(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-537883
(P2022-537883A)
(43)公表日　令和4年8月31日(2022.8.31)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4152(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4152	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*7/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/04	

審査請求　有　予備審査請求　未請求　（全20頁）

(21)出願番号	特願2021-568408(P2021-568408)
(86)(22)出願日	令和1年5月14日(2019.5.14)
(85)翻訳文提出日	令和3年12月24日(2021.12.24)
(86)国際出願番号	PCT/US2019/032171
(87)国際公開番号	WO2020/231407
(87)国際公開日	令和2年11月19日(2020.11.19)
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,B
	最終頁に続く

(71)出願人　521497752
ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレーション
アメリカ合衆国 ０７９３６－１０８０ ニュージャージー州，イースト ハノーヴァー，ワン ヘルス プラザ
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100110663
弁理士　杉山 共永
(72)発明者　スタンコビッチ，ミオナ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　エルトロンボパグの投与計画

(57)【要約】
本発明は、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を患者に投与することによって、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）を治療する方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を、その必要がある患者に投与することを含む、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）を治療する方法であって、
ａ．完全奏効が達成されるまで、初回用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与する工程と、
ｂ．任意に、地固めフェーズ中に前記初回用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の投与を続ける工程と、
ｃ．任意に、漸減レジメンに従って、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩をより少ない用量で投与する工程と、
ｄ．エルトロンボパグ又は薬剤として許容される塩の投与を中断する工程と、を含み、
前記患者が、中断された投与後に無治療寛解を達成する、方法。
【請求項２】
前記初回用量が、１日に１００ｍｇ、７５ｍｇ、５０ｍｇ、又は２５ｍｇである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記患者の血小板数が、少なくとも５０，０００／ｍＬ、少なくとも６０，０００／ｍＬ、少なくとも７０，０００／ｍＬ、少なくとも８０，０００／ｍＬ、少なくとも９０，０００／ｍＬ、又は少なくとも１００，０００／ｍＬ、適切には少なくとも１００，０００／ｍＬである場合に、完全奏効が達成される、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記地固めフェーズが、少なくとも１ヵ月、１ヵ月、少なくとも２ヵ月、又は２ヵ月、適切には２ヵ月である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記地固めフェーズ中に、前記患者の血小板数が、少なくとも５０，０００／ｍＬ、少なくとも６０，０００／ｍＬ、少なくとも７０，０００／ｍＬ、又は少なくとも８０，０００／ｍＬ、適切には少なくとも７０，０００／ｍＬである、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記漸減レジメンが、１つ又は複数の漸減用量を含み、２つの隣接する漸減用量間に減分がある、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記漸減レジメンが、１つ、２つ、３つ、又は４つの漸減用量を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
２つの隣接する漸減用量間に５０％減分がある、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
２つの隣接する漸減用量間に２５ｍｇ減分がある、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記漸減レジメンの最後の漸減用量が、１日に２５ｍｇ、１日に１２．５ｍｇ、又は隔日で２５ｍｇである、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
各漸減用量が、１週間、２週間、３週間、又は４週間、適切には２週間投与される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記漸減レジメン中、前記患者の血小板数が、少なくとも２０，０００／ｍＬ、少なくとも３０，０００／ｍＬ、少なくとも４０，０００／ｍＬ、又は少なくとも５０，０００／ｍＬ、適切には少なくとも３０，０００／ｍＬである、請求項１～１１のいずれか一項

