



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0012281  
(43) 공개일자 2022년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/513 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 37/08 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/513 (2013.01)  
A61P 17/00 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2021-7041089  
(22) 출원일자(국제) 2020년05월20일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2021년12월15일  
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/054755  
(87) 국제공개번호 WO 2020/234782  
국제공개일자 2020년11월26일  
(30) 우선권주장  
62/851,996 2019년05월23일 미국(US)

(71) 출원인  
노파르티스 아게  
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35  
(72) 발명자  
브하타차르야, 소우비크  
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애  
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼  
리서치, 인크.  
비트, 브루노  
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 브루톤 티로신 키나제 저해제를 이용하여 만성 자발성 두드러기를 치료하는 방법

(57) 요약

본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용하여 만성 자발성 두드러기를 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한 본 명세서에서 만성 자발성 두드러기 환자의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 의약, 투약 요법, 약제학적 제형, 투약 형태, 및 개시된 용도 및 방법에서 사용하기 위한 키트가 개시된다.

(52) CPC특허분류

**A61P 37/08** (2018.01)

(72) 발명자

**카반슈키, 마치이**

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

**체니, 브루노**

스위스 4002 바젤 노바티스 인스티튜츠 포 바이오  
메디칼 리서치 포스트파흐 노바티스 파마 아게

**데 부크, 슈테판**

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

**카울, 마틴**

스위스 4002 바젤 노바티스 인스티튜츠 포 바이오  
메디칼 리서치 포스트파흐 노바티스 파마 아게

**킨히카, 아르빈드**

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애  
비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리  
서치, 인크.

**라디보제비치, 안드리자나**

미국 07936 뉴저지주 이스트 하노버 1 헬스 플라자  
노바티스 파마슈티칼스 코포레이션

**제베린, 토마스**

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

**슈토림, 줄리안**

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

**비탈리티 가라미, 알레산드라**

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

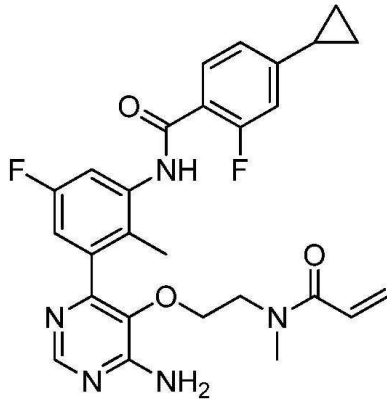
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서, 만성 자발성 두드러기(chronic spontaneous urticaria: CSU)의 치료가 필요한 대상체에서의 만성 자발성 두드러기의 치료에서 사용하기 위한 것이되,

[화학식 I]



상기 화학식 I의 화합물의 1일 용량은 약 10 mg 내지 약 200 mg인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 1일 용량은 약 10 mg 내지 약 100 mg인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 1일 용량은 약 100 mg인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 1일 용량은 약 50 mg인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 1일 용량은 약 35 mg인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 1일 용량은 약 25 mg인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 1일 용량은 약 20 mg인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 약 10 mg, 약 35 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 용량으로 1일 1회 투여되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg

또는 약 100 mg의 용량으로 1일 2회 투여되는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물에 의한 치료 전에, 상기 대상체는 CSU에 대해 전신 제제로 이전에 치료받은 적이 있는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 전신 제제는 H1-항히스타민제(H1-AH), H2-항히스타민(H2-AH), 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA) 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물에 의한 치료 전에, 상기 대상체는 CSU에 대해 전신 제제로 이전에 치료받은 적이 없는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 중등증 내지 중증의 CSU를 갖는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 다음의 기준:

- a) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 전에, 상기 대상체는 UAS7 점수가 16 이상임;
- b) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 전에, 상기 대상체는 HSS7 점수가 8 이상임

중 적어도 하나에 따라 선택된, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 성인인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 제4주 또는 제12주까지:

- a) 6 이하의 UAS에 의해 측정되는 바와 같은 발진 및 가려움의 감소 또는 발진 및 가려움의 완전한 부재(UAS7=0); 또는
- b) 피부과적 삶의 질 지수(DLQI)=0 내지 1;
- c) 0의 혈관부종 활성 점수(AAS7)에 의해 측정되는 바와 같은 혈관부종의 부재

중 적어도 하나를 달성하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 치료 완료 후 제4주에 완전한 발진 및 가려움 반응에 의해 측정된 바와 같은 지속된 반응([UAS7]=0) 및/또는 피부과적 삶의 질 지수(DLQI)=0 내지 1 및/또는 혈관부종의 계속된 부재(AAS7=0)를 달성하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적 제형으로 처리되고, 상기 약제학적 제형은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함하는, 화학식 I의

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

## 청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은  $T_{max}$ 가 약 0.5 내지 3시간인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 개시내용은 브루톤 티로신 키나제 저해제(Bruton's tyrosine kinase inhibitor)를 이용하여 만성 자발성 두드러기(chronic spontaneous urticaria: CSU)와 같은 호염기구- 및 비만세포-유발 피부질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002]

두드러기는 가려운 발진 및/또는 혈관 부종을 특징으로 하는 이질적인 질환의 군이다. 만성 두드러기는 6주 이상 동안 연속적으로 또는 간헐적으로 존재하는 두드러기로 정의된다(Maurer M et al. (2013) *Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. J Dtsch Dermatol Ges.*; Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al (2014) *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol*; 133(5):1270-7). 그 다음 만성 두드러기는 두 개의 하위군, 즉, 만성 자발성 두드러기(Chronic Spontaneous Urticaria: CSU)와 유도성 두드러기(Inducible Urticaria: IU)로 더 분류되며, 후자는 열-, 한랭- 또는 압박-두드러기와 같은 물리적 두드러기와 콜린성 두드러기와 같은 특수 변종을 포함한다. CSU는 알려지거나 알려지지 않은 원인으로 인한 6주 초과 지속기간 동안의 가려운 팽진 및/또는 혈관 부종의 자발적인 출현으로서 정의된다(Zuberbier T, et al. (2018) *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update. Allergy*; 73(7):1393-1414). 증상성 피부그림 두드러기와 CSU의 흔히 관찰되는 조합과 같은 CSU와 유도성 형태 두드러기의 조합이 가능하다.

[0003]

이전에는, 원인을 알 수 없는 모든 만성 두드러기 형태를 "만성 특발성 두드러기"(CIU)로 명명하였다. 의학의 발전으로 인해, 이전에 "특발성" 두드러기 형태로 간주된 것 중 일부에서 실제로 자가 항체가 검출될 수 있음이 현재 알려져 있다. 그러나, 자가 항체가 있는 이러한 만성 두드러기에서의 매일 변동하는 증상의 출현은 여전히 예측할 수 없으며, 입증 가능한 원인에 의해 유발되지 않으므로, 증상은 자발적으로 나타난다. 이전의 "특발성" 형태 중 일부가 검출 가능한 자가 항체를 실제로 가질 수 있음을 용어에 정확하게 반영하기 위해, 이런 집단을 현재는 국제 지침에 따라 만성 자발성 두드러기(CSU)로 지칭한다(Maurer M et al. (2013) *Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. J Dtsch Dermatol Ges.*; Zuberbier T, et al. (2018) *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update. Allergy*; 73(7):1393-1414). 의료 행위에서 "만성 특발성 두드러기"라는 표현의 사용은 더 이상 권장되지 않는다. 그러나, 이 새로운 명명 규칙이 전 세계 모든 지역에서 시행되지는 않으며, 미국과 같은 국가에서는 비특이적 병인이 있거나, 원인을 알 수 없는 만성 두드러기가 있는 환자 집단을 여전히 만성 특발성 두드러기(chronic idiopathic urticaria: CIU)로 지칭하고 있다. 국제 지침에 따라, 상기 질병명은 일관성을 위해 본 문서 전체에서 CSU로 지칭한다.

[0004]

CSU의 평생 유병률은 약 1.8%이며 CSU 환자의 최대 20%는 20년 후에도 여전히 상기 질환을 가질 수 있다(Greaves M (2000) *Chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol*; 105(4):664-72; Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al (2010) *Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol*; 35(8):869-73). 상기 질환의 환자는, 관련 흥반 및/또는 혈관 부종 발현과 함께 가려운 발진을 자주 경험한다. 혈관 부종은 CSU 사례의 약 33 내지 67%와 연관이 있는 것으로 보고되고 있다(Juhlin L (1981) *Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. Br J Dermatol*; 104(4):369-81; Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al (2004) *Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. Allergy*; 59(8):869-73; Zuberbier T, Balke M, Worm M, et al (2010) *Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. Clin Exp Dermatol*; 35(8):869-73; Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al (2011) *Unmet clinical needs in*

*chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup> LEN task force report. Allergy; 66(3):317-30*. 두드러기의 전형적인 피부 병변은, 창백한 융기 병변 및 주변 홍반을 갖는 팽진과 발적이고, 크기는 수 밀리미터에서 수 센티미터에 걸쳐 있고, 일반적으로 군으로 발생하며 종종 합쳐져 큰 융합성 병변을 형성한다. CSU는 심한 가려움증과 연관되고 환자의 웰빙과 삶의 질에 큰 영향을 미치며, 그 영향은 종종 관상 동맥 질환에 필적할 만하다(Greaves MW (2003) *Chronic idiopathic urticaria. Curr Opin Allergy Clin Immunol; 3(5):363-8. Review; Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al (2007) BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy; 37(5):631-50*). 두드러기 및 두드러기 관련 혈관 부종의 증상은 일상 활동과 수면에 악영향을 미친다(O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al (1997). The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol; 136(2):197-201*). 따라서 두드러기가 있는 환자를 관리하는 경우, 환자와 관련된 결과(예를 들어, DLQI)는 치료의 중요한 척도이다(Kaplan A., et al. (2013) *Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. J Allergy Clin Immunol; 132(1):101-9; Maurer M et al. (2013) Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. J Dtsch Dermatol Ges; Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al (2018) The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update. Allergy; 73(7):1393-1414*).

[0005] CSU의 발병기전은 완전히 명확하지는 않다. CSU 사례의 최대 50%는 고-친화성 IgE 수용체(FcεRI) 또는 IgE 항체를 포함하는 여러 항원에 대항하는 히스타민-방출 자가항체와 연관이 있다; 이들 자가항체의 임상적 중요성은 명확하지 않지만, 이들 자가항체가 질환 발병기전에 관여할 수 있다는 제안은 있다(Kaplan AP (2002) *Chronic urticaria--new concepts regarding pathogenesis and treatment. Curr Allergy Asthma Rep; 2(4):263-4; Sabroe RA, Greaves MW (2006) Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. Br J Dermatol; 154(5):813-9. Review*). CSU 환자의 호염기구는, 자가항체의 잠재적인 역할과 무관하게 FcεRI α-매개 탈과립에서 뚜렷한 변화를 가질 수 있는 것으로 또한 제안된 바 있다(Eckman JA, et al. (2008) *Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. J Invest Dermatol; 128(8):1956-63*).

[0006] CSU의 치료는 난제이며, 진정 효과가 없는(2 세대) H1-항히스타민제(H1-AH)가 CSU의 증상 치료의 주류이다. 승인된 용량의 H1-AH는 일부 환자에게 완화를 제공하지만, 환자의 50% 이상이 정규 용량의 H1-AH에 반응하지 않는다. 현재의 국제 지침의 치료 알고리즘 제2 단계에 따라 승인 용량의 4배까지 용량을 상승시킨 경우에도(Zuberbier T, et al. (2018) *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update. Allergy; 73(7):1393-1414*), 환자의 상당 부분이 두드러기 증상의 조절을 경험하지 못한다(Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al (2011) *Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA<sup>2</sup> LEN task force report. Allergy; 66(3):317-30; Marrouche N, Grattan C (2014) Update and insights into treatment options for chronic spontaneous urticaria. Expert Rev Clin Immunol; 10(3):397-403*). 4배 용량의 H1-AH로 질환이 통제되지 않는 환자의 경우, 국제 지침의 치료 알고리즘의 제3 단계를 추가하도록 하며, 오말리주맵에 대한 부적절한 반응 후에, 시클로스포린은 최종선 요법(last-line therapy)으로서 사용될 수 있다.

[0007] 두드러기에서 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA)의 효능에 대한 증거 수준은 낮다. 오말리주맵의 이용 가능성에 의해, (오프-라벨) LTRA는 H1-항히스타민 치료에 반응하지 않은 CSU 치료에 대해 더 이상 권장되지 않는다(Zuberbier 2018). 악화로 인해 필요한 경우, 전신 코르티코스테로이드의 단기 코스(최대 10일)를 제3 단계 치료 요법에 추가할 수 있다. 만성 전신 코르티코스테로이드 노출과 연관된 부작용으로 인해, 더 긴 치료 기간은 바람직하지 않다. 정맥 내 면역글로불린 G, 덤손, 하이드록시클로로퀸, H2-항히스타민제(H2-AH), 메토크렉세이트, 및 시클로포스파미드와 같이 이전에 사용된 다른 치료 옵션은, 바람직하지 않은 치료 이익 위험 프로파일 또는 심각한 부작용 프로파일을 가지며, CSU 치료에 더 이상 권장되지 않는다(Kaplan AP (2002) *Chronic urticaria--new concepts regarding pathogenesis and treatment. Curr Allergy Asthma Rep; 2(4):263-4; Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al (2007) BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy; 37(5):631-50; Zuberbier T, et al. (2018) The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update. Allergy; 73(7):1393-1414*).

[0008] 오말리주맵은, 표준 치료에 난치인 CSU 치료에 대해 승인된 치료법이며, 바람직한 치료 이익-위험 프로파일을

나타낸다. 이것은 재조합 인간화 IgG<sub>1</sub> 단일 클론 항체이고, 이는 IgE 분자의 C3(Fc $\epsilon$ RI 결합) 부위 내에서 IgE-특이적 에피토프에 결합하고, 잘 조절되지 않는 중등증 또는 중증의 천식 및 표준 치료법에 난치성인 CSU의 치료를 위해 많은 국가에서 필요로 한다. 오말리주맙이 CSU 환자에게 어떻게 작용하는지에 대한 정확한 메커니즘은 알려져 있지 않다. 오말리주맙은 CSU를 앓고 있는 환자에게 주사용 용액으로서 투여된다.

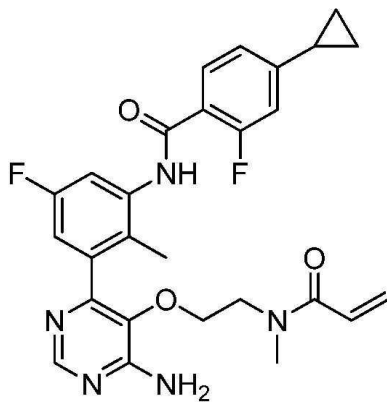
[0009] CSU에 대해 이용 가능한 치료에도 불구하고, CSU 대상체에 대한 새로운 치료 옵션에 대해 높은 의학적 필요가 남아있다. 2세대 H1-항히스타민으로 치료된 CSU 대상체의 40% 미만은 적절하게 반응하지 않는다(*Guillén Aguinaga et al 2016, Br J Dermatol; 175(6):1153-65*). 더 나아가, 오말리주맙으로 치료된 대상체의 50% 미만은 CSU의 징후 및 증상의 완전한 통제에 도달한다(*Kaplan et al. 2016, J Allergy Clin Immunol; 137(2):474-81*).

### 발명의 내용

[0010] 본 발명의 목적은 치료적 유효량의 *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드를 호염기구- 및 비만세포-유발 피부 질환의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 호염기구- 및 비만세포-유발 피부 질환, 예컨대, 만성 자발성 두드러기 및 아토피 피부염의 치료가 필요한 대상체에서 이들 질환을 치료 또는 예방하는 신규한 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 따라서, 본 명세서에서 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드의 약 0.5 mg 내지 약 600 mg의 1일 용량, 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 200 mg의 1일 용량, 또는 더 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 1일 용량을 만성 자발성 두드러기(CSU)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 만성 자발성 두드러기의 치료 방법이 개시된다:

[0012] [화학식 I]



[0013]

[0014] 또한 만성 자발성 두드러기(CSU)를 치료하는 데 사용하기 위한 *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시되며, *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 0.5 mg 내지 약 600 mg의 1일 용량, 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 200 mg의 1일 용량, 가장 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 100 mg의 1일 용량으로 투여된다.

### 도면의 간단한 설명

[0015] 도 1: 역수동 아르투스 반응(reverse passive arthus reaction)에서 화학식 I의 화합물의 저해 효과

도 2: 투약 5시간 후 비장에서의 BTK 점유

도 3: 화학식 I의 화합물은 저용량 IgE 감작(sensitization) 후에 PCA를 저해함

도 4: 저용량 IgE 감작에 대한 비장에서의 BTK 점유

도 5: 단일 상승 용량 0.5 mg 내지 600 mg 후 화합물 I의 혈액 농도 - 시간 과정

도 6: 10 mg 내지 400 mg, q.d. 투약의 다회의 상승 용량 후 화합물 I의 혈액 농도 - 시간 과정

도 7: 100 mg b.i.d. 및 200 mg b.i.d.의 다회의 상승 용량 후 화합물 I의 혈액 농도 - 시간 과정.

도 8: 60 mg의 화학식 I의 화합물의 단일 경구 용량 후 관찰된 바와 같은 식품 효과

도 9: 화학식 I의 화합물의 단일 용량 후 말초 혈액에서의 산술 평균(SD) 백분율 BTK 점유

도 10: 화학식 I의 화합물의 다회의 상승 용량의 제12일에 화학식 I의 화합물의 총 1일 용량에 대한 호염기구 활성화의 중위 저해%

도 11: 다회의 상승 용량에서 피부 단자 시험(skin prick test)에서의 부스럼 크기의 감소

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 브루톤 티로신 키나제(BTK)는 세포질 티로신 키나제이며, TEC 키나제 패밀리의 구성원이다. BTK는 B 세포, 대식 세포, 비만세포/호염기구 및 혈소판을 포함하는 적응 면역계 및 선천성 면역계의 선택 세포에서 발현된다. BTK는 Fc 엡실론 수용체(IgE에 대해 FcεR1) 및 활성화 Fc 감마 수용체(IgG에 대해 FcγR)뿐만 아니라 B 세포 항원 수용체(BCR) 및 BTK 저해제를 통한 신호전달에 필수적이다. 이브루티닙(ibrutinib)과 같은 BTK 저해제는 B 세포 악성종양의 치료용으로 승인되어 있다(Hendriks et al 2014). 최근에, BTK의 저해가 시험관내 비만세포 및 호염기구 활성화/탈과립의 저해 및 IgE-매개 알레르기를 앓고 있는 환자에 의한 피부 단자 시험에서의 감소된 팽진 크기를 야기한다는 것이 입증되었다(Smiljkovic et al 2017; Regan et al 2017; Dispenza et al 2018). 따라서, BTK의 저해는 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루프스, 만성 두드러기, 아토피 피부염, 천식 및 원발성 쇼그렌 증후군을 포함하는, 다양한 자가면역 및 만성 염증 질환을 치료하기 위한 매력적인 치료 개념이다(Tan et al 2013; Whang and Chang 2014).

