일반 혈액 검사 (WHO 및 SMOG)	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X ^c
SF-36 및 FACT-Th6 ^d	X	X								X				X			X	
혈액학 및 화학 테스트 ^e	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
혈소판 수	X ^c	X ^c	X	X ^c	X	X ^c	X	X ^c	X	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c
응고, 갑상선 및 자가 면역 항체 검사 ^{f,g,h,i}	X																	
납포 자극 돌연사 ^j	X																	
ECG	X	X						X ^c		X							X	X
소변검사 ^k	X	X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
약동학	X ^c	X	X ^c	X	X ^c	X	X ^c	X	X ^c	X	X	X	X	X				

평가	스크리닝*	방문															안전 방문 US	연장된FU 기간 78±3 169±7 까지 EoFU ²
		치료기간							추적기간									
방문	스크리닝 방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	(EoS)/ ED
연구일수*		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	29±1	36±1	43±1	50±1	57±1	64±1	71±1	78±3	
								EoT										
		주입 후 주(Weeks post last infusion)																
		1	2	3	4	5	6	7	8									
약동학 ^h 항 혈소판 항체 및 IgG 및 의약품		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
항약물 항체		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
임신 테스트 ^k	X	X								X			X				X	X
바이러스 테스트 및 TB 혈청학 ^l	X																	
무작위화 ^m	X																	
약동학 ⁿ	X																	
IMP 투여 ^o		X ^c		X ^c		X ^c		X ^c										
비용 요법/절차 ^p																		
Ad ^q																		

[0192]

[0193] 약어: AEs = 부작용; DNA = 데옥시리보 핵산; ECG = 심전도; ED = 조기 중단; EoFU = 추적 종료; EoS = 연구 종료; EoT = 치료 종료; FACT-Th6 = 암치료 설문지의 기능적 평가-Th6; HBcAb = B 형 간염 핵심 항체; HBsAg = B 형 간염 표면 항원; HIV = 인체 면역결핍 바이러스; ICF = 사전동의 양식; IgG = 면역글로불린 G; IMP = 임상 시험용 의약품; SMOG/ITP-BAT = 면역성 혈소판 감소증 출혈 평가 도구; SAE = 심각한 부작용; SF-36 = 짧은 형태-36; TB = 결핵; US = 예정되지 않은 방문; WHO = 세계보건기구.

[0194] * 2 회 연속 방문이 최소 3 일 간격인 경우 치료기간 내 방문과 추적기간 사이의 허용 기간은 ± 1 일이다. 상기의 평가 일정에 설명된 대로 모든 방문을 정확한 날 (기준 방문 또는 [방문 1]에 상대적)에 예약하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다.

[0195] ^a방문 1에서 IMP를 처음 투여하기 1 ~ 14 일 전에 실시하였다.

[0196] ^b사전동의 양식에 서명하기 전에는 연구 관련 평가를 수행하지 않았다. 추가 적격성 확인을 위한 포함 및 제외 기준의 평가는 다른 연구 특정 절차/무작위화를 시작하기 전에 방문 1에서 수행되었다.

- [0197] ^c신장은 스크리닝에서 측정되었다 (또한 그에 따라 체질량 지수가 계산되었다). 체중은 스크리닝시와 각 IMP 투여 전에 기록되었다 (IMP는 환자 체중에 따라 다름).
- [0198] ^d환자 보고 결과 평가는 방문시 다른 평가 전에 수행하여야 하였다.
- [0199] ^e혈액학 및 혈액 화학 테스트에는 모든 임상 화학 테스트 (나트륨, 칼륨, 염화물, 포도당, 중탄산염, 크레아티닌, 혈액 요소 질소, 알라닌 트랜스아미나제, AST, 총 빌리루빈, 감마-GT, CRP, AP, 젓산 탈수소효소, 요산, 총 단백질 및 알부민), 혈액학 테스트 (헤모글로빈, 헤마토크릿, 평균 적혈구 용적, 평균 적혈구 헤모글로빈, 평균 적혈구 헤모글로빈 농도, 적혈구 수, 혈소판 수, 차등이 있는 백혈구 수 등) 및 소변 검사 (딥스틱의 비정상 혈액)를 포함한다. 환자들은 스크리닝시 혈당 평가 전에 최소 8 시간 동안 금식하였다. 다른 모든 방문 (방문 1 투여전 샘플링 포함)에서 혈당 검사는 HbA1c 측정으로 수행되었으므로 환자는 금식할 필요가 없었다.
- [0200] ^f모든 연구 약물 주입일에 투여전 평가를 완료하였다.
- [0201] ^g환자의 적격성을 결정하기 위해, 스크리닝 동안 최소 1 일 간격으로 2 번의 개별 방문에서 혈소판 계수를 수행하였다. 첫 번째 계수는 스크리닝시 채취한 샘플을 기반으로 중앙 실험실에서 수행하였다. 두 번째 계수는 지역 실험실 결과를 기반으로 연구 치료를 시작하기 전 3 일 이내에 수행하였다. 이 방문에서 중앙 실험실용 샘플을 수집하였다.
- [0202] ^h항핵 항체, 프로트롬빈 시간, 국제 정규화 비율, 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간, 티로글로불린, 갑상선 자극 호르몬.
- [0203] ⁱ12 개월 이상 무월경 상태이고 호르몬 대체 요법을 받지 않은 여성의 폐경기 후 상태를 확인하기 위해 평가되었다.
- [0204] ^j총 IgG, IgG 서브타입 (IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4), 항혈소판 항체. 약력학 샘플은 모든 투약일에 투약전 수집되었다. 또한 IgA, IgD, IgE 및 IgM을 평가하였다. 항혈소판 항체는 두 가지 다른 분석으로 측정되었다 (PakAuto 분석 (방문 1 투여전, 방문 8 (또는 방문 9) 및 방문 16) 및 검증되지 않은 분석 (방문 1 내지 방문 16)).
- [0205] ^k혈청 임신 검사는 스크리닝시에, 소변 임신 검사는 무작위화 및 기타 모든 관련 방문시에 수행되었다.
- [0206] ^lHBsAg, HBcAb, 항-HB 및 항-HCV, HIV 1 및 2 항체 그리고 TB 혈청학적 시험 (Quant iFERON®-TB Gold)이 포함된다.
- [0207] ^mIMP 투여 전에 무작위화가 완료되었다.
- [0208] ⁿ혈액 샘플 (FcRn 유전자형과 획득한 PK 및 안전성 특성의 향후 연관 연구를 위한)은 별도의 약물 유전학적 ICF에 서명한 후 첫 번째 투여 (방문 1) 전의 어느 시점에서 수집되었다. 기준선에서 혈액 채취가 누락된 경우, 연구중 다음 방문시 투여 전에 샘플을 채취하였다.
- [0209] ^o시험용 의약품 또는 위약은 방문 1, 3, 5 및 7 에서 2 시간 동안 IV 주입으로 투여되었다. 환자는 주입 후 최소 2 시간 동안 사내에서 모니터링되었다.
- [0210] ^p부작용, 병용 약물 섭취 및 새로운 절차는 ICF 서명부터 마지막 연구 관련 활동까지 지속적으로 모니터링되었다. 조기 중단인 경우, 조기 중단 방문 후 30 일 동안 또는 만족스러운 해결 또는 안정화가 될 때까지 모든 AE/SAE를 평가하였다.
- [0211] ^qPK 평가는 모든 IMP 주입 일에 투약 전 및 투약 후 (투약 전 샘플의 경우 주입 시작 전 30 분 이내 및 투약 후 샘플의 경우 주입 종료 후 30 분 이내)에 모두 수행되었다.
- [0212] ^r이러한 방문에서 혈액 검사의 일부로 혈소판 수를 얻었다. 중앙 실험실 및 지역 실험실의 값은 향후 모든 혈소

관 수 측정을 위한 기준선으로 사용되었다.