に記載の方法。
【請求項１３】
前記患者の血小板数が少なくとも２０，０００／ｍＬ、少なくとも３０，０００／ｍＬ、少なくとも４０，０００／ｍＬ、又は少なくとも５０，０００／ｍＬ、適切には少なくとも３０，０００／ｍＬである場合に、無治療寛解が達成される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を、その必要がある患者に投与することを含む、特に第１ラインステロイド後に不応性であるか、又は再発した患者における免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）を治療する方法であって、
ａ．完全奏効が達成されるまで、初回用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与する工程と、
ｂ．地固めフェーズ中に前記初回用量で２か月間、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の投与を続ける工程と、
ｃ．エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の１つ、２つ、又は３つの漸減用量を、それぞれ１つの用量につき２週間投与する工程であって、前記初回用量が２５ｍｇである場合を除いて、前記第１漸減用量が、前記初回用量よりも２５ｍｇ少なく、最後の漸減用量が、１日に２５ｍｇ又は１日に１２．５ｍｇ又は隔日で２５ｍｇのいずれかである工程と、
ｄ．エルトロンボパグ又は薬剤として許容される塩の投与を中断する工程と、を含み、
前記患者が、中断された投与後に無治療寛解を達成する、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を患者に投与することによって、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）、特に慢性ＩＴＰを治療する方法に関する。特に、その方法は、エルトロンボパグの中断後に無治療寛解を維持すると同時に、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の投与の中断に関する。その方法はさらに、寛解を維持すると同時に、漸減レジメンでのエルトロンボパグの投与に関する。
【背景技術】
【０００２】
血小板（栓球）は、血液凝固に必要である。血小板数が非常に低い患者は失血、出血、又は出血から死亡するリスクがある。ＩＴＰは、様々な程度の失血を伴う、血小板数の一過性又は持続性減少を特徴とする自己免疫疾患である。エルトロンボパグは、ＩＴＰの非常に有効な治療法である。それは、長期間の治療、生涯にわたる治療にさえ使用される。エルトロンボパグでの長期間の治療はかなりの費用がかかり、耐用性及びコンプライアンスの問題を伴う。
【０００３】
最近、ＩＴＰ患者におけるエルトロンボパグの短期間の反復使用［例えば、Ｂｕｓｓｅｌ ２０１３，Ｂｒ．Ｊ．Ｈａｅｍａｔｏｌ．］、漸減［例えば、Ｂｕｓｓｅｌ ２０１５，Ｂｌｏｏｄ］、又は中断［例えば、Ｇｈａｄａｋｉ ２０１３，Ｔｒａｎｓｆｕｓｉｏｎ；Ｍａｈｅｖａｓ ２０１４，Ｂｒ．Ｊ．Ｈａｅｍａｔｏｌ．；Ｃｅｒｖｉｎｅｋ ２０１５，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｈａｅｍａｔｏｌ．］について２、３の報告がされている。
【０００４】
しかしながら、エルトロンボパグの中断後の無治療寛解のために、何の条件を満たす必要があるのかは不明であり、中断を開始する最適な段階、中断の様式、並びに中断後の寛解の割合及び持続時間はまだ明確ではなく、未解決である。エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を使用して成果が上がる治療をする方法、及び無治療寛解を維持すると同時にその後の中断を提供することは有利であるだろう。
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】
【０００５】
本発明は、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を、その必要がある患者に投与することを含む、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）を治療する方法に関し、
ａ）完全奏効が達成されるまで、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を初回用量で投与し、
ｂ）任意に、地固めフェーズ中にエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を初回用量と同じ用量で投与し、
ｃ）任意に、漸減レジメンに従って、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与し、
ｄ）エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の投与を中断する。
【発明を実施するための形態】
【０００６】
導入
本発明は、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を、その必要がある患者に投与することを含む、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）を治療する方法であって、
ａ）完全奏効が達成されるまで、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を初回用量で投与する工程と、
ｂ）任意に、地固めフェーズ中にエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を初回用量で投与し続ける工程と、
ｃ）任意に、漸減レジメンに従って、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩をより少ない用量で投与する工程と、
ｄ）エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の投与を中断する工程と、を含み、
中断された投与後に患者が無治療寛解を達成する、方法を提供する。
【０００７】
代替的に、本発明は、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩をその必要がある患者に投与することを含む、ＩＴＰの治療であって、
ａ）完全奏効が達成されるまで、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を初回用量で投与する工程と、
ｂ）任意に、地固めフェーズ中にエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を初回用量で投与し続ける工程と、
ｃ）任意に、漸減レジメンに従って、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩をより少ない用量で投与する工程と、
ｄ）エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の投与を中断する工程と、を含み、
中断された投与後に患者が無治療寛解を達成する、ＩＴＰの治療に使用される、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を提供する。
【０００８】
本発明の一実施形態において、ＩＴＰは慢性ＩＴＰを意味する。
【０００９】
本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグ又は薬剤として許容される塩は、そのビス－モノエタノールアミン（ビス－オラミン）塩の形態で存在する。
【００１０】
本発明の他の実施形態において、初回用量は、１日に１００ｍｇ、７５ｍｇ、５０ｍｇ、又は２５ｍｇ、適切には１日に５０ｍｇである。
【００１１】
本発明の他の実施形態において、前記患者の血小板数が、少なくとも５０，０００／ｍＬ、少なくとも６０，０００／ｍＬ、少なくとも７０，０００／ｍＬ、少なくとも８０，０００／ｍＬ、少なくとも９０，０００／ｍＬ、又は少なくとも１００，０００／ｍＬ、

適切には少なくとも１００，０００／ｍＬである場合に、完全奏効が達成される。通常、完全奏効を達成した患者は、出血もない。

【００１２】

本発明の他の実施形態において、地固めフェーズは、少なくとも１ヵ月、１ヵ月、少なくとも２ヵ月、又は２ヵ月、適切には２ヵ月である。

【００１３】

本発明の他の実施形態において、地固めフェーズ中には、前記患者の血小板数は、少なくとも５０，０００／ｍＬ、少なくとも６０，０００／ｍＬ、少なくとも７０，０００／ｍＬ、又は少なくとも８０，０００／ｍＬ、又は少なくとも１００，０００／ｍＬ、適切には少なくとも７０，０００／ｍＬである。通常、完全奏効を達成した患者は、出血もない。

【００１４】

本発明の他の実施形態において、漸減レジメンは、１つ又は複数の漸減用量を含み、２つの隣接する漸減用量の間に減分がある。

【００１５】

本発明の他の実施形態において、漸減レジメンは、１つ、２つ、３つ、又は４つの漸減用量を含む。

【００１６】

本発明の他の実施形態において、２つの隣接する漸減用量の間に５０％の減分がある。

【００１７】

本発明の他の実施形態において、第１漸減用量と第２漸減用量の間に５０％の減分がある。

【００１８】

本発明の他の実施形態において、第２漸減用量と第３漸減用量の間に５０％の減分がある。

【００１９】

本発明の他の実施形態において、第３漸減用量と第４漸減用量の間に５０％の減分がある。

【００２０】

本発明の他の実施形態において、２つの隣接する漸減用量の間に２５ｍｇの減分がある。

【００２１】

本発明の他の実施形態において、アジア系の患者について、２つの隣接する漸減用量の間に１２．５ｍｇの減分があり、それぞれの漸減用量が２週間投与される。

【００２２】

本発明の他の実施形態において、第１漸減用量と第２漸減用量の間に２５ｍｇの減分がある。

【００２３】

本発明の他の実施形態において、漸減レジメンの最後の漸減用量は、１日に２５ｍｇ、１日に１２．５ｍｇ、又は隔日で２５ｍｇである。

【００２４】

本発明の他の実施形態において、初回用量は１日に１００ｍｇであり、第１漸減用量は１日に７５ｍｇであり、第２漸減用量は１日に５０ｍｇであり、第３漸減用量は１日に２５ｍｇであり、任意に第４漸減用量は１日に１２．５ｍｇ又は隔日で２５ｍｇである。

【００２５】

本発明の特定の実施形態において、初回用量は１日に７５ｍｇであり、第１漸減用量は１日に５０ｍｇであり、第２漸減用量は１日に２５ｍｇであり、任意に第３漸減用量は１日に１２．５ｍｇ又は隔日で２５ｍｇである。