[0017] N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드는 2015년 6월 4일자로 출원된 W02015/079417 출원에 기재되어 있다(대리인 서류 번호 PAT056021-WO-PCT). 이 화합물은 브루톤 티로신 키나제(BTK)의 선택적이며, 강력하고, 비가역적인 공유 저해제이다.

[0018] 본 발명에 따르면, 본 발명자들은 N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드가 CD63 상향조절의 저해에 의해 측정되는 바와 같이, CSU와 비교하여 건강한 지원자에서 그리고 유사한 병리 메커니즘의 기저를 이루는 아토피 대상체에서 호염기구 활성화를 효과적으로 저해한다는 것을 입증하였다. 추가적으로, 본 발명자들은 N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드가 피부 단자 시험에서 팽진 크기를 감소시킨다는 것을 입증하였다.

[0019] 따라서, 본 발명자들은 이제 화합물 N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용하여 CSU 환자를 치료하기 위한 고안된 투약 요법을 가진다.

[0020] 정의:

[0021] 본 명세서를 설명할 목적을 위해, 하기 정의가 적용될 것이고, 적절한 경우, 단수로 사용된 용어는 또한 복수를 포함하고, 그 반대도 그럴 것이다.

[0022] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한"이라는 어구는 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 유해/유익비에 대응하며, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0023] 본 명세서에 제공된 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지 형태뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내고자 한 것이다. 동위원소로 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고는 본 명세서에서 주어진 화학식에 의해 나타난 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소는 예를 들어, 수소, 탄소, 질소, 산소, 플루오린, 요오드 및 염소의 동위원소, 예컨대, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>F 및 <sup>36</sup>Cl을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은, 예를 들어, <sup>3</sup>H 및 <sup>14</sup>C와 같은 방사성 동

위원소를 포함하는 하나 이상의 임의의 전술한 동위원소를 포함하는 화합물, 또는  $^2\text{H}$  및  $^{13}\text{C}$ 와 같은 비방사성 동위원소가 존재하는 것들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 동위원소 표지 화합물은 대사 연구( $^{14}\text{C}$  사용), 반응 동력학 연구(예를 들어,  $^2\text{H}$  또는  $^3\text{H}$  사용), 약물 또는 기질 조직 분포 분석을 포함하여 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography: PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(single-photon emission computed tomography: SPECT)과 같은 검출 또는 이미징 기법, 또는 환자의 방사선 치료에 유용하다. 특히,  $^{18}\text{F}$  또는 표지 화합물이 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 예를 들어, 적절한 동위원소 표지 시약을 이전에 이용된 비표지 시약 대신 사용하여, 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해서 제조될 수 있다.

[0024]

본 명세서에 사용되는 용어 "약제학적 조합물"은 1종 초과와 활성 성분의 사용 또는 혼합 또는 조합으로부터 생성되는 생성물을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 약제학적 조합물은 활성 성분의 고정 조합물과 비고정 조합물을 둘 다 포함한다는 것이 이해되어야 한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 1종 이상의 조합 상대가 단일 독립체 또는 투약 형태(dosage form)로서 환자에게 동시에 투여된다는 것을 의미한다. 이러한 경우에 상기 용어는 1개의 단위 투약 형태(예를 들어, 캡슐, 정제 또는 사체)에서의 고정 용량 조합물을 지칭한다. 용어 "비-고정 조합물" 또는 "부분의 키트"는 둘 다 활성 성분, 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 및 1종 이상의 조합 상대 및/또는 1종 이상의 공동-제제가 동시에, 병행하여 또는 구체적인 시간 제한 없이 순차적으로 별개의 독립체로서 독립적으로 환자에게 투여되거나 공동투여되되, 이러한 투여는 환자 신체에서 치료적 유효 수준의 2종의 화합물을 제공하며, 특히, 이들 시간 간격은 조합 상대가 협력적, 예를 들어, 상승적 또는 상승적 효과를 나타내는 것을 가능하게 한다는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 또한 각테일 요법, 예를 들어, 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다. 따라서 용어 "비-고정 조합물"은 특히 본 명세서에 기재된 화합물이 서로 독립적으로, 즉, 동시에 또는 상이한 시점에 투약될 수 있다는 의미의 투여, 용도, 조성물 또는 제형을 정의한다. 용어 "비-고정 조합물"은 또한 1종 이상의 고정 조합 생성물과 함께 단일 제제의 용도를 포함하며 별개의 양의 활성 성분을 갖는 각 독립적 제형이 이에 함유된다는 것이 이해되어야 한다. 본 명세서에 기재된 조합 생성물뿐만 아니라 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분(본 명세서에 기재된 화합물을 포함)을 포함하며, 여기서, 조합 상대는 별개의 약제학적 투약 형태로서 또는 또한 서로 독립적으로 판매되는 약제학적 제형으로서 투여된다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 비-고정 조합물의 사용을 위한 지침은 패키징, 예를 들어, 리플렛 등, 또는 의사 및/또는 의료 직원에게 제공되는 다른 정보이거나 또는 이들로 제공될 수 있다. 이어서, 독립적 제형 또는 제형의 부분, 생성물 또는 조성물은 동시에 또는 연대순으로 엇갈려 투여될 수 있으며, 즉, 부품 키트의 개개 부품은 각각 상이한 시점에 그리고/또는 부품 키트의 임의의 부품에 대해 동일한 또는 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 특히, 투약을 위한 시간 간격은 부품의 조합된 용도를 이용하는 치료 질환에 대한 효과가 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 단독 사용에 의해 얻어지는 효과보다 많고/크며; 따라서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조합물에서 사용된 화합물이 공동으로 활성이 되도록 선택된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 총량 대 약제학적 조합물로서 투여될 제2 제제의 비는 치료될 특정 환자 하위집단의 필요 또는, 예를 들어, 환자의 연령, 성별, 체중 등으로 인한 것일 수 있는 단일 환자의 필요를 더 양호하게 수용하기 위해 변화되거나 조정될 수 있다.

[0025]

본 명세서에서 사용되는 용어 "공동 투여" 또는 "병용 투여" 등은 선택된 조합 상대와 함께 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물을 이를 필요로 하는 단일 대상체(예컨대, 환자 또는 대상체)에게 투여하는 것을 포괄하고자 한 것이며, 화합물이 반드시 동일한 투여 경로에 의해 그리고/또는 동시에 투여되지는 않는 것인 치료 요법을 포함하고자 한 것이다.

[0026]

용어 "약제학적 조성물"은 온혈동물에 영향을 미치는 특정 질환 또는 병태를 예방 또는 치료하기 위하여, 온혈동물, 예컨대, 포유류 또는 인간에 투여되는 적어도 1종의 활성 성분 또는 치료제를 함유하는 혼합물(예를 들어, 용액 또는 에멀션)을 지칭하는 것으로 본 명세서에 정의된다.

[0027]

본 개시내용의 화합물(즉, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)의 "치료적 유효량"이라는 용어는 대상체(대상 환자)의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어, 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 저해를 도출하거나, 증상을 개선, 병태를 경감, 질환 진행을 둔화 또는 지연시키거나 질환을 예방하는 등의 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 치료적으로 유효한 투약량의 화합물, 약제학적 조성물 또는 이의 조합물은 환자의 종, 체중, 연령 및 개체의 병태, 치료 중인 장애 또는 질환 또는 이의 중증도에 따라 다르다. 통상의 지식을 가진 의사, 임상의, 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료, 또는 억제하는 데 필요한 각 활성 성

분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.

- [0028] 투여 빈도는 사용된 화합물 및 치료 또는 예방될 특정 병태에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 유효 요법을 제공하는 데 충분한 최소 투약량은 사용이 바람직하다. 환자는 일반적으로 당업자에게 친숙한, 치료 또는 예방 중인 병태에 적합한 분석법을 이용하여 치료 효능에 대해 모니터링될 수 있다.
- [0029] 본 명세서에서 사용되는 용어 "담체" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 당업자에게 공지된 바와 같은, 일체의 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 산화방지제, 보존제(예를 들어, 항균제, 항진균제), 등장제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정제, 결합제, 부형제, 봉해제, 활택제, 감미제, 착향제, 염료 등 및 이의 조합을 포함한다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 비 상용성인 경우를 제외하고는, 치료 또는 약제학적 조성물에서 이의 사용이 고려된다.
- [0030] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로, 동물은 포유류이다. 대상체는 또한 예를 들어, 영장류(예를 들어, 인간, 수컷 또는 암컷), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 대상체는 영장류이다. 바람직한 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 인간을 지칭하는 경우, 용어 "대상체"는 "환자"와 상호 호환적으로 사용된다.
- [0031] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 대상체가 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 이러한 치료로부터 이익을 얻는 경우 이러한 대상체는 치료를 "필요로 한다".
- [0032] 본 명세서에서 사용되는 문구 "환자 집단"은 환자군을 의미하기 위해 사용된다.
- [0033] "포함하는(comprising)"이라는 용어는 "포함하는(including)"뿐만 아니라 "이루어진(consisting)"을 포괄하고, 예를 들어, X를 "포함하는" 조성물은 배타적으로 X로 이루어질 수 있거나, 추가의 어떤 것, 예를 들어 X + Y를 포함할 수 있다.
- [0034] 수치 x와 관련된 용어 "약"은, 예를 들어, +/-10%를 의미한다. 수치 범위 또는 숫자 목록의 앞에 사용될 때, "약"이라는 용어는 시리즈의 각각의 숫자에 적용되고, 예를 들어, "약 1 내지 5"라는 문구는 "약 1 내지 약 5"로 해석되어야 하거나, 예를 들어, "약 1, 2, 3, 4"라는 문구는 "약 1, 약 2, 약 3, 약 4 등"으로 해석되어야 한다.
- [0035] "치료" 또는 "치료한다"라는 용어는 본 명세서에서 대상자가 특정 질환(예를 들어, CSU), 질환(예를 들어, CSU)과 연관된 증상, 또는 상기 질환(예, CSU)의 발생에 대한 소인(적용 가능한 경우)을 갖는 경우에 그 목적이 그 질환을 치유하거나(적용 가능한 경우), 이의 발병을 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 하나 이상의 증상을 완화하거나 경감시키거나, 그 질환을 개선하거나, 임의의 연관된 질환 증상 또는 질환의 발생에 대한 소인을 감소시키거나 개선하려는 경우에 대상자 또는 대상자로부터의 단리된 조직 또는 세포주에 대한 본 발명에 따른 화합물, (화학식 I의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 적용 또는 투여로 정의된다. "치료" 또는 "치료한다"라는 용어는, 질환을 갖는 것으로 의심되는 환자뿐만 아니라 질병이 있거나 또는 질환 또는 의학 질환을 앓고 있는 것으로 진단된 환자를 치료하는 것을 포함하고, 임상 개발의 억제를 포함한다.
- [0036] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "CSU에 대한 전신 치료를 이전에 받은 적이 없는" 또는 "미경험(naïve)"이라는 문구는, CSU에 대해 전신 제제, 예를 들어, 시클로스포린 A, 몬테루카스트, H1-항히스타민제(H1-AH), H2-항히스타민(H2-AH), 및 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA), 생물제제(예를 들어, 오말리주맵) 등으로 치료를 이전에 받지 않았던 CSU 환자를 지칭한다. 전신 제제(즉, 경구, 주사 등으로 제공받는 제제)는, 이 전신 제제가 환자에게 전달되면 전신(몸 전체) 효과를 갖는다는 점에서, 국소 제제(예를 들어, 국부 및 광선요법)와 다르다. 개시된 방법, 요법, 용도, 키트 및 약제학적 조성물의 일부 실시형태에서, 환자는 CSU에 대한 전신 치료를 이전에 투여 받지 않았다.
- [0037] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "CSU에 대해 전신 제제로 이전에 치료를 받은 적이 있는"과 같은 문구는, 전신 제제를 사용하여 CSU 치료를 이전에 경험했던 환자를 의미하도록 사용된다. 이러한 환자는 H1-항히스타민, 또는 오말리주맵과 같은 생물제제로 이전에 치료를 받았던 환자, 및 또는 시클로스포린과 같은 비생물제제로 이전에 치료를 받았던 환자를 포함한다. 본 개시의 일부 실시형태에서, 환자는 CSU에 대해 전신 제제를 이전에 투여받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 CSU에 대해 전신 제제(예를 들어, 시클로스포린)를 이전에 투여받은 적이 있지만, 이 환자는 CSU에 대한 전신 생물학적 약물(즉, 살아있는 유기체에 의해 생성된 약물, 예를 들어,

항체, 수용체 디코이 등)(예를 들어, 오말리주맵)을 이전에 투여받은 적이 없다. 이 경우, 환자를 "생물학적 미경험"이라고 지칭한다. 일부 실시형태에서, 환자는 생물학적 미경험이다.

[0038] 환자와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "선택하는" 및 "선택된"은, 소정의 기준을 갖는 특정 환자에 기반하여(특정 환자에 기인해서) 더 큰 환자군으로부터 특정 환자를 구체적으로 선택함을 의미하는 것으로 사용된다. 마찬가지로, "선택적으로 치료하는"은 특정 질환이 있는 환자에게 치료를 제공하는 것을 지칭하는 것으로, 이 환자는 소정의 기준을 갖는 특정 환자를 기초로 하여 더 큰 환자군으로부터 구체적으로 선택된다. 마찬가지로, "선택적으로 투여하는"은, 소정의 기준을 갖는 특정 환자를 기초로 하여(특정 환자에 기인해서) 더 큰 환자군으로부터 구체적으로 선택된 환자에게 약물을 투여하는 것을 지칭한다. 선택하고, 선택적으로 치료하고, 선택적으로 투여함으로써, 더 큰 군에서의 환자의 자격에만 기초하여 표준 치료 요법을 전달하기보다는, 환자의 개인 병력(예를 들어, 치료학적 개입 이력, 예를 들어, 생물학적 제제 치료 이력), 생물학(예를 들어, 특정 유전 마커), 및/또는 발현(예를 들어, 특정 진단 기준을 충족하지 않음)에 기초하여 개인화된 치료를 전달하고자 한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 치료의 방법과 관련하여, 선택하는 행위는 특정 기준을 갖는 환자의 우연한 치료를 지칭하지 않고, 오히려 특정 기준을 갖는 환자에 기초하여 환자를 치료하기 위한 의도적인 선택을 지칭한다. 따라서, 선택적 치료/투여는 개인 병력, 질환의 발현, 및/또는 생물학과 무관하게 특정 질환을 갖는 모든 환자에게 특정 약물을 전달하는 표준 치료/투여와 다르다. 일부 실시형태에서, 환자는 CSU를 갖는 것에 기초하여 치료에 선택되었다.

[0039] 본 발명의 실시형태

[0040] 만성 두드러기 및 본 발명에 따른 치료의 유효성

[0041] 개시된 BTK 저해제, 즉, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 시험관내, 생체외에서 사용될 수 있거나, 약제학적 조성물에 혼입되고, CSU 환자(예를 들어, 인간 환자)를 치료하기 위해 생체내로 투여된다.

[0042] 두드러기는 가려운 발진 및/또는 혈관 부종을 특징으로 하는 질환의 이질적인 군이다.

[0043] 만성 두드러기는 6주 이상 동안 연속적으로 또는 간헐적으로 존재하는 두드러기로 정의된다(Maurer, et al 2013, Bernstein, et al 2014). 그 다음 만성 두드러기는 두 개의 하위군, 즉 만성 자발성 두드러기(CSU)와 유도성 두드러기(IU)로 더 분류되며, 후자는 열-, 한랭- 또는 압박-두드러기와 같은 물리적 두드러기와 쿨린성 두드러기와 같은 특수 변종을 포함한다. CSU는 알려지거나 알려지지 않은 원인으로 인한 6주 이상의 가려운 팽진 및/또는 혈관 부종의 자발적인 출현으로서 정의된다(Zuberbier, et al 2018). 무증상 피부그림 두드러기와 CSU의 흔히 관찰되는 조합과 같은 CSU와 유도성 형태 두드러기의 조합이 가능하다.

[0044] CSU 치료의 유효성은 CSU 질환 상태 및/또는 CSU 임상 반응을 측정하기 위해 다양하게 공지된 방법 및 도구를 사용하여 평가된다. 일부 예는, 예를 들어, 두드러기 환자 일일 일지(UPDD), 혈관 부종 활성 점수(AAS), 주간 발진 중증도 점수(HSS7), 주간 가려움 중증도 점수(ISS7), 주간 발진 활성 점수(UAS7) 및 피부학적 삶의 질 지수(DLQI)에 의한 척도로서의 건강-관련 삶의 질의 개선을 포함한다.

[0045] 두드러기 환자 일일 일지(UPDD)

[0046] UPDD는 1일 2회 가려움의 중증도 및 발진의 수, 구제 약물의 사용, 수면 및 활동 방해, 혈관부종 발생, 이의 관리를 평가하고 전문 의료진(HCP)과의 통화를 기록하는 두드러기 활성 점수(UAS)를 포함한다.

[0047] 성분은 표 1에 제시되며, 적절한 주간 점수는 이하에 기재된다:

[0048] [표 1]

**UPDD**

| 일지 구성성분                                                         | 평가하는 시기 |
|-----------------------------------------------------------------|---------|
| 두드러기 활성 점수 (UAS)<br>- 가려움 중증도<br>- 발진의 수                        | 아침 및 저녁 |
| 수면 방해 아침                                                        | 아침      |
| 일일의 활동 방해 저녁                                                    | 저녁      |
| 구제 약물 사용 저녁                                                     | 저녁      |
| 혈관부종<br>- 환자가 에피소드를 갖는지의 여부<br>- 환자가 에피소드를 가진다면, 환자가 이를 관리하는 방법 |         |
| 의료 돌봄 제공자에게 연락                                                  | 저녁      |

[0049]

[0050] 일부 실시형태에서, CSU 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 환자는 개선된 UPDD 점수를 달성한다.

[0051] 주간 발진 중증도 점수(HSS7)

[0052] 발진의 수에 의해 정해지는 2(팽진) 중증도 점수는 대상체가 그들의 eDiary에 1일 2회 0(없음) 내지 3의 척도로 기록한다(> 12개의 두드러기/12시간; 표 2). 주간 점수(HSS7)는 방문 전 7일치의 평균 1일 점수를 더하여 도출된다. 따라서 주간 점수의 가능한 범위는 0 내지 21이다.