- [0213] ^s방문 7에서 ECG는 주입 후에 촬영되었다.
- [0214] ^t스크리닝시: 스크리닝시 총 면역글로불린 G (IgG)의 수준은 지역 실험실에서 결정하였다 (기준 10 g 제외).
- [0215] ^u스크리닝시: 조사자가 스크리닝 실험실의 이상을 확인한 경우 이 결과는 지역 실험실에서 확인되었다.
- [0216] ^v스크리닝에서 TSH 또는 티로글로불린을 측정하였다. 선택된 시험의 결과가 무작위화 시점까지 이용 가능하지 않은 경우 대체 시험 (TSH 또는 티로글로불린)이 측정되었다.
- [0217] ^w연장된 FU 기간: 지역 검사실에서 얻은 혈소판 수 및 구조 약물 투여 후의 혈소판 수는 환자의 의료 파일에서 소급/전향적으로 수집된다.
- [0218] ^x환자의 의료 파일에 있는 경우 WHO 출혈 척도만 보고된다.
- [0219] ^y본 연구의 수정된 ICF는 모든 환자가 서명해야 한다.
- [0220] ^z연장된 FU 기간에 대한 후속 방문의 종료는 재발이 관찰되고 구조 치료가 제공된 방문으로 간주되거나, 재발이 발생하지 않은 경우 13주의 연장된 FU 기간이 끝나기 전 가장 가까운 방문으로 간주되었다.
- [0221] 임상 약리학
- [0222] 5 및 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드 투여는 총 IgG의 급격한 감소를 유도하였다 (도 3). 구체적으로 25 일째에 위약 그룹에서는 기준선과 구별할 수 있는 변화가 없었던 것과 비교하여, 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드 투여시 최대 평균 변화는 60.4% (기준선에서 9.9 g/L [SD = 3.2] 에서 4.0 g/L [SD = 0.8]까지), 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드 투여시 최대 평균 변화는 63.7% (기준선에서 10.6 g/L [SD = 5.1] 에서 4.1 g/L [SD = 2.0]까지)를 보였다. IgG 감소는 모든 IgG 서브세트에서 관찰되다 (도 4).
- [0223] IgA, IgD, IgE, IgM에서 기준선으로부터의 평균 백분율 변화는 위약과 에프가르티지모드 투여 그룹간에 유사하였으며, 대부분 기준선의 \pm 10-15 % 이내 (데이터는 표시되지 않음)였고 이러한 변화는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주되었다. 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 환자 중 1명 (7.7%), 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 환자 중 3명 (23.1%), 및 위약을 투여받은 환자 중 2명 (16.7%)에서 양성인 투여전 ADA가 검출되었다. 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 환자 중 5명 (38.5%), 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 환자 중 4명 (30.8%), 및 위약을 투여받은 환자 중 2명 (16.7%)에서 양성인 투여전 ADA 역가가 검출되었다. ADA 역가는 일반적으로 낮은 수준이었으며, PK/PD에 명백한 영향을 미치지 않았다. 항혈소판 항체 용출액의 분석에서 모든 무작위 환자에서 혈소판 관련 자가 항체 (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa)의 존재가 나타났다. 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 12명의 환자 중 8명 (66.7%) 그리고 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 10명의 환자 중 7명 (70.0%)에서 치료 25/29 및/또는 78 일에 관찰되는 적어도 1 가지 유형의 혈소판 관련 자가 항체 신호가 적어도 40% 이상 감소하였다. 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 환자 중 1명 (7.7%)과 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 환자 중 3명 (23.1%)에서는 기준선 샘플이 누락되었거나 구조 치료 후에 모든 투여 후 샘플을 얻었기 때문에 평가할 수 없었다. 혈청에서 자가 항체의 존재는 일반적이지 않았다.
- [0224] 효능
- [0225] 에프가르티지모드를 투여한 두 그룹 모두에서 위약 그룹에 비해 기준선에서 더 높은 최대 평균 혈소판 수 변화가 나타났다 (5 mg/kg 투여 그룹에서 11 일째에 $77.2 \times 10^9/L$, 10 mg/kg 투여 그룹에서 78 일째에 $71.5 \times 10^9/L$, 위약 투여 그룹에서 18 일째에 $31.1 \times 10^9/L$) (도 5). 에프가르티지모드 투여군에서 7 명 (53.8%), 그리고 위약군에서 6 명 (50.0%)의 환자에서 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이상을 나타내었다 (도 6). 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 환자 중 6명 (46.2%), 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 환자 중 5명 (38.5%), 그리고 위약을 투여받은 환자 중 1명 (8.3%)에서 혈소판 수 $100 \times 10^9/L$ 이상을 나타내었다. 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 환자 중 5명 (38.5%), 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여받은 환자 중 4명 (30.8%), 그리고 위약을 투여받은 환자 중 2명 (16.7%)에서 국제 실무 그룹 (International Working Group)의

정의 “응답” 또는 “완전한 응답”이 달성되었다. 또한 2 명의 새로 진단된 ITP 환자와 1 명의 만성 ITP 환자가 연장된 FU 기간 (최대 162 일) 동안 증가된 혈소판 수를 유지하였다.

[0226] 사후 분석이 수행되었다 (도 6). 에프가르티지모드 투여군 중 6 명 (46.2%), 위약군 중 3 명 (25.0%)에서 최소 2 회 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이상을 나타내었다. 이들 환자의 경우, 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이상을 보인 평균 누적 기간은 에프가르티지모드를 투여한 환자의 경우 3 일에서 73 일 사이의 범위에서 24.5 일 (SD = 20.70)이었고, 위약을 투여한 환자의 경우는 4 일에서 9 일 사이의 범위에서 7.3 일 (SD = 2.89)이었다. 또한, 에프가르티지모드를 투여한 환자 중 10 명 (38.5%)과 위약을 투여한 환자 중 0 명 (0.0%)에서 10 일 이상의 누적 기간 동안 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이상을 나타내었다. 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이상 (2 회 이상 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이상을 나타낸 환자의 경우)을 나타낸 최초의 시간은 에프가르티지모드를 투여한 환자의 경우 8 일에서 43 일 사이였다.

[0227] 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여한 환자 중 4 명 (30.8%)은 무작위화 기간 동안 구조 치료를 받았으며, 3 명은 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 이상에 이르지 못하였다. 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여한 환자 중 3 명 (23.1%)은 무작위화 기간 동안 구조 치료를 받았으며, 이중 2 명 (15.4%)은 3 회 투여만 받았다. 환자 중 누구도 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 이상에 이르지 못하였다. 위약을 투여한 환자 중 한 명은 53 일째에 구조 요법을 받았다.

[0228] OLE 기간에 진입하여 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 주 4 회 주입받은 12 명의 환자 중 3 명 (25.0%)의 환자가 무작위화 기간 동안 2 회 이상 혈소판 수치 $50 \times 10^9/L$ 이상을 달성하였다 (표 3). 12 명 중 8 명 (66.7%)의 환자는 OLE 기간의 첫 번째 주기에서 2 회 이상 혈소판 수치 $50 \times 10^9/L$ 이상을 달성하였다. 상기 8 명의 환자 중에서, 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여한 환자 2명과 위약을 투여한 환자 3명은 무작위화 기간에 역치에 이르지 못하였고, 무작위화 기간에 역치에 도달한 환자 중 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 재투여한 환자 3명은 무작위화 기간과 OLE 기간 모두에서 이를 달성하였다.

[0229] 오픈 라벨 연장 기간의 첫 번째 주기에서 다른 혈소판 역치를 달성한 환자 (N=12).

표 3

환자	주된 연구(스크리닝, 치료 및 추적 기간)				용량	오픈-라벨 연장 기간		
	용량	$\geq 50 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$ 적어도 2 회 이상	$\geq 50 \times 10^9/L$ 적어도 누적 10 일 이상		$\geq 50 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$ 적어도 2 회 이상	$\geq 50 \times 10^9/L$ 적어도 누적 10 일 이상
1	Placebo				10 mg/kg	X	X	X
2								
3		X				X	X	X
4						X	X	
5	5 mg/kg					X	X	
6						X	X	X
7	10 mg/kg	X	X	X		X	X	X
8		X						
9		X	X			X	X	X
10								
11								
12		X	X			X	X	X
전체	n (%)	5 (41.7)	3 (25.0)	1 (8.3)	n (%)	8 (66.7)	8 (66.7)	6 (50.0)

[0230] N: 분석 세트의 환자 수, n: 각 치료 그룹 내에서 관찰된 환자 수. 주: 백분율은 N을 기준으로 한다. 도 7과 도 8은 각각 5 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여한 만성 ITP 환자 2 명의 결과를 보여준다. 환자 400-004 (도 7)는 1984년에 ITP 진단을 받은 41세 여성으로, 2014 년부터 매일 엘트롬보팍 75 mg p.o로 구성된 SoC 치료를 받아왔다. 도 7에서 보는 바와 같이, 상기 환자는 기준 혈소판 수가 $10 \times 10^9/L$ 미만이었으며 에프가르티지모드를 5 mg/kg 용량으로 4 회 투여했을 때 $\sim 200 \times 10^9/L$ 의 혈소판 수를 보였다. 환자 365-002

(도 8)는 2005년에 ITP 진단을 받은 57세 남성으로, 2017년부터 매일 메틸프레드니솔론 100 mg p.o 로 구성된 SoC 치료를 받아왔다. 도 8에서 보는 바와 같이, 상기 환자는 기준 혈소판 수가 약 $10 \times 10^9/L$ 이었고 에프가르티지모드를 10 mg/kg 용량으로 처음 투여 약 60일 후부터 $100 \times 10^9/L$ 을 초과하는 혈소판 수를 지속적으로 보였다.

[0232] 도 9와 도 10은 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여한 새로 ITP 진단을 받은 환자 2 명의 결과를 보여준다. 환자 363-007 (도 9)은 연구 스크리닝 약 1 개월 전에 ITP 진단을 받은 32세 여성으로, 진단 직후부터 매일 솔루메드롤 12 mg p.o. 로 구성된 SoC 치료를 받아왔다. 도 9에서 보는 바와 같이, 상기 환자는 기준 혈소판 수가 약 $20 \times 10^9/L$ 이었고 에프가르티지모드를 5 mg/kg 용량으로 4 회 투여했을 때부터 약 $200 \times 10^9/L$ 정도로 증가한 혈소판 수를 지속적으로 보였다. 환자 383-001 (도 10)은 연구 스크리닝 약 21/2 개월 전에 ITP 진단을 받은 50세 여성으로, 진단 약 2개월 후부터 매일 프레드니손 10 mg p.o. 로 구성된 SoC 치료를 받아왔다. 도 10에서 보는 바와 같이, 상기 환자는 기준 혈소판 수가 약 $15 \times 10^9/L$ 이었고 에프가르티지모드를 5 mg/kg 용량으로 4 회 투여하고 약 3주 후부터 $50 \times 10^9/L$ 초과 혈소판 수를 지속적으로 보였다.

[0233] 도 11은 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여한 지속적 ITP 환자의 결과를 보여준다. 상기 환자 (331-003)는 연구에 들어가기 전에 "대기 (wait-and-see)" 치료 (적극적 개입없이 관찰) 중이었다. 도 11에서 보는 바와 같이, 상기 환자는 기준 혈소판 수가 $10 \times 10^9/L$ 미만이었으며 에프가르티지모드를 10 mg/kg 용량으로 4 회 투여하고 약 1주 후부터 약 6주 동안 $100 \times 10^9/L$ 초과 혈소판 수를 지속적으로 보였다.

