



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0155278
(43) 공개일자 2024년10월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/505 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/505 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7031567
- (22) 출원일자(국제) 2023년02월27일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년09월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2023/051787
- (87) 국제공개번호 WO 2023/161887
국제공개일자 2023년08월31일
- (30) 우선권주장
63/314,572 2022년02월28일 미국(US)
63/369,016 2022년07월21일 미국(US)
- (71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자
브하타차르야, 소우비크
미국 02190 매사추세츠 웨이머스 티켓 스트리트 420
비트, 브루노
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상영

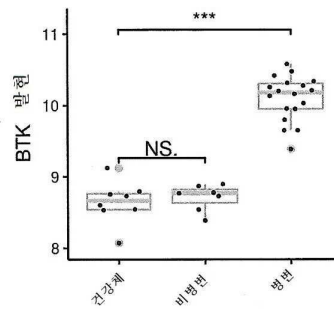
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 화농성 한선염의 치료에서 사용하기 위한 레미브루티닙

(57) 요약

본 개시내용은 치료적 유효 용량의 LOU064를 투여하는 단계를 포함하는, 화농성 한선염 질환 또는 병태를 갖는 대상체의 화농성 한선염을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 또한 개시된 용도 및 방법에서 사용하기 위한 의약, 투여 요법, 약제학적 조성물, 조합물, 투여 형태 및 키트가 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 17/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

체니, 브루노

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

그라함, 고든

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

융케, 미하엘

스위스 4070 바젤 빌딩 10/룸 오02 에프. 호프만-
라 로슈 아게

뢰세, 크리스티안

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

라프, 카린

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

진, 김-힌

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

치러, 조나스 벤자민

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게

명세서

청구범위

청구항 1

HS의 치료 및/또는 예방에서 사용하기 위한 BTK 저해제, 예를 들어, 선택적 BTK 저해제, 예를 들어, LOU064.

청구항 2

제1항에 있어서, LOU064가 1일에 약 50 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 투여되는, LOU064.

청구항 3

제2항에 있어서, LOU064가 1일 2회 약 25 mg 내지 1일 2회 약 100 mg의 용량으로 투여되는, LOU064.

청구항 4

제2항에 있어서, LOU064가 1일 2회 약 100 mg의 용량으로 투여되는, LOU064.

청구항 5

제2항에 있어서, LOU064가 1일 2회 약 25 mg의 용량으로 투여되는, LOU064.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, LOU064가 단기간, 예를 들어, 6개월 미만, 바람직하게는 3개월 미만 동안 투여되는, LOU064.

청구항 7

제6항에 있어서, LOU064가 최대 16주 동안, 예를 들어, 4, 12 또는 16주 동안 투여되는, LOU064.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, LOU064가 장기간; 예를 들어, 6개월 초과, 1년 초과, 만성 사용으로 투여되는, LOU064.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, LOU064는 단일요법으로서 투여되는, LOU064.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, LOU064가 강한 CYP3A 저해제를 동반하여 투여되지 않는, LOU064.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, LOU064가 강한 CYP3A4 저해제를 동반하여 투여되지 않는, LOU064.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, LOU064 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물이 1종 이상의 제2 치료제와 병용하여 투여되는, LOU064.

청구항 13

HS의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에서 이러한 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 치료적 유효 용량의 LOU064 및 1종 이상의 치료제를 포함하는, 조합 제품.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 환자는 LOU064와 병용하여 적어도 1종의 국소 의약 및 적어도 1종의 소독제로 추가로 치료되는, LOU064.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LOU064에 의한 치료 전에, 상기 환자는 HS에 대한 전신 제제 또는 국소 치료로 이전에 치료된 적이 없는, LOU064.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 다음의 기준 중 적어도 하나에 따라 선택되는, LOU064:

- a) 상기 환자는 중등증 내지 중증의 HS를 가짐;
- b) 상기 LOU064에 의한 치료 전에, 상기 환자는 적어도 3개의 염증성 병변을 가짐; 또는
- c) 상기 LOU064에 의한 치료 전에, 상기 환자는 HS로 인한 광범위한 흉터를 갖지 않음(15개 이하의 누공);
- d) 상기 환자는 적어도 12개월 동안 HS의 임상 진단을 받음;
- e) 상기 환자는 적어도 2개의 해부학적 부위가 HS 병변과 관련됨.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 16주차까지 다음 중 적어도 하나의 치료를 달성하는, LOU064:

- a) 단순화된 HiSCR;
- b) HS 발적(flare)의 감소;
- c) 통증 NRS, 예를 들어, 통증 NRS30으로 측정 시, 통증의 감소;
- d) 가려움 NRS; 예를 들어, 피부 가려움 NRS30으로 측정 시 피부 가려움 감소;
- f) 전체 또는 상이한 유형의 HS 염증성 병변 수의 감소, 예를 들어, AN50, AN75, AN90 또는 AN100;
- g) IHS4 점수의 감소;
- h) DLQI로 측정 시, 6 이하의 감소; 및/또는
- i) DLQI의 개선.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 중등증 내지 중증의 HS 환자 집단을 치료하는 데 사용되는 경우, 상기 환자의 적어도 40%가 16주차까지 다음 중 적어도 하나를 달성하는, LOU064:

- a) HiSCR50;
- b) HiSCR75;
- c) HiSCR90; 또는
- d) 단순화된 HiSCR.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 16주차까지, 상기 환자의 적어도 25%는 NRS30 반응(예를 들어, 통증 NRS30 또는 피부 가려움 NRS30 반응)을 달성하거나; 상기 환자의 15% 미만은 HS 발적을 경험하는, LOU064.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 LOU064의 제1 투여의 1 또는 2주 후에 다음 중 적어도

하나를 갖는, LOU064:

- a) 통증 NRS로 측정 시 통증의 감소, 예를 들어, 환자가 통증 NRS30을 달성함,
- b) 가려움 NRS로 측정 시, 피부 가려움의 감소; 예를 들어, 환자가 피부 가려움 NRS30을 달성함,
- c) 표준 CRP 검정을 사용하여 측정 시, CRP의 감소, 적어도 25% 감소.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 염증성 병변 수, 예를 들어, AN50, 화농성 한선염 임상 반응(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; HiSCR)(예를 들어, sHiSCR, HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90), 가려움 또는 통증의 수치 평가 척도(Numerical Rating Scale; NRS), 화농성 한선염 - 의사의 종합 평가(Hidradenitis Suppurativa - Physician Global Assessment; HS-PGA), HS의 중증도 평가(severity assessment of HS; SASH), 국제 HS 중증도 점수 시스템(international HS severity score system; IHS4) 또는 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index; DLQI)로 측정 시, 상기 치료 종료 3개월 후에 지속되는 반응을 달성하는, LOU064.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 환자는 단순화된 HiSCR(sHiSCR), HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90으로 측정 시, 상기 치료 종료 3개월 후에 지속되는 반응을 달성하는, LOU064.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, LOU064가 약제학적 조성물에 배치되고, 상기 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하되, 각각의 담체는 충전제, 운할제, 결합제, 붕해제 및 활택제로부터 독립적으로 선택되는, LOU064.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정제 또는 캡슐 형태인, LOU064.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064의 나노크기 입자를 포함하는, LOU064.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은, PCS로 측정 시, 평균 입자 크기가 약 50 nm 내지 약 750 nm 사이인 LOU064의 나노크기 입자를 포함하는, LOU064.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064 및 결합제를 약 2:1의 중량비로 포함하는, LOU064.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064, 결합제 및 계면활성제를 약 2:1:0.08의 중량비로 포함하는, LOU064.

청구항 29

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064 및 결합제를 약 1:1의 중량비로 포함하는, LOU064.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064, 결합제 및 계면활성제를 약 1:1:0.05의 중량비로 포함하는, LOU064.

청구항 31

제23항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064, 결합제로서 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체 및 계면활성제로서 소듐 라우릴 설페이트를 포함하는, LOU064.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, LOU064가, 약 25℃의 온도와 1.5405 Å의 x-선 파장 λ에서 측정 시, $7.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $9.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $15.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $16.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $17.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $22.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $24.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $27.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $29.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 2θ에 대해 하나 이상의 대표적인 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 무수 유리 염기의 결정질 형태인, LOU064.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화농성 한선염(Hidradenitis suppurativa; HS)의 효과적이고 안전한 치료에서 사용하기 위한 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 화농성 한선염(HS)(전위 여드름 또는 베르너유병이라고도 칭함)은 심층부 결절, 고름 주머니 및 농양을 특징으로 하는 만성적 재발성 염증성 질병으로, 이는 겨드랑이, 서혜부, 유방 접힘부 및 항문성기 구역에서의 섬유증으로 이어진다. (Revuz and Jemec (2016) *Dermatol Clin* 34:1-5; Jemec GB. (2012) *N Engl J Med* 366:158-64). 이는 상당한 통증 및 대사 장애, 정신의학적 장애 및 자가면역 장애를 포함하는 공존이환, 및 피부암의 위험 증가와 연관된다. (Revuz (2016); Shlyankevich et al. (2014) *J Am Acad Dermatol* 71:1144-50; Kohorst et al (2015) *J Am Acad Dermatol* 73:S27-35; Wolkenstein et al. (2007) *J Am Acad Dermatol* 56:621-3). 상이한 인종/민족 간의 평균 HS 유병률은 아프리카계 미국인 집단에서 가장 높았고(1.3%), 히스패닉/라틴계에서 가장 낮았고(0.07%), 백인 집단에서 중간이었다(0.75%)(Sachdeva et al. (2021) *J. Cutan Med Surg.*: 25(2):177-187).

[0003] HS의 보고된 유병률은 인구의 1% 미만에서 4%까지로 다양하다. [Shlyankevich et al. (2014); Cosmatos et al. (2013) *J Am Acad Dermatol* 68:412-9; Davis et al. (2015) *Skin Appendage Disord* 1:65-73; Revuz et al. (2008) *J Am Acad Dermatol* 59:596-601; McMillan K. (2014) *Am J Epidemiol* 179:1477-83; Garg et al. (2017) *J Am Acad Dermatol*, 77(1):118-122; Jemec et al. (1996) *J Am Acad Dermatol* 35:191-4]. 그러나, HS가 과소 진단되고, 추정치가 연구 설계, 인구인구 및 지리학적 위치에 따라 변동하므로, 진정한 유병률은 확신하기 어렵다. [Miller et al. (2016) *Dermatol Clin* 34:7-16]. 미국 국립 보건원(National Institutes of Health; NIH)이 HS를 희귀 질병으로 분류하지는 않았지만, 전문가들은 일반적으로 이 질병의 유병률을 미국(US) 인구의 1% 미만으로 간주한다. [Cosmatos et al. (2013); Genetic and Rare Diseases Information Center. National Institutes of Health. Hidradenitis suppurativa. //rarediseases.info.nih.gov/diseases/6658/hidradenitis-suppurativa에서 이용 가능. Accessed March 20, 2017; Gulliver et al. (2016) *Rev Endocr Metab Disord* 17:343-51; Garg et al. 2007].

[0004] 현재 HS에 대한 치료는 국소 및/또는 전신 항생제, 호르몬 개입, 레티노이드, 및 선택된 경우에, 면역억제제, 생물제제, 예컨대, HS에 있어서 유일하게 승인된 약물인 중양 피사 인자[TNF] 저해제 단클론성 항체 아달리무맙 및 종종 마지막 수단으로서 대규모 외과적 수술 절제로 이루어진다. [Gulliver et al. (2016); Zouboulis et al. (2015) *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:619-4414-16; Kimball et al. (2016) *N Engl J Med* 375:422-34]. 병변의 통증 때문에, 환자는 항염증 치료 외에 진통제 및 통증 완화제가 매우 자주 필요하다.

[0005] 그러나, 증상 조절 및 병변 해결에 있어 치료 간에 일관성이 없으며, 증거 기반 데이터를 제공하는 무작위 대조 임상 시험 결과는 대부분의 치료에서 부족하고, 아달리무맙만이 승인되어 있다. 항생제 요법은 수개월, 심지어 수년 간의 장기 치료에 사용되지만, 항생제 내성의 재확산을 초래할 수 있다. 레티노이드를 사용한 경우 치료는

성생활을 하는 인구, 일반적으로는 여성 인구에 대해 최기성에 대한 우려가 있다. 게다가, 염증성 약물, 예컨대 덤손, 푸마레이트, 및 사이클로스포린의 효과는 다양한 결과를 나타내는 소규모 사례 연구에 기반하고 이러한 분자는 체계적으로 사용되지 않는다. 이러한 일관되지 않은 결과, 및 HS 질환의 중증도 때문에, HS 환자는 다른 만성 염증성 피부 질환을 갖는 환자보다 더 자주 고비용이 드는 환경(예를 들어, 응급실 및 입원환자 관리)에서 치료를 받게 된다. (Khalsa et al. (2016) *J Am Acad Dermatol* 73:609-14; Kirby et al. (2014) *JAMA Dermatol* 150:937-44).

[0006] HS의 면역병인은 잘 알려져 있지 않으며, 다소 일치되지 않는 발병 메커니즘이 제안되었다. 보체 활성화는 HS를 갖는 환자의 피부 및 혈액 중 보체 단편 C5a의 농도 증가를 통한 HS의 발병과 관련되었다(Kanni T. et al. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):413-419). C5a는 활성화 염증이 있는 HS 피부에서 현저한 세포 집단인 호중구에 대한 주요 화학유인물질이다(Lima AL. et al. *Br J Dermatol*. 2016;174(3):514-520). 더 나아가, HS를 갖는 환자의 혈액과 피부 모두에서 NETosis로 불리는 과정에서의 호중구 세포의 트랩(neutrophil extracellular trap; NET)을 방출하는 호중구 수준의 증가(Byrd AS et al., *Sci transl Med*. 2019; 11(508).eaav5908)가, 증가된 I형 IFN 반응 및 형질세포양 수지상 세포(plasmacytoid dendritic cell; pDC)의 활성화와 함께 입증되었다. 다른 연구는 전염증 사이토카인 IL-17A 및 IFN- γ 의 (Hotz C. et al.; *J. Invest Dermatol.*, 2016;136(9):1768-1780; Vossen ARJV et al. *Allergy*. 2019, 74(3):631-634)뿐만 아니라 각질형성세포-유래 IL-6 및 IL-1 β 가 관련되어 있다는 것을 시사하였다. 추가적인 전사체 연구는 HS에서 면역글로불린 및 혈장 세포 시그니처(signature)의 증가된 발현을 주목하였지만(Hoffman LK. Et al. *PLoS One*. 2018; 13(9):e0203672), HS와 관련된 면역병원성 메커니즘의 명확하고 포괄적인 견해는 없었다.

[0007] Gudjonsson 등은 단백질체학 및 전사체에 중점을 둔 연구 및 단세포 RNA 서열분석 또는 scRNAseq와 같은 연구 방식을 사용하여 HS에서의 염증 반응을 특성규명하였다. 이러한 연구는 면역 반응이 IFN- γ , IL-36 및 TNF에 집중되어 있고, IL-17A의 기여는 적었다는 것을 나타냈다. Gudjonsson 등은 HS에서의 중심 신호전달 네트워크로서 브루톤 타이로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase; BTK) 및 비장 타이로신 키나제(SYK) 경로 활성화와 함께, HS 발병의 플레이어로서, 면역글로불린 생산 및 보체 활성화의 증가와 관련된 B 세포 및 혈장 세포를 추가로 확인하였다(JCI Insight. 2020;5(19):e139930. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139930>).

[0008] HS 발병에서의 B 세포의 역할이 또한 이전의 보고에서 제시된 바 있다(Van der Zee et al. 2012, 166:98-106; Musilova et al. *J Invest Dermatol* 2020, 140:1091-1094). 더 나아가, HS 발병에서의 B 세포의 역할은 최근의 2가지의 연구, 즉, HS 외식편 배양에서 리톡시맙의 항-염증 효과를 입증하는 연구(Vossen et al., 2019, 181:314-23) 및 리톡시맙에 의한 B-세포 고갈을 사용하는 HS의 성공적인 치료를 나타내는 또 다른 사례 연구(Takahashi et al., 2018, 45:e116-7)에 의해 강조된다. 그러나 B 세포를 표적화하는 것이 효과적인 치료일 수 있는지를 결정하기 위한 추가 연구가 필요하다.