【００２６】

本発明の他の特定の実施形態において、初回用量は１日に５０ｍｇであり、第１漸減用

量は１日に２５ｍｇであり、第２漸減用量は１日に１２．５ｍｇ又は隔日に２５ｍｇである。

【００２７】

本発明の他の実施形態において、初回用量は１日に２５ｍｇであり、漸減用量は１日に１２．５ｍｇ又は隔日で２５ｍｇである。

【００２８】

本発明の他の実施形態において、各漸減用量が、１週間、２週間、３週間、又は４週間、適切には２週間の期間投与される。前記期間は、それぞれの漸減用量に対して異なる長さであり得る。

【００２９】

本発明の他の実施形態において、漸減レジメン中、前記患者の血小板数は、少なくとも２０，０００／ｍＬ、少なくとも３０，０００／ｍＬ、少なくとも４０，０００／ｍＬ、又は少なくとも５０，０００／ｍＬ、適切には少なくとも３０，０００／ｍＬである。通常、完全奏効を達成した患者は、出血もない。

【００３０】

本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の投与を中断した後、無治療寛解が達成される。

【００３１】

本発明の他の実施形態において、前記患者の血小板数が少なくとも２０，０００／ｍＬ、少なくとも３０，０００／ｍＬ、少なくとも４０，０００／ｍＬ、又は少なくとも５０，０００／ｍＬ、適切には少なくとも３０，０００／ｍＬである場合に、無治療寛解が達成される。通常、完全奏効を達成した患者は、出血もない。

【００３２】

本発明の他の実施形態において、無治療寛解は、少なくとも１ヵ月、少なくとも３ヵ月、少なくとも６ヵ月、少なくとも１年、１～１２ヵ月、３～１２ヵ月、６～１２ヵ月、１２～１８ヵ月、又は１２～２４ヵ月の間維持される。

【００３３】

本発明の他の実施形態において、少なくとも３０，０００／ｍＬの血小板数が出血なしに、つまり出血有害事象がなく、又はいずれかの救急治療、例えば静脈内免疫グロブリンを使用することなく維持される場合に、無治療寛解が達成される。

【００３４】

本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩でのＩＴＰの治療は、無治療寛解状態が失われて少なくとも１ヵ月、少なくとも３ヵ月、少なくとも６ヵ月、又は少なくとも１年後に再開することができる。

【００３５】

本発明の他の実施形態において、治療の再開は、初回用量と同じ用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与する工程を含む。

【００３６】

本発明の他の実施形態において、治療の再開は、初回用量よりも少ない用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与する工程を含む。「初回用量よりも少ない」とは、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩のいずれかが、投与ごとにより少ない用量で投与されること、又は用量を変更しないまま各投与の間隔が長くなること、又はその両方であると理解される。

【００３７】

本発明の他の実施形態において、治療の再開は、初回用量よりも少なくとも２５％又は少なくとも５０％少ない用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与する工程を含む。

【００３８】

本発明の他の実施形態において、治療の再開は、初回用量よりも２５ｍｇ少ない用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与する工程を含む。

【００３９】
本発明の他の実施形態において、治療の再開は、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を隔日で投与する工程を含む。
【００４０】
本発明の他の実施形態において、治療の再開は、１日に２５ｍｇの用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与する工程を含む。
【００４１】
本発明の他の実施形態において、治療の再開は、特に東アジア系の患者に、１日に２５ｍｇの用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与する工程を含む。
【００４２】
本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩は、ステロイドと組み合わせて投与することができる。
【００４３】
本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグは、デキサメタゾンと組み合わせて投与することができる。
【００４４】
本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩は、第１ライン治療として投与される。
【００４５】
本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩は、第２ライン治療として投与される。
【００４６】
本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩は、ＩＴＰ未治療患者に投与される。
【００４７】
本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩は、第１ラインのステロイド後に、不応性であるか、又は再発した患者に投与される。
【００４８】
本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩は、その血小板数が３０，０００／ｍＬ未満であるＩＴＰ患者に投与される。
【００４９】
本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩は、救急治療として使用される静脈内免疫グロブリンと共に、又はなしで、ステロイド療法の第１ラインクールに対する初期応答後に再発した患者、つまり、ステロイド再発又はステロイド不応性の患者に投与される。この実施形態において、第１ラインステロイド療法は、プレドニゾン／プレドニゾロン０．５～１ｍｇ／ｋｇ／日を最低で２週間、又は高用量デキサメタゾン２０～４０ｍｇ／日を最低で１クール、静脈内免疫グロブリン（救急治療として使用される）を使用して、若しくは使用せず連続４日間と定義され、高用量ステロイド治療（ステロイド漸減時間は排除）への最大曝露は、高用量プレドニゾン／プレドニゾロン４週間、又は高用量デキサメタゾン３クールに限定され、ステロイドへの総曝露は、用量漸減期間を含む３か月未満である。
【００５０】
本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグは、血小板数３０，０００／ｍＬ未満を有し、且つ治療の必要がある、新たに診断された一次性ＩＴＰ患者に投与され、診断からの時間は３か月以内であり、任意に、エルトロンボパグ投与前に静脈内免疫グロブリンで１４日間、又はエルトロンボパグ投与前に３日間いずれかのＩＴＰに対する療法で治療された。
【００５１】
一実施形態において、新たに診断された一次性ＩＴＰ患者は、連続して４日間（１～４日目）デキサメタゾン４０ｍｇ／日と、１日目に開始する５０ｍｇ　ＱＤの開始用量での

エルトロンボパグと、からなる治療を開始する。

【００５２】

更なる一実施形態において、１日目にエルトロンボパグを開始した後、治療から２週間後に、血小板数が＜５０，０００／ｍＬのままである場合には、２５ｍｇ刻みで増やすことによって、用量を最大用量７５ｍｇ　ＱＤへと調節しなければならない。

【００５３】

一実施形態において、エルトロンボパグ治療は、地固めフェーズの継続期間に血小板数≧５０，０００／ｍＬを達成し、且つ維持するのに必要な最低投与量で続けられる。一実施形態において、地固めフェーズは約２０～２２週間の長さである。