[0234] 출혈 관련 사건

[0235] 각 치료군에서 5 명 (38.5%)의 환자와 위약군에서 3 명 (25.0%)의 환자에서 최소 1 회의 출혈 TEAE가 보고되었다. 출혈 TEAE는 연구 약물과 관련된 것으로 간주되지 않았으며 심각한 출혈 사건이 보고되지는 않았다. 출혈 증상의 발생률, 위치 및 심각도는 WHO 및 ITP-BAT 척도를 사용하여 기록되었다 (각각 도 12 및 13). 출혈을 보이는 환자의 비율 (총 WHO > 0)은 에프가르티지모드 5 및 10 mg/kg 투여 그룹 모두에서 각각 64 일째에 46.2%에서 7.7%로, 29 일째에는 38.5%에서 7.7%로 감소하였다.

[0236] 토의

[0237] 상기 무작위, 이중맹검, 위약대조 2 상 연구는 이전의 ITP 치료에 대한 반응이 불충분한 ITP (평균 질환 지속 기간 4.82 [0.1-47.8] 년)가 오래 지속되는 환자에서 에프가르티지모드의 안전성과 효능을 평가하였다. 환자 인구의 절반 이상 (20 [52.6%])에서 기준 혈소판 수는 $15 \times 10^9/L$ 미만이었다.

[0238] 환자들은 에프가르티지모드 투여에 대해 복용량과 관련된 안전성 관찰없이 잘 견뎌내었다. 안전성 프로파일은 건강한 지원자 및 중증 근무력증 환자에서의 이전 관찰과 일치하였다. 에프가르티지모드 투여군에서는 감염률 증가가 관찰되지 않았다. 에프가르티지모드의 마지막 투여 8 주 후 총 IgG 수준이 기준선에 근접하고 비장 절제술을 받은 환자에서 OLE 기간에 1 건의 폐렴이 보고되었다.

[0239] 에프가르티지모드로 FcRn을 표적화하는 것은 IgG 감소에 선택적이었고 다른 면역글로불린 이소 타입의 수준에 영향을 미치지 않았다. 또한, 총 IgG 감소는 저 감마글로불린 혈증을 유발하는 질병의 감염 위험 증가와 관련된 것으로 관찰된 매우 낮은 수준에 도달하지 못하였다. 특히, 에프가르티지모드 투여는 일부 항-FcRn 단클론 항체에서 관찰된 알부민 수준의 감소를 초래하지 않았으며, 이는 이 두 가지 유형의 FcRn 길항제 사이의 메커니즘 차이를 시사한다.

[0240] 짧은 주기의 에프가르티지모드 투여를 받은 모든 환자에서 총 IgG 및 모든 IgG 서브타입이 신속하고 현저하게 감소하였으며 에프가르티지모드 10 mg/kg 투여 그룹에서 더 큰 수치의 감소가 관찰되었다. ITP 환자의 60 내지 70%가 일반적으로 가장 풍부한 혈소판 표면 GP, GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa를 향하는 검출 가능한 혈소판 관련 자가 항체를 가지고 있는 반면, 본 연구에서는 모든 환자에서 확인되었으며 이들은 에프가르티지모드 투여 후 감소하였다.

[0241] 에프가르티지모드 투여군 모두에서 평균 혈소판 수가 증가하였다. 엘트롬보팍을 병용 ITP 요법으로 투여 받은 에프가르티지모드 5 mg/kg 투여 그룹의 한 환자에서 혈소판 수의 빠르고 실질적인 증가가 관찰되었으며, 구체적으로 8일째에서 15일째까지 혈소판 수가 $500 \times 10^9/L$ 이상으로 증가하였다. 에프가르티지모드와 TPO-RA와 같은

다른 작용 기전을 가진 다른 ITP 치료제에 의한 IgG-제거에 대한 시너지 효과가 있는지는 더 연구하는 것이 흥미로울 것이다.

[0242] 놀랍게도 위약을 투여받은 많은 수의 환자가 연구 기간 동안 $50 \times 10^9/L$ 이상의 혈소판 수를 보였다 (예를 들어, 2 회의 24 주 포스타마티닙 3 상 연구에서의 14%에 비해 6 [50%]). 그러나 혈소판 수 $50 \times 10^9/L$ 이상 또는 $100 \times 10^9/L$ 이상을 요하는 사후 분석에서는 에프가르티지모드의 효능이 입증되었다. 두 에프가르티지모드 투여 그룹의 6 명의 환자 (46%)는 최소 2 회에 걸쳐 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ 를 초과한 것으로 나타났다. 또한, 통계적으로 유의하게 더 많은 활성 치료 환자가 위약 그룹에 비해 누적 10 일 이상 동안 $50 \times 10^9/L$ 이상의 혈소판 수를 보였다 (각각 10 [38%] 대 0 [0%]).

[0243] ITP의 자가 항체는 혈소판을 옅소닌화하여 비장 대식세포를 제거하고 거핵구 증식 및 분화를 억제하여 혈소판 생성을 감소시킬 수 있으며 혈소판 세포 사멸 또는 보체 의존적 용해를 유도할 수 있다. 최근에는 일부 항-GP 항체가 혈소판 응집 및 혈전 형성을 억제하거나 혈소판의 탈시알화 및 Fc-독립적인 간 청소를 유도하여 혈소판 기능을 방해할 수 있다고 보고되었다. 보다 정확하게는 본 연구에서 3 가지 다른 환자 프로필이 관찰되었다. 즉, 에프가르티지모드의 짧은 노출 후 발병 및 반응 기간의 높은 변동성이 관찰되었다. 도 7에서 볼 수 있듯이 일부 에프가르티지모드 투여 환자에서 혈소판 수가 빠르게 증가하는 것이 관찰되었으며 (에프가르티지모드 5 mg/kg 투여 환자 중 3명 및 10 mg/kg 투여 환자 중 2명), 이는 항-CD16 항체, IVIg 및 비장 절제술에 대해 보고된 반응 시간과 유사하였다. 위에서 언급한 치료/절차가 상기의 병원성 메커니즘을 방해하는 것으로 생각되기 때문에, 이러한 결과는 일부 환자에서의 자가 항체 수준의 제한적인 감소는 항체로 덮인 혈소판의 Fc 감마 수용체-매개 식세포 작용을 억제하는 데 충분할 수 있음을 시사한다. 다른 환자의 경우 반응 시간이 도 11에 예시된 바와 같이 지연되었다. 이러한 환자의 경우, 4 차 주입 (22 일째) 후 혈소판의 증가가 관찰되었으며, 이는 보다 심한 자가 항체의 감소가 필요하고 및/또는 자가 항체가 골수에 있는 거핵구에 의한 혈소판 생산에 주로 영향을 미치고 있음을 나타내는 것이며, 전신 혈소판 수에 영향을 미치는 이들의 제거는 더 오래 걸린다. 또한, 에프가르티지모드 투여 후 이중 혈소판 피크를 보인 환자는 거의 없었으며 (도 11 참조), 이는 동력학이 다른 2 가지 병원성 자가 항체 메커니즘이 있음을 시사한다. 흥미롭게도, 이러한 현상은 혈장교환술 (plasmapheresis) 치료를 받은 급성 ITP 환자에서도 설명되었다. 에프가르티지모드에 반응한 대부분의 환자는 혈소판 수가 일시적으로 증가하였으며, 이는 무치료 FU 기간에 기준 수치로 되돌아왔다. 2 명의 새로 진단된 ITP 환자와 1 명의 만성 ITP 환자는 연장된 FU 기간 (최대 162 일) 동안 증가된 혈소판 수를 유지하였다. 혈장교환술 시술 후 "급성" ITP 환자에 대해서도 유사한 관찰이 이루어졌으나 만성 환자에 대한 반응은 일시적인 것으로 보고되었다.

[0244] ITP 분류 (새로 진단된 ITP, 지속적 ITP 또는 만성 ITP), 수반되는 ITP 치료 또는 TPO-RA 사용을 기반으로 한 하위 그룹 분석에서, 혈소판 수 증가에 따른 명백한 효능이 있는 에프가르티지모드 투여 환자의 예가 있었다. 그럼에도 불구하고, 제한된 수의 환자를 대상으로 한 연구에서 예상했듯이 이러한 각 하위 범주에서 명확한 차이는 없었다.

[0245] OLE 기간 동안, 무작위 연구에서 위약 그룹의 4 명의 환자를 포함하여 12 명의 환자가 10 mg/kg의 에프가르티지모드를 투여받았다. 그 결과, 10 mg/kg의 에프가르티지모드를 투여한 그룹에서 무작위 기간 동안 최소 2 회 $50 \times 10^9/L$ 이상의 혈소판 수를 나타낸 환자는 3 명으로 에프가르티지모드 유발 혈소판 증가의 반복성을 입증하였다. 5 mg/kg의 에프가르티지모드를 처음 투여한 2 명의 환자는 혈소판 수의 증가를 나타내지 않았으며, OLE 기간에 10 mg/kg의 에프가르티지모드를 투여한 경우에는 혈소판 수의 증가를 보였다. 이는 에프가르티지모드를 더 높은 용량으로 또는 더 긴 시간의 노출이 필요함을 의미한다 (표 3).