[0053] [표 2]

**발진 중증도 점수**

| 점수 | 발진 (팽진) (12시간마다)  |
|----|-------------------|
| 0  | 없음                |
| 1  | 1 내지 6개의 발진 /12시간 |
| 2  | 7 내지 12/12시간      |
| 3  | 12개 초과발진 /12시간    |

[0054]

[0055] 일부 실시형태에서, CSU 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 두드러기 중증도 점수(HSS7)는 적어도 5점 만큼 개선된다. 더 나아가, 위약군과 비교할 때 치료군과 위약군의 차이는 적어도 4점, 바람직하게는 적어도 5 점이다. 일 실시형태에서, 환자가 개시된 방법에 따라 치료될 때, 두드러기 중증도 점수(HSS7)는 6 미만, 바람직하게는 4 미만, 바람직하게는 2 미만이고, 가장 바람직하게는 HSS7 점수는 0이다.

[0056] 주간 가려움 중증도 점수(ISS7)

[0057] 가려움의 중증도는 대상체가 1일 2회 이들의 eDiary에 0(없음) 내지 3(중증도)의 척도로 기록한다(표 3). 주간 점수(ISS7)는 방문 전 7일치의 평균 1일 점수를 더하여 도출된다. 따라서 주간 점수의 가능한 범위는 0 내지 21 이다.

[0058] [표 3]

**가려움 증증도 점수**

| 점수 | 소양감 (가려움) (12시간마다)          |
|----|-----------------------------|
| 0  | 없음                          |
| 1  | 경증 (최소 인식, 쉽게 견딜 수 있음)      |
| 2  | 중등증 (명확한 인식, 거슬리지만 견딜 수 있음) |
| 3  | 중증 (견디기 어려움)                |

[0059]

[0060] 일부 실시형태에서, CSU 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 가려움 증증도 점수(ISS7)는 적어도 5점만큼 개선된다. 또한, 위약군과 비교할 때 치료군과 위약군의 차이는 적어도 4점, 바람직하게는 적어도 5점이다. 일 실시형태에서, 환자가 개시된 방법에 따라 치료될 때, 가려움 증증도 점수(ISS7)는 6 미만, 바람직하게는 4 미만, 바람직하게는 2 미만이고, 가장 바람직하게는 ISS7 점수는 0이다.

[0061]

주간 두드러기 활성 점수(UAS7)

[0062]

UAS7은 HSS7 점수와 ISS7 점수의 합이다. 주간 가능한 범위의 UAS7 점수는 0 내지 42(가장 높은 활동)이다.

[0063]

일부 실시형태에서, CSU 환자는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 치료에 반응하여 개선된 UAS7을 달성한다.

[0064]

바람직한 실시형태에서, 본 발명의 방법으로 치료될 때, CSU 환자는 제4주까지, 또는 제12주까지 UAS7≤6을 특징으로 하는 발진 및 가려움의 감소를 가진다.

[0065]

가장 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 방법으로 치료될 때, CSU 환자는 12주까지 발진 및 가려움의 완전한 부재를 가지며, UAS7=0으로서 평가된다.

[0066]

또한, 위약군과 비교할 때 치료군과 위약군의 차이는 적어도 8점, 바람직하게는 적어도 10점이다.

[0067]

주간 수면 방해 점수

[0068]

수면 방해는 대상체가 e-Diary에 1일 1회 아침에 평가한다. 이는 0 내지 3의 척도로 점수화된다. 주간 점수는 0 내지 21의 범위이다(표 4).

[0069]

[표 4]

**수면 방해 점수**

| 점수 | 수면 방해                 |
|----|-----------------------|
| 0  | 방해 없음                 |
| 1  | 경증, 수면 방해 거의 없음       |
| 2  | 중등증, 가끔 깨고, 수면 일부 방해  |
| 3  | 상당히, 자주 깨고, 심각한 수면 방해 |

[0070]

[0071]

일부 실시형태에서, CSU 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 수면 방해 점수는 적어도 5점만큼 개선된다. 바람직한 실시형태에서, 환자가 개시된 방법에 따라 치료될 때, 수면 방해 점수는 6 미만, 바람직하게는 4 미만, 바람직하게는 2 미만이고, 가장 바람직하게는 수면 방해 점수는 0이다.

[0072]

주간 활동 방해 점수

[0073]

활동 방해는 대상체가 eDiary에 1일 1회 저녁에 0 내지 3의 척도로 평가한다. 일상 활동은 직장, 학교, 스포츠, 취미 및 친구 및 가족과의 활동을 포함할 수 있다. 주간 활동 방해 점수는 0 내지 21의 범위이다(표 5).

[0074] [표 5]

**활동 방해 점수**

| 점수 | 활동 방해              |
|----|--------------------|
| 0  | 방해 없음              |
| 1  | 경증, 일상 활동 방해 거의 없음 |
| 2  | 중등증, 일상 활동에 일부 방해  |
| 3  | 중증, 일상 활동에 상당한 방해  |

[0075]

[0076] 일부 실시형태에서, CSU 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 활동 방해 점수는 적어도 5점만큼 개선된다. 바람직한 실시형태에서, 환자가 개시된 방법에 따라 치료될 때, 주간 활동 방해 점수는 6 미만, 바람직하게는 4 미만, 바람직하게는 2 미만이고, 가장 바람직하게는 주간 활동 방해 점수는 0이다.

[0077] H1-항히스타민 구제 약물 사용

[0078] 가려움 또는 발진과 같은 병태를 통제하기 위해 과거 24시간에 걸쳐 사용된 구제 약물의 정제 수를 대상체가 eDiary에 1일 1회 저녁에 기록한다. 구제 약물의 1일당 용량은 정제의 1일의 수에 각 정제의 용량을 곱한 것으로 계산되고, 구제 약물의 주당 용량은 7일에 걸쳐 1일당 용량의 합계로서 계산된다.

[0079] 일부 실시형태에서, CSU 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 주당 용량의 수 또는 구제 약물은 감소된다. 본 실시형태의 일 양상에서, 구제 약물의 사용은 더 이상 필수적이지 않다.

[0080] 의사 또는 간호사에게 전화한 횟수

[0081] 대상체는 eDiary에 대상체의 피부 병태 때문에 의사, 간호사 또는 전문 간호사에게 전화한 횟수를 1일 1회 기록한다.

[0082] 혈관 부종 활성 점수(AAS)

[0083] 대상체는 eDiary에 1일 1회 저녁에 AAS를 기록한다. 이 입증된 도구는 혈관부종 에피소드의 발생 및 중증도를 평가한다(Weller et al (2013), Allergy 68(9): 1185-92). 대상체는 eDiary에 1일 1회 저녁에 혈관부종 발생을 기록한다. 해당 혈관부종 발생과 관련된 행동 및/또는 치료는 또한 다음과 같이 eDiary에 기록된다(복수의 응답 가능):

[0084] 아무것도 하지 않음

[0085] 일부 처방 또는 비처방 약물을 복용함

[0086] 담당 의사, 간호사 또는 전문 간호사에게 전화함

[0087] 담당 의사, 간호사 또는 전문 간호사를 만나러 감

[0088] 병원 응급실로 감

[0089] 입원함

[0090] 대상체가 관심유발질문(opening question)에 "아니오"로 대답한다면, 이 날에 대한 AAS 점수는 0이다. 관심유발 질문에 "네"로 대답한다면, 대상체는 혈관부종의 지속기간, 중증도 및 1일 작용 및 외관에 대한 영향에 관해 질문에 계속해서 대답한다.

[0091] 모든 대답 분야에 0 내지 3점을 부여한다. 본 연구에서 AAS 점수는 주간 AAS(AAS7)로서 보고된다. 최소 및 최대 가능한 AAS7 점수는 0 내지 105이다. 점수가 높을수록 중증도가 높음을 의미한다.

[0092] 일부 실시형태에서, CSU 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 환자는 AAS7 점수의 감소, 바람직하게는 치료 12주까지의 0점의 AAS7 점수를 달성한다. 본 실시형태의 다른 양상에서, 환자는 몇 주에 걸쳐, 예를 들어, 적어도 4주의 치료에 걸쳐, 적어도 8주의 치료에 걸쳐 또는 전체 12주의 치료에 걸쳐 0의 AAS7 점수를 달성한다.

[0093] 일부 실시형태에서, CSU 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 환자는 제4주 내지 제12주에 혈관부종이

없는 날(AAS=0)의 95.5% 이상을 달성한다. 더 나아가, 위약군과 비교할 때 치료군과 위약군의 차이는 적어도 6%이다.

[0094] 피부과적 삶의 질 지수(DLQI)

[0095] 피부과적 삶의 질 지수(DLQI)는 피부과적 구체적 삶의 질(QoL) 척도이다(Finlay et al 1994). 16세 이상의 환자에 대해 DLQI가 입증되었다. 대상체는 지난 7일 동안에 관해 생각하면서 그들의 삶의 다양한 양상에 대해 그들의 피부과적 증상뿐만 아니라 그들의 피부 상태의 영향을 등급화한다.

[0096] 전체 점수를 계산하고, 0 내지 30으로 등급화한다(점수가 높을수록 질환 관련 QoL이 나쁘다는 것을 의미함). 도메인 점수는 다음에 대해 계산된다: 증상 및 느낌(0 내지 6), 일상 활동(0 내지 6), 여가(0 내지 6), 직장 및 학교(0 내지 3), 개인적 관계(0 내지 6), 치료(0 내지 3).

[0097] 전체 DLQI 점수 범위는 점수 밴드로 분할되었고(Hongbo et al 2005), 다음과 같이 의미/관련성에 관해 검증되었다:

[0098] [표 6]

### DLQI 점수 밴드 및 환자 삶에 대한 영향

#### DLQI 밴드

#### 점수의 유의도

|       |                    |
|-------|--------------------|
| 0-1   | 환자의 삶에 대해 효과 없음    |
| 2-5   | 환자의 삶에 대해 적은 효과    |
| 6-10  | 환자의 삶에 대해 중간의 효과   |
| 11-20 | 환자의 삶에 대해 매우 큰 효과  |
| 21-30 | 환자의 삶에 대해 극도로 큰 효과 |

[0099]

[0100] 10점 초과 DLQI 점수는 환자의 삶에 대한 매우 큰 영향 및, 예를 들어, 건선에서의 생물제제 처방에 대한 정당화와 관련된다(Kaplan et al 2005). DLQI 설문지는 eDiary에서 무작위화(제1일), 제4주(제29일) 및 제12주(제85일)에 완료된다. DLQI는 임의의 다른 평가 전에 그리고 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여 전에 완료되어야 한다.

[0101] 일부 실시형태에서, CSU 환자는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 치료에 반응하여 개선된 DLQI를 달성한다. 일부 실시형태에서, CSU 환자는 치료의 제4주에, 또는 제12주에 0 또는 1의 DLQI 점수를 달성한다.

[0102] 만성 두드러기 지수(CU 지수)

[0103] CU-Index®는 환자의 혈청이 공여자 호염기구와 혼합되고 방출된 히스타민 수준이 정량적 효소 면역분석을 통해 측정되는 시험관내 호염기구 히스타민 방출 분석에서 상업적으로 이용 가능하다. 10 이상의 CU-지수 값은 환자가 이들의 질환에 대한 자가면역 기준(IgE, FcεRI 또는 항-FcεRII에 대한 자가-항체; 양성 결과가 어떤 자가 항체를 나타내는 것은 아님) 또는 교번의 히스타민-방출 인자 중 하나를 가진다는 것을 나타낸다(Biagtan MJ, Viswanathan RK, Evans MD, et al (2011) Clinical utility of the Chronic Urticaria Index. J Allergy Clin Immunol; 127(6):1626-7).

[0104] 일부 실시형태에서, CSU 환자는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 치료에 반응하여, CSU-발병 관련 항체(예를 들어, IgE, FcεRI 또는 항-FcεRII에 대한 자가-항체) 역가의 감소를 경험한다.

[0105] 다른 실시형태에서, CSU 환자는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 치료에 반응하여, CU 지수 값의 감소를 경험한다. 일부 실시형태에서, CSU 환자는 치료의 제4주에 또는 제12주에 10 미만으로 CU 지수의 감소를 달성한다.

[0106] 일부 실시형태에서, 환자는 적어도 4주, 적어도 12주, 적어도 16주, 적어도 48주 또는 적어도 2년 동안 청구된

방법에 따라 CSU에 대해 치료된다.

- [0107] 바람직한 실시형태에서, 환자는 이전에 통상적인 전신 CSU 요법(예를 들어, 2세대 H1-항히스타민)에 부적절한 반응을 보였다.
- [0108] 다른 바람직한 실시형태에서, 환자는 중등도 내지 중증의 CSU를 갖는 성인 환자(18세 이상)이다. 중등증 내지 중증의 CSU는 16 이상의 7-일의 두드러기 활성 점수(UAS7) 및/또는 8 이상의 7-일 발진 중증도 점수(HSS7)를 갖는 환자로서 정의된다.
- [0109] 일부 실시형태에서, 청구된 방법에 따른 치료에 반응하여, 환자는 초기 투약의 4주 후 또는 초기 투약의 12주 후에 UAS7 점수화에 의해 측정할 때 발진 가려움의 빠른 감소를 경험한다. 바람직한 실시형태에서, 환자는 제4주에 또는 제12주에 6점 이하의 UAS7 점수를 달성하는 발진 및 가려움의 감소를 경험한다. 가장 바람직한 실시형태에서, 환자는 제4주 또는 제12주에 발진 및 가려움(UAS7=0)의 완전한 부재를 경험한다.
- [0110] 일부 실시형태에서, 청구된 방법에 따른 치료에 반응하여, 환자는 초기 투약의 4주 후 또는 초기 투약의 12주 후에 AAS7 점수화에 의해 측정할 때 혈관부종 빈도 및 중증도의 빠른 감소를 경험한다. 일 실시형태에서, 환자는 12주 치료의 적어도 8주에 걸쳐 혈관부종의 완전한 부재를 경험한다(12주 치료의 적어도 8주 기간 동안 0점의 AAS7 점수로 측정된 바와 같음). 바람직한 실시형태에서, 환자는 전체 치료에 걸쳐 혈관부종의 완전한 부재를 경험한다(12주의 기간 동안 0의 AAS7 점수로 측정된 바와 같음).
- [0111] 일부 실시형태에서, 청구된 방법에 따른 치료에 반응하여, 환자는 CSU-발병 관련 항체(IgE, FcεRI 또는 항-FcεRII에 대한 자가-항체) 역가의 감소 및/또는 10 미만의 CU 지수 값의 감소를 경험한다.
- [0112] 약제학적 조성물
- [0113] BTK 저해제, 즉, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합될 때 약제학적 조성물로서 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 추가로, 담체, 다양한 희석제, 충전제, 염, 완충제, 안정제, 가용화제, 및 당업계 공지된 기타 물질을 함유할 수 있다. 담체의 특성은 투여 경로에 따라 다르다. 개시된 방법에 사용하기 위한 약제학적 조성물은 특정 표적 장애의 치료를 위한 추가적인 치료제를 또한 함유할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 또한 소염제 또는 항-가려움 제제를 포함할 수 있다. 이러한 추가적인 인자 및/또는 제제는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과의 상승 효과를 생성하기 위해, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 의해 야기되는 부작용을 최소화하기 위해 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 개시된 방법에서 사용하기 위한 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 용량으로 포함한다.
- [0114] 경구 투여에 적합한 조성물은 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁제, 분산성 분말 또는 과립제, 유제, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭서의 형태로 본 개시내용의 화합물의 유효량을 포함한다. 경구용 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조되며, 이러한 조성물은 약제학적으로 깔끔하면서도 맛이 좋은 조제물을 제공하기 위해 감미제, 착향제, 착색제, 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 비독성 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘, 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴, 또는 아카시아; 및 활택제, 예를 들어, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산, 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하기 위해 공지된 기술로 코팅된다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 이용될 수 있다. 경구용 제형은 활성 성분이 불활성 고형 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘, 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 낙화생유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다.
- [0115] 개시된 방법에 사용하기 위한 약제학적 조성물은 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제공된다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 하기 제제와 함께 활성 성분을 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:
- [0116] a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [0117] b) 활택제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정

제의 경우도 마찬가지

- [0118] c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 요망되는 경우
- [0119] d) 봉해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 이의 나트륨염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [0120] e) 흡수제, 착색제, 착향제, 및 감미제.
- [0121] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다.
- [0122] 조합물:
- [0123] 본 개시내용의 일부 치료 방법 또는 용도를 실행함에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 환자, 예를 들어, 포유류(예를 들어, 인간)에게 투여된다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용하여 CSU 환자의 치료를 제공한다는 것이 이해되지만, 요법이 반드시 단일 요법인 것은 아니다. 실제로, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 치료를 위한 환자가 선택되면, 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 CSU 환자를 치료하기 위한 다른 제제 및 요법과 병용하여, 예를 들어, 적어도 1종의 추가적인 CSU 제제와 병용하여 본 개시내용의 방법에 따라 투여될 수 있다. 1종 이상의 추가적인 CSU 제제(들)와 공동 투여될 때, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다른 제제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여된다면, 주치의는 다른 제제와 병용하여 화학식 I의 화합물을 투여하는 적당한 순서 및 동시 전달을 위한 적당한 투여량을 결정할 것이다.
- [0124] 다양한 치료법이, 유리하게는 CSU의 치료 동안 개시된 화학식 I의 화합물과 병용될 수 있다. 이러한 치료법은, 국소 치료(크림[비-스테로이드 또는 스테로이드], 세척, 소독제), 전신 치료(예를 들어, 생물제제, 항생제 또는 화학물질용 이용), 방부제, 광역학 요법 및 외과적 시술(레이저, 배액 또는 절개, 절제)을 포함한다.
- [0125] 개시된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 사용하기 위한 국소 CSU 제제의 비제한적인 예는, 벤조일 퍼옥사이드, 국소 스테로이드 크림, 아미노글리코시드 군의 국소 항생제, 예컨대 클린다마이신, 겐타마이신 및 에리스로마이신, 레소르시놀 크림, 요오드 스크립 및 클로르헥시딘을 포함한다.
- [0126] 개시된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 함께 사용하기 위한 전신 치료에서 사용되는 CSU 제제의 비제한적 예는 IgE 길항제(오말리주맵, 리게리주맵)를 포함한다.
- [0127] CSU 치료 중에, 개시된 화학식 I의 화합물과 병용해서 사용하기 위한 추가적인 CSU 제제는, 시클로스포린 및 코르티코스테로이드(주사 또는 경구)를 포함한다.
- [0128] 당업자는, 개시된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과의 동시 전달을 위한 상기 CSU 제제의 적절한 투여량을 알 수 있을 것이다.
- [0129] 본 발명의 키트:
- [0130] 본 발명은 또한 CSU를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 BTK 저해제, 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물을 포함한다. 일 실시형태에서, 키트는 둘 이상의 개별 약제학적 조성물을 포함하며, 이 중 적어도 하나는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유한다. 일 실시형태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 유지하는 수단, 예컨대 용기, 분할된 병, 또는 분할된 포일 패킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 패키징에 일반적으로 사용되는 블리스터 팩이다.
- [0131] 본 발명의 키트는 개별 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해 상이한 투약 형태, 예를 들어, 경구 및 비경구 투여에 사용되거나, 개별 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 규정 준수를 위해, 본 발명의 키트는 일반적으로 투여 지침을 포함한다.
- [0132] 본 발명의 병용 요법에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 기타 CSU 제제(본 명세서에 정의된 바와 같음)는 동일한 또는 상이한 제조업자에 의해 제조 및/또는 제형화될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 기타 CSU 제제는: (i) 의사에게 병용 제품을 제공하기 전에(예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 기타 CSU 제제를 포함하는 키트의 경우에); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해(또는 의사의 안내 하에); (iii) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 기타 CSU 제제의 후속적 투여 동안에 환자 자신에 의해서 병용 요법에 함께 합쳐질 수 있다.