[0009] BTK는 인간 비만 세포와 호염기구에서 Fc ϵ RI를 통한 신호전달에 필수적인 키나제이다. BTK는 B 세포 성숙에도 중요하기 때문에 약리학적으로 B 세포 악성 종양 치료의 표적이 되어 왔다. 현재 미국에는 FDA가 승인한 3종의 BTK 저해제(BTKi)가 있다. 이브루티닙(상표명 Imbruvica®; Pharmacyclics 및 AbbVie), 아칼라브루티닙(Calquence®; Acerta 및 AstraZeneca) 및 자누브루티닙(Brukinsa®; BeiGene)은 모두 BTK의 경구용 공유결합 소분자 저해제이다.

[0010] 더 나아가, 개발 중인 다수의 BTKi는 류마티스 관절염, 다발성 경화증 및 전신성 홍반성 루푸스와 같은 자가면역 질환 치료를 위한 임상 시험 중에 있다. 예를 들어, 아칼라브루티닙과 자누브루티닙 및 신규 화합물인 ONO-4059(티라브루티닙), HM71224(포셀티닙) 및 ABBV-105(우파다시티닙)는 현재 B 세포 악성 종양 및/또는 류마티스 관절염(RA), 쇼그렌 증후군(SjS) 및 전신성 홍반성 루푸스(SLE)와 같은 자가면역 질환에서 효능이 시험되고 있다. 또한, 에보브루티닙, 톨레브루티닙 및 페네브루티닙은 다발성 경화증(MS) 환자를 대상으로 한 III상 연구에 진입했으며, 오레라브루티닙은 II상 연구에서 시험되었으며, BIIB091은 I상 연구에서 MS 치료 효능에 대해 시험되었다.

[0011] BTK 저해제가 HS의 치료에 유용할 수 있다는 제안에도 불구하고, 이 질환의 동물 모델은 존재하지 않으며, BTK 저해제는 아직 인간에서 HS를 치료하는 것으로는 밝혀지지 않았다. 또한, 이전에 개발된 일부 BTK 저해제(예를 들어, 아칼라브루티닙, 이브루티닙)의 선택성이 부족하기 때문에 이러한 BTK 저해제는 비악성 적응증, 특히 장기/만성 및 안전한 사용이 필요한 적응증의 치료 및/또는 소아 또는 청소년 집단에서는 적합하지 않을 수 있다. 현재 승인된 BTK 저해제의 가장 흔한 부작용으로는 메스꺼움, 설사, 발진, 감염, 혈구감소증, 출혈 및 심부정맥이 있다. 특히, 혁신 신약 저해제인 이브루티닙의 장기 독성 프로파일은 잘 특성화되어 있으며, 심부정맥,

출혈, 감염, 설사, 관절통 및 고혈압의 임상적으로 유의미한 발생률을 포함한다. 미국 식품의약국의 승인을 받은 최초의 2세대 BTKi인 아칼라브루티닙은 감염, 두통 및 설사를 포함한 일반적으로 관찰되는 부작용과 함께 BTK에 대한 향상된 키나제 선택성을 보여준다(Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2020 Dec 4; 2020(1): 336-345)

[0012] 현재 개발 중인 BTK 저해제에 대한 장기 안전성 데이터는 없지만, 페네브루티닙에 대한 이용 가능한 안전성 데이터는 BTK 저해제가 직면할 수 있는 가장 큰 장애물이 만성 사용 중에 나타나는 부작용이 허용 가능한 수준일지의 여부라는 것을 시사하기도 한다. 예를 들어, 페네브루티닙의 IIa상 시험에서 주목된 주요 사례는 고용량 치료군의 대상체 중 8.3%와 6.3%에서 ALT 및/또는 AST의 일시적인 3등급 상승이었다. 일부 BTKi에 대해 이미 관찰된 부작용 중 일부는 비악성 적응증을 치료하거나 예방하기 위한 이들의 사용을 제한할 수 있으며, 특히 장기간 투여가 필요한 경우에는 더욱 그렇다. 또한, FDA가 승인한 BTK 저해제 중 어느 것도 소아와 청소년에 대해서는 승인되지 않았다. 따라서, 소아의 안전성 데이터가 이용 가능하게 될 때까지, BTK 저해제가 실행 가능한 옵션이 될지는 알려져 있지 않다.

[0013] HS는 현재 치료용으로 승인된 단 하나의 생물학적 요법, 즉, 항-TNF제인 아달리무맙으로는 치료가 어려우며, 아달리무맙을 이용하더라도, 거의 40%의 환자에서 치료 반응이 최적은 아니다. 질환으로 인해 신체적 및 심리적으로 쇠약하게 되므로, HS 환자를 위한 안전하고 효과적인 장기적 치료(특히, 경구 치료)를 제공해야 하는 아직 충족되지 않은 명확한 요구가 있다.

발명의 내용

[0014] 본 발명의 근본적인 과제는 안전하고 효능있는 HS의 치료 또는 예방을 제공하는 것이다. 특히, 본 발명의 목적은 안전하고 효능있는 HS의 장기 치료 또는 예방을 제공하는 것이다.

[0015] 또한 본 발명의 목적은 HS의 개선된 치료 및/또는 예방을 제공하는 것이다. 예를 들어, 본 발명의 목적은 항-TNF 요법, 예를 들어, 아달리무맙보다 더 효과적인 HS의 치료 또는 예방을 제공하는 것이다.

[0016] 따라서, 치료적 유효 용량의 BTK 저해제를 HS의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, HS의 예방 또는 치료 방법이 본 명세서에 개시된다. BMX, ITK 및 TXK와 같은 다른 구조적으로 유사한 Tec 패밀리 키나제에 대해 선택적인 BTK 저해제(가역적 또는 비가역적)가 본 발명의 방법에 특히 유용하다. Tec에 비해 BTK에 대해 선택적인(예를 들어, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배의 BTK/tec 선택성) BTK 저해제가 본 발명에 특히 유용하다.

[0017] 또한, 치료적 유효 용량의 LOU064를 HS의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, HS의 예방 또는 치료 방법이 본 명세서에 개시된다.

[0018] 더 나아가, 본 발명은 치료적 유효 용량의 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 1종 이상의 치료제와 함께 HS의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 HS를 치료 또는 예방하는 방법을 추가로 제공한다.

[0019] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명은 HS의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에서 HS의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 BTK 저해제를 제공한다.

[0020] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명은 HS의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에서 HS의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 LOU064를 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 HS의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에서 HS의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 LOU064와 1종 이상의 추가 치료제의 조합물에 관한 것이다.

[0022] 본 발명의 추가 대상은 위에 기재된 치료법에서 사용하기 위한 의약의 제조 방법이다.

[0023] 다음의 실시형태 E1 내지 E32에 요약된 본 발명의 추가 양상, 유리한 특징 및 바람직한 실시형태가 각각 단독으로 또는 조합하여 본 발명의 목적을 해결하는 데 기여한다:

[0024] E1. 화농성 한선염(HS)을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효 용량의 BTK 저해제, 예를 들어, 선택적 BTK 저해제, 예를 들어, LOU064를 화농성 한선염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0025] E2. E1에 있어서, 치료적 유효 용량의 LOU064는 1일 약 50 mg 내지 약 200 mg인, 방법.

- [0026] E3. E2에 있어서, 치료적 유효 용량의 LOU064는 1일 2회 약 25 mg 내지 1일 2회 약 100 mg인, 방법.
- [0027] E4. E2에 있어서, 치료적 유효 용량의 LOU064는 1일 2회 약 25 mg인, 방법.
- [0028] E5. E2에 있어서, 치료적 유효 용량의 LOU064는 1일 2회 약 100 mg인, 방법.
- [0029] E6. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, LOU064는 단기간, 예를 들어, 6개월 미만, 바람직하게는 3개월 미만 동안 투여되는, 방법.
- [0030] E7. E6에 있어서, LOU064는 최대 16주 동안, 예를 들어, 4, 12 또는 16주 동안 투여되는, 방법.
- [0031] E8. 실시형태 E1 내지 E5 중 어느 하나에 있어서, LOU064는 장기간, 예를 들어, 6개월 초과, 바람직하게는 1년 초과 동안 만성 용도로 투여되는, 방법.
- [0032] E9. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, LOU064는 단일요법으로 투여되는, 방법.
- [0033] E10. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, LOU064는 강한 CYP3A 저해제를 동반하여 투여되지 않는, 방법.
- [0034] E11. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, LOU064는 강한 CYP3A4 저해제를 동반하여 투여되지 않는, 방법.
- [0035] E12. 실시형태 E1 내지 E8 중 어느 하나에 있어서, LOU064는 1종 이상의 치료제와 병용 요법으로 투여되는, 방법.
- [0036] E13. E12에 있어서, 상기 환자는 LOU064와 병용하여 적어도 1종의 국소 의약 및 적어도 1종의 소독제로 추가로 치료되는, 방법.
- [0037] E14. 실시형태 E1 내지 E11 중 어느 하나에 있어서, LOU064에 의한 치료 전에, 상기 환자는 HS에 대한 전신 제제 또는 국소 치료로 이전에 치료된 적이 없는, 방법.
- [0038] E15. 위의 실시형태 중 어느 것에 있어서, 환자는 다음 기준 중 적어도 하나에 따라 선택되는, 방법:
 - [0039] a) 환자는 중등증 내지 중증의 HS를 가짐;
 - [0040] b) LOU064에 의한 치료 전에, 환자는 적어도 3개의 염증성 병변을 가짐; 또는
 - [0041] c) LOU064에 의한 치료 전에, 환자는 HS로 인한 광범위한 흉터를 갖지 않음(15개 이하의 누공);
 - [0042] d) 환자는 적어도 12개월 동안 HS의 임상 진단을 받음;
 - [0043] e) 환자는 적어도 2개의 해부학적 부위가 HS 병변과 관련됨.
- [0044] E16. 위의 실시형태 중 어느 것에 있어서, 상기 환자는 치료 제16주까지 다음 중 적어도 하나를 달성하는, 방법:
 - [0045] a) 단순화된 HiSCR;
 - [0046] b) HiSCR 임상 결과(HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90)
 - [0047] c) HS 발작(flare)의 감소;
 - [0048] d) 통증 NRS; 예를 들어, 통증 NRS30으로 측정 시 피부 통증의 감소
 - [0049] e) 가려움 NRS; 예를 들어, 가려움 NRS30으로 측정 시 가려움 감소
 - [0050] f) 전체 또는 상이한 유형의 HS 염증성 병변 수의 감소; 예를 들어, AN50, AN75, AN90 또는 AN100;
 - [0051] g) IHS4 점수의 감소;
 - [0052] h) DLQI로 측정 시, 6 이하의 감소; 및/또는
 - [0053] i) DLQI의 개선.
- [0054] E17. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 중등증 내지 중증의 HS 환자 집단을 치료하는 데 사용되는 경우, 상기 환자의 적어도 40%가 치료 제16주까지 다음 중 적어도 하나를 달성하는, 방법:
 - [0055] a) 단순화된 HiSCR;

- [0056] b) HiSCR50;
- [0057] c) HiSCR75
- [0058] d) HiSCR90.
- [0059] E18. 실시형태 E1 내지 E16 중 어느 것에 있어서, 상기 방법이 중등증 내지 중증의 HS가 있는 환자 집단을 치료하기 위해 사용되는 경우, 상기 환자의 적어도 25%는 치료 16주차까지 NRS30 반응(예를 들어, 통증 NRS30 또는 가려움 NRS30 반응)을 달성하는, 방법.
- [0060] E19. 실시형태 E1 내지 E16 중 어느 것에 있어서, 상기 방법이 중등증 내지 중증의 HS 환자 집단을 치료하는 데 사용되는 경우, 상기 환자의 15% 미만이 16주의 치료 중에 HS 발적을 경험하는, 방법.
- [0061] E20. 실시형태 E1 내지 E16 중 어느 것에 있어서, 상기 환자는 LOU064의 첫 투여 후 1 또는 2주 후에 다음 중 적어도 하나를 갖는, 방법:
 - [0062] a) 통증 NRS(예를 들어, 통증 NRS30)로 측정 시 통증의 감소
 - [0063] b) 가려움 NRS(예를 들어, 피부 가려움 NRS30)로 측정 시 가려움의 감소
 - [0064] b) 표준 CRP 검정을 사용하여 측정 시, CRP의 감소, 예를 들어, 적어도 25%.
- [0065] E21. 위의 실시형태 중 어느 것에 있어서, 상기 환자는 치료 종료 3개월 후에, 염증성 병변 수, 예를 들어, AN50으로 측정 시, 화농성 한선염 임상 반응(Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; HiSCR)(예를 들어, sHiSCR, HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90), 가려움 또는 통증의 수치 평가 척도(Numerical Rating Scale; NRS), 화농성 한선염 - 의사의 종합 평가(Hidradenitis Suppurativa - Physician Global Assessment; HS-PGA), HS의 중증도 평가(severity assessment of HS; SASH), 국제 HS 중증도 점수 시스템(international HS severity score system; IHS4) 또는 피부과 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index; DLQI)으로 측정 시, 지속되는 반응을 달성하는, 방법.
- [0066] E22. E21에 있어서, 상기 환자는 단순화된 HiSCR(sHiSCR), HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90으로 측정 시, 치료 종료 3개월 후에 지속되는 반응을 달성하는, 방법.
- [0067] E23. 위의 실시형태 중 어느 것에 있어서, LOU064는 약제학적 조성물에 배치되고, 상기 약제학적 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하되, 각각의 담체는 충전제, 유허제, 결합제, 붕해제 및 활택제로부터 독립적으로 선택되는, 방법.
- [0068] E24. E23에 있어서, 약제학적 조성물은 정제 또는 캡슐 형태인, 방법.
- [0069] E25. 실시형태 E23 또는 E24에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064의 나노크기 입자를 포함하는, 방법.
- [0070] E26. E25에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 PCS로 측정 시 평균 입자 크기가 약 50 nm 내지 약 750 nm 사이인 LOU064의 나노크기 입자를 포함하는, 방법.
- [0071] E27. 실시형태 E23 내지 E26 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064 및 결합제를 약 2:1의 중량비로 포함하는, 방법.
- [0072] E28. E27에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064, 결합제 및 계면활성제를 약 2:1:0.08의 중량비로 포함하는, 방법.
- [0073] E29. 실시형태 E23 내지 E26 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064 및 결합제를 약 1:1의 중량비로 포함하는, 방법.
- [0074] E30. 실시형태 29에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064, 결합제 및 계면활성제를 약 1:1:0.05의 중량비로 포함하는, 방법.
- [0075] E31. 실시형태 E23 내지 E30 중 어느 하나에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 LOU064, 결합제로서 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체 및 계면활성제로서 소듐 라우릴 설페이트를 포함하는, 방법.
- [0076] E32. 선행하는 실시형태 중 어느 하나에 있어서, LOU064는 약 25°C의 온도와 1.5405 Å의 x-선 파장 λ 에서 측정 시, $7.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $9.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $15.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $16.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $17.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $19.9 \pm$

$0.2^\circ 2\theta$, $22.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $24.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $27.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $29.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 2θ 에 대해 하나 이상의 대표적인 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 무수 유리 염기의 결정질 형태인, 방법.

도면의 간단한 설명

- [0077] 도 1: 전사체 시그니처 풍부화(병변의 HS 샘플에서 과발현된 유전자)
- 도 2: 화농성 한선염의 (대량) 전사체 데이터 세트의 LOU 시그니처(LOU064 억제 유전자)
- 도 3: 정상 상태에서의 비장 BTK 점유율의 시뮬레이션.
- 도 4: (A) 정상 상태에서의 24시간에 걸친 BTK 점유율의 최저치. 그래프는 중앙값 예측을 점으로 표시하고 수직선은 95% 예측 구간을 표시함. (B) 정상 상태에서의 24시간에 걸친 BTK 점유율의 평균. 그래프는 중앙값 예측을 점으로 표시하고 수직선은 95% 예측 구간을 표시함.
- 도 5: 나노크기 LOU064의 바람직한 입자 크기 분포.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 브루톤 티로신 키나제(BTK)는 세포질 타이로신 키나제이며 TEC 키나제 패밀리의 구성원이다. BTK는 B 세포, 대식세포, 비만 세포/호염기구 및 혈소판을 포함하는 적응 면역계 및 선천성 면역계의 선택 세포에서 발현된다. BTK는 Fc 엡실론 수용체(IgE에 대해 Fc ϵ R1) 및 활성화 Fc 감마 수용체(IgG에 대해 Fc γ R)뿐만 아니라 B 세포 항원 수용체(BCR) 및 BTK 저해제를 통한 신호전달에 필수적이다. 이브루티닙과 같은 BTK 저해제는 B 세포 악성 종양의 치료용으로 승인되어 있다(Hendriks et al 2014). 최근에, BTK의 저해가 시험관내 비만 세포 및 호염기구 활성화/탈과립의 저해 및 IgE 매개 알레르기를 앓고 있는 환자에 의한 피부 단자 검사에서 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, 전신성 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). BTK 저해제의 예에는 페네브루티닙과 같은 비공유적, 가역적 BTK 저해제뿐만 아니라 에브브루티닙, 툴레브루티닙, 릴자브루티닙, 티라브루티닙, 브라네브루티닙, 오렐라브루티닙 및 레미브루티닙(LOU064)과 같은 BTK의 공유적, 비가역적 저해제도 포함된다.