[0246] 에프가르티지모드는 ITP 요법 (예: 스테로이드, 리툭시맙, TPO-RA, 비장 절제술)의 이전 사용과 관계없이, 이전의 ITP 요법에 대해 주로 불응성인 ITP 환자에서 혈소판 수를 증가시켰는데, 이는 ITP에서 병원성 IgG의 중심 역할과 IgG 제거의 잠재적 유용성을 뒷받침한다. 환자는 테스트된 두 용량 모두에서 혈소판 수의 증가를 보였으며, 이는 IgG 감소 가설을 더욱 뒷받침한다. 이 그룹에는 새로 진단된 환자가 없었고, 본 연구에서 2 명의 환자는 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드 4 회 투여를 모두 받지 않았으며, 본 연구에서 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여 받은 2명의 환자는 혈소판 수 증가를 보이지 않았으나 OLE 기간에 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여한 경우에는 혈소판 수가 증가하였다는 사실은 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드 투여가 더 우수한 효과를 나타낸다는 것을 의미한다 (표 3). 또한, 두 가지 용량의 에프가르티지모드 투여군에서 출혈 척도 (총 WHO 및 ITP-BAT 점수 > 0)를 사용하여 측정된 출혈 발생률이 감소하였으며, 그 정도는 10 mg/kg 용량의 에

프가르티지모드를 투여한 경우에 수치적으로 더 컸다.

[0247] 실시예 6: 오픈-라벨 연장 기간

[0248] 실시예 5에 설명된 본 연구에 참여하는 동안 현재 SoC에서 재발한 평가 가능한 환자에게는 에프가르티지모드의 안전성 및 내약성, 효능 및 PK/PD를 추가로 조사하기 위해 오픈-라벨 연장 기간에 들어갈 수 있는 옵션이 주어졌다. 본 연구의 추적 기간 동안 (즉, 8 주 추적 기간 + 13 주 연장된 추적 기간) 재발은 출혈이 없는 경우 혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 미만으로 감소하는 경우 또는 $30 \times 10^9/L$ 에 도달하지 않는 경우로 정의하였다. 도 2는 오픈-라벨 연장 연구의 디자인을 보여준다. 엔드포인트 평가는 표 4 및 표 5에 설명된 대로 평가 일정에 따라 수행되었다.

[0249] 평가 일정: 오픈-라벨 치료 기간 - 첫 번째 치료 주기.

표 4

평가 방문	치료 평가 방문 ^a	치료 기간										추적 기간				Safety visit	다음 재발 까지 연장된 FU ^b
		V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27	V28	(EoC) / ED ^c	US		
연구 일수 ^e		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	36±1	50±1	64±1	78±3				
								EoT									
동의 ^b	X																
자격/재외 기준	X ^o	X															
추가 의료수술 기록	X																
비이탈 신호	X	X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X
키, 몸무게 포함 신체 검사 ^f	X	X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X
일반 혈액 검사(WHO 및 SMOG)	X	X		X		X		X		X		X	X	X	X		X ^o
SF-36 및 FACT-Th6 ^g	X	X								X		X	X				
혈액학 및 화학 테스트 ^h	X ^o	X		X		X				X		X	X	X	X		
혈소판 수	X ^o	X ^o	X	X ^o	X	X ^o	X	X	X	X ^o	X	X ^o	X ^o	X ^o	X ^o		X ^o
ECG	X	X						X ^o		X						X	X
소변 검사	X	X													X	X	X
약동학		X ^o		X ^o		X ^o		X ^o		X	X	X	X				
면역학 ^h 항 혈소판 항체 및 IgG		X		X		X		X		X	X	X	X				

평가 방문	치료 평가 기간 ^a	치료 기간										추적 기간				안전 방문	다음 재발 까지 연장된 FU ^b
		V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25	V26	V27	V28	(EoC) / ED ^c	US		
연구 일수 ^e		1	4±1	8±1	11±1	15±1	18±1	22±1	25±1	36±1	50±1	64±1	78±3				
								EoT									
항암물 평가		X						X					X				
소변 임상 검사	X	X											X				
IMP 투여 ^f		X ^o		X ^o		X ^o		X ^o									
병용 요법 절차 ^g																	
AE ^h																	

[0250]

[0251] 약어: AEs = 부작용; ED = 조기 중단; EoC = 주기의 종료; EoS = 연구 종료; EoT = 치료 종료; FACT-Th6 = 암 치료 설문지의 기능적 평가-Th6; ICF = 사전동의 양식; IgG = 면역글로불린 G; IMP = 임상 시험용 의약품; SMOG/ITP-BAT = 면역성 혈소판 감소증 출혈 평가 도구; SAE = 심각한 부작용; SF-36 = 짧은 형태-36; US = 예정되지 않은 방문; WHO = 세계보건기구.

[0252] ^a 2 회 연속 방문이 최소 3 일 간격인 경우 치료기간 내 방문과 추적기간 사이의 허용 기간은 ± 1 일이다. 상기의 평가 일정에 설명된 대로 모든 방문을 정확한 날 (방문 17에 상대적)에 예약하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다.

[0253] ^a 오픈-라벨 치료 단계에서 ARGX-113 10 mg/kg을 처음 투여하기 1 주일 이내에 표 2에 나열된 EoS 방문 (방문 16) 절차를 수행한 경우 이러한 절차는 치료 평가 방문에서 반복하지 않았다. ARGX-113은 환자가 연구의 오픈-라벨 치료기간에 참여하기로 동의하고 ICF에 서명한 경우에만 투여하였다.

[0254] ^b 오픈-라벨 치료기간에 대한 특정 ICF는 오픈-라벨 치료기간에 대한 환자의 적격성을 확인하기 위한 포함 및 제

의 기준을 평가하기 전에 서명하도록 하였다.

- [0255] ^c신장은 치료 평가 방문시 측정되었다 (또한 그에 따라 체질량 지수가 계산되었다). 체중은 치료 평가 방문시와 각 IMP 투여 전에 기록되었다 (IMP는 환자 체중에 따라 다름).
- [0256] ^d환자 보고 결과 평가는 방문시 다른 평가 전에 수행하여야 하였다.
- [0257] ^e모든 연구 약물 주입일에 투여전 평가를 완료하였다.
- [0258] ^f환자의 적격성을 결정하기 위해, 치료 평가 방문시 혈소판 계수를 수행하거나 EoS (방문 16) 중에 수행하였다.
- [0259] ^g혈액학 및 혈액 화학 테스트에는 모든 임상 화학 테스트 (나트륨, 칼륨, 염화물, 포도당, 중탄산염, 크레아티닌, 혈액 요소 질소, 알라닌 트랜스아미나제, AST, 총 빌리루빈, 감마-GT, CRP, AP, 젓산 탈수소효소, 요산, 총 단백질 및 알부민), 혈액학 테스트 (헤모글로빈, 헤마토크릿, 평균 적혈구 용적, 평균 적혈구 헤모글로빈, 평균 적혈구 헤모글로빈 농도, 적혈구 수, 혈소판 수, 차등이 있는 백혈구 수 등) 및 소변 검사 (딥스틱의 비정상 혈액)를 포함한다.
- [0260] ^h총 IgG, 항혈소판 항체. 약력학적 샘플은 모든 투약일에 투약전 수집되었다. 항혈소판 항체는 검증된 분석 (방문 17, 25 및 28)으로 측정되었다.
- [0261] ⁱ시험용 의약품은 방문 17, 19, 21 및 23 에서 2 시간 동안 IV 주입으로 투여되었다. 환자는 주입 후 최소 2 시간 동안 사내에서 모니터링되었다.
- [0262] ^j부작용, 병용 약물 섭취 및 새로운 절차는 ICF 서명부터 마지막 연구 관련 활동까지 지속적으로 모니터링되었다. 조기 중단인 경우, 조기 중단 방문 후 30 일 동안 또는 만족스러운 해결 또는 안정화가 될 때까지 모든 AE/SAE를 평가하였다.
- [0263] ^kPK 평가는 모든 IMP 주입일에 투약 전 및 투약 후 (투약 전 샘플의 경우 주입 시작 전 30 분 이내 및 투약 후 샘플의 경우 주입 종료 후 30 분 이내)에 모두 수행되었다.
- [0264] ^l이러한 방문에서 혈액 검사의 일부로 혈소판 수를 얻었다.
- [0265] ^m환자가 방문 26과 방문 28 사이에 재발한 경우, 이러한 방문은 EoC 방문 및/또는 다음 주기에 대한 치료 평가 방문으로 간주되었다.
- [0266] ⁿ연장된 FU 기간: 지역 검사실에서 얻은 혈소판 수, WHO 출혈 척도 및 구조 약물 투여 후의 혈소판 수는 환자의 의료 파일에서 소급/전향적으로 수집되었다.
- [0267] ^o환자의 의료 파일에 있는 경우 WHO 출혈 척도만 보고되었다.
- [0268] ^p방문 23에서 ECG는 주입 후에 촬영되었다.
- [0269] ^q첫 번째 오픈-라벨 치료주기에 대한 주기 종료 방문은 재발이 관찰되고 구조 치료가 제공된 방문으로 간주되었다.
- [0270] ^r환자가 방문 26과 방문 28 사이에 재발한 경우, 이러한 방문은 EoC 방문 및/또는 다음 주기에 대한 치료 평가 방문으로 간주되었다.
- [0271] 평가 일정: 오픈-라벨 치료 기간 - 후속 치료 주기.