- [0133] 추가 실시형태
- [0134] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일에 약 10 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 환자에게 (바람직하게는 경구로) 편리하게 투여된다.
- [0135] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일에 약 10 mg 내지 약 200 mg의 1일 용량으로 환자에게 (바람직하게는 경구로) 편리하게 투여된다.
- [0136] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0137] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 35 mg, 약 50 mg, 약 100 mg 또는 약 200 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0138] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 100 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0139] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 50 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0140] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 35 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0141] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 25 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0142] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약 20 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0143] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 10 mg, 약 35 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 용량으로 1일 1회 투여된다.
- [0144] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 용량으로 1일 2회 투여된다.
- [0145] 특정 환자, 예를 들어, 제4주 또는 제12주의 치료에 의해, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 치료에 대해 부적절한 반응을 나타내는 CSU 환자에 대해 용량 상승이 필요할 수 있다는 것(예를 들어, 본 명세서에 개시된 임의의 CSU 점수화 시스템에 의해 측정할 때, 임의의 상기 청구항에 따른 방법으로서, 상기 환자는 완전한 반응(발진 및 가려움 증정도 점수 UAS7) 및 피부과적 삶의 질 지수(DLQI) 등에 의해 측정되는 바와 같은 지속된 반응을 달성하는 방법)이 이해될 것이다. 또한 특정 환자, 예를 들어, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용하는 치료에 대해 부작용 또는 심각한 반응을 나타낸 CSU 환자에 대해 용량 감소가 필요할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투약량은 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg 미만일 수 있다.
- [0146] 투약 시기는 일반적으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제1 투여일("기준선"이라고도 함)로부터 측정된다. 투약 시기는 일반적으로 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제1 투여일("기준선"이라고도 함)로부터 측정된다.
- [0147] 그러나, 건강 관리 제공자는 종종 다른 명명 관례를 사용하여 투여 일정을 식별한다. 명확함을 위해, 본 명세서에 개시된 바와 같이, 제1 투약일은 제1일로서 지칭된다. 그러나, 당업자는 이 명명 규칙이 단순히 일관성을 위해 사용되며, 제한적인 것으로 해석되어서는 안되며, 즉, 1일의 투약이 화학식 I의 화합물의 1일 용량의 제공이며, 의사는 특정일을 "제0일" 또는 "제1일"로서 지칭할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0148] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 만성 자발성 두드러기(CSU)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 만성 자발성 두드러기의 치료 방법이 개시되며, 용량은 약 10 mg 내지 약 200 mg이다.
- [0149] 또한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 만성 자발성 두드러기(CSU)의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 만성 자발성 두드러기의 치료 방법이 개시되며, 1일 용량은 약 10 mg 내지 약 200 mg이다.

- [0150] 또한 본 명세서에서 CSU를 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시되되, 화합물의 1일 용량은 약 10 mg 내지 약 200 mg이다.
- [0151] 개시된 방법, 용도 및 키트의 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0152] 개시된 방법, 용도 및 키트의 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 35 mg, 약 50 mg, 약 100 mg 또는 약 200 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0153] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 100 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0154] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 50 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0155] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 35 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0156] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 25 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0157] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 20 mg의 1일 용량으로 투여된다.
- [0158] 개시된 방법, 용도 및 키트의 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg, 약 35 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 1일 1회의 용량으로 투여된다.
- [0159] 개시된 방법, 용도 및 키트의 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 1일 2회의 용량으로 투여된다.
- [0160] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료 전에, 환자는 CSU에 대해 전신 제제로 이전에 치료받은 적이 있다. 본 실시형태의 일 양상에서, 전신 제제는 H1-항히스타민제(H1-AH), H2-항히스타민제(H2-AH), 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA) 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0161] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료 전에, 환자는 CSU에 대해 전신 제제로 이전에 치료받은 적이 없다.
- [0162] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료 전에, 환자는 중등증 내지 중증의 CSU를 갖고; 즉, 환자는 16점 이상의 UAS7 점수 및/또는 8점 이상의 HSS7 점수를 가진다.
- [0163] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 치료 전에, 환자는 이들의 질환에 대한 자가면역 기반(IgE, FcεRI 또는 항-FcεRII에 대한 자가-항체) 또는 교번의 히스타민-방출 인자 중 하나를 가진다.
- [0164] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료 전에, 환자는 CU 지수가 10 이상이다. 본 실시형태의 특정 양상에서, 환자는 치료의 제4주 또는 제12주까지 10 미만으로 CU 지수의 감소를 달성한다.
- [0165] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 환자는 다음의 기준 중 적어도 하나에 따라 선택된다:
- [0166] a) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 전에, 환자는 UAS7 점수가 16 이상임;
- [0167] b) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 전에, 환자는 HSS7 점수가 8 이상임.
- [0168] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 다른 실시형태에서, 환자는 성인이다.
- [0169] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 환자는 치료의 제4주 또는 제12주까지 다음 중 적어도 하나를 달성한다:

- [0170] a) 6 이하의 UAS에 의해 측정되는 바와 같은 발진 및 가려움의 감소 또는 발진 및 가려움의 완전한 부재 (UAS7=0);
- [0171] b) 피부과적 삶의 질 지수(DLQI)=0 내지 1;
- [0172] c) 0의 혈관부종 활성 점수(AAS7)에 의해 측정되는 바와 같은 혈관부종의 부재.
- [0173] 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 실시형태에서, 환자는 치료 완료 후 제4주에 완전한 발진 및 가려움 반응에 의해 측정된 바와 같은 지속된 반응([UAS7]=0) 및/또는 피부과적 삶의 질 지수(DLQI)=0 내지 1 및/또는 혈관부종의 계속된 부재(AAS7=0)를 달성한다.
- [0174] 추가로 열거되는 실시형태:
- [0175] 1. 만성 자발성 두드러기(CSU)의 치료 방법으로서, 약 10 mg 내지 약 200 mg의 *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량을 만성 자발성 두드러기의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0176] 2. 실시형태 1에 있어서, *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 10 mg 내지 약 100 mg인, 방법.
- [0177] 3. 실시형태 1에 있어서, *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 100 mg인, 방법.
- [0178] 4. 실시형태 1에 있어서, *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 50 mg인, 방법.
- [0179] 5. 실시형태 1에 있어서, *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 35 mg인, 방법.
- [0180] 6. 실시형태 1에 있어서, *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 25 mg인, 방법.
- [0181] 7. 실시형태 1에 있어서, *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 용량은 약 20 mg인, 방법.
- [0182] 8. 실시형태 1에 있어서, *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg, 약 35 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 용량으로 1일 1회 투여되는, 방법.
- [0183] 9. 실시형태 1에 있어서, *N*-(3-(6-아미노-5-(2-(*N*-메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 용량으로 1일 2회 투여되는, 방법.
- [0184] 10. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 치료 전에, 대상체는 CSU에 대해 전신 제제로 이전에 치료된 적이 있는, 방법.
- [0185] 11. 실시형태 10에 있어서, 전신 제제는 H1-항히스타민제(H1-AH), H2-항히스타민(H2-AH), 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA) 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0186] 12. 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 치료 전에, 대상체는 CSU에 대해 전신 제제로 이전에 치료된 적이 있는, 방법.
- [0187] 13. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 중등증 내지 중증의 CSU가 있는, 방법.

- [0188] 14. 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 다음의 기준 중 적어도 하나에 따라 선택된, 방법:
- [0189] a) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 전에, 대상체는 UAS7 점수가 16 이상임;
- [0190] b) 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 의한 치료 전에, 대상체는 HSS7 점수가 8 이상임.
- [0191] 15. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 성인인, 방법.
- [0192] 16. 앞의 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 제4주 또는 제12주까지:
- [0193] a) 6 이하의 UAS에 의해 측정되는 바와 같은 발진 및 가려움의 감소 또는 발진 및 가려움의 완전한 부재 (UAS7=0); 또는
- [0194] b) 피부과적 삶의 질 지수(DLQI)=0 내지 1;
- [0195] c) 0의 혈관부종 활성 점수(AAS7)에 의해 측정되는 바와 같은 혈관부종의 부재
- [0196] 중 적어도 하나를 달성하는, 방법.
- [0197] 17. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 치료 완료 후 제4주에 완전한 발진 및 가려움 반응에 의해 측정된 바와 같은 지속된 반응([UAS7]=0) 및/또는 피부과적 삶의 질 지수(DLQI)=0 내지 1 및/또는 혈관부종의 계속된 부재(AAS7=0)를 달성하는, 방법.
- [0198] 18. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서,  $N$ -(3-(6-아미노-5-(2-( $N$ -메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적 제형으로 처리되되, 상기 약제학적 제형은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함하는, 방법.
- [0199] 19. 실시형태 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서,  $N$ -(3-(6-아미노-5-(2-( $N$ -메틸아크릴아미도)에톡시)피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-시클로프로필-2-플루오로벤즈아미드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은  $T_{max}$ 가 약 05 내지 3 시간인, 방법.
- [0200] **약어**
- [0201] AE 부작용
- [0202] AUC 곡선하 면적
- [0203] AUCinf 시간 0으로부터 무한대까지의 혈장(또는 혈청 또는 혈액) 농도-시간 곡선하 면적(질량×시간/용적)
- [0204] AUClast 시간 0부터 마지막으로 정량 가능한 농도의 시간까지의 혈장(또는 혈청 또는 혈액) 농도-시간 곡선하 면적(질량×시간/용적)
- [0205] AUCtau 시간 0부터 투약 간격  $\tau$  종료시까지의 혈장(또는 혈청 또는 혈액) 농도-시간 곡선하 면적(질량×시간/체적)
- [0206] b.i.d. 1일 2회
- [0207] BMI 체질량 지수
- [0208] CL/F 투여 후 혈장(또는 혈청 또는 혈액)으로부터의 겔보기 전신(또는 총 신체) 클리어런스(질량/용적)
- [0209] Cmax 약물 투여 후 최대 농도
- [0210] CSU 만성 자발성 두드러기
- [0211] ECG 심전도
- [0212] Emax 위약에 대한 효과의 최대 변화
- [0213]  $F_c \gamma R F_c$  감마 수용체
- [0214]  $F_c \epsilon R F_c$  알파 수용체
- [0215] MRT 평균 체류시간

- [0216] PK 약물동력학
- [0217] PD 약력학
- [0218] PRO 환자 보고 결과
- [0219] QoL 삶의 질
- [0220] q.d. 1일 1회
- [0221] QTcF 프리데리카 식(Fridericia's formula)에 의해 보정된 QT 간격
- [0222] SAE 심각한 부작용
- [0223] Tmax 약물 투여 후 최대 농도에 도달하기까지의 시간 제한
- [0224] T1/2 최종 소실 반감기
- [0225] Tlast PK 프로파일의 마지막 측정 가능한 농도의 시간
- [0226] Vz/F 투여 후 최종 종료 단계 동안의 걸보기 분포 용적(용적)
- [0227] **실시예 1: 전임상 연구**
- [0228] **실시예 1a: BTK 점유 및 전임상 PK/PD 관계**
- [0229] 저해제에 의한 공유 BTK 점유의 정도 및 지속기간에 의해 화합물 I과 같은 비가역적 BTK 저해제의 생체내 PD 효과를 결정한다. 생체 외 면역분석에서 화학식 I의 화합물(화합물 I로도 언급됨)에 의한 치료 후 BTK 점유를 측정하였다. 화합물 I과 프로브는 상호 배타적인 방식으로 BTK와 결합하기 때문에, 공유 비오틴화된 BTK 프로브와 함께 시험관내 인큐베이션 후 비점유 BTK 단백질의 분획을 분석하였다. 선택 조직의 용해물에서 비점유 BTK 뿐만 아니라 총 BTK 상대 단백질 수준을 결정하였고, 비점유 BTK 수준을 동일한 샘플 내 총 BTK 단백질 수준에 대해 정규화하였다.
- [0230] 암컷 랫트에서, 단일 용량의 3 mg/kg 화합물 I은 전체 비장 BTK 점유를 초래하고, 1 mg/kg의 용량은 76% 내지 81% 점유를 초래한 반면, 단일 용량의 0.3 mg/kg만이 30%의 부분적 점유에 도달되었다. 혈액 중 BTK 점유는 비장에서 관찰된 것과 일치되는 수준에 도달되었다. 실험 데이터로부터, 화합물 I의 짧은 일시적 노출이 낮은 경구 용량의 1 내지 3 mg/kg으로 몇몇 조직에서 완전한 BTK 점유를 달성하는 데 충분하다는 것은 분명하였다. 1 mg/kg 용량 후 화합물 I의 혈액 노출은 0.5시간에 49.1 nM에 도달되었고, 용량 후 5시간에 5.6 nM이었다. 이 매우 낮고 일시적인 전신 노출은 비가역적 저해제에 전형적인 PK/PD 모델과 일치된다.
- [0231] 비장, 혈액, 림프절 및 폐에 대해 단일 용량의 화합물 I 후에 랫트 및 마우스에서 BTK 점유의 지속기간을 결정하였다. 랫트에서, BTK 점유는 대략 87시간의 혈액 중의 긴 반감기를 나타내었다. 랫트 비장에서 추정된 BTK 점유 반감기는 대략 5시간에 의해서만 혈액 중에서 유의미하게 더 짧다. 상이한 대사회전율(turnover rate)은 말초 혈액 중의 BTK 발현 B 세포 및 단핵구가 휴지상태이며, 비장과 비교할 때 대사적으로 상대적 비활성이라는 사실을 반영할 수 있다. 혈액 중 BTK 점유의 보다 긴 지속은 앞서 보고되었다(Advani et al 2013, *J Clin Onc*; 31(1):88-94). 모든 다른 분석 조직(폐 및 림프절)은 비장과 유사한 BTK 회전율 및 점유 반감기를 나타내었다.
- [0232] **실시예 1B: 피부 과민증의 급성 마우스 모델에서의 생체내 효능**
- [0233] Fc $\gamma$ R- 및 Fc $\epsilon$ R-유발 과민증에 대한 화합물 I의 효과를 2가지 급성 피부 마우스 모델에서 평가하였다. 마우스에서의 화합물 I의 덜 바람직한 PK 때문에, 화합물을 1일 2회 투약하였다.
- [0234] 단일 용량 후 피부에서 PD 효과의 지속기간을 비만세포 Fc $\gamma$ RIII - 매개 염증의 역수동 아르투스(RPA) 모델에서 평가하였다. 이 RPA 모델에서, 다클론성 IgG 항체를 진피에 국소로 주사하는 한편, 가용성 항원을 i.v. 주사에 의해 전신으로 제공한다. 이 마우스 모델에서, 비만세포 Fc $\gamma$ RIII이 우세한 역할을 하며, 보체 시스템은 부수적 기여만을 한다(Hazenbos et al. 1998, *journal of immunology*, 161(6), pp.3026; Hazenbos et al., *Immunity*, 1996, 5(2), pp. 181; Köhl & Gessner 1999, *Molecular immunology*, 36(13-14), pp.893; Sylvestre & Ravetch 1996, *Immunity*, 5(4), pp.387; Sylvestre & Ravetch 1994, *Science*, 265(5175), pp. 1095). 유전적 BTK 결핍 마우스는 수동 아르투스 피부 반응에서 보호된다는 것이 나타났다(Fiedler et al. 2011, *blood*, 117(4), pp.1329).