[0079] 용어 "포함하는(comprising)"은 "포함하는(including)"뿐만 아니라 "이루어진(consisting)"을 포괄하고, 예를 들어, X를 "포함하는" 조성물은 X만으로 이루어질 수 있거나, 추가적인 어떤 것, 예를 들어, X + Y를 포함할 수 있다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한"이라는 어구는 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 유해/유익비에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알려지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0081] 수치값 x와 관련된 용어 "약"은, 예를 들어, +/-10%를 의미한다. 수치 범위 또는 숫자 목록의 앞에 사용될 때, "약"이라는 용어는 일련의 각각의 숫자에 적용되고, 예를 들어, "약 1 내지 5"라는 어구는 "약 1 내지 약 5"로 해석되어야 하거나, 예를 들어, "약 1, 2, 3, 4"라는 어구는 "약 1, 약 2, 약 3, 약 4 등"으로 해석되어야 한다.

[0082] 본 명세서에서 사용되는 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "약제학적으로 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고 일반적으로는 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 많은 경우, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물은 아미노기의 존재로 인해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 염의 예는 본 명세서에 참조에 의해 인용되는 WO 2015/079417에 개시된 것이다.

[0083] 화합물, 예를 들어, LOU064, 또는 다른 제제에 관해 본 명세서에서 사용되는 용어 "투여하는"은 임의의 경로에 의한, 바람직하게는 경구 투여에 의한 환자에 대한 해당 화합물의 전달을 지칭하기 위해 사용된다.

[0084] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 당업자에게 알려져 있는 것과 같

은 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 산화방지제, 보존제(예를 들어, 항균제, 항진균제), 등장제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정제, 결합제, 부형제, 붕해제, 유회제, 감미제, 향미제, 염료 등 및 이들의 조합을 포함한다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 비상용성이 아닌 한, 이를 치료적 또는 약제학적 조성물/제형에서 사용하는 것이 고려된다.

[0085] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물의 "치료적 유효량/용량" 용어는 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어, 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 저해를 유도하거나, 또는 HS의 증상을 개선하거나, 병태를 완화하거나, 질환 진행을 늦추거나 지연시키거나, HS를 예방할 상기 화합물의 양을 지칭한다.

[0086] 용어 "치료" 또는 "치료한다"는 본 명세서에서 대상체가 특정 질환(예를 들어, HS), 질환과 관련된 증상(예를 들어, HS 증상) 또는 질환 발병 소인(해당되는 경우)을 갖는 경우에 그 목적이 질환을 치유하거나(해당되는 경우), 이의 중증도를 감소시키거나, 이의 하나 이상의 증상을 완화하거나 경감시키거나, 질환을 개선하거나, 임의의 연관된 질환 증상 또는 질환 발병 소인을 감소시키거나 개선하려는 경우에 대상체 또는 대상체로부터의 단리된 조직 또는 세포주에게 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 적용하거나 투여하는 것으로 정의된다. "치료" 또는 "치료한다"라는 용어는, 질환을 앓는 것으로 의심되는 대상체뿐만 아니라 질병이 있거나 또는 질환 또는 의학적 병태를 앓고 있는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 일부 양상에서, 용어 "치료하는"은 질환 또는 장애를 호전시키는 것(즉, 질환 또는 이의 임상 증상 중 적어도 하나의 발생 또는 진행을 늦추거나, 저지하거나, 감소시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별 불가능할 수 있는 것들을 포함하는 적어도 하나의 신체적 파라미터의 완화 또는 호전을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 신체적으로(예를 들어, 구별 가능한 증상의 안정화), 생리학적(예를 들어, 신체적 파라미터의 안정화), 또는 이들 둘 다로 질환 또는 장애를 조절하는 것을 지칭한다. 보다 구체적으로, 질환 HS를 "치료하는"이라는 용어는 HS 환자에서 염증성 병변을 치료하는 것(수 또는 질적으로 또는 이들의 부피 및 크기를 감소시키는 것), 및/또는 HS 환자에서 농양 및 염증성 결절 및/또는 배농 누공을 치료하는 것, 및/또는 흉터의 양을 감소시키는 것 및/또는 흉터와 연관된 기능적 제한을 경감시키는 것을 지칭한다. 질환 HS를 치료하는 것은 또한 HS와 연관된 통증, 피로 및/또는 가려움증을 완화하는 것, 고름 분비를 감소시키고 고름 분비와 연관된 냄새를 감소시키는 것, 및/또는 HS 환자의 삶의 질을 개선하는 것 및/또는 작업 손실을 감소시키는 것을 지칭한다.

[0087] 본 명세서 사용되는 바와 같이, 용어 질환 또는 장애(HS)의 "예방", 이를 "예방하다", "예방하는"은 질환 또는 장애의 예방적 치료; 또는 질환 또는 장애의 발병 또는 진행의 지연 및 또는 억제 지칭한다. 보다 구체적으로, 질환 HS를 "예방하는"이라는 용어는 HS 발적 및/또는 새로운 병변이 나타나는 것을 예방하는 것; 흉터를 예방하는 것 및 흉터와 연관된 기능적 제한을 예방하는 것 및/또는 특히 HS에 대한 수술적 개입을 예방하는 것을 지칭한다.

[0088] 본 명세서에서 사용되는 어구 "대상체의 집단"은 이러한 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에서 이익을 얻는 대상체의 그룹을 의미하기 위해 사용된다.

[0089] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 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, 개체는 영장류이다. 바람직한 실시 형태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체"는 인간을 지칭하는 경우에 "환자"와 상호 호환 가능하게 사용된다.

[0090] 본 명세서에서 사용되는 어구 "이전에 HS에 대한 전신 치료로 치료된 적이 없는" 및 "미경험"은 이전에 전신 제제, 예를 들어, 메토티렉세이트, 사이클로스포린, 또는 HS용 생물학적 제제(우스테키누맙 및 구셀쿠맙과 같은 IL-12 및 IL-23 차단제, 또는 아달리무맙 또는 인플릭시맙과 같은 TNF-알파 저해제, 또는 세쿠키누맙, 익세키주맙, 및 브로달루맙과 같은 IL-17 차단제)로 치료된 적이 없는 HS 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 HS에 대한 전신 치료가 이전에 투여된 적이 없다.

[0091] 본 명세서에서 사용되는 문구 "HS에 대한 전신 제제로 이전에 치료된 적이 있는"은 전신 제제를 사용하여 HS 치료를 이전에 받은 적이 있는 환자를 의미하는 것으로 사용된다. 이러한 환자로는 생물학적 제제, 예를 들어, 우스테키누맙 및 구셀쿠맙과 같은 IL-12 및 IL-23 차단제 또는 인플릭시맙과 같은 TNF-알파 저해제 또는 세쿠키누

맵, 익세키주맵, 및 브로달루맵과 같은 IL-17 차단제로 이전에 치료된 적이 있는 환자, 및 미생물학적 제제, 예를 들어, 전신 면역억제제 또는 면역조절제(예를 들어, 사이클로스포린, 메토티렉세이트, 및 사이클로포스파미드), 레티노이드(예를 들어, 이소트레티노인), 답손, 메트포르민, 및 경구 아연 치료를 포함한 전신 치료를 이전에 받은 적이 있는 환자가 포함된다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 환자는 HS에 대한 전신 제제가 이전에 투여된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 HS에 대한 전신 제제(예를 들어, 메토티렉세이트, 사이클로스포린)가 이전에 투여된 적이 있으나, HS에 대한 전신 생물학적 약물(즉, 살아있는 유기체에 의해 생성된 약물, 예를 들어, 항체, 수용체 디코이 등)(예를 들어, 세쿠키누맵, 우스테키누맵, 익세키주맵, 브로아달루맵, TNF 알파 저해제(에타너셉트, 아달리무맵, 인플릭시마브레미케이트 등)이 이전에 투여된 적이 없다. 이 경우, 환자를 "생물학적 미경험"이라고 지칭한다. 일부 실시형태에서, 환자는 생물학적 미경험이다.

[0092] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 환자와 관련하여 "선택하는" 및 "선택된"은, 소정의 기준을 갖는 특정 환자에 기반하여(특정 환자에 기인해서) 더 큰 환자군으로부터 특정 환자가 구체적으로 선택됨을 의미하기 위해 사용된다. 유사하게, "선택적으로 치료하는"은 특정 질환이 있는 환자가 소정의 기준을 갖는 특정 환자에 기초하여 더 큰 환자군으로부터 특별히 선택되는 경우 그러한 환자에게 치료를 제공하는 것을 지칭한다. 유사하게, "선택적으로 투여하는"은, 소정의 기준을 갖는 특정 환자에 기초하여(기인해서) 더 큰 환자군으로부터 특별히 선택된 환자에게 약물을 투여하는 것을 지칭한다. 선택하는, 선택적으로 치료하는 및 선택적으로 투여하는이란, 환자에게 더 큰 그룹에서의 환자의 자격에만 기초하여 표준 치료 요법이 전달되기보다는, 환자의 개인 병력(예를 들어, 선행 치료적 개입, 예를 들어, 생물학적 제제를 이용한 선행 치료), 생물학(예를 들어, 특정 유전자 마커), 및/또는 증상(예를 들어, 특정 진단 기준을 충족하지 않음)에 기초하여 개인화된 치료법이 전달됨을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 치료의 방법과 관련하여, 선택하는 행위는 특정 기준을 갖는 환자의 우연한 치료를 나타내지 않고, 오히려 특정 기준을 갖는 환자에 기반하여 환자를 치료하기 위한 투여의 의도적인 선택을 나타낸다. 따라서, 선택적 치료/투여는, 개인 병력, 질환의 징후 및/또는 생물학과 상관없이, 특정 질환을 갖는 모든 환자에게 특정 약물을 전달하는 표준 치료/투여와는 상이하다. 일부 실시형태에서, 환자는 HS 병태가 있다는 것에 기반하여 치료에 선택된다.

[0093] 본 명세서에 사용된 바와 같이 본 발명의 맥락에서(특히 청구범위의 맥락에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어는 본 명세서에서 달리 명시되지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수와 복수 둘 모두를 아우르는 것으로 해석되어야 한다.

[0094] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적 조합물"은 하나 초과와 활성 성분의 사용 또는 혼합 또는 조합으로부터 생성되는 생성물을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 약제학적 조합물은 활성 성분의 고정형 조합물 및 비고정형 조합물 둘 모두를 포함하는 것으로 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 투여 형태(dosage form)로서 환자에게 동시에 투여된다는 것을 의미한다. 이러한 경우에 상기 용어는 1개의 단위 투여 형태(예를 들어, 캡슐, 정제 또는 사체)에서의 고정 용량 조합물을 지칭한다. 용어 "비고정형 조합물" 또는 "부품의 키트"는 둘 모두 활성 성분, 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 및 하나 이상의 조합 상대 및/또는 하나 이상의 공동-제제가 환자에게 구체적인 시간 제한 없이 동시에, 동시간대에 또는 순차적으로 별도의 독립체로 독립적으로 투여되거나 공동 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 체내에서 치료적 유효 수준의 두 화합물을 제공하고, 특히 여기서 이들 시간 간격은 조합 상대가 협력, 예를 들어, 상승적 또는 상승적 효과를 나타내는 것을 허용한다. 용어 "비-고정 조합물"은 또한 각테일 요법, 예를 들어, 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다. 따라서 용어 "비고정형 조합물"은 특히 본 명세서에 기재된 화합물이 서로 독립적으로, 즉, 동시에 또는 상이한 시점에 투여될 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 "비고정형 조합물"은 활성 성분(본 명세서에 기재된 화합물을 포함)을 포함하며, 여기서, 조합 상대는 전적으로 별개의 약제학적 투여 형태로서 또는 서로 독립적으로 판매되는 약제학적 제형으로서 투여된다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 비고정형 조합물의 사용 지침은 패키징, 예를 들어, 리플렛 등으로, 또는 의사 및/또는 의료진에게 제공되는 다른 정보의 형태로 제공되거나 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, 투여를 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 약제

학적으로 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.

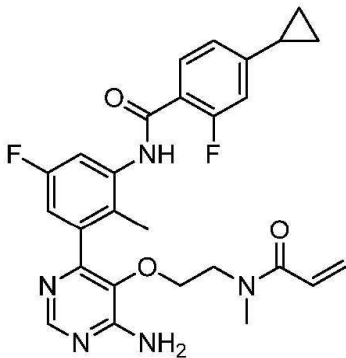
[0095] 본 명세서에서 사용되는 용어 "공동 투여" 또는 "조합 투여" 등은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물을 선택된 조합 상대와 함께 이를 필요로 하는 단일 대상체(예컨대, 환자 또는 대상체)에게 투여하는 것을 포괄하는 의미이며, 화합물이 반드시 동일 투여 경로에 의해 그리고/또는 동시에 투여되지는 않는 치료 양생법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0096] LOU064

[0097] LOU064(= N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸아크릴아미도)에톡시) 피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드, INN: 레미브루티닙)는 브루톤 타이로신 키나제의 선택적 저해를 위한 약물 후보로서 WO 2015/079417 A1에 개시되어 있다. 이 화합물은 강력하고 선택성이 높으며, 비가역적인, 공유결합 BTK 저해제이다. BTK의 비활성 형태에 대한 결합으로 인해 LOU064는 민감한 키나제 선택성을 나타내므로 키나제의 비표적(off-target) 결합을 감소시키고 공유결합 저해로 인해 이 화합물은 연장되고 높은 전신성 화합물 노출이 필요 없이 강력하고 지속적인 약력학 효과를 나타낸다(Angst, D. et al., Discovery of LOU064 (Remibrutinib), a Potent and Highly Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase, J Med Chem. 2020 May 28;63(10):5102-5118).

[0098] 본 발명의 방법에 사용하기 위한 LOU064는 하기 화학식 I로 표시되는 유리 염기이다:

[0099] [화학식 I]



[0100] .

[0101] 다른 실시형태에서, N-(3-(6-아미노-5-(2-(N-메틸아크릴아미도)에톡시) 피리미딘-4-일)-5-플루오로-2-메틸페닐)-4-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드는 본 명세서에 참조로 포함되는 WO2020/234779(실시예 1)에 개시된 바와 같은 유리 염기의 무수 결정질 형태 A이다.

[0102] 이전에 만성 자발성 두드러기(CSU)(WO2020/234782 A1) 및 쇼그렌 증후(SjS)(WO2020/234781 A1)의 치료에 사용하도록 이전에 제안된 LOU064는 현재 CSU 및 SjS에 대한 II상 임상 연구에서 시험되고 있다.

[0103] WO2020/234782 A1에서 CSU에서 최대 효능에 도달하기 위해 일반적으로 10 mg, 25 mg 및 100 mg 용량의 b.i.d. 투여가 제안되었다.

[0104] 적어도 중등증으로 활성인 만성 자발적두드러기(CSU)가 있는 H₁-항히스타민에 의해 부적절하게 제어된 환자에서 12주에 걸쳐 LOU064의 효능 및 안전성을 평가하는 2상, 무작위, 이중-맹검, 위약 대조군 시험에서, 환자는 LOU064 10 mg q.d. (1일 1회), 35 mg q.d., 100 mg q.d., 10 mg b.i.d.(1일 2회), 25 mg b.i.d., 100 mg b.i.d., 또는 위약(1:1:1:1:1:1 비)을 받았다. 25 mg b.i.d. 요법은 다른 용량에 비해 특히 효과적인 것으로 나타났다.

[0105] 따라서, 25 mg b.i.d.의 용량이 CSU에 대한 후속 III상 임상 연구를 위해 선택되었다.

[0106] 혈액 및/또는 조직 내 BTK 점유율은 CSU 및 SjS 연구와 같은 임상 연구를 위한 용량을 선택하는 데 적합한 바이오마커인 것으로 보고되었다(WO2020/234782 및 WO2020/234781).

[0107] 더 나아가, 암컷 래트의 혈액과 다양한 조직에서 BTK 점유율과 BTK 점유 기간이 다른 것으로 보고되었다

(W02020/234781).