표 5

평가 방문	재치료 평가 방문*	치료 기간				추적 기간				안전 방문	12개월의 재발/골 연장된 FU 기간
		V29**	V30	V31	V32	V33	V34	V35	V36		
연구 일수***		1	8±1	15±1	22±1	36±1	50±1	64±1	78±3		
					EoT				(EoC)/ ED	US	EoC/EoS ^l
						마지막 주입 후 추(Weeks post last infusion)					
						2	4	6	8		
바이탈 신호	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
키, 몸무게 포함 신체 검사 ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
일반 혈액 검사 (WHO 및 SMOG)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^e
SF-36 및 FACT-Th6 ^f	X	X				X		X	X		
혈액학 및 화학 테스트 ^{b, g}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
혈소판 수	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ^h	X ⁱ
소변 검사	X	X							X	X	
ECG		X ^o			X ^o						
약동학 항 혈소판 항체 및 IgG ^f		X				X			X		
항 약물 항체		X			X				X		
소변 임신 검사		X									
IMP 투여 ^h		X	X	X	X						
병용 요법/절차											
AEs ⁱ											

[0272]

[0273]

약어: AEs = 부작용; ED = 조기 중단; EoC = 주기의 종료; EoS = 연구 종료; EoT = 치료 종료; FACT-Th6 = 암 치료 설문지의 기능적 평가-Th6; IMP = 임상 시험용 의약품; SMOG/ITP-BAT = 면역성 혈소판 감소증 출혈 평가 도구; SAE = 심각한 부작용; SF-36 = 짧은 형태-36; US = 예정되지 않은 방문; WHO = 세계보건기구.

[0274]

* 2회 연속된 (재)치료 주기 사이의 기간은 FU의 최소 4 주였다. 환자가 방문 34와 방문 36 사이에 재발한 경우, 이러한 방문은 EoC 방문 및/또는 다음 주기에 대한 치료 평가 방문으로 간주되었다. 재치료의 경우, 주기에서 연장된 추적 기간의 EoC 방문은 후속 주기의 치료 평가 방문과 결합될 수 있다.

[0275]

** 마지막 재치료 주기는 오픈-라벨 치료기간의 10 개월 중 상반기 이전에 시작되었다. 오픈-라벨 치료기간은 오픈-라벨 치료기간에 대한 ICF에 서명한 후 최대 12 개월까지이다.

[0276]

*** 치료기간 내 방문과 추적기간 사이의 허용 기간은 ± 1 일이다. 상기의 평가 일정에 설명된 대로 모든 방문을 정확한 날 (방문 29에 상대적인)에 예약하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다.

[0277]

^a 신장은 치료 평가 방문시 측정되었다 (또한 그에 따라 체질량 지수가 계산되었다). 체중은 각 IMP 투여 전에 기록되었다 (IMP는 환자 체중에 따라 다름).

[0278]

^b 방문 29에서 ECG는 주입 전에 촬영되었다. 방문 32에서 ECG는 주입 후에 촬영되었다.

[0279]

^c 환자 보고 결과 평가는 방문시 다른 평가 전에 수행하여야 하였다.

[0280]

^d 모든 연구 약물 주입일에 투여된 평가를 완료하였다

[0281]

^e 혈액학 및 혈액 화학 테스트에는 모든 임상 화학 테스트 (나트륨, 칼륨, 염화물, 포도당, 중탄산염, 크레아티닌, 혈액 요소 질소, 알라닌 트랜스아미나제, AST, 총 빌리루빈, 감마-GT, CRP, AP, 젖산 탈수소효소, 요산, 총 단백질 및 알부민), 혈액학 테스트 (헤모글로빈, 헤마토크릿, 평균 적혈구 용적, 평균 적혈구 헤모글로빈, 평균 적혈구 헤모글로빈 농도, 적혈구 수, 혈소판 수, 차등이 있는 백혈구 수 등) 및 소변 검사 (딥스틱의 비정상 혈액)를 포함한다.

[0282]

^f 총 IgG, 항혈소판 항체. 약력학적 샘플은 모든 투약일에 투약전 수집되었다. 항혈소판 항체는 검증된 분석 (방문 29 및 36)으로 측정되었다.

[0283]

^g 이러한 방문에서 혈액 검사의 일부로 혈소판 수를 얻었다.

- [0284] ^h 시험용 의약품은 방문 29, 30, 31 및 32 에서 2 시간 동안 IV 주입으로 투여되었다. 환자는 주입 후 최소 2 시간 동안 사내에서 모니터링되었다.
- [0285] ⁱ 부작용, 병용 약물 섭취 및 새로운 절차는 ICF 서명부터 마지막 연구 관련 활동까지 지속적으로 모니터링되었다. 조기 중단인 경우, 조기 중단 방문 후 30 일 동안 또는 만족스러운 해결 또는 안정화가 될 때까지 모든 AE/SAE를 평가하였다.
- [0286] ^j 연장된 FU 기간: 지역 검사실에서 얻은 혈소판 수 및 구조 약물 투여 후의 혈소판 수는 환자의 의료 파일에서 소급/전향적으로 수집되었다.
- [0287] ^k 환자의 의료 파일에 있는 경우 WHO 출혈 척도만 보고되었다.
- [0288] ^l 오픈-라벨 치료주기에 대한 주기 종료 방문은 재발이 관찰되고 구조 치료가 제공된 방문으로 간주되었다. 치료 기간 후 4 주 이내에 재발이 발생하면 환자는 다음 치료주기를 고려할 수 없었다. 재발이 발생하지 않은 경우, 12 개월의 오픈-라벨 치료기간이 끝나기 전 가장 가까운 방문을 연구 종료 방문으로 간주하였다. 도 2에서 보는 바와 같이, 2 상 연구의 오픈-라벨 연장 기간은 최대 1 년까지 연장되었다. 각 환자는 최소 4 주 동안 개별 치료주기를 분리하여 4 주간 IV 주입 주기(즉, SoC에 추가하여 3 주에 걸쳐 4 회 투여)로 10 mg/kg b.w 용량의 에프가르티지모드를 투여받았다. 오픈-라벨 치료 중 에프가르티지모드 또는 SoC의 투여량 및 빈도의 변화는 허용되지 않았다. 그러나 추적 기간 동안 연구자의 재량에 따라 SoC를 25% 수준으로 줄이는 것은 의학적으로 필요하다고 간주될 때 완전 반응을 달성한 환자에서만 허용되었다.
- [0289] 첫 번째 오픈-라벨 연장 주기에는 1 주의 치료 평가 방문, 3 주의 오픈-라벨치료기간 (방문 17 ~ 방문 23) 및 최소 4 주의 추적기간 (방문 24 ~ 방문 28)이 포함된다. 두 치료 방문 사이에 짧은 안전성 평가 방문이 계획되었다. 2 회 연속 방문이 최소 3 일 간격인 경우 첫 번째 오픈-라벨 치료기간의 방문과 추적기간 사이의 허용 기간은 ± 1 일이었다. 표 4에 설명된 대로 같은 날 (방문 17에 비해) 각 방문을 예약하기 위해 모든 노력을 기울였다.
- [0290] 각 후속 재치료 주기에는 1 주의 재치료 평가 방문, 3 주의 오픈-라벨 치료기간 (예: 방문 29 ~ 방문 32) 및 최소 4 주의 추적기간 (예: 방문 33 ~ 방문 36)이 포함된다. 각 오픈-라벨 치료기간의 방문과 추적기간 사이의 허용 기간은 ± 1 일이었다. 표 5에 설명된 대로 같은 날 (방문 29에 비해) 각 방문을 예약하기 위해 모든 노력을 기울였다.
- [0291] 연속적인 (재)치료주기 사이의 기간은 최소 4 주였다. 각 (재)치료주기에 대해 4 주의 추적 기간을 유연한 추적 기간으로 연장할 수 있다. 재발 및/또는 ITP에 대한 다음 치료까지의 일상적인 진료에서 수집된 정보에는 예를 들어 혈소판 수, 구조 치료, 출혈 사건 및 심각한 부작용이 포함된다.
- [0292] 결론
- [0293] 본 연구의 3 개 치료군에서 총 12 명의 환자가 오픈-라벨 기간 동안 치료를 받았다. 낮은 혈소판 수 (예: $15 \times 10^9/L$ 미만)를 가진 몇몇 환자는 오픈-라벨 연장 동안의 치료에 대한 반응으로 $50 \times 10^9/L$ 또는 $100 \times 10^9/L$ 를 초과하는 혈소판 수를 달성하였다. 특히, 5 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 투여한 그룹의 한 환자는 오픈-라벨 연장 동안 약 $80 \times 10^9/L$ 의 혈소판 수치를 달성하였지만, 본 연구의 전체 기간 동안에는 $30 \times 10^9/L$ 를 초과하는 혈소판 수치를 달성한 적이 없었다.
- [0294] 실시예 7. 1 차 ITP를 가진 인간에서 에프가르티지모드의 3 상 임상시험
- [0295] 본 실시예에서는 일차 면역성 혈소판 감소증 (ITP)을 가진 성인 환자에서 10 mg/kg 용량의 에프가르티지모드를 정맥투여 하였을 때의 효능과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 방식의 최대 30 주에 걸친 3상 임상시험에 대해 설명한다. 이 시험의 일차 목적은 만성 일차 ITP 환자에서 임상 시험의 방문 19 및 방문 24 사이의 6 회 방문 중 4 회 이상에서 $50 \times 10^9/L$ 이상의 혈소판 수치를 보이는 것으로 정의된 지속적인 혈소판 수치 반응을 달성하는데 있어 위약에 비해 에프가르티지모드의 효능을 평가하는 것이다. 2차 목표는 전체 혈소판 수 반응에서 위약과 비교한 하기의 에프가르티지모드 효능 평가를 포함한다: 매주 또는 격주로 정맥내 (IV) 투여되는 에프가르티지모드의 안전성 및 내약성 평가; 에프가르티지모드로 치료를 받는 동안 위약

대비 출혈 발생률 및 중증도 평가; 위약 대비 에프가르티지모드로 치료를 받는 동안 구조 치료의 사용 및 동시 ITP 치료의 변화 평가; 에프가르티지모드 치료가 삶의 질 (QoL) 측정 및 환자 보고 결과 (PRO)에 미치는 영향 평가; 에프가르티지모드의 면역원성 평가; 에프가르티지모드의 약동학 (PK) 평가; 및 에프가르티지모드의 약력학 (PD) 효과 평가.