- [0235] 단일 용량의 3, 10, 30 및 100 mg/kg으로 화합물 I에 의한 경구 치료를 RPA 반응 유도의 2시간 전에 제공하고, 용량-관련 방식으로 피부 부종을 감소시켰다. 30 및 100 mg/kg에서 최대 효과가 보였고(각각 73.0 및 61.2% 저해), 3 및 10 mg/kg에서 부분적 효과가 관찰되었다(각각 22.9 및 29.2% 저해)(도 1). 투약 후 5시간에 종결이 관찰된 비장에서의 BTK 점유는 68.1%(3 mg/kg), 82.1%(10 mg/kg), 91.3%(30 mg/kg), 99.3%(100 mg/kg)으로 피부 부종에 대한 효능과 상관관계가 있었다(도 2).
- [0236] 이 모델에서, 화합물 I을 아르투스 반응을 유발하기 2시간 전에 투약했을 때 피부 부종의 저해가 최대였다. 효과는 점진적으로 감소되었고, 화합물 I 투약 후 45시간 또는 이후에 아르투스 반응을 촉발하였을 때 기준선에 도달되었다. 이는 피부에서 BTK 점유가 비장, 폐 및 림프절과 같이 유사한 시간 과정을 나타낸다는 것을 시사한다.
- [0237] 수동 피부 아나필락시스(passive cutaneous anaphylaxis: PCA)의 마우스 모델에서 화합물 I의 2회 경구 용량 후에 급성 피부 과민증에 대한 화합물 I의 효과를 또한 평가하였다(Ovary 1958). 보체-의존적 아나필라톡신을 최소화하기 위해 저용량의 민감화 IgE 항체에서 마우스 PCA 모델을 사용하였다(Schäfer et al. 2013, The journal of allergy and clinical immunology, 131(2), pp. 541; Hata et al. 1998, Journal of Experimental Medicine, 187(8), pp. 1235). 합텐을 이용하여 피부 아나필락시스를 유발하기 14시간 및 2시간 전에 제공한 각 3, 10, 30 또는 100 mg/kg 화합물 I의 2회 경구 용량은 Evans 블루 혈관외유출로서 측정된 피부 부종의 용량 의존적 저해를 나타내었다. Evans 블루 혈관외유출에 의해 측정된 바와 같은 피부 부종의 저해는 60.7%(3 mg/kg), 66.9%(10 mg/kg), 69.2%(30 mg/kg) 내지 87.4%(100 mg/kg)의 범위였다(도 3). 마지막 용량 후 2.5시간에 비장 점유는 89.1 내지 99.7%의 범위였다(피크 점유를 나타냄)(도 4).
- [0238] 실시예 1a 및 1b에서 연구는 화합물 I이 피부에서 이의 표적에 도달되고, 피부 염증 반응을 효율적으로 저해한다는 것을 시사한다.
- [0239] 전임상 약학 연구에서, BTK 점유 및 각각의 약학적 판독은 강한 상관관계를 나타내었다. 따라서, BTK 점유 및 비만세포-매개 피부 과민증 반응은 임상 연구에서 사용하기 위한 적합한 PD 바이오마커이며, 따라서 1상 임상 연구에서 사용하였다.
- [0240] **실시예 2: 1상 임상 시험**
- [0241] 자가면역질환에서의 화합물 I의 추가적인 임상 개발을 지지하기 위해 건강한 지원자와 아토피 체질을 갖는 지원자에서 1일 1회(qd)와 1일 2회(bid) 경구 투여로서 화합물 I의 단일 용량과 다회 용량 둘 다의 안전성 및 내약성, 약물동력학(PK) 및 약력학(PD)을 평가하는 인간에서의 첫 연구를 수행하였다. 본 연구는 또한 식품 섭취 효과를 탐구하였다.
- [0242] 최대 대략 168명의 건강한 지원자(healthy volunteer: HV)의 인간에서의 첫 연구는 이 중 64명이(파트 2 및 4에서) 무증상 아토피 체질이였다.
- [0243] • 파트 1은 10개 코호트(N=80)의 이중맹검(대상체 및 연구자 맹검, 후원자 비맹검), 위약-통제 단일 상승 용량(SAD) 상승 연구였다.
- [0244] • 파트 2는 무증상 아토피 체질이 있는 건강한 지원자(N=48)에서의 6개 코호트에서 1일 1회 투약을 사용하는 이중맹검(대상체 및 연구자 맹검, 후원자 비맹검), 위약-통제 다회의 상승 용량(MAD)(12일에 걸쳐 13회의 용량) 상승 연구였다.
- [0245] • 파트 3은 12 HV에서의 단일 용량 개방-표지 크로스오버 식품 효과였다.
- [0246] • 파트 4는 무증상 아토피 체질이 있는 건강한 지원자(N=16)의 2개 코호트에서 1일 2회 투약을 사용하는 이중맹검(대상체 및 연구자 맹검, 후원자 비맹검), 위약-통제 다회 용량(12일에 걸쳐 25회의 용량) 연구였다.
- [0247] SAD 파트(파트 1)는 10 용량 수준을 갖고, MAD 파트(파트 2 및 4)는 8회 용량 수준으로 이루어졌다(6개의 코호트는 파트 2에서 단일의 1일 투약을 이용하고, 2개의 코호트는 파트 4에서 1일 2회의 투약을 이용함). 8명의 대상체를 SAD와 MAD 파트에서 화합물 I 또는 매칭 위약 중 하나를 6:2(활성: 위약) 비로 받도록 각 코호트에 무작위화하였다. SAD 파트 내에서, 약학적 활성 용량(PAD) 추정치의 대략 4배까지의 용량은 연구의 MAD 파트를 시작하기 전에 평가해야 했고, 단, 그 이후로 SAD 파트로부터 나타난 안전성 신호는 없었다. 파트 2(MAD qd 요법) 및 파트 4(다회 용량 bid 요법)에서 사용한 화합물 I의 총 1일 용량은 탐구한 가장 높은 SAD 용량 수준을 초과

하지 않았다. 또한, 파트 4의 총 1일 용량은 파트 2의 총 1일 용량을 초과하지 않았다.

- [0248] 파트 1(SAD)에서 다음과 같이 각 용량 수준에서 제1 투여 동안 센티넬(sentinel) 투약이 일어나야 했다. 제1일에 처음 2명의 대상체에 투약하였다(1명은 활성 약물이고, 1명은 위약임). 48시간의 관찰 기간 후에, 코호트의 남아있는 6명 대상체(5명은 활성 약물이고, 1명은 위약임)에 투약하였다.
- [0249] 모든 연구 파트 내내 표준 안전성 모니터링을 사용하였다. 잠재적인 피부가 불편한 사건의 전용 평가를 포함하였다. 마지막 용량 후 96시간까지의 모든 활력 징후, 신체 검사 및 대상체 병력, ECG, 이상반응 및 실험실 안전성 파라미터(혈액 화학, 혈액학 및 소변검사)뿐만 아니라 마지막 용량 후 48시간까지의 이전 용량군으로부터의 PK 데이터(이용 가능한 경우)를 용량 상승 전에 각 코호트에 대해 맹검 방식으로 검토해야 했다. 보고된 이상반응, 임상 안전성 실험 파라미터, QTc 및 심박수의 안전성 보고 요약은 각 용량 수준의 완료 후에 제공하였다.
- [0250] 파트 1, 2 및 4에서, 각 대상체는 28일 성별 기간(-제29일 내지 -제2일), 기준선 기간, 치료 기간, 및 연구 종료 평가를 포함하는 추적검사 기간에 참여하였다.
- [0251] 파트 1에서, 대상체는 기준선 안전성 평가에 대해 -제2일 또는 -제1일에 연구 현장에 입원시키고, 적격을 확인하였다. 적격한 대상체는 제1일에 절식 상태 하에 단일 용량의 화합물 I 또는 위약을 받았다. 그들을 -제1일에서 제5일 아침까지(약물 투여 후 96시간) 거주시켰다.
- [0252] 파트 2 및 4에서, 대상체는 기준선 안전성 평가에 대해 -제2일 또는 -제1일에 입원시키고, 적격을 확인하였다. 적격한 대상체는 제1일에 절식 상태 하에 화학식 I의 제1 용량을 받았고, 제12일을 포함하여 제12일까지 절식 상태 하에 연구 의약을 계속해서 복용하였다. 대상체를 -제2일 또는 -제1에서 제16일 아침까지 거주시켰고, 이는 화합물 I의 마지막 용량을 투여받은 96시간과 동일하였다. 파트 2 및 4에서, 연구 의약을 각각 1일 1회 및 1일 2회 제공하였다(상세한 설명은 평가 스케줄에서 확인한다).
- [0253] 파트 3은 식품 효과를 평가하기 위한 개방-표지, 무작위화, 이원 크로스오버, 단일 용량 연구였다. 파트 3에서, 각 대상체는 28일 선별 기간(-제29일 내지 -제2일), 2개의 기준선(-제1일) 및 2회의 치료 기간에 참여하였고, 각각은 제1일의 단일 용량 투여 다음에 제5일까지의 안전성 및 PK 평가로 이루어졌다. 치료 기간 2는 제22일 및 제40일에 각각 추적검사 방문 및 연구 평가의 종료로 이루어졌다. 2회의 치료 기간을 적어도 18일(+/- 1일)의 약효세척(wash-out) 기간에 의해 분리시켰다.

#### 일차적 목적 (들)

| 목적                                                   | 중점                                                                                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 모든 파트: 화합물 I의 단일 및 다회 용량 상승 연구 용량의 안전성 및 내약성을 평가하는 것 | 신체검사 및 기왕증, 활력 징후, ECG, 안전성 실험, AE 및 SAE를 포함하는 모든 안전성 평가.<br><br>피부 타박상 발생의 지정된 평가를 포함함. |

#### 이차적 목적

| 목적                                                                 | 중점                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 파트 1, 2 및 4: 건강한 지원자 및 아토피 대상체에서 단일 및 다회 용량의 화합물 I의 혈액 PK를 평가하는 것. | 단일 및 다회 용량 PK 파라미터, 예컨대, C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , AUC <sub>inf</sub> , AUC <sub>last</sub> , AUC <sub>tau</sub> , T <sub>1/2</sub> , MRT, R <sub>acc</sub> , V <sub>z</sub> /F 및 CL/F. |
| 파트 3: 건강한 지원자에서의 섭식 및 절식 상태 하에 단일 용량의 화합물 I의 혈액 PK를 평가하는 것.        | 단일 용량 PK 파라미터 : C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> , AUC <sub>last</sub> , AUC <sub>inf</sub> , T <sub>1/2</sub> , MRT, V <sub>z</sub> /F 및 CL/F.                                                  |

[0254]

탐색적 목적

| 목적                                                                                                            | 중점                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 파트 1, 2 및 4: 단일 및 다회 용량의 화합물 I의 소변 PK(파트 2 및 4) 및 PD를 탐구하는 것.                                                 | 말초 혈액에서의 BTK 점유<br>공지된 알레르겐에 대한 피부 단자 시험 반응 (파트 2 및 4)<br>말초 혈액 호염기구 탈과립의 저해 (FcεR-유도 CD63 및 CD203c 발현)에 의해 화합물 I에 대한 약물 반응의 추가적인 척도를 제공하는 생체외 세포 PD 바이오마커 |
| 모든 부분: PD 마커 (예를 들어, BTK 점유, 생체외 세포의 PD 바이오마커)와의 농도 효과 관계를 설명하고 (만약에 있다면) 집단 PK-PD 모델을 이용하여 PK에서의 비선형성을 특성규명함 | 집단 모델 PK 파라미터 (예를 들어, CL/F, V/F 및 Ka) 및 PD 모델 파라미터 (예를 들어, 비가역적 결합 상수 K <sub>irr</sub> ) 및 이들의 관련된 개체내 및 개체간 가변성 (CV%)                                     |

[0255]

[0256]

중요한 포함 기준:

[0257]

1. 18세 내지 65세(18세와 65세를 포함) 범위의 연령을 갖고, 선별 시 과거의 병력, 신체 검사, 활력 징후, 심전도 및 실험실 검사에 의해 결정된 바와 같은 양호한 건강 상태의 남성 및 여성 건강한 대상체. 이들 특정 연구 부분에 대한 적격성에 따라 아토피 체질을 갖는 파트 2 또는 파트 4에 참여한 건강한 대상체. 아토피인 건강한 지원자는 선별 시 알려진 알레르겐에 대해 양성 피부 단자 시험(아토피 체질)을 가져야 하지만, 임상적으로 무증상이며, 임의의 전신 의약이 필요하지 않았다.

[0258]

2. 피험자의 체중은 적어도 50 kg이어야 하고, 체질량 지수(BMI)는 18 내지 30 kg/m<sup>2</sup>(18 kg/m<sup>2</sup>와 30 kg/m<sup>2</sup>를 포함) 범위 이내일 것이 요구된다. BMI=체중(kg)/[신장(m)]<sup>2</sup>.

[0259]

3. 선별 시, 그리고 제1 기준선에서, 피험자가 적어도 3분 동안 휴식을 취한 후 앉은 자세에서 활력 징후(체온, 수축기 및 이완기 혈압(BP) 및 맥박수)를 평가하고, 선 자세에서 3분 후에 (필요한 경우) 이를 다시 평가하였다. 앉은 자세의 활력 징후는 다음 범위(범위의 숫자를 포함) 내에 있어야 한다:

[0260]

• 35.0 내지 37.5℃의 구강 체온

[0261]

• 수축기 혈압 90 내지 139 mmHg

[0262]

• 확장기 혈압 50 내지 89 mmHg

[0263]

• 맥박수 50 내지 90 bpm

[0264]

중요한 제외 기준

[0265]

1. 임의의 연구 약물 또는 유사한 화학적 부류의 약물에 대한 과민증 병력.

[0266]

2. 선별 시 및/또는 치료 전에 임상적으로 유의미한 ECG 이상, 또는 임의의 다음의 ECG 이상의 병력:

[0267]

• - PR 간격 > 200 msec

[0268]

• QRS 복합체 > 120 msec

- [0269] • QTcF > 450 msec(남성)
- [0270] • QTcF > 460 msec(여성)
- [0271] 3. 선별 시 또는 제1 기준선에서의 12.0 g/dl 미만의 헤모글로빈 수준.
- [0272] 4. 선별 시 또는 제1 기준선에서의 정상 범위( $150 \times 10^9$  개/ $\ell$  미만 또는  $450 \times 10^9$  개 초과)를 벗어난 혈소판 계수.
- [0273] 5. 선별 및/또는 기준선에서의 프로트롬빈 시간(prothrombin time: PT), 부분 트롬보플라스틴 시간(partial thromboplastin time: PTT), 또는 국제 표준화 비율(International Normalized Ratio: INR)을 포함하는 임의의 표준 응고 검사에서의 임의의 임상적으로 유의미한 이상.
- [0274] 6. 혈전증 또는 혈전색전증 사건의 병력 또는 존재, 또는 혈전증 또는 혈전색전증 사건에 대한 증가된 위험.
- [0275] **투여한 치료**
- [0276] **파트 1(SAD)**
- [0277] 대상체를 다음의 10개 코호트 중 하나에 배정하였다. 각 코호트에서, 8명의 대상체를 전체 6:2의 비로 화합물 I 또는 매칭 위약에 무작위화하였다. 제1 하위-코호트를 화합물 I에 1명의 대상체 및 매칭 위약에 1명의 대상체로서 1:1 비로 무작위화하였다. 초기에 투약한 2명의 대상체의 48시간 관찰 기간 후에 투약한 코호트당 남아있는 6명의 대상체를 5:1 비로 무작위화하였다.
- [0278] • 코호트 1: 단일 경구 용량의 0.5 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0279] • 코호트 2: 단일 경구 용량의 1.5 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0280] • 코호트 3: 단일 경구 용량의 5 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0281] • 코호트 4: 단일 경구 용량의 15 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0282] • 코호트 5: 단일 경구 용량의 30 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0283] • 코호트 6: 단일 경구 용량의 60 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0284] • 코호트 7: 단일 경구 용량의 100 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0285] • 코호트 8: 단일 경구 용량의 200 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0286] • 코호트 9: 단일 경구 용량의 400 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0287] • 코호트 10: 단일 경구 용량의 600 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0288] **파트 2(MAD, qd 요법)**
- [0289] 대상체를 다음의 6개 코호트 중 하나에 배정하였다. 각 코호트에서, 8명의 대상체를 6:2의 비로 화합물 I 또는 매칭 위약에 무작위화하였다.
- [0290] • 코호트 1: 다회 경구 용량의 10 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0291] • 코호트 2: 다회 경구 용량의 25 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0292] • 코호트 3: 다회 경구 용량의 50 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0293] • 코호트 4: 다회 경구 용량의 100 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0294] • 코호트 5: 다회 경구 용량의 400 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약
- [0295] • 코호트 6: 다회 경구 용량의 최대 600 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약

[0296] **파트 3(식품 효과)**

[0297] 대상체를 1:1의 비로 2개의 치료 순서 중 하나에 무작위화하였다(표 9).

[0298] 파트 3에 대한 치료 순서의 정의

| 순서 | 기간 1             | 기간 2             |
|----|------------------|------------------|
| 1  | 화합물 I (60 mg) 절식 | 화합물 I (60 mg) 섭식 |
| 2  | 화합물 I (60 mg) 섭식 | 화합물 I (60 mg) 절식 |

[0299]

[0300] **파트 4(MAD, bid 요법)**

[0301] 피험자를 하기의 코호트 중 하나에 배정하였다. 각 코호트에서, 8명의 대상체를 6:2의 비로 화합물 I 또는 매칭 위약에 무작위화하였다.

[0302] • 코호트 1: bid 요법으로 다회 경구 용량의 100 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약

[0303] • 코호트 2: bid 요법으로 다회 경구 용량의 200 mg의 화합물 I 또는 매칭 위약

[0304] **약물동력학 데이터**

[0305] 생분석 방법:

[0306] 혈액에서 약물동력학 샘플을 얻었고, 모든 용량 수준에서 모든 대상체에서 평가하였다. 위약 대상체로부터의 샘플을 분석하지 않았다. 대상체로부터의 PK 평가를 위한 샘플을 연구에서 정한 시점에 수집하였다. 검증된 LC-MS/MS 방법에 의해 혈액 중에서 화합물 I 농도를 결정하였다.

[0307] 단일 상승 용량의 0.5 mg 내지 600 mg의 약물동력학:

[0308] 단일 상승 용량 후 화합물 I의 평균 혈액 농도-시간 과정을 도 5에 나타낸다.

[0309] 화합물 I은 모든 용량에 걸쳐 약 1 내지 1.5시간의 C<sub>max</sub>에 도달하는 시간에 따라 빠르게 흡수되었다. 흡수상은 대부분의 대상체에서 단일의 별개의 흡수 피크를 특징으로 하였다. 약물 성향은 이중-지수(bi-exponential) 하락을 나타내었다. 대부분의 약물은 초기 분포상 하에 제거되었는데, 이는 실질적인 약물 클리어런스가 전체-신체 조직 평형상태에 도달하기 전에 일어날 수 있다는 것을 시사한다. 투약 후 12시간까지 겉보기 최종 제거상에 도달되지 않았고, 100 mg 이상의 용량을 받는 대상체에서만 측정 가능하였다. 측정 가능한 최종 반감기는 4시간 (100 mg) 내지 18시간(600 mg)의 범위였고, 1시간 내지 5시간의 순환에서 평균 체류 시간(MRT)를 야기하였다 ( $MRT \approx T_{1/2}/\ln 2$ ). 분포상은 1시간의 우세한 용량-독립적 T<sub>1/2</sub>를 입증하였다. 단일 용량 투여 후 경구 혈액 클리어런스의 기하평균 계산치(CL/F)는 SAD 코호트에 걸쳐 250 내지 506 l/h의 범위였고, 모든 코호트에 걸쳐 추정치가 약 383 l/h였다.

[0310] 다회 경구 용량 약물동력학

[0311] 10 mg 내지 400 mg의 다회 상승 용량 후 화합물 I의 평균 혈액 농도-시간 과정을 도 6에 나타낸다.

[0312] 경구 투약 후 정적-상태에서 기하평균 겉보기 클리어런스(CL<sub>ss</sub>/F, 제12일 MAD, q.d.)는 코호트에 걸쳐 246 l/h 내지 414 l/h였다. 일반적으로, 제1일과 비교할 때 정적 상태에서 보다 낮은 클리어런스가 관찰되었지만, 이 차이는 100 mg 이상의 용량에서 사라졌다(표 8-1(제1일) 및 표 8-2(제12일)). 이 행동에 대한 이유는 화합물 I의 초기 클리어런스에 기여하는 공유 표적(BTK) 결합일 가능성이 있다. 이 효과는 트로프에서 남아있는 표적 점유가 클리어런스에 대한 표적 결합의 분율 기여(CL<sub>ss</sub>/F)를 감소시키는 연속일에서와 같이 제1일에 가장 우세하다. 자연적으로, 트로프에서 표적 점유가 거의 완전할 때 용량이 증가함에 따라 이 차이는 감소된다. 결과적으로, 약물 노출(AUC, C<sub>max</sub>)은 5(저용량) 내지 1.2(고용량) 범위이며 일반적으로 C<sub>max</sub>보다 AUC에 대해 더 높은 (대상체 내의) 약물 축적비(R<sub>acc</sub>)에 의해 예시되는 바와 같이 제1일에 비해 제12일에 더 높은 것으로 발견되었고, 이는 전신 클리어런스에 대한 효과가 관련될 수 있다는 것을 확인한다.