【００５４】

一実施形態において、地固めフェーズに続いて、漸減フェーズが行われる。一実施形態において、漸減フェーズは約４～６週間である。

【００５５】

一実施形態において、漸減フェーズ中の用量の減少は、２週毎に２５ｍｇ刻みで低減することによって行われ、治療中断まで２週間以内で次の低減が行われることを意味する。

【００５６】

本発明の他の実施形態において、デキサメタゾンと組み合わせられるエルトロンボパグによって、無治療応答が誘導される。

【００５７】

本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグは、４週目までに少なくとも１回の完全奏効を誘導する。

【００５８】

本発明の他の実施形態において、エルトロンボパグは、１、２、４、１２、２６及び５２週に、ベースラインから血小板数を増加する。

【００５９】

定義

本明細書で使用される、「１つ（ａ）」、「１つ（ａｎ）」及び「その（ｔｈｅ）」及び本発明を説明する文脈における同様な言及は、本明細書において別段の指定がない限り、又は文脈で明確に否定されていない限り、単数と複数の両方を含むと解釈される。複数形が化合物、塩等に使用される場合、これは、単一の化合物、塩等も意味すると解釈される。

【００６０】

「又は」という用語は、明確に文脈に指定がない限り、「及び／又は」という用語を意味するために使用され、「及び／又は」という用語と区別なく使用される。

【００６１】

本明細書に記載の数値は、近似値として理解されるべきである。これは一般に、測定値の性質若しくは精度、及び／又はいずれかの基本的な生物学的／化学的／物理的変動が原因の、測定値の許容可能な程度の誤差を含む。誤差の例示的な程度は、所定の値の２０％以内、一般に１０％以内、より一般的に５％以内である。指定値として本明細書において血小板数を記載する場合、実測値は、記載の量から２０％まで変動し得る。第１に、測定方法の技術的限界のために、測定された血小板数の正確な量が、血流中の実際の血小板数と異なり得ることが認識され、第２に、血小板数が、様々な理由で患者において変化、変動、又は動揺し得て、個々の範囲外の測定値は、血小板数の全体的な評価及びそれから導き出す結論に影響を及ぼすべきではないと認識される。

【００６２】

「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「包含する（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語は、別段の指定がない限り、制約のない、且つ非制限的な意味で、本明細書において使用される。

【００６３】

血小板数は測定方法に限界があるために、測定間で変化し、上下し、又は変動し得、若

しくは不正確であり得る。したがって、本明細書に記載のいずれかの血小板数値からの２０％の変動、１０％の変動、又は５％の変動は許容すべきである。測定の頻度は、処置する医師によって調整することができる。一部の実施形態において、血小板数は、１日に１回、隔日に１回、週に１回、隔週で１回、１か月に１回、隔月に１回、又は６か月ごとに１回測定される。適切には、血小板数は最初は毎週測定され、安定な血小板数が達成されたら、血小板数は毎月測定される。エルトロンボパグでの治療を開始する前に、漸減レジメンを含む治療全体を通して、及びエルトロンボパグでの治療を中断した後に、血小板数は測定され得る。エルトロンボパグの初回用量の調整中には、エルトロンボパグの安定な初回用量の次の確立よりも多い頻度で測定しなければならない場合がある。

【００６４】

「完全奏効」又は「完全寛解」は、血小板数が規定のレベルに達した場合に達成される。規定のレベルは通常、血小板数が、少なくとも７０，０００／ｍＬ、少なくとも８０，０００／ｍＬ、少なくとも９０，０００／ｍＬ、少なくとも１００，０００／ｍＬ、少なくとも１１０，０００／ｍＬ、又は同じ患者のベースライン血小板数の少なくとも２倍、若しくは少なくとも３倍である場合であると理解される。特定の実施形態において、規定のレベルは少なくとも１００，０００／ｍＬである。

【００６５】

「地固めフェーズ」という用語は、血小板数が、完全奏効の規定のレベルよりも低い値であり得る規定の値を超えて維持される期間を意味する。一部の実施形態において、前記レベルは、少なくとも５０，０００／ｍＬ、少なくとも６０，０００／ｍＬ、少なくとも７０，０００／ｍＬ、又は少なくとも８０，０００／ｍＬである。特定の実施形態において、前記レベルは少なくとも７０，０００／ｍＬである。一部の実施形態において、地固めフェーズは、少なくとも１ヵ月、１ヵ月、少なくとも２ヵ月、又は２ヵ月である。特定の実施形態において、地固めフェーズは２か月である。

【００６６】

「漸減レジメン」という用語は、漸減用量が段階的に低減される、つまりそれぞれの用量がその先行する用量よりも少ない、１、２、３、又は４つの漸減用量からなる投与計画を意味する。１、２、３、又は４つの用量低減の工程があり得る。一部の実施形態において、各漸減用量は、１、２、３、又は４週間の期間で投与される。他の実施形態において、各漸減用量は異なる期間で投与され、例えば第１漸減用量は２週間投与され、第２漸減用量は４週間投与される。特定の実施形態において、漸減用量は２週間の期間で投与される。用量減分は、特定のパーセンテージ、例えば先行する用量の５０％であり得るか、又は絶対的な減分、例えば先行する用量の２５ｍｇであり得る。漸減レジメンフェーズでは、血小板数は、漸減レジメン中に少なくとも２０，０００／ｍＬ、少なくとも３０，０００／ｍＬ、少なくとも４０，０００／ｍＬ又は少なくとも５０，０００／ｍＬに維持される。特定の実施形態において、血小板数は漸減レジメン中に少なくとも３０，０００／ｍＬである。

【００６７】

「用量」という用語は、特定の頻度で投与されるエルトロンボパグの特定の量、例えば１日に１００ｍｇ、１日に７５ｍｇ、１日に５０ｍｇ、１日に２５ｍｇ、又は１日に１２．５ｍｇを意味する。ある量で市販されていない場合には、異なる量で使用し、同じ総用量に到達するように頻度を調節することが可能であり、例えば、１日１２．５ｍｇの代わりに、用量は隔日で２５ｍｇであり得る。別段の指定がなければ、用量は１日量である。