- [0108] 상이한 조직에서의 BTK 점유율은 다양한 적응증에서의 효능 및 최적 용량 선택과 관련이 있다. 그러나, HS 적응증과 관련된 모든 조직, 따라서 HS를 치료하거나 예방하기 위해 어떤 조직을 침투될 필요가 있는지에 대해 현재 합의된 완전한 그림은 없다. 래트에서 보고된 바와 같이, BTK 점유 및 BTK 점유 반감기는 혈액 및 다양한 조직에서 상이하다.
- [0109] BTK 점유율 반감기는 전환율(BTK 세포의 재생 능력)에 따라 달라진다. 이러한 전환율은 각 조직에서 다르며 종 특이적이다. BTK 점유는 또한 종에 따라 달라지는 화합물의 PK/PD 특성에 따라 추가로 달라진다.
- [0110] BTK 저해제는 3가지 기본 작용 메커니즘 또는 경로를 통해 작용하거나, 개입할 수 있다:
- [0111] 1) FcεR1을 통한 알레르기/I형 과민증의 감소,
- [0112] 2) FcγR 및/또는 BCR을 통한 자가반응/염증 또는 3형 과민증에서의 B 세포 자가반응 및 면역 복합체의 저해,
- [0113] 3) BCR을 통한 자가항체 병리 또는 2형 과민증에서 자가-항체 분비의 저해.
- [0114] 이론과 연결되지 않고, BTK 저해는 후자의 2개 경로와 연결되는데, 이는 HS가 B-세포 활성화(Rumberger et al. 2020, Gudjonsson et al.)뿐만 아니라 자가-항체의 존재를 통해 연결되는 것으로 시사되었기 때문이다(Byrd et al (2018), *J. Dermatol.*; 179(3):792-794, (2019), Camona-Rivera et al. (2021) *J Invest Dermatol.* Oct 1:S0022-202X(21)02286-7. doi: 10.1016/j.jid.2021.07.187). B-세포 및 혈장 세포는 병변 조직에서 3차 림프구 기관에서 발견될 수 있다. BTK 전환율은 피부 비만 세포에 비해서 HS 병변의 3차 림프구에 위치한 B 세포에서 잠재적으로 더 높고, 섬유성 조직 리모델링뿐만 아니라 농양 및 누공관으로 인해 CSU에 비해 HS에서 충분한 조직 침투가 달성되기 어려울 수 있다.
- [0115] 반면에, CSU는 (FcεR1을 통한) 항-IgE 항체의 활성화에 의해 입증된 바와 같이, 특히 위에 언급된 첫 번째 경로에 의존할 가능성이 있으며, 따라서, HS에서의 임상 반응은 CSU 용량 또는 다른 적응증에 대해 개시된 임의의 용량을 사용하여 예상되지 않을 수도 있다.
- [0116] 따라서, 임의의 이론으로 구속되지 않고, HS의 치료 또는 예방을 위한 LOU064의 효능 있는 용량은 잠재적으로 더 높은 BTK 전환율을 갖는 염증성, 부분적 섬유성 HS 병변에 더 높은 조직 농도를 허용하는 용량이다.
- [0117] **본 발명의 방법에서 사용하기 위한 약제학적 조성물**
- [0118] BTK 저해제, 즉, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 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 당업계에 알려진 기타 물질을 함유할 수 있다. 담체의 특성은 투여 경로에 따라 다르다. 개시된 방법에 사용하기 위한 약제학적 조성물은 특정 표적 장애의 치료를 위한 추가적인 치료제도 함유할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물에는 또한 소염제 또는 가려움 방지제가 포함될 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 허용 가능한 염을 약 50 mg 내지 200 mg의 1일 용량, 예를 들어, 25 mg bid 또는 100 mg bid로 포함한다.
- [0119] 경구 투여에 적합한 조성물에는 유효량의 본 발명의 화합물이 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭서의 형태로 포함된다. 경구용으로 의도되는 조성물은 약제학적 조성물의 제조에 대한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조되며, 이러한 조성물은 약제학적으로 깔끔하면서도 입에 맞는 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, 비활성 희석제, 예컨대, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 활택제, 예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하기 위해 공지 기술에 의해 코팅된다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 경구용 제형은 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘, 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로 제공되거나, 또는 활성 성분이 물 또는

오일 매질, 예를 들어, 낙화생유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다.

- [0120] 개시된 방법에서 사용하기 위한 약제학적 조성물은 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 경구 투여를 위해 제공된다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 하기와 함께 활성 성분을 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:
- [0121] a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [0122] b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 또한, 정제용
- [0123] c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 요망되는 경우
- [0124] d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 이의 소듐염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [0125] e) 흡수제, 착색제, 향료 및 감미제.
- [0126] 따라서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 약제학적 조성물은 LOU064 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하며, 이들 각각은 충전제, 윤활제, 결합제, 붕해제 및 유동화제로부터 독립적으로 선택된다.
- [0127] 또 다른 실시형태인 적합한 약학 조성물 내에서, LOU064는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 형태로 존재할 수 있다. 약제학적 조성물은 정제 또는 캡슐 형태인 것이 바람직할 수 있다. 정제는 당업계에 알려져 있는 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다. 또한, LOU064를 나노크기 또는 마이크로크기 입자로서 약제학적 조성물/제형에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다.
- [0128] LOU064가 나노크기 입자 형태로 약제학적 제형에 존재하는 경우 평균 입자 크기는 1000 nm 미만일 수 있다. 바람직하게는 LOU064의 평균 입자 크기는 500 nm 미만, 더욱 바람직하게는 250 nm 미만일 수 있다.
- [0129] 바람직한 실시형태에서, LOU064의 평균 입자 크기는 약 50 nm 내지 약 1000 nm 사이, 또는 약 50 nm 내지 약 750 nm 사이, 또는 약 60 nm 내지 약 500 nm 사이, 또는 약 70 nm 내지 약 350 nm 사이, 또는 약 100 nm 내지 약 170 nm 사이일 수 있다. 더욱 바람직하게는, LOU064의 평균 입자 크기는 약 100 nm 내지 약 350 nm 사이, 또는 약 110 nm 내지 약 200 nm 사이, 또는 약 120 nm 내지 약 180 nm 사이, 또는 약 120 nm 내지 약 160 nm 사이일 수 있고, 바람직하게는 LOU064의 평균 입자 크기는 약 150 nm 내지 약 200 nm일 수 있다.
- [0130] LOU064가 나노크기 입자 형태로 약제학적 제형에 존재하는 경우, 경구 투여는 바람직하게는 약 25 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 1일 2회, 더욱 바람직하게는 약 100 mg의 용량으로 1일 2회이다.
- [0131] LOU064가 마이크로크기 입자 형태로 약제학적 제형에 존재하는 경우 평균 입자 크기는 1 내지 5 μm 또는 바람직하게는 1.0 내지 1.5 μm 일 수 있다. 바람직하게는, LOU064의 평균 입자 크기는 1.1 내지 1.3 μm 일 수 있다.
- [0132] LOU064가 마이크로크기 입자 형태로 약제학적 제형에 존재하는 경우, 경구 투여는 바람직하게는 약 25 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 1일 2회, 예를 들어, 약 25 mg의 용량으로 1일 2회이다.
- [0133] 바람직한 실시형태에서, 다분산 지수(PI)는 0.01 내지 0.5 사이, 보다 바람직하게는 0.1 내지 0.2 사이, 특히 0.12 내지 0.14이다. 바람직한 입자 크기 분포는 도 5에 나타나 있다.
- [0134] 위에서 언급한 평균 입자 크기는 강도가 가중된 것이다. 평균 입자 크기는 동적 광산란에 의해 결정될 수 있다. 바람직하게는, 평균 입자 크기는 광자 상관 분광학(PCS)에 의해 결정된다. 특히, 평균 입자 크기를 결정하기 위해 영국 Malvern Panalytical Ltd.의 장치 "Zetasizer Nano ZS", 버전 7.13을 사용할 수 있다.
- [0135] 바람직하게는, 측정은 정제수 중 0.1 mM NaCl 용액(1:10)을 사용하여 습식 분산 방법으로 수행되며, 여기서 감쇠기 지수는 2 내지 9, 특히 5이다. 측정은 바람직하게는 25°C에서 수행된다. 측정 시스템의 더 바람직한 설정은 다음과 같다:
- [0136] 셀: 일회용 사이징 큐벳
- [0137] 계수율(kcPs): 315
- [0138] 지속시간: 60초
- [0139] 측정 위치(mm): 4.65.

- [0140] 본 발명의 일 실시형태에서, LOU064 조성물은 인간에의 경구 투여에 적당한 약제학적 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제형화된다. 일반적으로 경구 투여용 조성물은 캡슐 또는 정제이다.
- [0141] 일 실시형태에서, LOU064에 대한 약제학적 조성물/제형은 본 명세서에 참조에 의해 인용된 미국 출원 제 63/141558호 또는 이의 패밀리 구성원(공개된 PCT W02022/162513)에 개시된 제형에 따라 제형화될 수 있다.
- [0142] 본 발명에 따르면, 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 LOU064 및 결합제를 포함한다.
- [0143] 적합한 결합제에는 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐 피롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이프로멜로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카르복시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸하이드록시에틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐알코올, 셀락, 폴리비닐 알코올-폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리에틸렌-프로필렌 글리콜 공중합체 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 바람직하게는 결합제는 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체이다.
- [0144] LOU064와 결합제의 중량비는 약 3:1 내지 약 1:3; 예를 들어, 약 3:1, 약 2:1, 약 1:1일 수 있고, 바람직하게는 LOU064와 결합제의 중량비는 약 2:1 또는 약 1:1이다.
- [0145] 바람직하게는, 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 LOU064, 결합제 및 계면활성제를 포함한다.
- [0146] 적합한 계면활성제에는 소듐 라우릴 설페이트, 포타슘 라우릴 설페이트, 암모늄 라우릴 설페이트, 소듐 라우릴 에테르 설페이트, 폴리소르베이트, 퍼플루오로부탄설포네이트, 디옥틸 설포석시네이트, 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 바람직하게는 계면활성제는 소듐 라우릴 설페이트이다.
- [0147] LOU064, 결합제와 계면활성제의 중량비는 약 2:1:0.5, 또는 약 2:1:0.1, 또는 약 2:1:0.08, 또는 약 2:1:0.05, 또는 약 2:1:0.04, 또는 약 2:1:0.03, 또는 약 2:1:0.02이다. 바람직하게는, LOU064, 결합제와 계면활성제의 중량비는 약 2:1:0.08 또는 약 1:1:0.05이다.
- [0148] 특히 바람직한 실시형태에서, 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 LOU064, 결합제 및 계면활성제를 포함하며, 여기서 결합제는 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체(코포비돈)이고, 계면활성제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)이고, LOU064, 코포비돈 및 SLS의 중량비는 약 2:1:0.08이다. 또한 LOU064가 나노크기 입자의 형태로 이 약제학적 조성물에 존재하는 것이 특히 바람직하며, 바람직하게는 PCS에 의해 측정된 평균 입자 크기가 약 100 nm 내지 약 200 nm 사이이다.
- [0149] **LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 결정질 형태를 사용하는 HS의 치료 또는 예방 방법.**
- [0150] HS의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 HS를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 방법 및 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시되며, 본 명세서에서 치료적 유효 용량의 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 개시된 방법에서 사용하기 위한 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 시험관내, 생체외에서 사용될 수 있거나, 약제학적 조성물에 혼입되고, HS 환자(예를 들어, 인간 환자)를 치료하기 위해 생체내로 투여된다.
- [0151] 적절한 투여량은 예를 들어, LOU064의 약제학적으로 허용 가능한 특정 염, LOU064의 특정 다형체 형태, 환자의 체중, 투여 방식, 약제학적 조성물, 및 치료될 병태의 특성 및 중증도 및 대상체가 받은 이전의 치료의 특성에 따라 달라질 것이다. 궁극적으로, 주치의인 건강 관리 제공자가 각각의 개별 대상체를 치료하기 위한 LOU064의 양을 결정할 것이다. 일부 실시형태에서, 담당 보건 의료인은 낮은 용량의 LOU064를 투여하고 대상체의 반응을 관찰할 수 있다.
- [0152] 본 개시내용의 일 실시형태에서, LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일에 약 50 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0153] 본 개시내용의 일 실시형태에서, LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 25 mg 1일 2회 내지 약 100 mg 1일 2회, 예를 들어, 약 25 mg 1일 2회(BID), 약 50 mg BID 또는 약 100 mg BID의 용량으로 경구 투여된다.
- [0154] 또 다른 실시형태에서, LOU064는 1일 2회 약 25 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0155] 또 다른 실시형태에서, LOU064는 1일 2회 약 100 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0156] 본 발명의 약제학적 조성물을 사용한 요법의 기간은 치료될 질환 또는 장애의 중증도 및 각각의 개별 대상체의 병태 및 개인 반응에 따라 달라질 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 LOU064가 단기간, 예를 들어, 최대 1

주, 예를 들어, 최대 2주, 예를 들어, 최대 4주, 예를 들어, 최대 12주, 예를 들어, 최대 16주, 예를 들어, 최대 24주 동안 투여된다.

[0157] 일부 다른 실시형태에서, 대상체는 바람직하게는 LOU064가 장기간 동안 투여된다(예를 들어, LOU064는 질환이 이의 사용을 정당화하는 한, 총 지속기간에, 예를 들어, 적어도 6개월, 예를 들어, 1년, 2년, 3년, 4년, 10년 초과 동안 제한 없이 사용됨). LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 최대 5년, 10년, 15년, 20년 또는 평생 동안 사용될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 LOU064에 의한 치료는 만성 치료이다.

[0158] HS는 주로 신체의 거드랑이, 서혜부, 유방하, 성기항문 및 회음 부위의 간찰성 피부를 동반한 만성, 염증성, 흉터 병태이다. 이는 또한 전위 여드름으로도 지칭된다. 3가지의 진단 기준이 HS의 진단을 확립한다: 통상적인 병변(초기 원발성 병변에서의 심층부 통증 있는 결절 [맹관] 종기, 또는 농양, 배농공, 엉킨 흉터, 및 2차 병변에서의 "툼스톤(tombstone)" 개방 면포); 통상적인 국소 해부학(거드랑이, 사타구니, 생식기, 회음 및 항문주위 구역, 궁둥이, 및 유방하 및 유방사이 부위; 및 만성 및 재발(Margesson and Danby (2014) Best Practices and Res. Clin. Ob. And Gyn 28:1013-1027)). HS의 신체 정도는 아래의 표 1에서 기재된 Hurley 임상 병기를 사용하여 분류될 수 있다:

[0159] [표 1]

병기 I	동관 및 반흔화(흉터) 없이 농양만(단일 또는 다수)
병기 II	관 형성 또는 반흔화를 수반하는 농양(단일 또는 다수), 단일 또는 다수의 넓게 분리된(예를 들어, 10 cm 를 초과하여 떨어진) 병변
병기 III	미만성 또는 거의 미만성 관여, 또는 전체 부위에 걸친 다수의 상호연결된 관 또는 농양

HS의 Hurley 병기. 사실상, Hurley III 병기를 갖는 환자는 소진된 III 병기, 그러나 활성인

I 또는 II 병기 병변을 가질 수 있다.

[0160]

[0161] HS는 모낭 막힘, 관 파열 및 2차 염증으로 이루어진다. 환자는 처음에 모낭 관에서 막힘을 경험하고, 이는 시간이 지나면서 관 누수 및 진피로의 수평 파열로 이어진다. 모낭-모낭지선(FPSB; folliculo-pilosebaceous)의 보수가 실패할 때, 모낭 단편은 HS 질병 과정을 시작하는 3가지 반응을 자극한다. 처음은 선천성 면역계에 의해 촉발된 염증성 반응으로, 화농 및 조직 파괴를 초래하고 외래 신체 반응 및 광범위한 흉터로 이어진다. 제2 반응은 상피화된 동(epithelialized sinus)으로 이어지고, 이것은 염증성 반응에 의해 초래된 파괴에 생존하는 FPSB 단위로부터 유래된 줄기 세포로부터 진화할 수 있다. 셋째로, 침습성 증식성 젤라틴성 덩어리는 대부분의 경우에 염증성 세포를 함유하는 겔로 이루어져 생성되고, 이것은 상기 기재된 상피화된 요소의 전구체인 것으로 상정된다. (문헌[Margesson and Danby (2014)] 참조). 본 명세서에서 사용되는 문구 "HS 질환 진행을 늦추는"은 상기 기재된 HS 질환 과정, 특히 염증성 반응의 임의의 양상의 진행 속도를 줄이는 것을 의미한다. 본 개시 내용의 일부 실시형태에서, LOU064를 이용한 치료는 HS 질환 진행을 늦춘다.