[0313] [표 8-1]

10 내지 600 mg, q.d. 투약의 다중 상승 용량에서의  
화합물 I의 PK 파라미터의 요약

분석물: 화학식 I의 화합물, 기질: 혈액 및 소변  
프로파일: 제1일

| PK<br>파라미터<br>(단위)               | 화학식 I의 화합물                  |                            |                            |                            |                            |                            |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                  | 10 mg qd<br>N=6             | 25 mg qd<br>N=6            | 50 mg qd<br>N=6            | 100 mg qd<br>N=6           | 400 mg qd<br>N=6           | 600 mg qd<br>N=6           |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)      | 8.40 ± 2.02<br>(24.1)       | 40.9 ± 21.6<br>(52.9)      | 76.5 ± 22.0<br>(28.8)      | 187 ± 85.0<br>(45.4)       | 518 ± 89.1<br>(17.2)       | 550 ± 87.6<br>(15.9)       |
|                                  | 8.03 (6.36-11.4)<br>[6]     | 37.3 (14.1-<br>80.4) [6]   | 70.1 (47.3-<br>107) [6]    | 189 (75.6-285)<br>[6]      | 513 (383-622)<br>[6]       | 545 (461-691)<br>[6]       |
| T <sub>max</sub> (h)             | 0.517 (0.500-<br>1.00) [6]  | 0.875 (0.283-<br>1.50) [6] | 0.500 (0.483-<br>2.00) [6] | 0.742 (0.500-<br>1.95) [6] | 0.750 (0.500-<br>1.50) [6] | 0.750 (0.500-<br>3.00) [6] |
| AUC <sub>last</sub><br>(h*ng/mL) | 4.17 ± 1.38<br>(33.0)       | 43.9 ± 24.6<br>(56.2)      | 113 ± 34.2<br>(30.3)       | 311 ± 89.1<br>(28.6)       | 973 ± 379<br>(39.0)        | 1080 ± 377<br>(35.1)       |
|                                  | 4.40 (1.79-5.62)<br>[6]     | 45.5 (15.3-<br>78.5) [6]   | 103 (81.9-154)<br>[6]      | 333 (168-416)<br>[6]       | 826 (694-<br>1720) [6]     | 931 (699-<br>1700) [6]     |
| AUC <sub>0-24</sub><br>(h*ng/mL) | 4.94 ± 1.35<br>(27.2)       | 44.9 ± 25.2<br>(56.0)      | 116 ± 32.9<br>(28.4)       | 315 ± 91.5<br>(29.0)       | 977 ± 378<br>(38.7)        | 1080 ± 377<br>(35.0)       |
|                                  | 4.94 (3.99-5.89)<br>[2]     | 46.6 (15.6-<br>79.7) [6]   | 107 (84.0-155)<br>[6]      | 338 (168-419)<br>[6]       | 826 (702-<br>1720) [6]     | 932 (700-<br>1700) [6]     |
| MRT (h)                          | 0.761 ± 0.151<br>(19.8)     | 1.18 ± 0.490<br>(41.6)     | 2.53 ± 1.17<br>(46.4)      | 2.79 ± 1.28<br>(45.7)      | 3.02 ± 1.11<br>(36.8)      | 3.14 ± 0.580<br>(18.5)     |
|                                  | 0.766 (0.548-<br>0.956) [6] | 1.17 (0.460-<br>1.87) [6]  | 2.44 (1.17-<br>4.65) [6]   | 2.16 (1.65-<br>4.62) [6]   | 2.94 (1.64-<br>4.98) [6]   | 3.22 (2.31-<br>3.96) [6]   |

통계학은 평균 ± SD(CV%)임  
중위(Min-Max) [n]  
CV% = 변동계수(%) = SD/평균\*100  
T<sub>max</sub> 및 T<sub>1/2</sub>에 대해, 중위(Min-Max) [n]만을 제시한다

[0314]

[0315] [표 8-2]

분석물: 화학식 I의 화합물, 기질: 혈액 및 소변  
프로파일: 제12일

| 화학식 I의 화합물            |                                                              |                             |                             |                            |                             |                              |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| PK<br>파라미터<br>(단위)    | 10 mg qd<br>N=6                                              | 25 mg qd<br>N=6             | 50 mg qd<br>N=6             | 100 mg qd<br>N=6           | 400 mg qd<br>N=6            | 600 mg qd<br>N=6             |
| Cmax<br>(ng/mL)       | 18.2 ± 5.90<br>(32.4)                                        | 85.9 ± 31.5<br>(36.6)       | 102 ± 22.0<br>(21.6)        | 233 ± 84.1<br>(36.1)       | 551 ± 263<br>(47.7)         | 563 ± 229<br>(40.6)          |
|                       | 17.2 (11.8-<br>26.4) [6]                                     | 78.4 (43.9-126)<br>[6]      | 100 (73.3-131)<br>[6]       | 205 (167-386)<br>[6]       | 476 (260-928)<br>[6]        | 475 (377-985)<br>[6]         |
| Tmax (h)              | 0.625 (0.500-<br>1.00) [6]                                   | 0.750 (0.500-<br>1.00) [6]  | 1.00 (0.533-<br>1.50) [6]   | 0.867 (0.733-<br>1.50) [6] | 0.758 (0.700-<br>1.50) [6]  | 0.883 (0.500-<br>3.00) [6]   |
| AUClast<br>(h*ng/mL)  | 22.9 ± 3.50<br>(15.3)                                        | 114 ± 59.7<br>(52.3)        | 207 ± 80.4<br>(38.9)        | 488 ± 172<br>(35.3)        | 1300 ± 602<br>(46.3)        | 1240 ± 341<br>(27.5)         |
|                       | 22.4 (18.3-<br>28.2) [6]                                     | 98.2 (30.1-190)<br>[6]      | 179 (126-323)<br>[6]        | 444 (336-770)<br>[6]       | 1180 (650-<br>2310) [6]     | 1070 (953-<br>1740) [6]      |
| AUCinf<br>(h*ng/mL)   | 24.7 ± 3.65<br>(14.8)                                        | 117 ± 60.4<br>(51.5)        | 209 ± 80.0<br>(38.2)        | 577 ± 207<br>(35.9)        | 1330 ± 608<br>(45.8)        | 1260 ± 338<br>(26.8)         |
|                       | 24.3 (19.6-<br>29.9) [6]                                     | 102 (31.7-194)<br>[6]       | 181 (127-325)<br>[6]        | 595 (361-774)<br>[3]       | 1210 (665-<br>2330) [6]     | 1090 (994-<br>1760) [6]      |
| AUC0-24<br>(h*ng/mL)  | 24.0 ± 3.60<br>(15.0)                                        | 117 ± 60.9<br>(52.2)        | 209 ± 80.2<br>(38.4)        | 485 ± 179<br>(36.9)        | 1280 ± 577<br>(45.3)        | 1230 ± 356<br>(29.0)         |
|                       | 23.6 (18.9-<br>29.3) [6]                                     | 101 (30.9-194)<br>[6]       | 181 (127-325)<br>[6]        | 429 (336-774)<br>[6]       | 1140 (677-<br>2270) [6]     | 1060 (908-<br>1740) [6]      |
| T1/2 (h)              | 0.961 (0.667-<br>1.21) [6]                                   | 1.15 (0.680-<br>1.33) [6]   | 1.15 (0.813-<br>1.55) [6]   | 1.41 (1.41-<br>11.9) [3]   | 8.51 (1.22-<br>22.3) [6]    | 8.29 (4.69-<br>17.3) [6]     |
| Vss/F (L)             | 554 ± 90.4<br>(16.3)                                         | 407 ± 208<br>(51.1)         | 431 ± 172<br>(40.0)         | 1910 ± 2780<br>(145.9)     | 4400 ± 3340<br>(75.8)       | 7130 ± 5120<br>(71.9)        |
|                       | 562 (407-657)<br>[6]                                         | 334 (247-793)<br>[6]        | 346 (313-751)<br>[6]        | 338 (264-5120)<br>[3]      | 3440 (624-<br>8820) [6]     | 7070 (2340-<br>16500) [6]    |
| CLss/F<br>(L/h)       | 425 ± 64.8<br>(15.3)                                         | 307 ± 253<br>(82.5)         | 268 ± 92.8<br>(34.6)        | 198 ± 88.7<br>(44.8)       | 366 ± 150<br>(41.0)         | 521 ± 131<br>(25.1)          |
|                       | 423 (341-529)<br>[6]                                         | 248 (129-809)<br>[6]        | 276 (154-395)<br>[6]        | 166 (129-298)<br>[3]       | 351 (177-591)<br>[6]        | 569 (345-661)<br>[6]         |
| T1/2,acc              | 1.00 (1.00-<br>1.00) [6]                                     | 1.00 (1.00-<br>1.00) [6]    | 1.00 (1.00-<br>1.00) [6]    | 1.01 (1.00-<br>1.73) [6]   | 1.18 (1.00-<br>1.90) [6]    | 1.16 (1.03-<br>1.62) [6]     |
| 회수된<br>양<br>(mg)      | 0.0663 ±<br>0.0309 (46.5)<br>0.0630<br>(0.0346-0.109)<br>[6] | 0.114 ± 0.0706<br>(62.0)    | 0.233 ± 0.0880<br>(37.7)    | 0.648 ± 0.330<br>(50.9)    | 1.25 ± 0.647<br>(51.7)      | 1.54 ± 0.915<br>(59.3)       |
|                       | 0.663 ± 0.309<br>(46.5)                                      | 0.456 ± 0.283<br>(62.0)     | 0.467 ± 0.176<br>(37.7)     | 0.648 ± 0.330<br>(50.9)    | 0.313 ± 0.162<br>(51.7)     | 0.257 ± 0.153<br>(59.3)      |
| 회수된<br>양<br>(%)       | 0.630 (0.346-<br>1.09) [6]                                   | 0.502 (0.130-<br>0.868) [6] | 0.370 (0.331-<br>0.757) [5] | 0.561 (0.305-<br>1.12) [6] | 0.280 (0.137-<br>0.593) [6] | 0.238 (0.0880-<br>0.506) [6] |
| 신장<br>클리어런스<br>(mL/분) | 45.3 ± 18.0<br>(39.8)                                        | 16.8 ± 6.81<br>(40.5)       | 20.4 ± 2.40<br>(11.7)       | 21.6 ± 5.41<br>(25.1)      | 16.9 ± 7.13<br>(42.3)       | 20.0 ± 8.25<br>(41.2)        |
|                       | 41.6 (24.4-<br>70.3) [6]                                     | 18.9 (5.43-<br>24.3) [6]    | 20.5 (17.1-<br>23.4) [5]    | 21.1 (14.6-<br>30.9) [6]   | 14.5 (11.5-<br>30.7) [6]    | 18.1 (8.98-<br>30.3) [6]     |

통계학은 평균 ± SD(CV%)임

중위 (Min-Max) [n]

CV% = 변동계수(%) = SD/평균\*100

Tmax 및 T1/2에 대해, 중위 (Min-Max) [n]만을 제시함

[0316]

[0317]

일반적으로, 100 mg 이상에서 소수의 대상체를 제외하고 마지막 용량 후 24시간에 혈액 농도는 전형적으로 1 ng/mL 미만이었으며, 이는 2회의 연속 용량 내에서 화합물 I의 거의 완전한 약효세척을 나타내었다. 후자는 또한 정상 상태가 수회 용량 이내에 도달된다는 것을 시사한다.

[0318]

조직에서 BTK의 보다 높은 회전율로 인해, b.i.d. 투약을 또한 연구하였다. 100 mg 및 200 mg의 다회 상승 1일 2회 용량 후에 얻은 평균 혈액 농도 시간 프로파일을 도 7에 나타낸다. 다른 코호트로부터의 결과와 일치되게, 대략 1시간의 Tmax에 따른 빠른 흡수가 b.i.d. 요법 후 용량에 대해 관찰되었다. 관찰된 축적 인자(Racc)는 AUC에 대해 1.5(100 mg) 및 2.0(200 mg) 및 Cmax에 대해 약 1.65(용량 둘 다)에 달하였다. 제12일에 AUCtau의 용량 비례적 증가가 관찰되었지만, Cmax에 대해 약간의 증가(1.33배)만이 발견되었다. 결과적으로, 화합물 I의 b.i.d 투약은 전반적 PK 프로파일 및 고용량 q.d. 치료에 대한 필요를 손상시키는 일 없이 투약 간격 동안에 조직에서 더 빠른 표적 재합성을 처리하기 위한 옵션을 제공한다.

[0319]

식품 효과: 결과 파트 3:

[0320] 이하의 표 9에 요약된 식품 효과 코호트로부터의 PK 데이터는 1.25배 이하의 Cmax에 의해 시사되는 바와 같이 더 낮은 흡수율 및 1.4-배 이상의 AUC0-24에 의해 나타내는 바와 같은 더 완전한 전반적 흡수율을 나타내었다. 더 중요하게는, 평균 Tmax는 1시간(절식)부터 3시간(섭식) 초과까지 이동하였다(도 8).

[0321] [표 9]

PK 파라미터의 요약: 단일 용량의 60 mg 후의 식품 효과 화합물 I

| 조건                                       | 변수      | 평균     | SD    | Min    | Max    | 기하평균   | CV% 기하평균 |
|------------------------------------------|---------|--------|-------|--------|--------|--------|----------|
| 절식                                       | AUC0-24 | 202.29 | 94.28 | 70.40  | 407.26 | 182.08 | 52.66    |
|                                          | AUClast | 196.49 | 91.45 | 69.21  | 399.64 | 177.17 | 52.01    |
|                                          | Cmax    | 114.81 | 57.97 | 33.90  | 252.00 | 100.95 | 60.40    |
|                                          | Tlast   | 10.50  | 4.98  | 6.00   | 24.00  | 9.66   | 42.80    |
|                                          | Tmax    | 1.02   | 0.47  | 0.75   | 2.00   | 0.95   | 38.32    |
| 섭식                                       | AUC0-24 | 263.89 | 91.56 | 132.79 | 426.96 | 248.51 | 38.46    |
|                                          | AUClast | 251.96 | 85.43 | 130.60 | 396.42 | 237.84 | 37.69    |
|                                          | Cmax    | 83.39  | 21.41 | 52.10  | 126.00 | 80.86  | 26.64    |
|                                          | Tlast   | 9.50   | 2.28  | 6.00   | 12.00  | 9.25   | 24.72    |
|                                          | Tmax    | 3.42   | 1.41  | 2.00   | 6.00   | 3.18   | 39.95    |
| 단위: AUC (ng*hr/mL); Cmax (ng/mL); T (hr) |         |        |       |        |        |        |          |

[0322] CV (변동계수 (%)) = SD/평균 \*100

# [0323] 약리학

[0324] 약리학(PD)는 표적 점유 및 원위의 경로 저해를 평가함으로써 특성구명하였다. 인간 전혈에서 BTK 점유의 측정(유리 BTK와 총 BTK의 비로서 도출함)은 치료적 표적 관여(engagement)의 직접 마커로서 작용하였다.

[0325] 화학식 I의 화합물에 대한 전임상 모델에 걸쳐 복잡한 생체내 경로 및 질환 관독에 대한 BTK 점유, 용량, 전신 화합물 노출과 효능 사이의 관계를 확립하였다(예를 들어, 실시예 1).

[0326] 화학식 I의 화합물은 BTK의 비가역적 저해제이며, BTK 점유의 정도 및 지속기간을 결정하였다. 2가지 별개의 분석에서 Meso Scale Diagnostics(MSD) 플랫폼에 대한 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA)에 의해 전혈 중 유리 BTK(결합되지 않음)와 총 BTK를 측정함으로써 화합물 I의 PD 효과를 평가하였다.

[0327] 용량과 약리학 간의 관계를 치료적 표적 관여의 직접 마커인 인간 혈액 중 BTK 점유의 측정(유리 BTK와 총 BTK의 비로서 도출함)에 의해 특성구명하였다. q.d.에 대해 0.5 내지 400 mg 범위의 단일 상승 용량, 10 mg 내지 400 mg 범위의 다회의 상승 용량, 및 100 mg 및 200 mg의 b.i.d. 다회의 상승 용량에 대해 BTK 점유를 결정하였다.

[0328] 화학식 I의 화합물은 말초 혈액 BTK 점유의 정도와 지속기간 둘 다에서 분명한 용량-의존적 증가를 나타내었다. 피크 표적 점유는 일반적으로 용량 후 0.5시간에 보였는데, 이는 피크 약물 노출에 비해 약물 효과에서 적절한 이력현상 없이 빠른 개시를 나타낸다. BTK에 공유적으로 결합하는 능력으로부터 결론내린 바와 같이, 표적 점유는 전신 순환으로부터 이의 성향 이상으로 잘 지속되었고, 이는 비평형상태 PK-PD 관계를 나타낸다. 따라서, BTK 점유의 지속기간은 BTK의 드노보 합성 속도에 의해 좌우되는 것으로 결론을 내린다.

[0329] 보다 저용량의 코호트(0.5 내지 1.5 mg)와 달리, 단일 용량의 15 mg 이상의 화합물 I는 거의 모든 대상체에서 100%에 접근하는 피크 표적 점유를 확립하였고, 이는 24시간에 80% 초과로 남아있었다. 반응은 15 mg에서 대상체 간에 크게 달랐지만, 30 mg 이상의 용량은 모든 대상체에서 지속적이고(24시간 초과) 거의 완전한(90% 초과) 점유를 나타내었고, 대상체간 가변성을 분명하게 감소시켰다. BTK 단백질 풀을 투약 전 수준까지 되돌리는 시간 은 약 10일이었고, 이는 약 48시간의 중위 회전을 T1/2에 대응하였다(도 9).

[0330] 화합물 I의 다회 용량 후에, 이미 10 mg의 화합물 I q.d.는 제12일에 투약 전 혈액 중 BTK 점유를 통해 96% 초과가 달성되었다.