【００６８】

「初回用量」という用語は、患者が完全奏効に達するように投与される用量を意味する。特定の初回用量は１日５０ｍｇである。１日２５ｍｇの低減された用量は特に、東アジア系、例えば中国人、日本人、台湾人、又は韓国人の患者に対する用量である。初回用量は、患者の応答に応じて変更することができる。応答が弱すぎる場合、例えば血小板数が減少する、増加しない、又は増加するのが遅すぎる場合には、用量を例えば７５ｍｇ又は１００ｍｇに増加することができる。応答が強すぎる場合、例えば血小板の増加が急速す

ぎる場合には、用量を例えば２５ｍｇに減らすことができる。患者に最適な初回用量に達するように、１回又は複数回、初回用量を調節することができる。初回用量は、漸減レジメンの開始前に投与される用量である。

【００６９】

「漸減用量」という用語は、患者が初回用量で処置された後に投与される用量である。漸減用量は初回用量よりも少ない。

【００７０】

「中断する」及び「中断」という用語は、治療の終了を意味する。その薬物は、ある期間中には患者にそれ以上投与されない。この期間は、薬物投与がその後に再開される休薬期間であるか、又は最終的な中断であり得る。薬物投与が再開される場合、用量は、先行の初回用量と同じであるか、又はそれ以下であり得る。

【００７１】

「無治療寛解」という用語は、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の投与を中断した後に維持される寛解を意味する。無治療寛解の間の患者の血小板数は、少なくとも２０，０００／ｍＬ、少なくとも３０，０００／ｍＬ、少なくとも４０，０００／ｍＬ、又は少なくとも５０，０００／ｍＬ、適切には少なくとも３０，０００／ｍＬである。血小板数が３０，０００／ｍＬ未満に低下した場合、又は少なくとも２週若しくは少なくとも１ヵ月の期間、出血事象が起こった場合に、寛解反応の喪失が達成される。

【実施例】

【００７２】

実施例１：第１ラインステロイド（漸減）後に不応性であるか、又は再発したＩＴＰを有する対象における持続寛解を誘導するエルトロンボパグの能力を評価するための、フェーズＩＩ、非盲検、前向き、単一群研究

目的

この試験の目的は、ステロイドでの初回治療後に反応しなかった、又は再発したＩＴＰ患者における持続無治療寛解を誘導する、エルトロンボパグの能力を評価することである。

【００７３】

ＩＴＰ診断後のエルトロンボパグの早期の使用によって、薬物の漸減後に、より高い割合の対象が持続寛解を達成することを可能にするという、制限のある主に後向きの証拠がある。臨床的に、より短い治療間隔で応答及び持続寛解を提供する毒性の低いレジメンが必要とされている。この試験は、これを評価するように設計される。

【００７４】

目標

第１の目標は、再発した、又は第１ラインステロイド治療に応答しなかったＩＴＰ対象において、持続寛解を誘導するエルトロンボパグの能力を１２か月目で評価することである。主要評価項目は、１２か月目で持続寛解を有する対象の割合であり、持続寛解は以下の通りに定義される：

・血小板数≧１００，０００／ｍＬに達する（完全奏効）

・血小板数約１００，０００／ｍＬを２ヵ月間維持する（７０，０００／ｍＬ未満の血小板数はないことを意味する）

・治療中断までの薬物を漸減する

・１２か月目まで、出血なしで（出血有害事象なし）、又は救急治療を用いることなく、血小板数≧３０，０００／ｍＬを維持する。

【００７５】

主な第２の目標は以下である：

・治療中断後の持続寛解の持続時間を評価すること。エンドポイント：持続寛解の持続時間中央値（週数）は、持続寛解を有する対象に関して、エルトロンボパグの最終用量から１２か月目までカウントした。

・１か月目で初期応答を誘導するエルトロンボパグの能力を評価すること。エンドポイ

ント：出血なく、救急治療なく、１か月目（最初の月）に少なくとも１回、血小板数≧５０，０００／ｍＬを有する対象の数（％）。
・エルトロンボパグの漸減中又は漸減後に応答が減少した場合における、回復応答を誘導するエルトロンボパグの能力を評価すること。エンドポイント：出血なく、且つ救急治療のない応答の減少の場合（＜３０，０００／ｍＬ及び／又は出血事象）における、エルトロンボパグを再導入した後の、少なくとも１つの血小板数≧３０，０００／ｍＬを有する対象の数（％）。
・ベースラインから３、６、９、１２ヵ月目までの血小板数を定量化すること。エンドポイント：ベースラインから３、６、９、１２ヵ月目及び試験終了までの血小板数の絶対的及び相対的変化。
・１２ヵ月以内に血小板数≧３０，０００／ｍｌを維持するエルトロンボパグの能力を評価すること。エンドポイント：出血なく、且つ救急治療のない、そのレベルに達する初回から、３、６、９、１２か月目及び試験終了まで血小板数≧３０，０００／ｍＬを維持する対象の数（％）。

【００７６】

母集団

この研究は、救急治療として±静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）を使用して、又は使用することなく、ステロイド療法の第１ラインクールに対する初回応答後に、応答しなかった、又は再発した（ステロイド再発又はステロイド不応性）一次性ＩＴＰを有する成人対象を含むように設計される。血小板数は＜３０，０００／ｍＬであり、必要な治療として評価される（医師の自由裁量に従って）。ステロイド療法の第１ラインは以下のように定義される：プレドニゾン／プレドニゾロン０．５～１ｍｇ／ｋｇ／日を最低２週間、又は高用量デキサメタゾン２０～４０ｍｇ／日を連続４日間±ＩＶＩＧ（救急治療として使用される）を最低で１クール。高用量ステロイド治療（ステロイド漸減時間は排除）への最大曝露は、高用量プレドニゾン／プレドニゾロンを４週間、又は高用量デキサメタゾンを３クールに限定されるべきである。ステロイドへの全体的な曝露は、用量漸減期間を含み、３ヵ月以下でなければならない。主要な除外基準は以下である：