[0162] 환자에서의 HS 재발은 구진, 농포 또는 염증성 결절, 통증 및 가려움, 농양, 배농의 발생, 및 임의의 이들의 조합을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 "HS 발적"(등)은 기준선에 비해 최소 2의 AN의 증가를 갖는 농양 및 염증성 결절 수(AN 수)의 25% 이상 증가로 정의된다.

[0163] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, LOU064를 사용한 개시된 방법에 따른 치료는 HS 발적을 예방하고/하거나, HS 발적의 중증도를 감소시키고/시키거나, HS 발적의 빈도를 감소시킨다. 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 5% 미만, 10% 미만, 15% 미만 또는 20% 미만은 치료의 처음 16주 동안 발적을 경험한다.

[0164] 본 명세서에서 사용되는 어구 "HS 발적의 중증도의 감소" 및 기타는 HS 발적의 강도를 감소시키는 것, 예를 들어, 농양 및/또는 염증성 결절의 수 및/또는 크기를 감소시키는 것, 특정 발적 성분의 강도를 감소시키는 것(예를 들어, 농양 및/또는 염증성 결절의 수, 크기, 두께 등을 감소시키는 것, 피부 자극(가려움, 통증)의 정도를 감소시키는 것 등), 및/또는 발적(또는 이의 성분)이 지속되는 시간을 감소시키는 것을 의미한다.

[0165] 본 명세서에서 사용되는 어구 "HS 발적의 빈도의 감소" 및 기타는 HS 발적의 발생률을 감소시키는 것, 예를 들어, 농양 및/또는 염증성 결절의 발생률을 감소시키는 것을 의미한다. HS 발적의 빈도를 감소시킴으로써, 환자는 HS 재발을 더 적게 경험할 것이다. 발적의 발생률은 발적의 유병률이 감소하는지를 결정하기 위해 시간에 걸

쳐 환자를 모니터링함으로써 평가될 수 있다.

- [0166] 본 명세서에서 사용되는 어구 "HS 발적의 예방"은 미래의 HS 발적 및/또는 발적 성분을 제거하는 것을 의미한다.
- [0167] HS 치료의 유효성은 HS 질환 상태 및/또는 HS 임상 반응을 측정하기 위한 다양한 공지된 방법 및 도구를 사용하여 평가될 수 있다. 일부 예는 예를 들어, Hurley의 병기, 중증도 평가 점수화 시스템(SAHS), 사르트리우스 점수(Sartorius score), 변형 사르트리우스 점수, HS 의사 종합 평가(HS-PGA; HS physicians' global assessment) 점수, 시각 아날로그 척도(VAS; visual analog scale) 또는 피부 관련 통증 또는 피부 가려움의 등급을 매기는 수치 평가 척도(NRS; numeric rating scale), 피부과 삶의 질 지수(DLQI; dermatology life quality index), 농양 및 염증성 결절의 합에 기초한 HS 임상 반응(HiSCR; HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90), 단순화된 HiSCR, EuroQuol-5D(EQ5D), 병원 불안 및 우울증 척도, 건강관리 자원 이용, 화농성 한선염 중증도 지수(HSSI; Hidradenitis Suppurativa Severity Index), 일 생산성 지수(WPI; Work productivity index), 염증이 생긴 체표면적(BSA; inflamed body surface area), 전위 여드름 중증도 지수(AISI; Acne Inversa Severity Index) 등을 포함한다(예를 들어, Deckers and Prens (2016) *Drugs* 76:215-229; Sartorius et al. (2009) *Br. J. Dermatol* 161:831-39; Chiricozzi et al. (2015) *Wounds* 27(10):258-264 참조). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 본 발명의 방법의 유효성은 HS 의사 종합 평가(HS-PGA), 중증도 평가 점수화 점수(SAHS), 수치 평가 척도(NRS)(가려움 또는 통증), 피부 삶의 질 지수(DLQI), 농양 및 염증성 결절의 합에 기초한 HS 임상 반응(HiSCR, 즉, HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90), 및/또는 단순화된 HiSCR에 의해 평가될 수 있다. 바람직하게는, 본 명세서에 개시된 HS 치료의 유효성은 농양 및 염증성 결절의 합에 기초한 HS 임상 반응(HiSCR, 즉, HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90) 및/또는 단순화된 HiSCR에 의해 평가될 수 있다.
- [0168] 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 HiSCR을 달성한다. 일부 실시형태에서, HS 환자의 집단이 개시된 방법에 따라 치료받는 경우, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 70%는 16주차까지 다음 중 적어도 하나를 달성한다:
 - [0169] - HiSCR50;
 - [0170] - HiSCR75;
 - [0171] - HiSCR90; 또는
 - [0172] - 단순화된 HiSCR(sHiSCR); 바람직하게는 2HiSCR.
- [0173] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 HS 치료의 유효성은 16주차까지, 치료된 환자(즉, 본 발명의 화합물을 이용한 HS 치료에 대한 HiSCR 반응(HiSCR, 즉, HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 또는 sHiSCR 반응)을 달성하는 환자)의 반응자 비율과 위약 처리 환자의 반응자 비율 차에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, HiSCR(HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 또는 sHiSCR)에 의해 측정 시, 반응자 비율의 이러한 차이는 15% 이상, 25% 이상, 30% 이상 또는 35% 이상이다.
- [0174] 치료 반응에 바람직한 점수화 시스템은 HiSCR(HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90), 단순화된 HiSCR, 통증 또는 피부 가려움 NRS(예를 들어, 통증 NRS30 또는 피부 가려움 NRS30), 중증도 평가 점수화 시스템(SAHS), HS-PGA, 염증성 병변 수(농양, 염증성 결절, 및/또는 배농 누공의 수), ISH4 및 DLQI이다.
- [0175] 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR)은 HS 치료에 대한 임상 반응의 측정치이다. (기준선과 비교한) 치료에 대한 HiSCR50 반응은 하기와 같다: 1) 농양 및 염증성 결절의 적어도 50% 감소(AN50), 및 2) 농양 수의 증가 없음, 및 3) 배농 누공 수의 증가 없음.
- [0176] 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 HiSCR50을 달성한다.
- [0177] 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료받는 경우, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 또는 70% 이상은 치료 16주차까지 HiSCR50을 달성한다.
- [0178] 본 명세서에서 사용되는 "단순화된 HiSCR" 또는 "sHiSCR"은 병변 진행을 평가할 때 기준선에 대한 농양 수를 포함하지 않는 변형 HiSCR을 지칭한다. 바람직한 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 단순화된 HiSCR을 달성한다. 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료받는 경우, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상 또는 70% 이상은 치료 16주차까지 단순화된 HiSCR을 달성한다.
- [0179] (기준선과 비교한) 치료에 대한 HiSCR75 반응은 하기와 같다: 1) 농양 및 염증성 결절의 적어도 75% 감소, 및

2) 농양 수의 증가 없음, 및 3) 배농 누공 수의 증가 없음.

- [0180] (기준선과 비교한) 치료에 대한 HiSCR90 반응은 하기와 같다: 1) 농양 및 염증성 결절의 적어도 90% 감소, 및 2) 농양 수의 증가 없음, 및 3) 배농 누공 수의 증가 없음.
- [0181] 바람직한 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 HiSCR75 또는 HiSCR90을 달성한다.
- [0182] 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료받는 경우, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상 또는 70% 이상은 치료 16주차까지 HiSCR75를 달성한다.
- [0183] 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료받는 경우, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 또는 70% 이상은 치료 16주차까지 HiSCR90을 달성한다.
- [0184] 통증은 수치 평가 척도(NRS)를 사용하여 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 개선된 통증 NRS를 달성한다. 통증 NRS30은 기준선 점수가 3 이상인 환자의 기준선으로부터 피부 통증의 환자 종합 평가(PGA; Patient's Global Assessment) 기준선에서 30% 이상 통증 감소 및 1 단위 이상 감소로 정의된다. 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 NRS30을 달성한다. 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료받는 경우, 25% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 또는 60% 이상은 치료 16주차까지 NRS30을 달성한다. 이 실시형태의 바람직한 양상에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 적어도 30%는 치료 제16주차까지 NRS30을 달성한다. 일부 실시형태에서, 청구된 방법에 따른 치료에 반응하여, 환자는 VAS 또는 NRS, 바람직하게는 NRS에 의해 측정 시, 이르면 초기 투여 1 또는 2주 후에 통증의 급격한 감소를 경험한다.
- [0185] 중증도 평가 점수 시스템(SAHS)은 문헌[Hassam et al. *JAMA Dermatol* (2018), 154(3): 330-335]에 기재되어 있다. HS의 중증도는 SAHS 점수에 의해 평가될 수 있는데, 이를 위하여 다음의 항목이 조사된다: 관련 부위의 수 (왼쪽 겨드랑이, 오른쪽 겨드랑이, 왼쪽 유방하, 오른쪽 유방하, 유방 내 또는 흉부, 복부, 치골, 왼쪽 서혜부, 오른쪽 서혜부, 생식기, 항문주위 또는 회음부, 왼쪽 둔부, 오른쪽 둔부 및 기타[예를 들어, 목, 귓바퀴 뒤]), 누공 이외의 염증성 및/또는 통증성 병변(ILOF)의 수, 및 누공의 수. 이러한 의사 평가 항목은 2개의 환자 보고 항목에 의해 완성되었다: 환자에게 지난 4주 동안 새로운 종기의 수 또는 발적된 기존 종기의 수를 묻고, 일상 활동(예를 들어, 앉기, 움직이기, 또는 작업하기) 중 가장 증상이 심한 병변의 현 통증 중증도(NRS)를 수치 평가 척도로 평가하도록 요청하였다. SAHS 점수는 위에 수집된 모든 정보의 종합 점수이다. HS의 경증 사례는 SAHS 점수가 4 이하인 것으로 정의된다. 중등증의 HS는 SASH 점수 5 내지 8로 정의되고, HS의 중증 사례는 SASH 9 이상으로 정의된다.
- [0186] 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 개선된 SAHS 점수를 달성한다. 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 SAHS 점수에서 기준선으로부터 1점 이상의 감소를 달성한다. 다른 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 SAHS 점수에서 기준선으로부터 2점 이상 또는 3점 이상의 감소를 달성한다. 바람직하게는, SAHS 점수는 LOU064를 이용한 치료 전에 기준선에서 4 이상이었다.
- [0187] 국제 화농성 한선염 중증도 점수 시스템(IHS4)은 임상시험에서 또는 실생활 조건에서 사용될 수 있는 HS 중증도를 동력학적으로 평가하기 위한 임상적으로 검증된 도구이다(Zouboulis et al. (2017); *Br. J. Dermatol.*;177(5): 1401-9.). 본 도구에 따른 HS의 중증도는 다음의 계획에 따라 개개 HS 병변을 합산함으로써 평가한다:
- [0188] 결절의 수×1 +
- [0189] 농양의 수×2 +
- [0190] 배농관의 수(누공/부비강)×4
- [0191] 이어서, HS의 중증도는 다음과 같이 정해진다:
- [0192] 경증 HS: ≤ 3점
- [0193] 중등증 HS: 4 내지 10점
- [0194] 중증의 HS: ≥ 11점
- [0195] HS 병변의 정의는 다음과 같다: 결절(염증성 결절)은 직경이 10 mm를 초과하는 돌출된, 3차원의 원형, 침윤된 병변이다. 농양은 흉반성 부위로 둘러싸인, 직경이 10 mm를 초과하는 부드럽지만 변동하는 덩어리이며; 농양의

증양에는 고품이 있다. 배농관은 돌출되고, 부드럽지만, 가변적인 길이 및 깊이의 변동하는 종방향 덩어리이며, 피부 표면에서 끝나고, 때때로 액체가 흘러나온다. 누공 및 부비강은 터널의 예이다.

- [0196] 일부 실시형태에서, HS 환자는 개선된 IHS4 점수(즉, 감소)를 달성한다.
- [0197] 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 IHS4 점수에서 기준선으로부터 적어도 2점의 감소를 달성한다. 다른 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 IHS4 점수에서 기준선으로부터 적어도 3점 또는 적어도 4점의 감소를 달성한다.
- [0198] DLQI는 가장 잘 확립된 피부학적 삶의 질 척도이다. 이는 마지막 주 동안 일상 생활의 활동의 상이한 양상 및 기분에 대한 피부 질환의 영향에 관련된 질문으로 이루어진다. 각각의 질문은 0(전혀 없음)에서 3(매우 많음)으로 점수가 매겨진다. 총 30점이 최대 점수이고, 여기서 0 내지 1은 환자의 삶에 효과 없음으로, 2 내지 5는 적은 효과로, 6 내지 10은 보통의 효과로, 11 내지 20은 매우 큰 효과로, 21 내지 30은 극도로 매우 큰 효과로 기록된다. (문헌[Finlay and Khan (1994) Clin Exp Dermatol 19:210-16] 참조). 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 개선된 DLQI를 달성한다.
- [0199] 일부 실시형태에서, 특허청구된 방법에 따른 치료에 반응하여, 환자는 표준 CRP 분석 또는 고감도 CRP(hsCRP) 검정 측정에서, 이르면 초기 투여 1주 또는 2주 후에 CRP의 감소를 경험한다. 본 명세서에서 사용되는 "C-반응성 단백질" 및 "CRP"는 염증에 대한 급성기 반응의 표지자로서 흔히 사용되는 혈장 단백질인 혈청 C-반응성 단백질을 지칭한다. 혈장에서의 CRP 수준은 mg/dL, nmol/l 와 같은 임의의 농도로 주어질 수 있다. CRP 수준은 다양한 표준 분석법, 예를 들어, 방사 면역확산법, 전기면역측정, 면역비탁법, ELISA, 탁도측정 방법, 형광 편광 면역검정 및 레이저 비탁법에 의해 측정될 수 있다. CRP에 대한 시험은 표준 CRP 시험 또는 고감도 CRP(hs-CRP) 시험(즉, 레이저 비탁법을 사용하여 샘플에서 낮은 수준의 CRP를 측정할 수 있는 고감도 시험)을 사용할 수 있다. CRP 수준을 검출하기 위한 키트는 다양한 회사, 예를 들어, Calbiotech, Inc, Cayman Chemical, Roche Diagnostics Corporation, Abazyme, DADE Behring, Abnova Corporation, Aniera Corporation, Bio-Quant Inc., Siemens Healthcare Diagnostics 등으로부터 구입될 수 있다.
- [0200] 사르토리우스 HS 점수(HS 점수 또는 HSS라고도 칭함)는 HS 환자에서 관여된 구역, 결절, 및 동관을 계수하여 이루어진다. (Sartorius et al. (2003) *Br J Dermatol* 149:211-13). 변형 사르토리우스 HS 점수는, 점수에 각각의 매개변수에 주어진 점수의 변화 등을 포함하도록 예를 들어, 더 적은 특정 병변을 사용하는 것을 더 실행 가능하게 하는 작은 단순화를 만든, 원 버전의 HSS의 개정판이다(Sartorius et al. (2009) *Br. J Dermatol*. 161:831-839 참조). 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 개선된 변형 사르토리우스 HS를 달성한다.
- [0201] HS 의사 종합 평가(HS-PGA)는 HS 병변(즉, 농양, 배농 누공, 염증성 결절 및 비염증성 결절)의 수에 기초한 6-척도 평가 척도(0 내지 5의 범위의 점수)이다. (Kimball AB, Kerdel F, Adams D *et al* Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 157: 846-855). 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 개선된 HS-PGA를 달성한다. 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 HS-PGA 점수에서 기준선으로부터 2점 이상의 감소를 달성한다. 바람직하게는, HS-PGA 점수는 LOU064를 이용한 치료 전에 기준선에서 3 이상이었다.
- [0202] 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 제16주까지 치료에 반응한 환자(예를 들어, 제16주까지 HiSCR(예를 들어, HiSCR50; HiSCR75 또는 HiSCR90) 또는 단순 HiSCR를 달성한 환자)의 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90%는 치료 종료 후 3개월 또는 치료 종료 후 6개월, 또는 치료 종료 후 12개월 후 반응을 지속하였다. 본 실시형태의 또 다른 양상에서, 제16주까지 치료에 반응한 환자(예를 들어, 제16주까지 HiSCR(예를 들어, HiSCR50; HiSCR75 또는 HiSCR90) 또는 단순 HiSCR를 달성한 환자)의 적어도 40% 또는 적어도 50%는 치료 종료 후 3개월 후 반응을 지속하였다. 바람직하게는, 제16주까지 치료에 반응한 환자(예를 들어, 제16주까지 HiSCR(예를 들어, HiSCR50; HiSCR75 또는 HiSCR90) 또는 단순 HiSCR를 달성한 환자)의 적어도 70%는 치료 종료 후 3개월 후 반응을 지속하였다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "지속된"은 결과 또는 목표(예를 들어, 통증 감소, 염증 감소)가 주어진 시간 동안 실질적으로 유지된다는 것을 의미한다.
- [0203] 병변 관련 가려움증은 환자 설문조사로 평가될 수 있다. 환자는 병변 관련 가려움증을 0(가려움 없음)에서 10(최악의 가려움증)까지 평가하도록 요청받는다. 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료받은 경우, 가려움증 점수는 2점 이상, 바람직하게는 3점 이상 개선된다. 또한, 위약군과 비교할 때 치료군과 위

약군의 차이는 1점 이상이다.