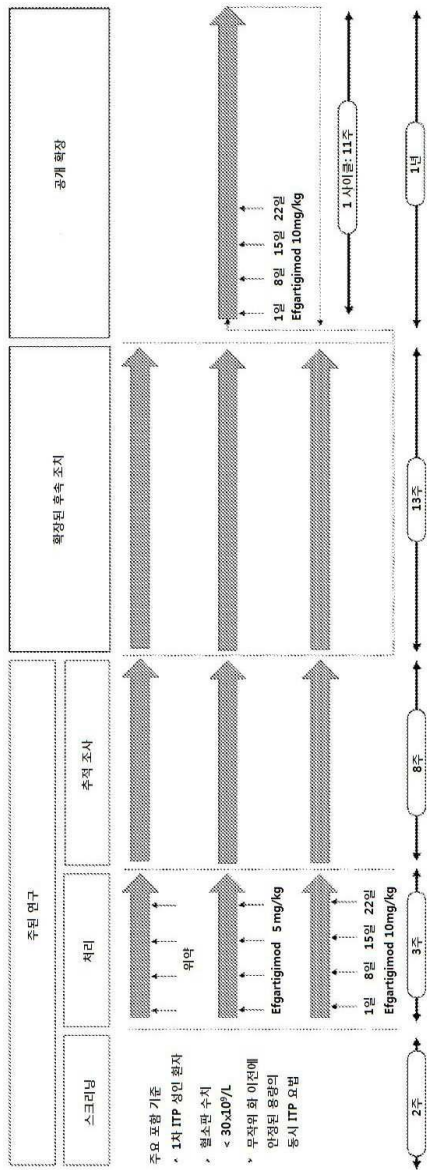
- [0296] 표적 집단은 평균 혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 미만이고 이전에 최소 1 회 ITP 요법을 받은 지속적 또는 만성 1 차 ITP를 가진 성인 환자이다. 환자가 기준선에서 동시 ITP 요법을 받고 있는 경우, 이러한 요법은 무작위화 전 4 주 동안 안정적인 용량과 투여 빈도로 유지된다. 12 주차부터, "불충분한" 반응 (즉, 지난 4 주 동안의 방문시 혈소판 수가 $30 \times 10^9/L$ 이상이 아닌 경우)을 보이는 환자에 대해 허용되는 동시 ITP 요법의 용량 및/또는 일정의 증가가 허용된다. 이러한 환자는 1 차 엔드포인트 분석에서 "비-응답자"로 간주된다.
- [0297] 적격성 확인 후, 환자는 24 주 치료 기간에 들어가 방문 1에서 방문 4 까지는 매주, 방문 5에서 16 까지는 그들의 혈소판 수에 따라 매주 또는 격주로 에프가르티지모드 10 mg/kg IV 또는 위약을 무작위로 투여받는다. 방문 17에서 24까지 환자는 방문 16에서 받는 투약 일정에 따라 일정이 고정된다 (즉, 매주 또는 격주).
- [0298] 24 주의 무작위 시험 기간을 완료한 환자는 본 시험을 마칠 때 받은 빈도 (즉, 매주 또는 격주)에 따라 에프가르티지모드 10 mg/kg을 IV로 투여하기 위한 오픈-라벨 연장 시험에 들어갈 수 있다.
- [0299] 약 117 명의 만성 ITP 환자와 최대 39 명의 지속적 ITP 환자를 2:1 비율로 무작위 배정하여 각각 에프가르티지모드 또는 위약을 투여하였다. 모든 적격 환자는 임상 시험 내내 무작위로 10 mg/kg 체중 용량의 에프가르티지모드 또는 이에 상응하는 위약을 IV 주입으로 투여받았다. 모든 환자는 처음에 방문 1-4에서 매주 IV 주입을 받았다. 방문 2 시의 혈소판 수를 기반으로, 하기의 규칙에 따라 투여 빈도를 방문 5에서 16으로 변경할 수 있다 (투약 빈도의 변경은 현재의 방문에서 결정한다): (i) 4 회 연속 방문 중 3 회 (4 번째 방문이 현재의 방문) 동안 혈소판 수가 $100 \times 10^9/L$ 이상이고 상기 4회 방문의 마지막 방문시 혈소판 수가 $100 \times 10^9/L$ 이상인 환자에서 매주에서 격주로 감소하고; 또는 (ii) 2 회 연속 방문시 혈소판 수가 $100 \times 10^9/L$ 미만으로 감소하거나 1 회 방문시 $30 \times 10^9/L$ 미만으로 감소한 환자 또는 구조 요법을 받는 환자에서는 격주에서 매주로 증가.
- [0300] 허용된 동시 ITP 요법을 받는 환자는 무작위화 (즉, 방문 1) 전 마지막 4 주 동안 용량과 일정이 변경되지 않은 경우 시험에 적합하다. 허용되는 동시 ITP 약물에는 경구 코르티코스테로이드, 경구 면역 억제제, 답손/단졸 및 /또는 엘트롬보팍이 포함된다. 허용되는 동시 ITP 요법의 용량 및 빈도는 시험 기간 동안 변경되지 않는다. 유일한 예외는 트롬보포이에틴 수용체 작용제 (TPO-RA)인 엘트롬보팍으로 병행 치료를 받고 있는 환자로, 엘트롬보팍의 용량 감소가 라벨로 정의된 혈소판 역치에서 허용된다.
- [0301] 동시 ITP 치료를 받지 않는 환자도 시험에 참여할 수 있다.
- [0302] 에프가르티지모드 투여를 위해 무작위 배정된 환자는 주입 방문시 1 시간 동안 IV 주입으로 10 mg/kg 체중 용량의 에프가르티지모드 투여를 받았다. 주입 당 최대 총 용량은 주입 방문시 측정된 체중이 120 kg 이상인 환자의 경우 1,200 mg 이었다. 위약을 투여하기 위해 무작위 배정된 환자는 주입 방문시 1 시간 동안 IV 주입으로 에프가르티지모드와 동일한 부형제를 사용하지만 에프가르티지모드는 없는 매칭되는 위약을 투여받았다.
- [0303] 도 14는 이 연구의 일반적인 설계를 보여준다.
- [0304] 이 연구의 결과는 10 mg/kg 체중의 용량으로 투여된 에프가르티지모드가 임상 시험의 방문 19 및 방문 24 사이의 6 회 방문 중 4 회 이상에서 $50 \times 10^9/L$ 이상의 혈소판 수치를 나타내는 것으로 정의된 지속적인 혈소판 수치 반응을 보이는 만성 1 차 ITP 환자에서 지속적인 혈소판 수 반응을 달성하는 데 위약에 비해 효과적이라는 것을 확인하였다.
- [0305] 실시예 8. 로자놀릭시주맙과의 비교
- [0306] 항-FcRn 단클론 항체인 로자놀릭시주맙 (UCB7665)의 2 상 연구 결과가 최근에 보고되었다. Robak T et al., *Blood* 130: 15 (2017). 이 연구에서 만성 또는 지속적 ITP를 가진 30 명의 성인 환자는 4 mg/kg의 5 주 용량 또는 7 mg/kg s.c.의 3 주 용량의 다회 용량으로 로자놀릭시주맙을 피하로 (s.c.) 투여받았다. 본원에 기술된 에프가르티지모드 (ARGX-113)의 2 상 시험에서와는 달리, 로자놀릭시주맙 연구에서는 총 IgG의 평균 감소로 측정된 바와 같이 약력학적 효과에 높은 가변성이 관찰되었다. 예를 들어, 4 및 7 mg/kg 용량의 로자놀릭시주맙 투여에 의한 IgG 감소의 최대 범위는 각각 29.9-65% 및 29.5-65.5% 인 반면, 5 및 10 mg/kg 용량의 에프가르티지

모드 투여에 의한 IgG 감소의 최대 범위는 각각 48-81% 및 46-72% 이었다. 두 연구에서 모두, 많은 환자에서 마지막 투여 후 한 달 이내에 반응이 사라졌다. 그러나, 로자놀릭시주맙 연구와 달리, 본원에 설명된 에프가르티지모드의 2 상 임상 시험에 참여한 환자는 30 일 이상 지속되는 반응을 보이는 환자를 포함했으며 일부는 장기간 반응을 보였다. 에프가르티지모드 투여시 관찰된 이 연장된 반응은 비교적 짧은 치료 기간과 로자놀릭시주맙 연구에서 보고된 결과를 감안할 때 놀라운 것이었다.