１．ステロイド／ＩＶＩＧを除いて、ＩＴＰに対するＩＴＰ第２ライン療法、トロンボポエチン受容体アゴニストで以前に治療されたＩＴＰ対象。
２．ステロイド療法の第１ライン完全クールが終了して１年を超えた後に再発した対象。
３．続発性血小板減少症の診断を有する対象。
４．研究者の自由裁量に従って、生命にかかわる出血合併症を有する対象。

【００７７】

治療

対象は、標的血小板数≧１００，０００／ｍＬに達するように、エルトロンボパグ１日５０ｍｇ（ＱＤ）で２週間治療される。標的血小板数に２週間以内に達しない対象については、エルトロンボパグの用量を７５ｍｇ　ＱＤに増加する。エルトロンボパグ７５ｍｇ／日で治療された後に、標的血小板数≧１００，０００／ｍＬに達しない対象は、１２か月目までエルトロンボパグを続ける。エルトロンボパグでの治療は、血小板数約１００，０００／ｍＬを達成し、２か月間維持するのに必要な最低投与量で続けられる。

【００７８】

血小板数≧１００，０００／ｍＬと定義される完全奏効（ＣＲ）に達し、且つ血小板数約１００，０００／ｍＬ（７０，０００／ｍＬ未満はカウントしない）を２か月間維持した場合には、対象は漸減及び治療中断に適格である。

【００７９】

漸減の持続時間は、個別化され、且つ開始用量及び対象の応答に応じて異なる：用量の減少は、２週毎に２５ｍｇの減少で行われる。血小板数が安定であれば次の低減は２週間以内に行うべきであり、治療が完全に中断されるまで２５ｍｇを隔日で２週間投与する。

【００８０】

２５ｍｇ　ＱＤの低減された初回投薬量は、アジア系の対象に推奨される。アジア系の対象におけるエルトロンボパグの用量は、非アジア人母集団と比較して、これらの対象において確認される低いエルトロンボパグクリアランス（ＣＬ／Ｆ）を考慮に入れて低減される。したがって、アジア系の対象に対する薬物漸減は、２週毎に減分１２．５ｍｇで行われる。

【００８１】

出血なく、又は救急治療を用いることなく、漸減に成功した、つまりエルトロンボパグの中断及び血小板数≧３０，０００／ｍＬの維持に成功した対象は、トライアルの期間（１２か月目まで）を通してフォローアップされる。再発の場合には、この時間枠内にて用量５０ｍｇで開始して、エルトロンボパグ治療の新規なクールが提供される。

【００８２】

出血のある、又は重篤な出血のリスクが認められる対象は、血小板数とは無関係に、医師の判断に従って救急治療を受けることが許される。

【００８３】

血小板数は、対象の適格性を評価するためにスクリーニング来診１で行われる。血小板数を含む血液学は、治療の最初の８週間に、１週目／１日目及び毎週評価される。対象の応答に基づき、血液学はその後、治療終了まで隔週で実施される。研究者の臨床的判断に従って必要とされる場合には、血小板数の更なる評価は、隔週スケジュールよりも頻繁に行われ得る。出血事象は、各来診で評価される。

【００８４】

実施例２：漸減ＩＩ

目的

このトライアルの目的は、ステロイドで初回治療した後に応答しなかった、又は再発した、且つエルトロンボパグでの治療を受けるＩＴＰ対象において持続無治療寛解を誘導するエルトロンボパグの能力を評価することである。

【００８５】

目標

第１の目標は、第２ラインのエルトロンボパグで治療され、以前にＣＲを達成したＩＴＰ対象において６か月目にて持続性応答無治療を誘導するエルトロンボパグの能力を評価することである。主要評価項目は、６か月目で持続性応答無治療を有する対象の割合であり、持続性応答無治療は以下の通りに定義される：

・血小板数≧１００，０００／ｍＬ（完全奏効）に達し、次いで血小板数約１００，０００／ｍＬを２ヵ月間維持する（７０，０００／ｍＬ未満はカウントしない）

・治療中断まで薬物を漸減すると同時に、

・６か月目まで、出血なしで（出血有害事象なし）、又は救急治療を利用することなく、血小板数≧３０，０００／ｍＬを維持する。

【００８６】

母集団

この研究は、第１ラインステロイド治療後に応答しなかった、又は再発し、且つエルトロンボパグでの治療を受けるＩＴＰを有する成人対象を含むように設計される。血小板数は≧１００，０００／ｍＬであり、２か月間安定である（７０，０００／ｍＬを超える）。

【００８７】

治療

対象は、１日目にエルトロンボパグ用量の段階的な低減を開始する。再発の場合には、対象はエルトロンボパグで再治療される。再発は、血小板数＜３０，０００／ｍＬと定義される。再治療は、試験終了までエルトロンボパグ５０～７５ｍｇで行われる。６か月目での持続性応答無治療における対象は、１年の経過観察期間に入る。持続性応答無治療は以下のように定義される：