- [0204] 병변-관련 가려움은 또한 가려움 숫자 척도(NRS)에 의해 평가될 수 있다. 가려움은 대다수의 HS 환자가 보고한 다(Fernandez et al (2021) Itch and pain by lesion morphology in hidradenitis suppurativa patients. *Int J Dermatol.*;60(2):e56-e59). NRS는 응답자가 이들의 피부 관련 가려움의 강도를 가장 잘 반영하는 전체 숫자 (11점 척도에 대해 0 내지 10의 정수)를 선택하는 시각 아날로그 척도(VAS)의 분할된 숫자 버전이다(Nguyen et al. (2021), *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jan;35(1):50-61). 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 개선된 피부 NRS를 달성한다. 가려움 NRS30은 기준선으로부터의 피부 가려움의 적어도 30% 감소로서 정의된다. 일부 실시형태에서, HS 환자는 HS 치료에 반응하여 피부 NRS30을 달성한다. 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료받는 경우, 25% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 또는 60% 이상은 치료 16주차까지 피부 NRS30을 달성한다. 이 실시형태의 바람직한 양상에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료될 때, 적어도 30%는 치료 제16주차까지 피부 NRS30을 달성한다. 일부 실시형태에서, 청구된 방법에 따른 치료에 반응하여, 환자는 피부 NRS에 의해 측정 시, 이르면 초기 투여 1 또는 2주 후에 피부 가려움의 급격한 감소를 경험한다.
- [0205] 병변의 배농으로 인한 냄새는 환자 설문조사로 평가될 수 있다. 환자는 병변의 배농으로 인한 냄새를 1(냄새 없음), 2(약간 냄새 남), 3(보통 냄새 남)에서 4(많이 냄새 남)로 평가하도록 요청받는다. 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료받은 경우, 가려움증 점수는 1점 이상, 바람직하게는 2점 이상 개선된다. 또한, 위약군과 비교할 때 치료군과 위약군의 차이는 1점 이상이다.
- [0206] HS가 작업을 완수하는 능력에 미치는 영향은 환자 설문조사로 평가될 수 있다. 환자는 HS가 작업을 완수하는 능력에 얼마나 영향을 미치는지를 1(전혀 없음), 2(약간), 3(보통), 4(많음)에서 5(아무 일도 할 수 없음)까지 평가하도록 요청받는다. 일부 실시형태에서, HS 환자 집단이 개시된 방법에 따라 치료받은 경우, 가려움증 점수는 1점 이상, 바람직하게는 2점 이상 개선된다. 또한, 위약군과 비교할 때 치료군과 위약군의 차이는 1점 이상이다.
- [0207] 안전성:
- [0208] 최대 18일 동안 최대 600 mg, 추가로 100 mg b.i.d.의 단일 용량에서 LOU064의 단기 안전성이 I상 임상 연구에서 나타났다. 그러나 현재로서는 장기적인 안전성(즉, 52주 이상)에 관한 데이터가 없다.
- [0209] 공유 비가역적 BTK 저해제인 에보브루티닙과 툴레브루티닙에서 용량 제한 부작용이 관찰되었고, 에보브루티닙은 II상 임상 연구에서 이미 75 mg b.i.d. 용량에서 용량 제한 간 효소 상승을 나타내었으며, 툴레브루티닙은 용량 제한 설사를 나타냄을 고려할 때(문헌[Becker A. et al., 2019, *Clin Transl Sci*; 13,325-336]; [Montalban X. et al., 2019, *N Engl J Med*; 380(25): 2406-17], [Smith P.F. et al., 2019, *ACTRIMS Forum*, Feb 28, 2019, P072]), LOU064의 경우 장기간(최대 52주)에 걸쳐 100 mg b.i.d.의 더 높은 용량에서조차 이러한 부작용 발생률의 의미있는 증가가 나타나지 않았다는 점은 고무적이다. 특히, LOU064는 장기간(최대 52주)에 걸쳐 100 mg b.i.d.의 용량에서 임의의 용량 제한 간 효소 상승 및 기타 표적 외 효과를 유발하지 않는다. 따라서 LOU064는 장기 치료에 적합하다.
- [0210] 따라서, 본 발명의 한 가지 목적은 기재된 방법에 사용하기 위한 LOU064로, 치료 12주차, 24주차 또는 52주차까지 알려진 아미노전이효소(ALT), 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 및 리파제의 수준이 치료법 시작 시의 기준선 수준과 비교하여 10%를 초과하여 변화하지 않는다.
- [0211] 따라서 LOU064가 HS를 효율적으로 치료할 뿐만 아니라 다른 BTK 저해제, 특히 아칼라브루티닙과 비교하여, 특히 치료가 장기간 유지되는 경우, 더 나은 안전성 프로파일을 보유한다는 점은 특히 놀랍다. 예를 들어, 현재 주로 혈액학적 악성 종양 치료용으로 승인된 BTK 저해제(이브루티닙, 아칼라브루티닙 및 자누브루티닙)는 공지된 안전상의 불이익이 있다. 주요 안전상의 불이익에는 감염, 혈소판 기능에 대한 영향(출혈 위험) 및 혈구 감소증이 포함된다. 하나 이상의 승인된 BTKi에 대한 다른 안전성 문제로는 심부정맥(심방세동 및 조동)과 이브루티닙의 경우에만 심부전 및 고혈압이 있다.
- [0212] 따라서, 본 발명의 바람직한 실시형태에서는 HS 치료에 사용하기 위한 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 장기적인 치료에 사용된다. 장기 치료라는 용어는 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 장기간에 걸쳐 사용됨을 의미한다. 예를 들어, LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 6개월, 10개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 10년 넘게 안전하게 사용될 수 있다. LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 최대 2년, 5년, 10년, 15년, 20년 또는 평생 동안 사용될 수 있다.

- [0213] 일 실시형태에서, LOU064는 HS를 효율적으로 치료할 뿐만 아니라 다음의 특징 중 하나 이상을 포함하는 안전성 프로파일을 갖는다:
- [0214] - 임상적으로 관련된 감염 위험 증가 없음,
- [0215] - 임상적으로 관련된 주요 출혈 증가 없음,
- [0216] - 임상적으로 관련된 간 효소 상승 없음; 따라서, 이렇게 장기간 치료가 가능하다.
- [0217] 조합물:
- [0218] 개시된 방법에 사용하기 위한 약제학적 조성물은 특정 표적 장애의 치료를 위한 추가적인 치료제도 함유할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 또한 소염제를 포함할 수 있다. 이러한 추가적인 인자 및/또는 약제는 본 명세서에 기재된 LOU064과의 상승 효과를 생성하기 위해 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.
- [0219] 다양한 요법은 HS의 치료 동안 LOU064와 유리하게 조합될 수 있다.
- [0220] 따라서, LOU064는 하나 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 그 전에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용하기 위한 LOU064는 개별적으로, 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해, 또는 다른 제제와 동일한 약제학적 조성물로 함께 투여될 수 있다.
- [0221] 일 실시형태에서, 본 발명은 요법에서 동시, 별개 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 치료적 유효 용량의 LOU064와 적어도 1종의 다른 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HS를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 선택적으로, 약제학적 조성물은 상기 기재된 바와 같은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.
- [0222] 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 조합된 제제로 제공되는 생성물에는 LOU064 및 다른 치료제(들)를 동일한 약학 조성물에서 함께, 또는 LOU064 및 다른 치료제(들)를 별도의 형태, 예를 들어, 키트의 형태로 포함하는 조성물이 포함된다.
- [0223] 일 실시형태에서, 본 발명은 둘 이상의 별개의 약제학적 조성물을 포함하는, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하며, 이 약제학적 조성물 중 적어도 하나는 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유한다. 일 실시형태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하는 수단, 예컨대, 용기, 분할된 병 또는 분할된 포일 패키지를 포함한다. 그러한 키트의 예로는 정제, 캡슐 등의 패키징에 전형적으로 사용되는 블리스터 팩이 있다.
- [0224] 본 발명의 키트는 개별 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해 상이한 투여 형태, 예를 들어, 경구 및 비경구 투여에 사용되거나, 개별 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응성을 돕기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침을 포함한다.
- [0225] 본 발명의 병용 요법에서, LOU064 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제조 및 /또는 제형화될 수 있다. 또한, LOU064와 다른 치료제는 (i) 조합 제품을 의사에게 배포하기 전에(예를 들어, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사에 의해 직접(또는 의사의 지도하에); (iii) 예를 들어, LOU064와 다른 치료제의 순차 투여 중에, 환자 자신에 의해 병용 요법에서 합해질 수 있다.
- [0226] 따라서, 본 발명은 HS를 치료 또는 예방하기 위한 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공하되, 의약품은 다른 치료제와의 투여를 위해 제조된다. 본 발명은 또한 HS를 치료 또는 예방하기 위한 다른 치료제의 용도를 제공하되, 의약품은 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 투여된다.
- [0227] 본 발명은 또한 HS를 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 상기 화합물은 다른 치료제와의 투여를 위해 제조된다. 본 발명은 또한 HS를 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 다른 치료제를 제공하되, 다른 치료제는 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과의 투여를 위해 제조된다.
- [0228] 본 발명은 또한 HS를 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 상기 화합물은 다른 치료제와 투여된다. 본 발명은 또한 HS를 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 다른 치료제를 제공하되, 다른 치료제는 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 투여된다.

- [0229] 본 발명은 또한 HS의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자의 HS를 치료 및/또는 예방하기 위한 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공하되, 환자는 다른 치료제로 이전에(예를 들어, 24시간 이내에) 치료된 적이 있다. 본 발명은 또한 HS의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자의 HS를 치료 또는 예방하기 위한 다른 치료제의 용도를 제공하되, 환자는 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이전에(예를 들어, 24시간 이내에) 치료된 적이 있다.
- [0230] 이러한 조합 요법은 국소 치료(크림[비 스테로이드 또는 스테로이드], 세척, 소독제), 전신 치료(예, 생물제제, 항생제 또는 화학물질을 이용), 소독제, 광역학 요법 및 외과적 시술(레이저, 배농 또는 절개, 절제)에 포함될 수 있다.
- [0231] 경구 항생제의 예는 테트라사이클린 및 클린다마이신 및 리팜피신이다.
- [0232] LOU064를 사용하기 위한 국소 HS 제제의 비제한적인 예로는 벤조일 페록사이드, 국소 스테로이드 크림, 아미노 글리코사이드 균의 국소 항생제, 예컨대 클린다마이신, 겐타마이신, 및 에리트로마이신, 레소르시놀 크림, 요오드 스크럽 및 클로르헥시딘을 포함한다.
- [0233] LOU064와 함께 사용하기 위한 전신 치료에서 사용되는 HS 제제의 비제한적 예는 IL-17 길항제(익세키주맙, 브로 달루맙, 세쿠키누맙 CJM112)뿐만 아니라 IL17A/F 길항제, 예컨대, 비메키주맙 또는 IL17C 길항제, 예컨대, MOR106, 중양 피사 인자-알파(TNF-알파) 차단제(예컨대, Enbrel®(에타너셉트), Humira®(아달리주맙), Remicade®(인플릭시맙) 및 Simponi®(골리무맙)), 인터튜킨 12/23 차단제(예컨대, Stelara®(우스테키누맙), 타소시티닙 및 브리아키누맙), IL-23 차단제(예컨대, 구셀쿠맙, 틸드라키주맙 및 리산키주맙) p19 저해제, PDE4 저해제, 예컨대, 아프레밀라스트 또는 Otezla®, 또는 기타, 예컨대, 로플루밀라스트), 보체 경로 저해제, 예컨대, 인자 B 저해제(예를 들어, W02015/009616에 개시된 화합물, 또는 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸)-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산)로도 알려진 LNP023, C5a 저해제(예컨대, IFX-001 또는 빌로벨리 맙 또는 Avacopan으로도 알려진 CCX168 또는 BDB001), IL-1 길항제(카나키누맙, 게보키주맙, 릴로나셉트, 아나 킨라 또는 베르메키맙), 또는 이중특이적 항체, 예컨대, MAS825 또는 루티키주맙(IL-1b 및 IL-1a), 인플라마솜 저해제, 예컨대, NLRP3 및 NLRP5 저해제, CXCR1/2 저해제, IL-18 길항제, IL-6 길항제, IL-36 길항제, CD20 길항제, CTLA4 길항제, IL-8 길항제, B-세포 고갈제(특히, CD20 길항제, 예컨대, 리툽시맙뿐만 아니라 BAFF-R, 예컨대, 이아날루맙, 및 CD40 길항제, 예컨대, 이스칼리맙(CFZ533)), IL-21 길항제, IL-22 길항제, IL-36 또는 IL-36R 길항제, GCSF-저해제, VEGF 길항제, CXCL 길항제, MK-2 저해제, 예컨대, 준세메티닙, IRAK4 저해제 또는 IRAK4 분해제(예컨대, SAR44656), LTA4H 저해제, S1P 저해제, BTK 저해제, SYK 저해제, 예컨대, 포스타마티 닙, MMP 길항제, 및 데펜신 길항제(예를 들어, 수용체 디코이, 길항제 항체 등)뿐만 아니라 광범위 경구 JAK 저해제(pan-JAKi) 또는 더 특이적인 TYK2 또는 JAK 1, JAK2 또는 JAK 3 저해제(더 특이적인/선택적인 JAK/TYK 저해제는, 예를 들어, 다른자리입체성 저해제, 예컨대, 듀크라야시티닙(deucrayacitinib) 또는 촉매 저해제를 포함함)를 포함한다.
- [0234] HS의 치료 동안 LOU064와 조합하여 사용하기 위한 추가의 HS 제제는 레티노이드, 예컨대 아시트레틴(예를 들어, Soriatane®) 및 이소트레티노인, 면역계 억제제(예를 들어, 라파마이신, T-세포 차단제[예를 들어, Amevive® (알레파셉트) 및 Raptiva®(에팔리주맙)] 사이클로스포린, 메토티렉세이트, 마이코페놀레이트 모페틸, 마이코페 놀산, 레플루노미드, 타크롤리무스 등), 하이드록시우레아(예를 들어, Hydrea®), 설과살라진, 6-티오구아닌, 푸마레이트(예를 들어, 디메틸푸마레이트 및 푸마르산 에스테르), 아자티오프린, 콜히친, 알리트리레티노인, 스테 로이드, 코르티코스테로이드, 세르톨리주맙, 모메타손, 로시글리타존, 피오글리타존, 보톨리눔 독소, 트리암시 놀론, IFX-1(InflaRx), LY-3041658(Eli Lilly), TE-2232(Immunwork), NSAID, COX 저해제, 처방 마약, 케토프로 펜, 코데인, 가바펜틴, 프레가발린 겐타닐, 항생제(국소, 경구, IV)(예를 들어, 별개의 또는 조합의, 클린다마 이신, 리팜핀, 테트라사이클린, 사레사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 리메사이클린, 트리메토프림-설과 메톡사졸, 에리트로마이신, 세프트리악손, 목시플록사신, 메트로니다졸), 코르티코스테로이드(주사용 또는 경구), 향안드로젠/호르몬 치료제(경구 피임약, 스피로노락톤, 피나스테라이드, 두타스테리드, 프로게스테론 IUD, 시프로테론 아세테이트, 에티닐로에스트라디올, 게스토덴, 노르게스티메이트, 데소게스트렐, 드로스피레논, 스피로노락톤), 트리암시놀론 아세토니드, MEDI8968, 하이드록시사이클로로퀸, 덤손, 메트포르민, 아다팔렌, 아젤라산 및 아연을 포함한다.
- [0235] 개시된 키트, 방법, 및 용도에 사용하기 위한 바람직한 조합은 PDE4i 및 JAKi뿐만 아니라 항생제(모두 경구)를 포함한다.
- [0236] 조합 사용을 위한 JAK 저해제의 예로는 BMS986165, INCB054707, 룩솔리티닙, 아브로시티닙, 토파시티닙, 및 바

리시티닙이 있다. JAK 저해제의 다른 예로는 W02017/089985, W02018/055550, 및 W02018/055551에 개시된 화합물이 있다.