[0331] 또한, 호염기구 활성화의 생체외 저해(CD63 및 CD203c의 표면 발현에 의해 모니터링)를 화합물 I의 하류 PD 효과를 시험하기 위한 원위의 기계 바이오마커로서 사용하였다. 호염기구 활성화에 대한 화합물 I의 PD 효과를 결정하기 위해, 항-IgE를 이용하여 생체외에서 전혈을 자극하였다. 유세포분석에 의해 CD63+ 및 CD203+ 호염기구

의 백분율에 따라 탈과립을 평가하였다.

- [0332] 화합물 I의 단일 상승 용량 후에, 데이터는 FcεR1-매개 호염기구 활성화의 용량-의존적 저해를 나타낸다. CD63에 의해 측정된 바와 같은 생체의 혈액 호염기구 활성화는 60 mg의 용량에서 거의 완전하게 저해되었고(89% 초과), 약 후 24시간에 보다 높은 용량에서 100% 저해에 가깝게 도달되었다. 대조적으로, 화합물 I의 단일 용량 24시간 후 CD203c의 최대 저해(대략 50% 저해)는 200 mg 화합물 I에 의해서만 달성되었다.
- [0333] 제12일에, 화학식 I의 화합물의 MAD의 q.d. 또는 b.i.d. 투여 8시간 후에, 이미 가장 낮게 시험된 용량의 화합물 I(10 mg q.d.)은 CD63 상향조절의 90% 초과 저해를 초래하였고, CD63의 트로프 수준 저해는 q.d.로 50 mg 이상의 화합물 I 용량에서 90% 초과이다(도 10). 제12일에 CD203c 활성화의 최대 트로프 저해는 화합물 I의 단일 용량 후보보다 지속적으로 더 높았고, 100 mg 및 200 mg 화합물 I의 b.i.d. 투여에 의해서만 달성되었다.
- [0334] 정해진 알레르겐 반응을 저해하는 화합물 I의 능력은 인간 연구에서 첫 번째의 MAD 연구 부분의 건강한 아토피 대상체에서 피부 단자 시험(SPT)으로 평가하였다. SPT는 투약 전(선택 시, 기준선 및 제1일의 투약 전) 및 제1 용량 후 상이한 시점(제1일) 및 1일 1회 투약의 11일 후(제12일)에 수행하였다.
- [0335] 생체의 호염기구 활성화의 저해와 유사하게, 팽진 직경에 대한 용량-의존적 효과는 기준선에 비해 평균 투약 후 팽진 크기의 감소에 의해 나타나는 바와 같이 다회의 상승 용량 코호트에서 식별 가능하였다(도 11). 효과는 대략 100 mg 화합물 I q.d.에서 정제되기 시작하였다.
- [0336] 용량 선택/결과에 대한 근거
- [0337] 건강한 지원자는 단일 용량으로서 주어지거나 또는 1일 1회 또는 1일 2회 최대 18일로 주어진 0.5 mg 내지 600 mg 범위의 용량에 의해 1상 임상 연구에서 화합물 I에 노출시켰다. 화합물 I은 잘 용인되었고, 화합물 I 섭취와 관련된 심각한 또는 중증의 이상반응은 없었다. 임상 연구에서, 관찰된 이상반응(AE)은 용량-의존적인 것으로 나타나지 않았고, 대부분은 단일 사건이며, 일반적으로 사실상 경증이었다. 따라서, 임상 안전성 정보는 이런 2b상 연구에 대해 선택된 용량을 뒷받침한다.
- [0338] 본 발명의 용량-수준을 다음의 분석(BTK 점유, 건강한 지원자에서 호염기구 활성화의 저해(CD63 및 CD203c 상향 조절에 의해 모니터링); 및 무증상 아토피 건강한 지원자에서 피부 단자 시험(SPT)에 대한 영향 - 피부 내에서 비만세포 및 호염기구 저해에 대한 프로세서로부터 도출하였다.
- [0339] 이런 상기 기재한 임상 시험에서, 10 mg의 화합물 I의 q.d. 투여는 혈액에서 거의 완전한 BTK 점유, CD63 상향 조절의 90% 초과 감소(정상 상태에서 화합물 I의 투여 후 8시간) 및 SPT에서 팽진 크기의 최소 저해를 초래하였다. 따라서 10 mg의 화합물 I q.d.는 생물학적 활성의 개시에 대응한다. 100 mg의 화학식 I의 화합물에서, SPT에서 팽진 크기의 평균 감소는 정제되기 시작하였다. 따라서, 100 mg의 화합물은 화합물 I의 최대 효과에 대응한다. 중간 용량의 35 mg의 화합물 I q.d.는 화합물 I q.d.의 용량-반응 곡선을 정확하게 설명하는 데 상당히 적합하다.
- [0340] 화학식 I의 화합물은 공유 결합에 의해 BTK를 저해한다. 혈액 중 BTK 점유는 24시간(h) 초과이지만, 조직 내 빠른 BTK 회전율(설치류 비장에서 대략 5시간에 제공된 예)은 최대 효능에 도달되기 위해 화합물 I의 b.i.d. 투여를 필요로 할 수 있다. 각각 10 mg, 25 mg 및 100 mg 화합물 I b.i.d.의 용량은 1일 2회 주어질 때 화합물 I의 용량-반응 곡선을 정확하게 기재한다.
- [0341] 인간에서의 안전성
- [0342] 유해효과의 분석을 위해, 모든 SAD 및 MAD 코호트(코호트당 2명)으로부터의 그리고 SAD 및 MAD 파트로부터 분리된 위약 대상체를 각 단일 화합물 I 용량군(각각 n=6) 및 총 화합물 I 군(SAD에 대해 n=60 및 MAD에 대해 n=48)과 비교될 1개의 위약군(SAD에 대해 n=20 및 MAD에 대해 n=16)에 풀링시켰다. SAD와 MAD 집단 둘 다에 대해 활성인 군과 위약군간의 인구통계학적 데이터에 분명한 주된 차이는 없었다. 건강한 지원자에서 FIH 연구의 안전성 평가는 최대 600 mg의 투약에서 유의미한 안전성 우려를 나타내지 않는다.
- [0343] **실시예 3: 표준 치료를 이용한 치료에도 불구하고 증상이 남아있는 CSU 환자에서의 효능 및 안전성 데이터**
- [0344] 2b상은 (2세대) H1-항히스타민 치료를 이용한 치료에도 불구하고 적절하게 통제되지 않은 대상체에서 화학식 I의 화합물을 경구 투여한 6개 투약군의 안전성, 내약성 및 효능을 연구하기 위한 다기관, 무작위화, 이중맹검, 병행 군, 위약-통제 연구로서 수행한다.
- [0345] 연구 내내(즉, -제14일에서 제113일까지), 대상체는 국소로 승인된 허가를 받은 약리학에서 2세대 H1-항히스타

민("배경 의약")을 이용하는 안정한 치료 요법 중이다.

- [0346] 대상체는 구제 약물로서 신배설을 통해 주로 제거되는 추가적인 2세대 H1-항히스타민(예를 들어, 세티리진, 레보세티리진 또는 빌라스틴)을 복용할 수 있다. 구제 H1-항히스타민은 배경 H1-항히스타민과 다른 것이어야 하며, 연구 내내(-제14일에서 제113일까지) 그날그날 CSU의 건딜 수 없는 증상(가려움)을 치료하기 위해서만 투여할 수 있다.
- [0347] 모든 다른 CSU 요법(승인 용량보다 더 높은 H1-항히스타민을 포함)은 금지된다(표 10 참조)
- [0348] 연구 설계의 개요는 3가지 기간을 포함한다:
- [0349] • 선별 기간(무작위화 전 10 내지 14일): 선별 기간 동안, 사전동의를 제공한 대상체를 연구 적격에 대해 평가한다.
- [0350] • 치료 기간(제1일 내지 제85일): 선별 후, 적절한 대상체를 1:1:1:1:1:1 비로 다음의 치료 아암 중 하나에 무작위로 배정한다:
- [0351] o 10 mg의 화합물 I 1일 1회
- [0352] o 35 mg의 화합물 I 1일 1회
- [0353] o 100 mg의 화합물 I 1일 1회
- [0354] o 10 mg의 화합물 I 1일 2회
- [0355] o 25 mg의 화합물 I 1일 2회
- [0356] o 100 mg의 화합물 I 1일 2회
- [0357] o 위약
- [0358] 모든 대상체가 그들의 4주 방문(1차 종점)을 완료한 후에, 화학식 I의 화합물의 용량-반응 관계를 평가하기 위한 중간 분석을 수행한다.
- [0359] • 추적검사 기간(제86일 내지 제113일): 치료의 철회 후 반응의 지속성을 평가하고 안전성을 추가로 평가하기 위해 대상체를 추적검사한다.

[0360] [표 10]

금지 의약

| 의약                                              | 금지 기간                                                                                              |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CSU의 치료를 위한 생물제제<br>(오말리주맵 및 리켈리주맵을 포함)         | 선별 4개월 전부터 연구 종료까지                                                                                 |
| 전신 코르티코스테로이드의 일상적인<br>(5 연속일 이상 동안 일일 또는 격일) 용량 | 선별 30일 전부터 연구 종료까지<br><br>주: 제1일 (기준선)에서 제12주<br>(치료 기간의 종료)까지 전신<br>코르티코스테로이드의 사용은<br>전혀 허용되지 않음. |
| 류코트라이엔 길항제 (몬테루카스트 및<br>자필루카스트를 포함)             | 선별부터 연구 종료까지                                                                                       |
| H2-항히스타민                                        | 선별부터 연구 종료까지                                                                                       |
| 1세대 항히스타민                                       | 선별부터 연구 종료까지                                                                                       |
| 정해진 배경 의약 및 구제 약물 이외의<br>2세대 항히스타민              | 선별부터 연구 종료까지                                                                                       |

[0361]

| 의약                                                                                                                                         | 금지 기간                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 하이드록시클로로퀸, 메토크세이트,<br>사이클로스포린 A, 사이클로포스파미드,<br>타크롤리무스 및 마이코페놀레이트 모페탈을<br>포함하지만, 이들로 제한되지 않는,<br>CUS에 대한 알려진 효과를 갖는 또는 효과가<br>없는 다른 면역억제 의약 | 선별 전 30일 또는 5회의 반감기<br>(어느 쪽이든 더 긴 것)부터<br>연구 종료까지                    |
| 정맥내 (i.v.) 면역글로불린 또는<br>혈장분리교환술                                                                                                            | 선별 30일 전부터 연구 종료까지                                                    |
| 규칙적 (일일 또는 격일) 독세핀 (경구)                                                                                                                    | 선별 14일 전부터 연구 종료까지                                                    |
| 생약독 백신                                                                                                                                     | 선별 6주 전부터 연구 종료까지                                                     |
| QTc 간격을 연장시키는 것으로 알려진<br>임의의 약물 (안내를 위해<br><a href="https://crediblemeds.org">https://crediblemeds.org</a> 참조)                             | 5회의 반감기 또는 기준선 전에<br>약력학적 효과가 사라질 때까지<br>(어느 쪽이든 더 긴 것)부터<br>연구의 종료까지 |
| 아세틸살리실산 (최대 100 mg/d) 이외의<br>항-혈소판 또는 항응고 의약 (예를 들어,<br>와파린, 또는 클로피도그렐 또는<br>신규한 경구 항-응고제 - NOAC)                                          | 선별부터 연구 종료까지                                                          |

[0362]

프로토콜 요약:

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 목적 및 근거   | 본 연구의 목적은 H1-항히스타민에 의해 부적절하게 통제된 CSU를 앓고 있는 대상체에서 화학식 I의 화합물에 대한 효능 및 안전성 데이터를 수집하는 것이다                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 이차적 목적    | <p>제12주에 기준선 UAS7으로부터의 변화에 대해 위약과 비교되는 화합물 I의 효능을 평가하는 것</p> <p>시간에 따라 기준선 UAS7으로부터의 변화에 대해 위약과 비교되는 화합물 I의 효능을 평가하는 것</p> <p>시간에 따라 완전한 임상 반응의 달성 (UAS7= 0)에 대해 위약과 비교되는 화합물 I의 효능을 평가하는 것</p> <p>시간에 따라 질환 통제의 달성 (UAS7≤ 6)에 대해 위약과 비교되는 화합물 I의 효능을 평가하는 것</p> <p>기준선에서 제12주까지 AAS7= 0 반응에 의한 주수에 관하여 혈관부종 (AAS7)에 대한 화합물 I의 효과를 평가하는 것</p> <p>제4주 및 제12주에 0 또는 1의 DLQI 점수의 달성에 관하여 질환-관련 삶의 질에 대해 화합물 I의 효과를 평가하는 것</p> <p>제4주 및 제12주에 DLQI에서 기준선으로부터의 변화에 관하여 CSU-관련 삶의 질에 대한 화합물 I의 효과를 평가하는 것</p> <p>경구 투약으로부터 초래된 화합물 I의 약물동력학 (PK)을 평가하는 것 (제4주 및 제12주에 PK 샘플링을 수행함)</p> <p>CSU를 갖는 대상체에서 화합물 I의 안전성 및 내약성을 평가하는 것</p> |
| 집단        | 연구 집단은 2세대 H1-항히스타민에 의해 적절하게 통제되지 않은 적어도 중등증의 활성 만성 자발성 두드러기를 갖는 대략 308명의 여성 및 남성 성인 환자로 이루어진다.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 중요한 포함 기준 | <p>18세 이상의 남성 및 여성 성인 대상체.</p> <p>선별 전 6개월 이상 동안 CSU 진단</p> <p>다음에 정의된 바와 같이 2세대 H1-항히스타민에 의해 적절하게 통제되지 않은 CSU의 진단:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

[0363]

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <p>이 기간 동안 국소 치료 가이드라인에 따라 비-진정성 (non-sedating) H1-항히스타민의 사용에도 불구하고 선별 전 6연속일 이상 동안 가려움 및 발진의 존재</p> <p>무작위화 (제1일) 전 7일 동안 16점 이상의 UAS7 점수 (범위 0 내지 42) 및 8점 이상의 HSS7 점수 (범위 0 내지 21)</p> <p>발진의 존재는 무작위화 전 3개월 이내에 보고했어야 한다 (선별 및/또는 무작위화 시: 대상체의 병력에 보고함)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 중요한 제외 기준 | <p>인공성 두드러기 (증상성 피부그림증), 한랭-, 열-, 일광-, 압박-, 지연형 압박-, 수인성-, 콜린성- 또는 접촉-두드러기를 포함하는 만성 두드러기 (만성 유발성 두드러기)의 분명하게 정의된 두드러진 또는 유일한 촉발을 갖는 대상체</p> <p>두드러기 혈관염, 색소성 두드러기, 다형 홍반, 비만세포증, 유전성 두드러기 또는 후천성/약물-유발 두드러기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 두드러기 또는 혈관부종 증상을 갖는 다른 질환</p> <p>연구자의 의견에서 연구 평가 및 결과에 영향을 미칠 수 있는 만성 가려움증과 연관된 기타 모든 피부 질환, 예를 들어, 아토피 피부염, 수포성 천포창, 포진성 피부염, 노인성 가려움증 등</p> <p>다음과 같은 연구 참여 대상체에 대한 유의미한 안전성 위험을 나타내는 ECG 이상의 병력 또는 현재 진단:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>부수적인 임상적으로 유의미한 심장 부정맥, 예컨대, 지속적인 심실 빈맥, 및 박동조율기 없이 임상적으로 유의미한 2도 또는 3도 AV 차단</li> <li>가족성 긴 QT 증후군의 병력 또는 다형성 심실 빈맥 (Torsades de Pointes)의 알려진 가족 병력</li> <li>60 bpm 미만의 안정시 심박수 (신체 검사 또는 12 리드 ECG)</li> </ul> |

[0364]

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 치료 전[선별]에 QTcF <math>\geq 450</math> msec(남성) 또는 <math>\geq 460</math> msec(여성) 등급 또는 QTcF 간격 결정의 불능</li> <li>• QT 간격을 연장시키는 것으로 알려져 있는 제제가 연구 지속기간 동안 영구적으로 중단될 수 없는 한, 이러한 제제의 사용.</li> </ul> <p>유의미한 출혈 위험 또는 응고 장애</p> <p>기회감염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 진행성, 만성 또는 재발성 감염 질환(예를 들어, 결핵, 비전형 항산균증, 리스테리아증 또는 아스페르길루스증), HIV, B/C형 간염의 알려진 또는 의심되는 병력</p> |
| 효능 평가      | <p>본 연구에서 모든 효능 척도는 PRO이다:</p> <p>하기를 포함하는, 두드러기 환자의 일일 일지 (UPDD)</p> <p>두드러기 활성 점수 (UAS)</p> <p>혈관 부종 활성 점수 (AAS)</p> <p>수면 및 일일 활동에 대한 CSU의 영향 평가</p> <p>피부과적 삶의 질 지수 (DLQI)</p>                                                                                                                                                                                                              |
| 중요한 안전성 평가 | <p>유해 사례 (AE) 모니터링</p> <p>신체 검사</p> <p>활력 징후</p> <p>혈액 및 소변에서의 실험실 마커의 모니터링</p> <p>ECG 모니터링</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

[0365]

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 데이터 분석 | <p>본 연구의 목적은 UAS7에서 제4주에 기준선으로부터의 변화에 관하여 화합물 I q.d. 및 b.i.d 용량 및 위약 사이의 용량-반응 관계를 특성규명하고, 3상 연구에서 사용하기 위한 적절한 용량(들)을 선택하는 것이다. 연속 단계는 따라서 (1) 전체 용량-반응 신호를 확인하고, (2) 3상 연구에 대해 선택 용량(들)을 가능하게 하기 위해 용량-반응 곡선을 추정하는 것이다. MCP-Mod (Bretz et al 2005, biometrics, 61(3):738-48, Pinheiro et al 2014; Stat Med; 33(10):1646-61, Qualification Opinion on MCP-Mod EMA 2014, FDA endorsement 2016) (방법론은 이들 목적을 처리하기 위해 사용함).</p> <p>2차 종점에 대해, (적용 가능한 경우) 범주형 변수에 대한 절대 및 상대 빈도 및 산술 평균, 표준 편차, 최소값, 최대값, 중위 및 제1 사분위수 및 제3 사분위수를 포함하는 기술통계를 이용하여 처리군 및 방문에 따라 요약 표를 제시한다.</p> |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0366]

[0367] 일차 종점

[0368] 연구를 위한 일차 변수는 UAS7에서 제4주에 기준선으로부터의 변화이다. UAS7은 7일에 걸쳐 평균 일일 UAS의 합계이다. 방문 전 마지막 7일을 이용함으로써 주간 점수를 도출한다는 것을 주목한다.