・血小板数は１００，０００／ｍＬ（完全奏効）に達し、次いで血小板数約１００，０

００／ｍＬを２ヵ月間維持し（７０，０００／ｍＬ未満はカウントしない）、次いで
・治療中断まで薬物を漸減すると同時に、
・６か月目まで、出血なしで（出血有害事象なし）、又は救急治療を利用することなく、血小板数≧３０，０００／ｍＬを維持する。
試験終了は１．５年後である。
【００８８】
任意に、この研究は、第２ラインステロイド上の患者である第２アームを含む。ステロイドは１日目に中断され、再発後にはステロイド又はエルトロンボパグでの再治療がある。第２アームのタイミング及びエンドポイントは同じであり、６か月目の持続性応答無治療における対象もまた、１年の経過観察期間に入る。
【００８９】
実施例３：新たに免疫性血小板減少症と診断された成人患者における第１ライン治療としての、デキサメタゾンと比較して、デキサメタゾンと組み合わせたエルトロンボパグの有効性及び安全性を評価するための、フェーズＩＩ、無作為化（１：１）非盲検研究
目的
このトライアルの目的は、第１ライン療法の強化が、優れた長期間寛解率を誘導し得るかを評価することである。自然寛解は、成人の患者の約１０％で起こる。従来の第１ライン薬剤は、２～１４日以内に高い初回応答率（７０～８０％）を達成するが、最適以下の耐久性を有する。コルチコステロイドの中断後の持続性血小板応答は、１年目以内に患者の＜３０％に起こる。患者の約５０％は、６か月目に再発し、さらに２５％は１年を超えて再発する。コルチコステロイドの長期間投与は、副作用の発症によって制限される。
【００９０】
したがって、より短い治療間隔で応答及び持続寛解を提供する毒性の低いレジメンに対する、まだ対処されていない医学的必要性がある。この目的は、慢性的なステロイドの使用（病的状態と関連する高用量のステロイド）を減らすこと、及び無治療寛解を改善することである。
【００９１】
母集団
この研究は、血小板数≦３０，０００／ｍＬ及び治療の必要性を有する、新規に診断された成人一次性ＩＴＰ患者（診断から３か月以内の時間）を含むように設計される。血小板数が非常に低く、及び／又は出血が著しいために臨床上必要がある場合には、無作為化前に静脈内免疫グロブリンでの治療が１４日間許可される（代替法：無作為化の３日前に、いずれかのＩＴＰに対する療法が許可され得る）。他の点では、ＩＴＰの先行する治療履歴は除外基準である。
【００９２】
目標
第１目標は、５２週目に無治療応答を誘導する、デキサメタゾンと組み合わせたエルトロンボパグの能力を評価することである。無治療応答は、出血≧グレードＩＩがなく、又はいずれかの救急薬物療法を用いることなく、治療中断後に血小板数≧３０，０００／ｍＬを維持すると定義される。
主要な第２目標は以下である：
・治療中断後に無治療応答の持続時間を評価する。エンドポイント：治療中断の時点から、血小板数＜３０，０００／ｍＬ又は出血≧グレードＩＩ、又はいずれかの救急治療の使用までを計算した無治療応答の持続時間中央値。
・７８週目に無治療応答を誘導する、デキサメタゾンと組み合わせたエルトロンボパグの能力を評価する。エンドポイント：７８週目に無治療応答に達する患者の割合。
・４週目で総合効果（総合的応答）を誘導するエルトロンボパグの能力を評価する。エンドポイント：４週目で少なくとも１回、血小板数≧３０，０００／ｍＬを有し、且つ出血がなく、且つ少なくとも１度も救急治療していない患者の割合。
・４週目で完全奏効を誘導するエルトロンボパグの能力を評価する。エンドポイント：

４週目で少なくとも１回、血小板数≧１００，０００／ｍＬを有し、且つ出血がなく、且つ少なくとも１度も救急治療していない患者の割合。

・ベースラインから１、２、４、１２、２６及び５２週目までの血小板数の増加を定量化する。エンドポイント：ベースラインから１、２、４、１２、２６及び５２週目までの血小板数の絶対的及び相対的変化。

・応答する時間を評価する。エンドポイント：治療を開始する時点から、応答を達成する時点までの時間。

【００９３】

治療

１：１の比で２つの治療アームのうちの１つに患者を無作為化する。アームＡは、デキサメタゾンと組み合わせたエルトロンボパグであり、アームＢは、デキサメタゾン単独である。

【００９４】

アームＡは、１日目から、エルトロンボパグの漸減を含む２６週目までの治療からなる。エルトロンボパグの漸減は、誘導療法を２２週間行った後の４週間又は誘導療法を２０週間行った後の６週間である。「誘導療法」という用語は、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩が、用量が低減される前に投与されるその合計期間として理解される。通常、誘導療法は、患者が治療されて完全奏効を達成する期間、及び患者が治療されて寛解（地固めフェーズ）を維持する次の期間を含む。

【００９５】

治療は、連続４日間のデキサメタゾン４０ｍｇ／日（１～４日目）及び１日目に開始する５０ｍｇ　ＱＤの開始用量でのエルトロンボパグからなる。１日目にエルトロンボパグを開始した後に、治療して２週間後に血小板数が＜５０，０００／ｍＬを維持する場合には、用量は、２５ｍｇ増分で最大用量７５ｍｇ　ＱＤに調節しなければならない。エルトロンボパグ治療は、誘導期間（２０週目又は２２週目まで）に血小板数≧５０，０００／ｍＬに達し、且つ維持するのに必要な最低投与量で続けられ、その後に、４週間又は６週間で漸減して、エルトロンボパグが中断される。エルトロンボパグの漸減中に、用量の減少が２週毎に２５ｍｇ刻みの低減で行われ、これは次の低減が治療中断までの２週間以内に行われることを意味する。

【００９６】

アームＢは、１日目から１２週目までの治療からなる。治療は、４週間隔にて連続４日間（１～４日目）の、パルス式デキサメタゾン４０ｍｇ／日の１～３サイクルからなる。血小板数が＞１５０，０００／ｍＬであれば、デキサメタゾンでの次のサイクルは開始されない。６か月目の両方の研究アームの対象は、主要評価項目に対して観察される、最大１つの観察期間に入る。その後、７８週目に経過観察がある。