- [0237] 당업자는 LOU064와의 동시전달을 위한 상기 HS 제제의 적절한 투여량을 알 수 있을 것이다.
- [0238] LOU064 경구 약물 노출은 CYP3A 저해제, 특히 강력한 CYP3A 저해제, 예를 들어, 강력한 CYP3A4 저해제 투여 시 여러 배수로 증가될 수 있음이 예상된다. 마찬가지로, CYP4A, 예를 들어, CYP3A4의 강력한 유도제는 노출을 유의하게 감소시키고 LOU064의 효능 감소를 초래할 수 있다. LOU064의 이러한 특성은 HS의 치료뿐만 아니라 임의의 BTK-매개 병태와 관련된다. 강력한 CYP3A 저해제 또는 CYP3A 유도제는 FDA 2020 지침에 따라 정의된다. 따라서 강력한 CYP3A 저해제(예를 들어, CYP3A4 저해제)는 LOU064와 공동 투여 시 LOU064 단독 투여와 비교하여 곡선 아래 면적(AUC)이 5배 넘게 증가하거나 청소율이 80% 넘게 감소하는 저해제이다. 강력한 CYP3A 유도제(예를 들어, 강력한 CYP3A4 유도제)는 LOU064와 공동 투여 시 LOU064 단독 투여와 비교하여 AUC를 80% 이상(예를 들어, 85%, 90%, 95%) 감소시키는 유도제이다.
- [0239] 강력한 CYP3A 저해제 및/또는 유도제, 예를 들어, 강력한 CYP3A4 저해제 및/또는 유도제와의 동반 투여는 LOU064 약물 노출에 상당한 변화를 일으킬 수 있으므로 피해야 한다. 강력한 CYP3A4 저해제는 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니팜탄, 다노프레비르/리토나비르, 다루나비르/리토나비르, 엘비테그라비르/리토나비르, 이텔라리십, 인디나비르, 인디나비르/리토나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, LCL161, 로피나비르/리토나비르, 미베프라딜, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 사퀴나비르/리토나비르, 텔라프레비르, 텔리스로마이신, 티프라나비르/리토나비르, 트롤레안도마이신, 비에키라 팩 또는/및 보리코나졸로부터 선택된 약물을 포함한다. CYP3A4 저해제는 자몽 주스에도 함유될 수 있다.
- [0240] 따라서, 또 다른 바람직한 실시형태에서 LOU064는, 예를 들어, 상기 정의된 바와 같은, CYP3A4의 강력한 저해제 및/또는 유도제를 동반하여 투여되지 않는다.
- [0241] 또한 LOU064는 노출 및 효능에 큰 영향을 주지 않고 에티닐에스트라디올 또는 레보노르게스트렐과 같은 경구 피임약과 공동 투여될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 바람직한 실시형태에서, LOU064는 경구 피임약과 공동 투여된다.
- [0242] 공유결합 비가역적 BTK 저해제로서 LOU064는 드 노보(de novo) 단백질 합성에 의해 반대되는 BTK의 비가역적 저해를 통해 작용한다. 따라서, 임의의 이론에 구애됨을 바라지 않고, B 세포 고갈 후 B 세포 풀의 재구성은 수개월이 걸릴 수 있는 반면, BTK 억제 후 B 세포 기능의 회복은 중단 직후, 특히 며칠 이내에 달성될 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서 필요하다면 이 치료법을 신속하게 중단하여 예상치 못한 상황이 발생할 때 임상가와 환자에게 더 쉽고 빠른 반응 능력을 제공할 수 있다.
- [0243] 특히 코로나19 팬데믹 상황을 고려하면 B세포 고갈 환자의 감염 위험은 더욱 높다. 더욱이, 완전한 기능을 갖춘 적응 면역 반응이 없으면 더 심각한 과정으로 이어질 가능성이 높다.
- [0244] 그러나 LOU064는 B 세포 풀을 고갈시키지 않으므로 치료를 중단하면 완전한 B 세포 기능이 빠르게 회복된다. 이를 통해 환자와 치료 의사는 감염성 질환이나 백신 접종 요구 사항, 특히 생백신과 약독화 백신을 사용한 백신 접종에 신속하게 대응할 수 있다.
- [0245] 본 발명에 따르면, LOU064는 감염 중에, 예를 들어, 코로나19 감염 중에 투여될 수 있다. 따라서 LOU064 투여는 감염 중에, 예를 들어, 코로나19 감염 중에도 계속될 수 있다.
- [0246] 바람직하게는, LOU064 투여는 활동성 감염, 예를 들어, 코로나 19가 있는 환자에서 감염이 해소될 때까지 지연된다.
- [0247] 따라서, 본 발명의 일 실시형태는 HS의 치료에 사용하기 위한 LOU064에 관한 것이며, 여기서 코로나19에 의해 급성으로 또는 이전에 감염된 환자가 치료된다.
- [0248] 추가 실시형태에서 LOU064 치료는 코로나19 감염 중에 계속된다.
- [0249] 바람직한 실시형태에서 LOU064 치료는 코로나19 감염 중에 중단되고 감염을 극복한 후에 계속된다.
- [0250] 본 발명의 또 다른 실시형태는 HS의 치료에 사용하기 위한 LOU064에 관한 것이며, 여기서 환자는 LOU064 치료법 동안 백신 접종을 받는다. 대안적으로, 환자는 LOU064 치료법 동안 비생백신으로 백신 접종을 받을 수 있다. 일 실시형태에서, 환자는 LOU064 치료법 동안(예를 들어, LOU064 치료법 개시 후 15일차에) 4가 인플루엔자 백신, PPV-23 백신 또는 KLH 신생항원 백신으로 백신 접종된다. 본 실시형태의 일 양상에서, 4가 인플루엔자 백신을

투여받은 환자는 백신 접종 28일 후에 기준선과 비교하여 항-헤마글루티닌 항체 역가의 4배 초과 증가로 정의되는 반응을 달성한다. 본 실시형태의 또 다른 양상에서, PPV-23 백신을 투여받은 환자는 백신 접종 28일 후에 기준선과 비교하여 IgG 역가의 2배 초과 증가를 달성한다. 또 다른 실시형태에서, KLH 신생항원 백신을 투여받은 환자는 백신 접종 28일 후에 항-KLH IgG 및 IgM 역가에 의해 측정된 바와 같이 T 세포 의존성 항체 반응을 달성한다.

[0251] 본 발명의 또 다른 실시형태는 HS의 치료에 사용하기 위한 LOU064에 관한 것으로서, LOU064 치료는 백신 접종을 위해 중단되고, 특히 LOU064 치료는 백신 접종 전 5 내지 10일, 예를 들어, 7 또는 8일, 바람직하게는 6주 중단되고, 백신 접종 후, 예를 들어, 백신 접종 후 5 내지 20일, 바람직하게는 5 내지 10일 또는 가장 바람직하게는 10 내지 15일 후에 계속된다. 대안적인 실시형태에서 백신 접종은 생백신 및/또는 약독화 백신을 이용한 백신 접종이다. 이 실시형태의 특정 양상에서, 환자는 LOU064 치료를 중단한 후(예를 들어, LOU064 치료를 중단하고 5 내지 10일 또는 7 또는 8일 후) 4가 인플루엔자 백신, PPV-23 백신 또는 KLH 신생항원 백신으로 백신 접종된다. 본 실시형태의 일 양상에서, 4가 인플루엔자 백신을 투여받은 환자는 백신 접종 28일 후에 기준선과 비교하여 항-헤마글루티닌 항체 역가의 4배 초과 증가로 정의되는 반응을 달성한다. 본 실시형태의 또 다른 양상에서, PPV-23 백신을 투여받은 환자는 백신 접종 28일 후에 기준선과 비교하여 IgG 역가의 2배 초과 증가를 달성한다. 또 다른 실시형태에서, KLH 신생항원 백신을 투여받은 환자는 백신 접종 28일 후에 항-KLH IgG 및 IgM 역가에 의해 측정된 바와 같이 T 세포 의존성 항체 반응을 달성한다. 이후 LOU064 치료는 백신 접종 후 29일차부터 시작하여 계속된다.

[0252] LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 편리하게 경구 투여된다. 본 개시내용의 약제학적 조성물을 사용한 경구 치료 기간은, 치료 중인 질병의 중증도, 병태, 및 각각의 개별 환자의 개인 반응에 따라 다를 것이다. 보건 의료인은 본 개시내용의 약제학적 조성물을 사용하여 적절한 경구 치료 기간 및 치료제의 투여 시기를 결정할 것이다. 일부 실시형태에서, 환자는 최소 16주, 최소 24주, 최소 36주, 최소 48주, 최소 52주 동안 청구된 방법에 따라 HS 치료를 받는다. 일부 실시형태에서, 환자는 만성적 사용으로 HS에 대해 치료된다.

[0253] 일 실시형태에서, HS의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 약제학적 조성물은 약 50 내지 70 kg의 대상체에 대한 약 25 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분(들)의 단위 투여량일 수 있다. 화합물, 약제학적 조성물의 치료적 유효 투여량은 대상체의 종, 체중, 연령, 및 개체 병태, 조영제-유발 신장병증 장애의 중증도에 따라 달라진다. 통상의 기술의 의사, 임상 의사 또는 수의사는 장애 또는 질환의 예방, 치료 또는 이의 진행의 저해에 필요한 각각의 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.

[0254] 바람직한 제형은 약 25 mg 내지 약 100 mg의 LOU064, 및 충전제, 붕해제, 결합제, 및 선택적으로 윤활제 및 활택제로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 부형제를 포함하는 캡슐 또는 정제 조성물이다. 바람직한 실시형태에서, 캡슐 또는 정제 조성물은 약 25 mg의 LOU064 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 충전제, 붕해제, 결합제, 및 선택적으로 윤활제 및 활택제로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 부형제를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 캡슐 또는 정제 조성물은 약 50 mg의 LOU064 또는 약 100 mg의 LOU064 및 충전제, 붕해제, 결합제, 및 선택적으로 윤활제 및 활택제로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 부형제를 포함한다.

[0255] 약 50 mg 내지 약 200 mg의 LOU064, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용량을 매일 화농성 한선염(HS)의 치료를 필요로 하는 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 화농성 한선염의 치료 방법이 본 명세서에 개시된다. 상기 용량은 1일 1회 투여 요법 또는 1일 2회 투여 요법으로 환자에게 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 약 25 mg 내지 약 100 mg의 LOU064의 용량을 1일 2회(BID) 이를 필요로 하는 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함한다. 본 실시형태의 바람직한 양상에서, 상기 방법은 약 25 mg의 LOU064의 용량을 상기 환자에게 1일 2회(BID) 경구 투여하는 단계를 포함한다. 본 실시형태의 다른 바람직한 양상에서, 상기 방법은 약 100 mg의 LOU064의 용량을 상기 환자에게 1일 2회(BID) 경구 투여하는 단계를 포함한다.

[0256] 개시된 방법, 용도 및 키트의 바람직한 실시형태에서, (단순화된) 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR), HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90, 수치 평가 척도(NRS), 화농성 한선염 - 의사의 종합 평가(HS-PGA), 또는 피부과 삶의 질 지수(DLQI), HS의 중증도 평가(SASH) 또는 국제 HS 중증도 점수 시스템(IHS4)으로 측정 시, 치료 1년 후에 환자는 지속 반응을 달성한다.

[0257] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 LOU064 치료 이전에, 환자는 앞서 HS에 대한 전신 제제로 치료를 받은 적이 있다. 개시된 방법, 용도, 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 전신 제제는 국소 치료, 항생제, 면역계 저해제, TNF-알파 저해제, IL-1 길항제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0258] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 LOU064 치료 이전에, 환자는 앞서 HS에 대한 전신 제제 또는 국소 치료로 치료된 적이 없다(즉, 환자는 미경험 또는 생물학적 미경험임).
- [0259] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 LOU064(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)는 항생제, JAK 저해제, TYK2 저해제, PDE4 저해제, 또는 면역억제제 중 하나 이상과 조합하여 투여된다.
- [0260] 개시된 방법, 용도 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 LOU064의 용량은 약 25 mg 내지 약 100 mg BID이다. 개시된 방법, 용도 및 키트의 다른 바람직한 실시형태에서, LOU064의 용량은 약 25 mg BID 또는 100 mg BID이다.
- [0261] 개시된 방법, 용도 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 중등증 내지 중증 HS 환자이다.
- [0262] 본 명세서에서 사용되는 어구 "중등증 내지 중증"은 환자에게 3개 이상의 활동성 염증성 병변(즉, 농양 및/또는 염증성 결절과 같은 깊은 염증성 병변), 15개 이하의 누공이 있고, 2개 이상의 해부학적 부위가 HS 병변과 관련되어야 하는 HS 질병을 지칭한다.
- [0263] 개시된 방법, 용도 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 성인이다. 개시된 방법, 용도, 및 키트의 일부 실시형태에서, HS 환자는 중등증 내지 중증 HS가 있는 성인이다.
- [0264] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 일부 실시형태에서, 환자는 청소년이다(12세 이상). 일부 실시형태에서, 환자는 중등증 내지 중증 HS가 있는 청소년이다.
- [0265] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 일부 실시형태에서, 환자는 최소 1년 동안 HS로 진단받았다.
- [0266] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 일부 실시형태에서, 환자는 HS로 인해 광범위한 흉터를 갖고 있지 않다(즉, 20개 미만의 누공, 배농, 또는 비배농, 바람직하게는 15개 이하의 누공).
- [0267] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 일부 실시형태에서, 환자는 통상적인 전신 HS 요법에 부적절한 반응을 보인 적이 있다.
- [0268] 개시된 방법, 용도 및 키트의 바람직한 실시형태에서, LOU064에 의한 치료 전에, 환자는 HS-PGA 점수가 3 이상이다.
- [0269] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 치료 16주차까지 (단순화된) HiSCR을 달성한다.
- [0270] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 치료 16주차까지 NRS30(예를 들어, 통증 NRS30 또는 피부 가려움 NRS30)을 달성한다.
- [0271] 개시된 방법, 용도 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 치료 16주차까지 HS 발적이 감소된다.
- [0272] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 치료 16주차까지 DLQI 측정에서 6 이하의 감소를 달성한다.
- [0273] 바람직한 실시형태에서, 개시된 방법, 용도, 또는 키트가 중등증 내지 중증 HS가 있는 환자 집단을 치료하는 데 사용된 경우, 상기 환자 중 40% 이상은 상기 투여 단계에 반응하여 치료 16주차까지 HiSCR(sHiSCR, HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90)을 달성한다.
- [0274] 다른 바람직한 실시형태에서, 개시된 방법, 용도, 또는 키트가 중등증 내지 중증 HS가 있는 환자 집단을 치료하는 데 사용된 경우, 치료 16주차까지 반응자 비율(예를 들어, HS 치료에 대해 HiSCR 반응(sHiSCR, HiSCR50, HiSCR75 또는 HiSCR90 반응)을 달성한 환자)과 위약 치료 환자의 반응자 비율 간의 차이는 15% 이상, 25% 이상, 또는 30% 이상이다.
- [0275] 개시된 방법, 용도 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 치료 16주에 변형 사르토리우스 점수 감소를 갖는다.
- [0276] 개시된 방법, 용도 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 치료 16주에 DLQI의 개선을 갖는다.
- [0277] 바람직한 실시형태에서, 개시된 방법, 용도, 또는 키트가 중등증 내지 중증 HS가 있는 환자 집단을 치료하는 데 사용된 경우, 상기 환자 중 25% 이상(및 바람직하게는 30% 이상)은 상기 투여 단계에 반응하여 치료 16주차까지, NRS30 반응을 달성한다.