[0369] 이차 종점

[0370] 본 방법의 효능은 (적용 가능한 경우) 범주형 변수에 대한 절대 및 상대 빈도 및 산술 평균, 표준 편차, 최소값, 최대값, 중위 및 제1 사분위수 및 제3 사분위수를 포함하는 기술통계를 이용하여 처리군 및 방문에 따

라 분석한다. UAS7의 2차 분석을 위해, 완전한 임상 반응, 통제된 질환 및 AAS7=0, 각 화합물 I 용량과 위약의 쌍별 비교를 수행한다.

[0371]

**UAS7**

[0372]

UAS7에서 기준선으로부터의 절대 및 변화%의 요약 통계를 치료 및 추적검사 기간에서 치료군 및 방문에 따라 분석한다.

[0373]

**완전 임상 반응(CR):**

[0374]

완전 임상 반응, 즉, 발진 및 가려움의 부재는 UAS7=0을 달성하는 대상체로서 정의한다.

[0375]

치료 및 추적검사 기간에 치료군 및 방문에 따라 UAS7=0을 갖는 대상체의 수.

[0376]

처리군 간의 쌍별 비교(개개 화합물 I 아암 대 위약),

[0377]

**질환 통제(UAS7≤6)**

[0378]

치료 및 추적검사 기간에 치료군 및 방문에 따라 UAS7≤6을 갖는 대상체의 수.

[0379]

처리군 간의 쌍별 비교(개개 화합물 I 아암 대 위약),

[0380]

**혈관부종의 부재(AAS7=0)**

[0381]

기준선과 제12주 사이에 AAS7=0 반응을 갖는 누적 주수

[0382]

이는 AAS eDiary에 기반하여 도출한다. 주간 AAS7 점수는 방문 전 7일치의 1일 점수를 더하여 도출하며, 0 내지 105의 범위이다. AAS7 평가가 누락되어 있다면, 대상체가 AAS7=0 반응 계산을 달성한 누적 주수에 대해 비-반응으로서 간주한다. 기준선과 제12주 사이에 AAS7=0 반응을 달성하는 누적 주수는 log 링크가 있는 음성 이항 회귀 모델을 사용하고, 처리군, 무작위화 계층 및 기준선 AAS7=0 상태를 이용하여 모델링한다.

[0383]

**DLQI**

[0384]

7가지 점수를 DLQI로부터 도출한다: 6차원의 각각의 점수뿐만 아니라 DLQI의 총 점수를 개발자의 규칙에 기반하여 계산한다. 이들 7가지 점수 각각에 대해, 기준선으로부터의 변화 및 기준선으로부터의 변화%를 또한 도출한다. 절대값에 대해서 뿐만 아니라 방문 및 처리군 별로 분류된 변화 및 백분율 변화에 대해 요약 통계를 계산한다.

[0385]

처리군 및 방문에 따라 0 또는 1의 DLQI 점수를 갖는 대상체의 수.

[0386]

**안전성 종점**

[0387]

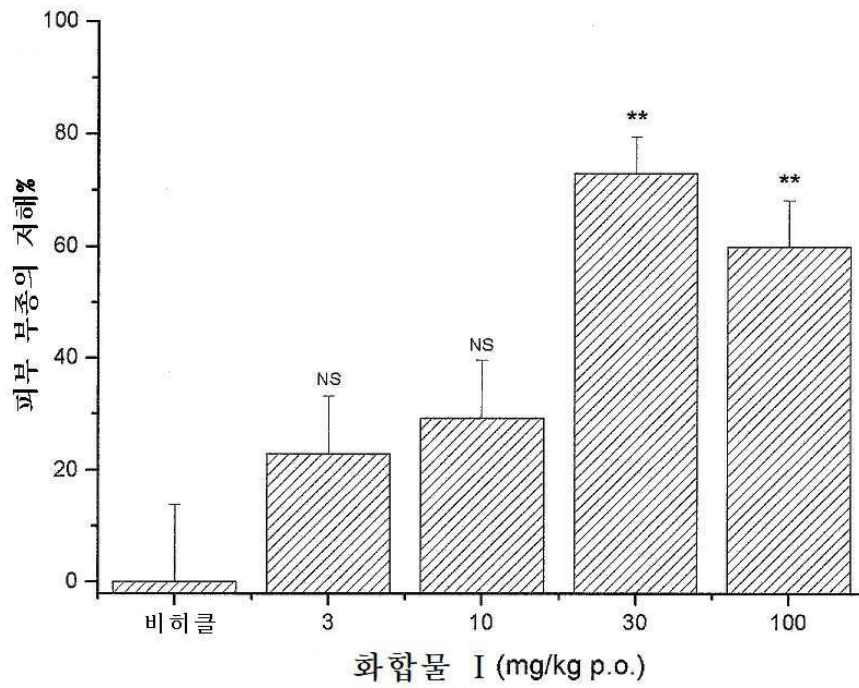
모든 안전성 종점(즉, AE, 실험실 데이터, 활력 징후, 및 ECG뿐만 아니라 안전성 프로파일링 계획에서 정의된 잠재적 위험)을 안전성 세트의 모든 대상체에 대한 치료에 따라 요약한다. 구체 약물 사용과 상관없이 모든 데이터를 분석에 포함시킨다.

[0388]

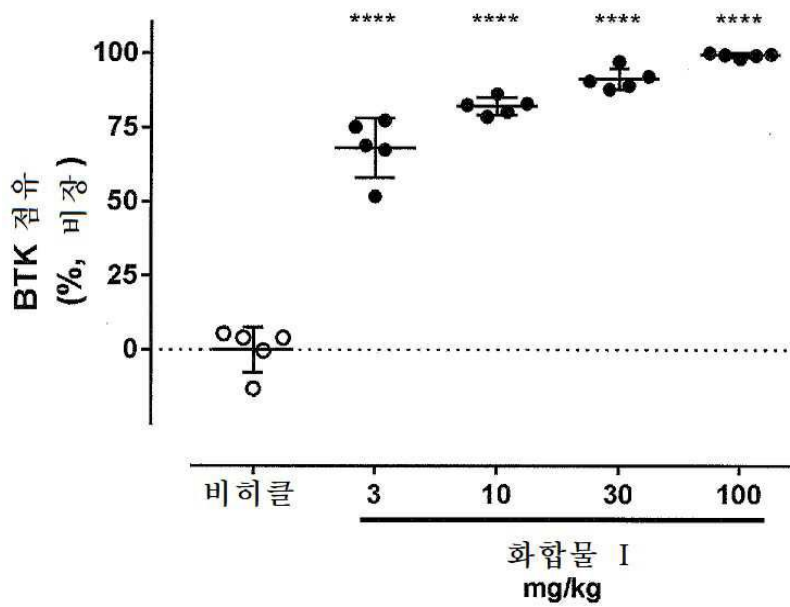
임상 시험으로부터의 데이터뿐만 아니라 상기 제시한 전임상 증거는 10 mg 내지 200 mg의 1일 용량의 화합물 I 이 호염기구- 및 비만세포 유발- 피부 질환의 치료에 대해 안전하고 약학적 활성이라는 것을 나타낸다.

도면

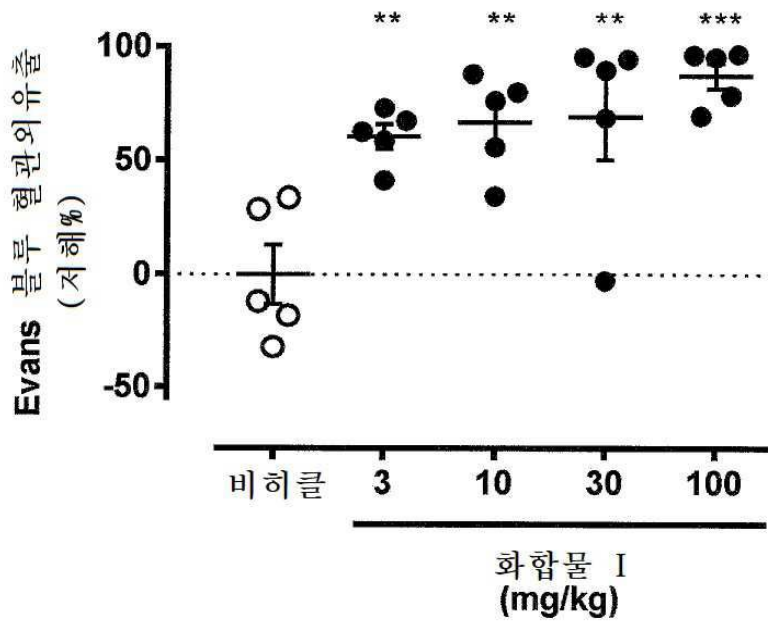
도면1



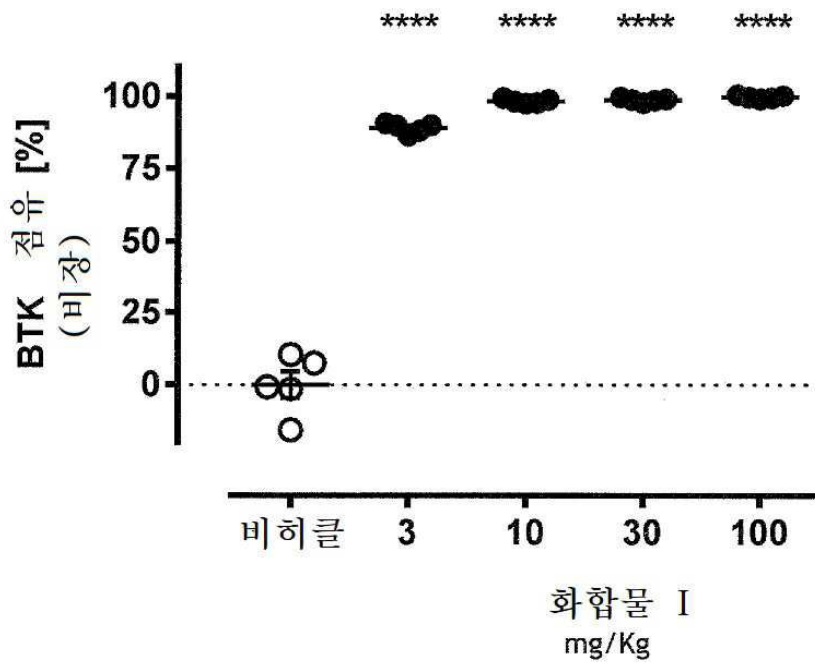
도면2



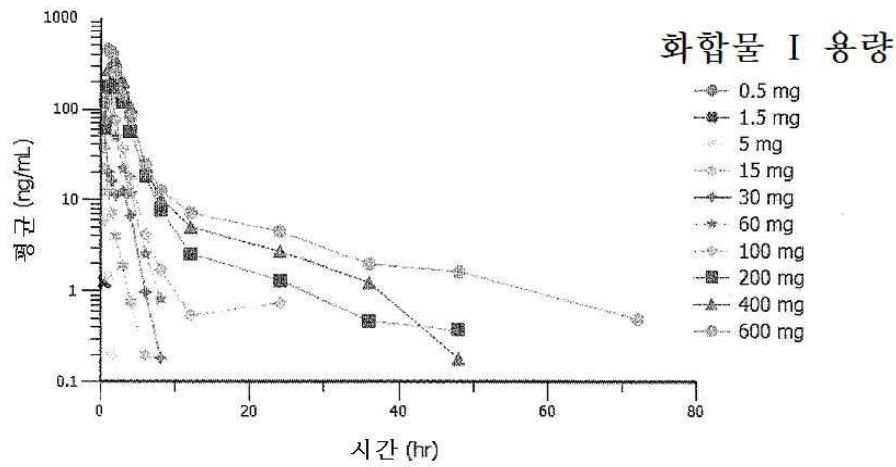
도면3



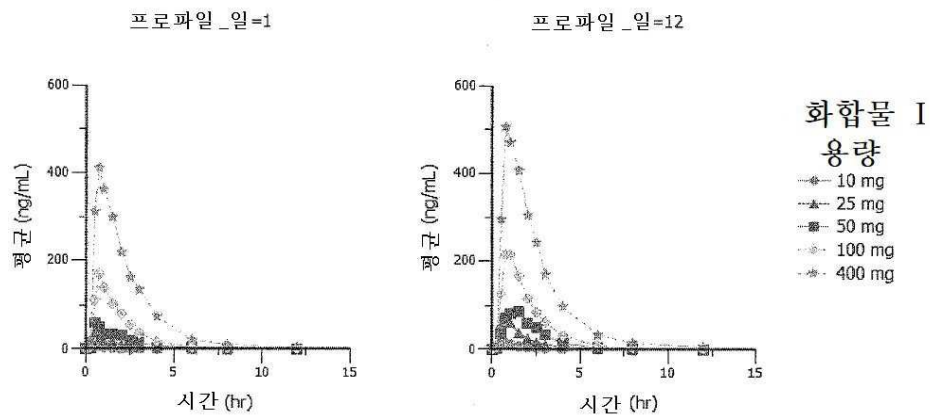
도면4



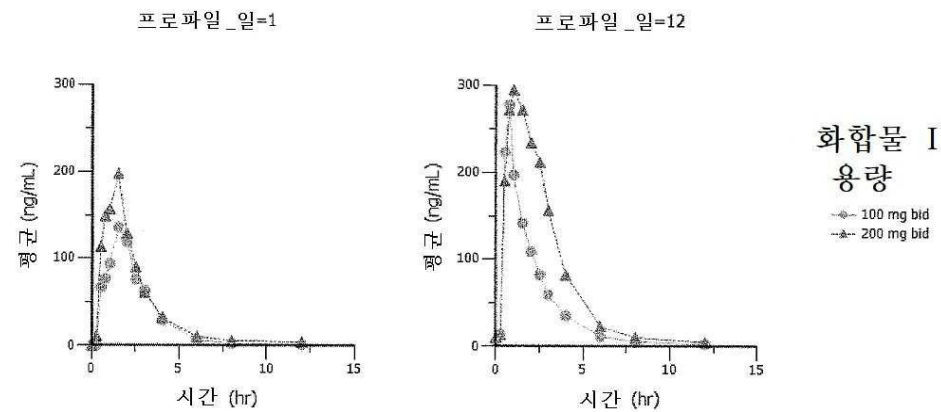
도면5



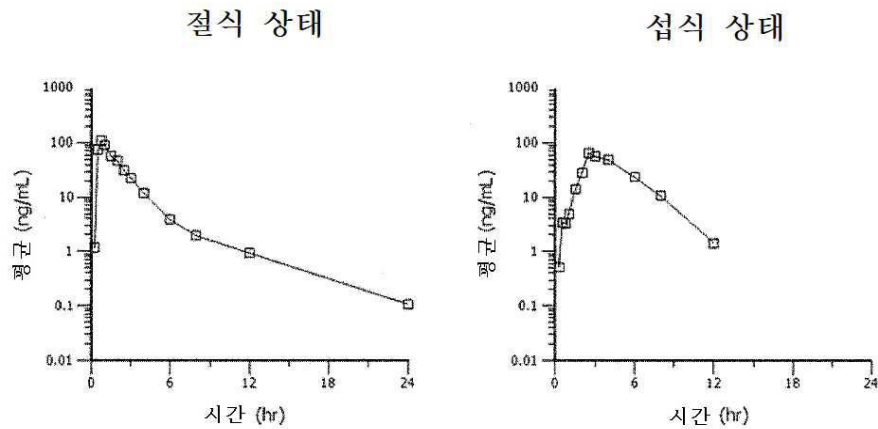
도면6



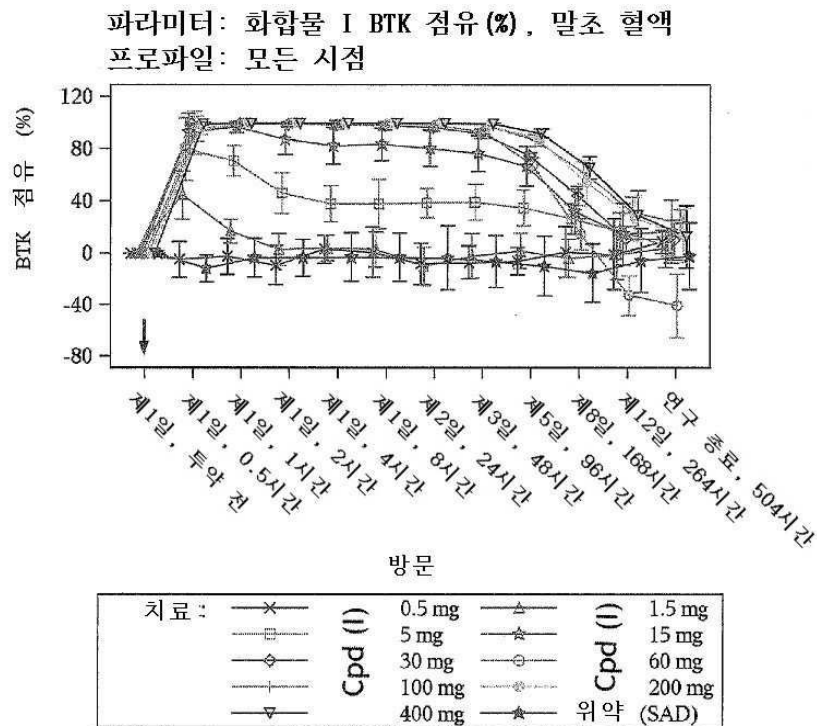
도면7



도면8

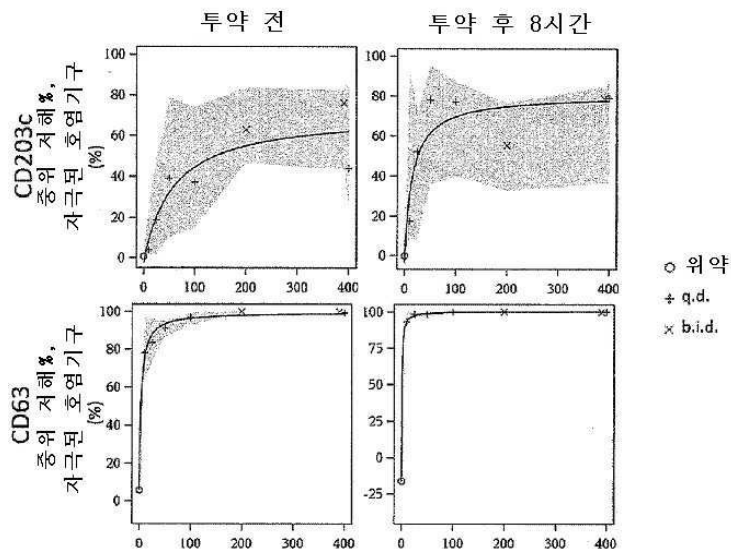


도면9



화합물 I은 화학식 I의 화합물임

도면10



실선은 95% 신뢰구간(음영 영역)을 갖는 Emax 모델을 나타냄.

화합물 I의 총 1일 용량 (mg)

도면11