【手続補正書】
【提出日】令和4年5月9日(2022.5.9)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）の治療の必要がある患者に投与することを含む、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）を治療する方法における使用のための、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を含む医薬組成物であって、前記治療方法が、
ａ．完全奏効が達成されるまで、初回用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与する工程と、
ｂ．任意に、地固めフェーズ中に前記初回用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の投与を続ける工程と、
ｃ．任意に、漸減レジメンに従って、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩をより少ない用量で投与する工程と、
ｄ．エルトロンボパグ又は薬剤として許容される塩の投与を中断する工程と、を含み、
前記患者が、中断された投与後に無治療寛解を達成する、前記医薬組成物。
【請求項２】
前記初回用量が、１日に１００ｍｇ、７５ｍｇ、５０ｍｇ、又は２５ｍｇである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
前記患者の血小板数が、少なくとも５０，０００／ｍＬ、少なくとも６０，０００／ｍＬ、少なくとも７０，０００／ｍＬ、少なくとも８０，０００／ｍＬ、少なくとも９０，０００／ｍＬ、又は少なくとも１００，０００／ｍＬ、適切には少なくとも１００，０００／ｍＬである場合に、完全奏効が達成される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記地固めフェーズが、少なくとも１ヵ月、１ヵ月、少なくとも２ヵ月、又は２ヵ月、適切には２ヵ月である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記地固めフェーズ中に、前記患者の血小板数が、少なくとも５０，０００／ｍＬ、少なくとも６０，０００／ｍＬ、少なくとも７０，０００／ｍＬ、又は少なくとも８０，０００／ｍＬ、適切には少なくとも７０，０００／ｍＬである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記漸減レジメンが、１つ又は複数の漸減用量を含み、２つの隣接する漸減用量間に減分がある、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記漸減レジメンが、１つ、２つ、３つ、又は４つの漸減用量を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
２つの隣接する漸減用量間に５０％減分がある、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
２つの隣接する漸減用量間に２５ｍｇ減分がある、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】

前記漸減レジメンの最後の漸減用量が、１日に２５ｍｇ、１日に１２．５ｍｇ、又は隔日で２５ｍｇである、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１１】

各漸減用量が、１週間、２週間、３週間、又は４週間、適切には２週間投与される、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

前記漸減レジメン中、前記患者の血小板数が、少なくとも２０，０００／ｍＬ、少なくとも３０，０００／ｍＬ、少なくとも４０，０００／ｍＬ、又は少なくとも５０，０００／ｍＬ、適切には少なくとも３０，０００／ｍＬである、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

前記患者の血小板数が少なくとも２０，０００／ｍＬ、少なくとも３０，０００／ｍＬ、少なくとも４０，０００／ｍＬ、又は少なくとも５０，０００／ｍＬ、適切には少なくとも３０，０００／ｍＬである場合に、無治療寛解が達成される、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を、免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）の治療の必要がある患者に投与することを含む、特に第１ラインステロイド後に不応性であるか、又は再発した患者における免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）を治療する方法における使用のための、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を含む医薬組成物であって、前記治療方法が、

ａ．完全奏効が達成されるまで、初回用量でエルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩を投与する工程と、

ｂ．地固めフェーズ中に前記初回用量で２か月間、エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の投与を続ける工程と、

ｃ．エルトロンボパグ又は薬剤として許容されるその塩の１つ、２つ、又は３つの漸減用量を、それぞれ１つの用量につき２週間投与する工程であって、前記初回用量が２５ｍｇである場合を除いて、前記第１漸減用量が、前記初回用量よりも２５ｍｇ少なく、最後の漸減用量が、１日に２５ｍｇ又は１日に１２．５ｍｇ又は隔日で２５ｍｇのいずれかである工程と、

ｄ．エルトロンボパグ又は薬剤として許容される塩の投与を中断する工程と、を含み、

前記患者が、中断された投与後に無治療寛解を達成する、前記医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/032171

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4152 A61P9/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOSE RAMON GONZALEZ-PORRAS ET AL: "Eltrombopag in immune thrombocytopenia: efficacy review and update on drug safety", THERAPEUTIC ADVANCES IN DRUG SAFETY, vol. 9, no. 6, 11 June 2018 (2018-06-11), pages 263-285, XP055656212, ISSN: 2042-0986, DOI: 10.1177/2042098618769587 page 281 ----- -/--	1-14

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 January 2020	31/01/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Büttner, Ulf

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/032171

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TOMÁS JOSÉ GONZÁLEZ-LÓPEZ ET AL: "Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia : Discontinuation of Eltrombopag in Primary ITP", AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY, vol. 90, no. 3, 1 March 2015 (2015-03-01), pages E40-E43, XP055656124, US ISSN: 0361-8609, DOI: 10.1002/ajh.23900 page E42, column 2	1-14
X	BAHAREH GHADAKI ET AL: "Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists : Sustained ITP Remissions after TPO Receptor Agonists", TRANSFUSION., vol. 53, no. 11, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 2807-2812, XP055656200, US ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/trf.12139 cited in the application page 2809, last paragraph - page 2810, paragraph 1	1-14
X	Anonymous: "History of Changes for Study: NCT03524612", , 2 May 2018 (2018-05-02), XP055656370, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03524612?A=1&B=23&C=merged#StudyPageTop [retrieved on 2020-01-09] the whole document	1-14
X	BUSSEL ET AL: "Paper: Tapering Eltrombopag in Patients with Chronic ITP: How Successful Is This and in Whom Does It Work?", BLOOD, 5 December 2015 (2015-12-05), XP055656399, the whole document	1-14
X	US 2015/148385 A1 (KANO TAKESHI [JP] ET AL) 28 May 2015 (2015-05-28) claims	1-14

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/032171

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2015148385 A1	28-05-2015	JP 6202620 B2	27-09-2017
		JP WO2014003155 A1	02-06-2016
		TW 201406373 A	16-02-2014
		US 2015148385 A1	28-05-2015
		US 2016317506 A1	03-11-2016
		WO 2014003155 A1	03-01-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

G,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

スイス国 バーゼル ４００２， ポストファッハ， ノバルティスファーマ アーゲー内
(72)発明者 クーパー，ニコラ
イギリス国 Ｎ４ ２ＧＳ，ロンドン，リヴレット アパートメンツ ５５
(72)発明者 ガニマ，ウェールド
ノルウェー国 グラハム １７１４，ＰＢ３００，エーストフォール ホスピタル
(72)発明者 ザジャ，フランセスコ
イタリア国 ウディネ ３３１００，ヴィア ポルデノン ７５

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 BC36 MA01 MA04 NA10 ZA53