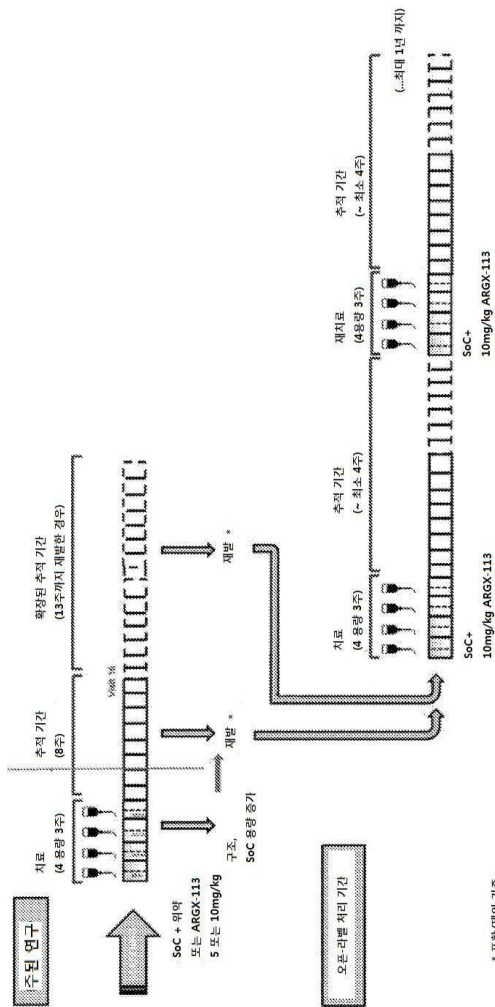
- [0307] 실시예 9. 어피바디 또는 어피바디 유도체를 사용한 ITP 치료
- [0308] 인간 FcRn에 특이적인 어피바디는 단독으로 (MW ca. 6.5 kDa) 또는 알부민 결합 도메인 (ABD; 융합 단백질 MW ca. 19 kDa, Seijsing et al. (2014) Proc Natl Acad Sci USA 111(48): 17110-17115; Seijsing et al. (2018) Sci Rep. 8(1):5141; WO 2014/140366) 또는 인간 알부민과의 융합 단백질로 (융합 단백질 MW ca. 73 kDa) 발견된다. 한 구현예에서, 상기 어피바디 (및 어느 하나의 융합 단백질)는 pH 6.0에서 FcRn에 대해 높은 친화성을 갖고 pH 7.4에서는 FcRn에 대해 더 낮은 친화성을 가진다. 또 다른 구현예에서, 상기 어피바디 (및 어느 하나의 융합 단백질)는 pH 6.0 및 pH 7.4 모두에서 FcRn에 대해 높은 친화성을 가진다. 상기 ABD는 혈액내 혈청 알부민과 높은 친화성을 가지고 상호 작용할 수 있도록 조작된 독립적으로 접히는 도메인이다. 상기 ABD는 혈청 알부민과 FcRn 상의 그의 결합 부위와의 상호 작용에 영향을 미치지 않으며, 이는 IgG의 결합 부위 및 FcRn과 어피바디와의 상호 작용과는 구분된다.
- [0309] 상기 어피바디, 어피바디 융합 단백질(들) 또는 관련없는 대조군을 1 일부터 시작하여 7-14 일 동안 매일 1 회 마우스에 정맥내로 투여하였다. 혈청 총 IgG는 첫 번째 투여 전, 그리고 4 일째부터 격일로 (예: 4 일, 6 일, 8 일, 10 일, 12 일, 14 일, 16 일, 18 일 및 20 일째) 투여하기 전에 측정하였다. MW의 차이를 감안할 때, 어피바디의 각 용량은 어피바디-ABD 융합 단백질보다 약 3 배 더 많았다 (질량/kg 체중). 대안적으로 또는 추가로, 어피바디-ABD 융합 단백질의 각 용량은 어피바디-알부민 융합 단백질의 용량보다 약 4 배 (질량/kg 체중) 이상, 알부민의 용량보다는 약 3.5 배 이상, 또는 에프가르티지모드와 같은 Fc 단편 변이체보다 약 2.5 배 이상 더 많았다.
- [0310] 한 구현예에서, 상기 어피바디-ABD 융합 단백질은 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 포함한다:
- [0311] AEAKFAKEWQQAHEIRWLPNLTDFQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLSQAPKASGLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGV EALKDA ILAALPGTGGGSAEKFAKEWQQAHEIRWLPNLTDFQRFVAFIHKLRDDPSQSSELLSEAKKLSQAPK (서열번호 4)
- [0312] 여기서 C-말단의 58 개 아미노산은 어피바디에 해당하고, ABD 및 어피바디는 5-아미노산 Gly-Ser 링커에 의해 연결된다.
- [0313] 어피바디 단독, 어피바디-ABD 융합 단백질 또는 어피바디-알부민 융합 단백질을 사용한 치료는 효과적으로 혈청 총 IgG를 감소시켰으며, 이는 이러한 제제가 인간의 ITP 치료에 사용될 수 있음을 시사한다.
- [0314] 참조에 의한 통합
- [0315] 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 비-특허 참고 문헌은 그 전체가 본 명세서에 참조로서 통합된다.
- [0316] 등가물
- [0317] 본 발명의 사상 및 범주를 벗어나지 않고 본 명세서에 기재된 구조 및 기술에 대해 진술한 것 이외에 많은 수정이 이루어질 수 있다. 따라서, 특정 구현예가 설명되었지만, 이들은 단지 예시일 뿐이며 이들이 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

도면

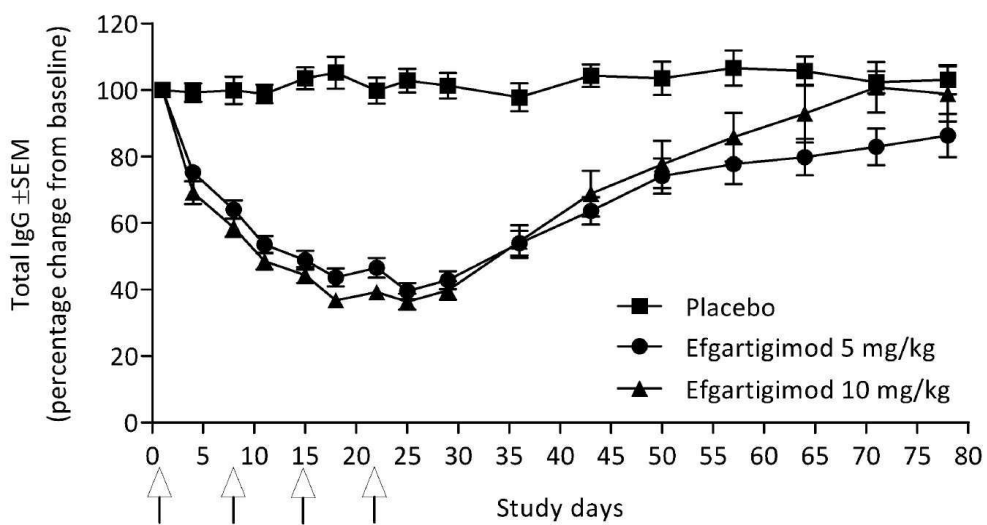
도면1



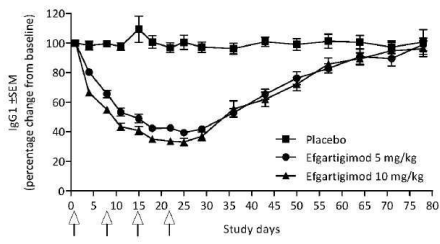
도면2



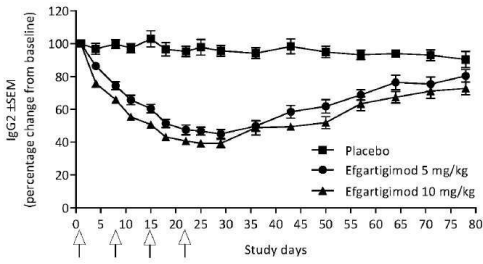
도면3



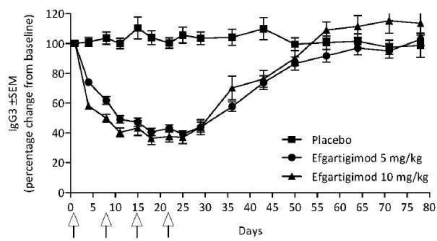
도면4a



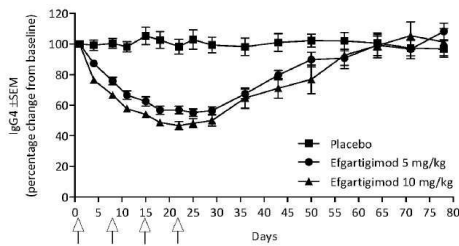
도면4b



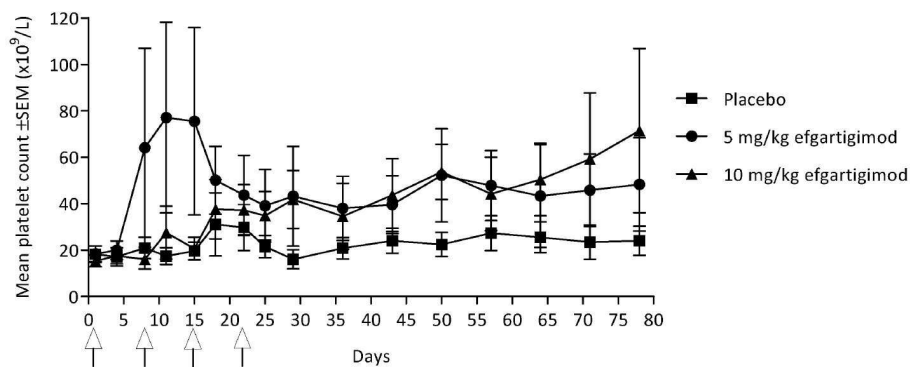
도면4c



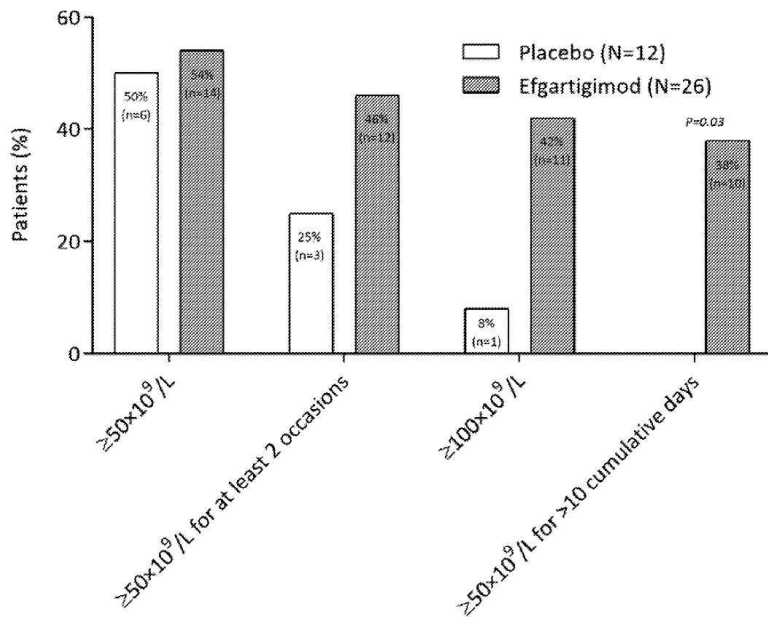
도면4d



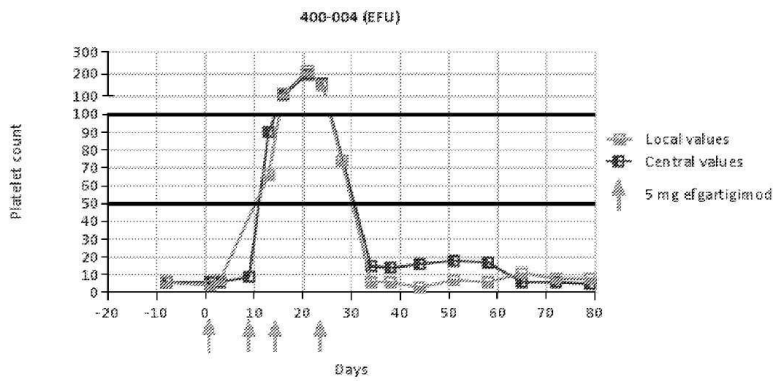
도면5



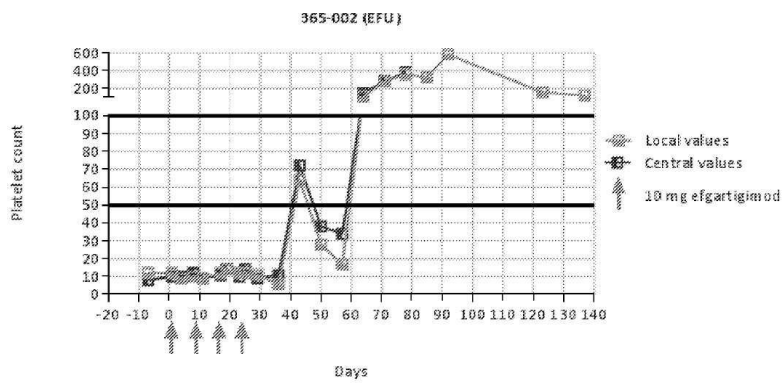
도면6



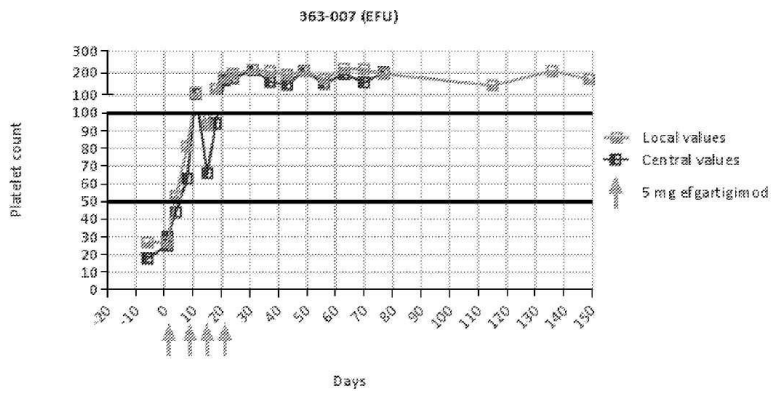
도면7



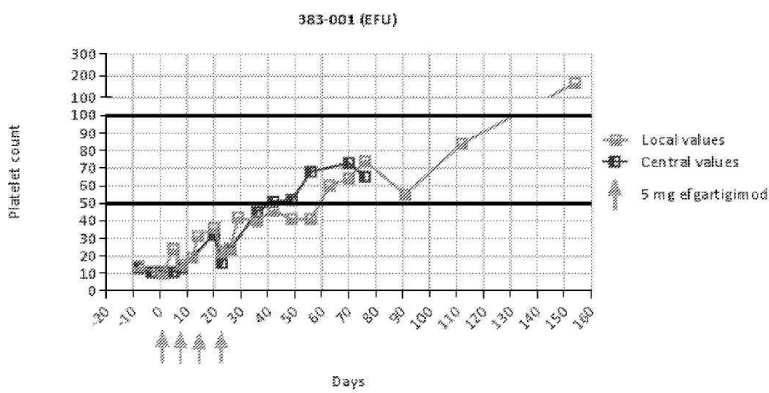
도면8



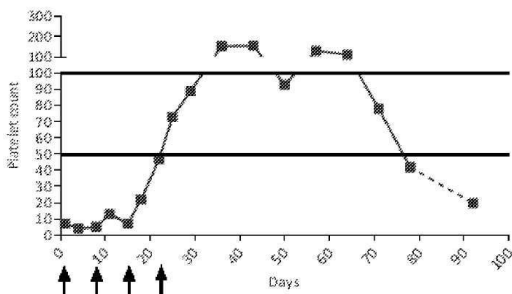
도면9



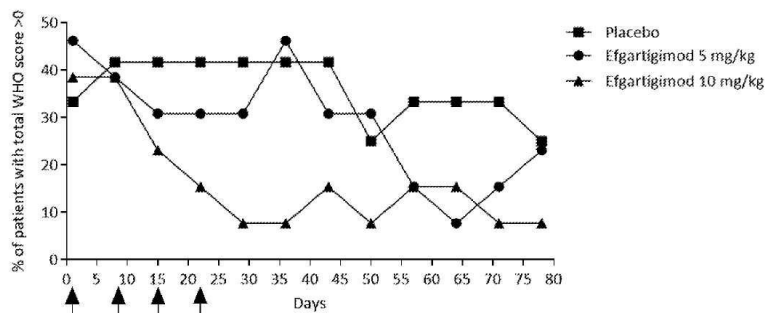
도면10



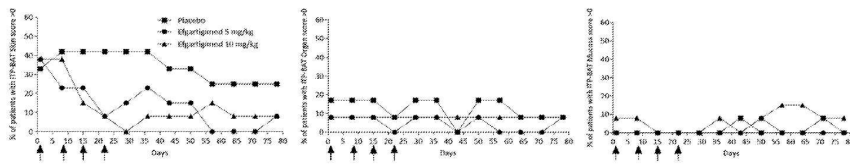
도면11



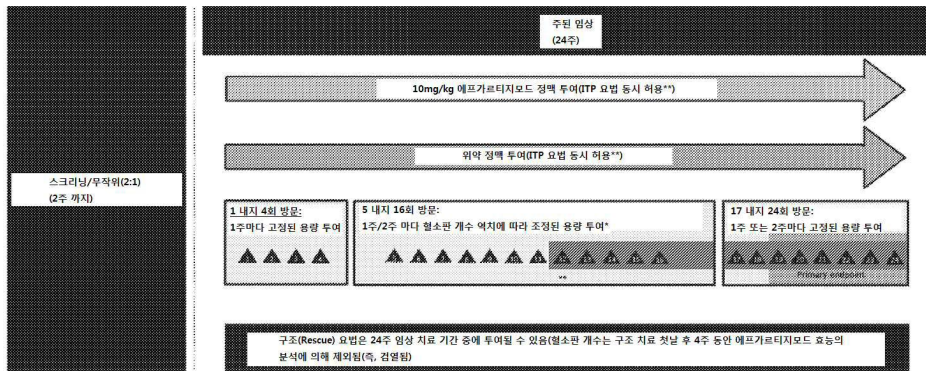
도면12



도면13



도면14



서열 목록

- <110> argenx BVBA
- de Haard, Hans
- Ulrichts, Peter
- Cousin, Thierry
- Leupin, Nicolas
- Dreier, Torsten
- Van Bragt, Tonke
- <120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING IMMUNE THROMBOCYTOPENIA
- <130> 2020FPI-11-003/GB
- <150> US 62/682,805
- <151> 2018-06-08
- <150> US 62/731,947
- <151> 2018-09-16
- <150> US 62/732,414
- <151> 2018-09-17
- <160> 4
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
 20 25 30

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 195 200 205
 His Glu Ala Leu Lys Phe His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220
 Pro Asp Ser Asn Leu Trp Asn

225 230

<210> 4
 <211> 173
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 4

Ala Glu Ala Lys Phe Ala Lys Glu Trp Gln Gln Ala Ala His Glu Ile
 1 5 10 15
 Arg Trp Leu Pro Asn Leu Thr Phe Asp Gln Arg Val Ala Phe Ile His
 20 25 30
 Lys Leu Arg Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

35 40 45
 Lys Lys Leu Ser Glu Ser Gln Ala Pro Lys Ala Ser Gly Ser Leu Ala
 50 55 60

Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser
 65 70 75 80
 Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val
 85 90 95

Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro Gly Thr Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Ser Ala Glu Ala Lys Phe Ala Lys Glu Trp Gln Gln Ala Ala