- [0278] 바람직한 실시형태에서, 개시된 방법, 용도 또는 키트가 중증증 내지 중증 HS를 갖는 환자 집단을 치료하기 위해 사용될 때, 상기 환자의 15% 미만은 상기 투여 단계에 반응하여 치료 16주 동안 HS 발적을 경험한다.
- [0279] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 LOU064와 조합된 1종 이상의 국소 약물 및 1종 이상의 소독제로 추가로 치료받는다.
- [0280] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 적어도 16주, 적어도 24주, 적어도 36주, 적어도 48주, 또는 적어도 52주 동안 본 명세서에서 기재된 바와 같이 LOU064로 치료받는다. 가장 바람직하게는, 환자는 적어도 16주 동안 치료받는다.
- [0281] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 VAS 또는 NRS, 바람직하게는 NRS에 의한 측정 시, 이르면 LOU064의 최초 투여 1 또는 2주 후 통증의 감소를 나타낸다.
- [0282] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 NRS에 의한 측정 시, 이르면 LOU064의 최초 투여 1 또는 2주 후 피부 가려움의 감소를 나타낸다. 예를 들어, 환자는 LOU064의 첫 투여의 1 또는 2주 후에 피부 가려움 NRS30을 달성한다.
- [0283] 개시된 방법, 용도, 및 키트의 바람직한 실시형태에서, 환자는 표준 CRP 분석을 사용하여 측정 시, 이르면 LOU064의 최초 투여 1 또는 2주 후 CRP의 감소(약 25 내지 약 30% 감소)를 나타낸다.
- [0284] 본 개시내용의 바람직한 실시형태에서, LOU064은 W02020/234779(실시예 1)에 개시된 바와 같은 유리 염기의 무수 결정질 형태 A이다. 실시형태의 일 양상에서, LOU064 형태 A는 실질적으로 순수한 상이다.
- [0285] **일반**
- [0286] 본 개시내용의 하나 이상의 실시형태의 상세사항을 상기 첨부된 설명에 제시한다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료가 이하에 기술된다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 이점은 설명 및 청구범위로부터 명확할 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 명확히 달리 지시하지 않는 한 복수의 언급대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 참조로 포함된다. 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시형태를 보다 완전히 예시하기 위해 제시된다. 이러한 실시예는 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 개시된 요지 대상의 범위를 제한하는 것으로 결코 해석되지 않아야 한다.
- [0287] **실시예**
- [0288] **약어**
- [0289] AE 유효효과
- [0290] b.i.d. 또는 BID 1일 2회
- [0291] q.d. 1일 1회
- [0292] ECG 심전도
- [0293] PK 약물동태학
- [0294] PD 약력학
- [0295] p.o. 경구로(입으로 = 경구)
- [0296] **실시예 1: 화농성 한선염의 전사체 데이터세트에서의 LOU064 시그니처(LOU064에 의해 하향조절된 유전자)**
- [0297] 도 1: 건강한 공여자의 피부뿐만 아니라 HS 환자의 병변 및 비병변 피부(GSE148027)에서 Affymetrix GeneChip HG-U133 Plus 2를 사용하여 유전자 발현을 측정하였다. 본 발명자들은 BTK 발현(프로브 205504_at에 의해 측정됨)이 건강한 대조군에 비해 병변(비병변은 아님) 피부에서 유의미하게 상향조절되었다는 것을 발견하였다.
- [0298] 도 2는 화농성 한선염의 (대량) 전사체 데이터 세트의 LOU 시그니처(LOU064 억제 유전자)를 나타낸다. LOU064 시그니처는 IgM으로 전혈을 자극한 후에 LOU064로 처리하여 생성되었다. 이러한 샘플의 전사체 프로파일은 Ampliseq를 사용하여 측정되었다. (자극 단독에 비해) LOU064에 의해 유의미하게 하향조절되었다(FDR < 0.05)는 것을 발견한 52개의 유전자를 "LOU 시그니처"로 정의되었다.

- [0299] 대량 전사체 데이터를 Affy 칩으로 측정하였다(Carlos A. Penno et al., J. Invest. Dermatol. 2020, Vol 140, Issue 21, 2421-2432.e10) - 52개의 시그니처 유전자 중 49개는 또한 이 데이터에 제시되었고, 총 106개의 프로브에 의해 표적화되었다(각 유전자는 여러 개의 프로브에 의해 표적화될 수 있음). 이들 106개의 프로브를 GSVA로 불리는 알고리즘에 의한 시그니처 풍부화를 위해 사용하였고(Sonja Hanzelmann et al. BMC Bioinformatics 2013, 14(7) - <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-7>), 이 알고리즘은 각 샘플에 대한 모든 다른 측정 프로브에 비한 이들 106개의 프로브의 풍부화를 계산한다(유전자 세트 풍부화에 대한 일반 방법: Aravind Subramanian et al. PNAS 2005, 102(43) 15545-15550). 결과를 도 1에서 시각화한다. 건강한 샘플과 병변 HS 샘플 사이에 유의미하게 다른 시그니처 풍부화를 나타내기 위해 Wilcoxon 검정을 사용하였다($p < 2.7 \times 10^{-7}$).
- [0300] 데이터는 한선염 병변에서 LOU064- 억제된 유전자(LOU064 시그니처)의 상향조절을 입증한다.
- [0301] **실시예 2: 용량 근거**
- [0302] 아래에 기재하는 중개(translational) PK/PD 모델 시뮬레이션을 사용하여 전환율 및 약물-효력의 관련있는 중간 차이가 없다는 가정하에 레미브루티닙의 인간 말초 조직 점유율(예를 들어, 비장 및 림프구)을 예측하였다. PK/PD 모델은 B 세포에 중점을 두며, 이는 위에 기재된 바와 같이, HS에서 BTK 저해의 관련 1차 표적인 것으로 보고되었다. B 세포는 전형적으로 순환 분획 이외에 림프절과 비장에 존재한다. HS에서, B 세포는 또한 주요 림프절 및 배중심 특징과 유사한 HS 병변 조직의 소위 '3차 림프구 기관'에 존재한다. HS 병변의 비장, 림프절 또는 3차 림프구에 존재하는 B 세포는 말초 혈액에서 순환 B 세포에 비해 더 빠른 BTK 전환율을 나타내는 것으로 여겨진다. LOU064에 의한 HS의 치료를 위한 중개 PK/PD 모델 시뮬레이션 가이드 용량 선택.
- [0303] **LOU064에 대해 중개 PK/PD 모델을 사용하는 BTK 점유율의 예측**
- [0304] 혈액 내 BTK 점유는 LOU064 약리학적 특성(비가역적 결합)으로 인해 용량 선택 목적에 유용한 바이오마커가 아니다. 이는 다른 바이오마커(CD63, CD203c, 피부 단자 검사)를 통해 약리학적 활성을 나타내기 전에 낮은 용량에서도 완전 점유에 도달한다. 조직 내 점유는 LOU064의 예상 효능을 더욱 대표할 수 있다.
- [0305] 목적
- [0306] 이 분석의 목적은 건강한 지원자에서 LOU064의 약물동태학(PK)을 특성규명하고 이전에 개발된 전환 목표 점유 모델을 사용하여 다양한 용량 및 투여 요법(B.I.D 대 QD)에 걸쳐 인간 비장/조직에서의 BTK 점유율을 시뮬레이션하는 것이었다.
- [0307] 데이터
- [0308] 문헌[Kaul et al. (2021)]에 의해 보고된 I상 임상 연구로부터의 약물동태학 데이터를 102명의 환자를 포함하는 현재의 분석에서 사용하였다.
- [0309] 방법
- [0310] 비장/조직에서의 BTK 점유율을 시뮬레이션하기 위한 전환 목표 점유 모델은 2단계 접근 방식을 사용하여 개발되었다.
- [0311] 첫 번째 단계에서는 문헌[Kaul et al. (2021)]에서 보고된 I상 임상 연구의 LOU064 PK 데이터를 설명하기 위해 모집단 PK 모델을 확립하였다. 두 번째 단계에서는 모집단 PK 모델의 매개변수 추정치를 BTK 점유 모델에서 사용하여 혈액 및 비장/조직에서의 BTK 점유율을 예측했다. 궁극적으로 BTK 점유 모델은 다양한 용량에서 다양한 투여 요법(QD, B.I.D)에 대한 비장/조직에서의 BTK 점유율을 예측하는 데 사용되었다.
- [0312] 결과
- [0313] 모집단 PK 모델은 문헌[Kaul et al. (2021)]에서 보고된 I상 임상 연구의 중간 PK를 설명하기 위해 개발되었다. 50 mg 미만의 용량에 대한 반복 투여 후 청소율 변화를 해결하기 위해(1일차와 비교했을 때 12일의 정상 상태에서 더 낮은 청소율, 더 높은 용량에서는 차이 없음) 청소율은 50 mg 미만 용량의 경우 지수적 시간 감쇠의 함수로, 50 mg 이상의 용량에 대해서는 일정한 청소율로 모델링되었다. 전반적으로 결과 모집단 모델은 PK 데이터를 합리적으로 잘 설명했다.
- [0314] PK 매개변수 추정치는 정상 상태에서 BTK 점유율을 시뮬레이션하기 위해 전환 BTK 점유 모델에 사용되었다. BTK 점유 시뮬레이션에서는 더 높은 BTK 점유(최저점 또는 24시간 간격 평균)를 달성하기 위해 B.I.D 투여가 동일한

용량의 QD 투여보다 더 효과적이라는 것을 보여주었다.

- [0315] QD 및 B.I.D 요법에서 선택된 수의 용량에 대해, 최저점 및 24시간의 기간에 걸쳐 평균을 낸 정상 상태 BTK 점유율이 각각 10 mg, 35 mg, 100 mg 1일 1회 및 10 mg, 25 mg 및 100 mg 1일 2회의 투여 요법에 대해 도 4a(정상 상태에서 BTK 점유율의 24시간에 걸친 최저점) 및 도 4b(정상 상태에서 BTK 점유율의 24시간에 걸친 평균)에 제시되어 있다. 두 그림 모두 말초 표적 조직에서 최저 BTK 점유율 $\geq 80\%$ 를 달성하려면 최대 200 mg(100 mg B.I.D)의 일일 용량이 필요할 수 있음을 보여준다.
- [0316] 상이한 투여 요법을 비교하기 위해 시뮬레이션을 수행했다. 시간 경과에 따른 100 mg B.I.D 대 100 mg QD의 정상 상태에서 시뮬레이션된 비장 BTK 점유율을 비교한 내용을 도 3에 나타낸다. 그래프는 기본 원리에서 예상되는 바와 같이 B.I.D 투여로 인한 점유율이 QD 투여에 비해 더 높고 변동성이 적다는 것을 보여준다.
- [0317] 결론:
- [0318] 모델은 b.i.d 투여 요법을 사용하여 전반적으로 유의미하게 더 높은 BTK 점유율이 달성될 수 있다는 것을 예측하였다. 인간 조직에서 25 mg b.i.d. 투여 요법에 대해 대략 70 내지 95%의 최저 BTK 점유율이 예측되지만, 100 mg b.i.d. 투여 요법은 90% 이상의 최저 BTK 점유율을 달성하는 것으로 예측된다.
- [0319] **실시예 3: 임상 시험 설계**
- [0320] 대상체 및 연구자의 맹검은 주관적 판독값, 예컨대, HS 또는 전체 HS-PGA 점수의 병변 수뿐만 아니라 이상사례의 비편향 평가를 가능하게 한다.
- [0321] 중등증 내지 중증의 화농성 한선염 HS가 있는 대상체에서, LOU064(레미브루티닙)과 같은 여러 활성 치료 화합물의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하기 위하여, 무작위, 피험자 및 조사자 맹검, 위약 대조, 다기관 및 동반군 연구가 수행된다. 선별 기간 후, 치료 기간은 16주 동안이고, 이어서 대략 4주의 안전성 추적검사가 뒤따른다. 대상체에게 LOU064의 25 mg BID p.o., 100 mg BID p.o., 또는 위약 BID p.o.를 제공한다. 대략 70명의 대상체를 무작위화하고, 60명은 활성이며(30명은 100 mg bid를 받고, 30명은 25 mg bid를 받을 것임), 10은 위약이다.
- [0322] 일차 목적은 위약과 비교하여 16주의 치료 후 HS 피험자에서 LOU064를 이용한 치료의 예비 효능을 보여주는 것이다. 16주의 치료 기간 후, 4주 동안의 추적검사 기간을 포함시켜 효과의 지속성을 관찰하며, 효과의 지속성은 16주의 치료 후에 지속 또는 증가될 수 있다.
- [0323] *프로토콜 요약*
- [0324] *1차 목적(들)* 본 연구의 1차 목적은 중등증 내지 중증의 염증 HS 환자에서, 16주의 치료 후 단순화된 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR)에 의해 정의된 임상 반응을 달성한 환자의 비율을 비교함으로써 위약에 비해 레미브루티닙의 효능을 평가하는 것이다.
- [0325] *2차 목적:* 중등증 내지 중증의 화농성 한선염(HS)이 있는 환자에서 (i) AE의 수 및 중증도 및 (ii) 연구 완료 방문까지 기준선에서 및 반복적으로 신체 검사, 활력 징후, 안전성 실험실 측정 및 ECG에 의한 레미브루티닙의 안전성 및 내약성을 평가하는 것
- [0326] *연구 설계:* 이는 중등증 내지 중증의 화농성 한선염이 있는 대상체에서 레미브루티닙의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 비확증, 무작위, 대상체 및 연구자-맹검, 위약-대조군, 다기관 및 동반 그룹 연구이다. 단일 코호트에서 임의의 대상체 참여의 최대 기간은 레미브루티닙에 대해 25주를 초과하지 않을 수 있고, 35일 선별 기간, 16주 치료 기간으로 이루어질 것이며, 4주 안전성 추적에 의해 결론을 내릴 것이다. LOU064(레미브루티닙), 100 mg b.i.d. p.o 또는 25 mg b.i.d. p.o 또는 위약은 1일차(1주차)에서 113일차까지 포함되었다(17주차). 대상체를 레미브루티닙 치료 아암 또는 이의 상응하는 위약에 대해 3:3:1 비로 무작위화할 것이다.
- [0327] *집단:* 선별 전 적어도 12개월 동안 재발성 염증 병변으로 진단된 중등증 내지 중증의 화농성 한선염이 있는, 18 내지 65세의 성인 남성 및 여성 참가자.
- [0328] *주요 포함 기준:* 선별 전 적어도 12개월 동안 HS로 임상적으로 진단된 18 내지 65세(18세와 65세를 포함)의 남성 및 여성 대상체; 선별 시 최소 50kg의 체중(50 kg을 포함); 선별 시(1일차에 용량 전) 평가에 따라 중등증 내지 중증의 HS가 있는 환자:
- [0329] - 총 적어도 3개의 염증성 병변, 즉, 농양 및/또는 염증성 결절, 및

- [0330] - 15개 이하의 누공, 및
- [0331] - 적어도 2개의 해부학적 부위가 HS 병변과 관련되어야 함
- [0332] 주요 배제 기준:
- [0333] - 선별 시, 또는 무작위 배정 후 30일 또는 5 반감기 이내 중 더 오랜 기간 이내에; 또는 현지 규정에 의해 요구되는 경우 더 오랫동안의 다른 임상시험용 약물의 사용;
- [0334] - 투여 동안 그리고 레미브루티닙의 마지막 투여 후 최소 2주 동안 상당히 효과적인 피임 방법을 사용하지 않는 한, 생리적으로 임신할 수 있는 여성
- [0335] - 유의미한 출혈 위험 또는 응고 장애, 예를 들어:
- [0336] o 위장 출혈 병력, 예를 들어, 비스테로이드성 항-염증 약물(NSAID)의 사용에 관해, 임상적으로 관련있는 경우;
- [0337] o 무작위화 전 2주 이내에 항응고 의약[예를 들어, 와파린 또는 신규한 경구 항응고제(Novel Oral Anti-Coagulant; NOAC)]의 사용
- [0338] o 선별 시 1.5 초과의 국제 정상화 비(International Normalized Ratio; INR)
- [0339] o 무작위화 전 2주 이내에 항-혈소판 의약[이중 항-혈소판 요법(예를 들어, 아세틸살리실산 + 클로피도그렐) 포함]의 사용
- [0340] 주의: 아세틸살리실산(최대 100 mg/일) 또는 클로피도그렐에 의한 단일요법은 배제하지 않음.
- [0341] o 선별 전 8주 이내의 대수술 또는 연구 치료 기간 동안의 계획된 수술.
- [0342] 주요 효능 평가:
- [0343] - 단순화된 및 원래의 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR) 비율
- [0344] - 국제 화농성 한선염 중증도 점수 시스템(International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System; IHS4)
- [0345] - 화농성 한선염 - 의사 종합 평가(HS-PGA) 점수 및 반응자 비율
- [0346] - HS 염증성 병변 수
- [0347] - 화농성 한선염의 중증도 평가(SAHS)
- [0348] 주요 안전성 평가:
- [0349] - 이상사례의 수 및 중증도(CTCAE v5.0 등급)
- [0350] - 활력 징후, 안전성 실험실 측정 및 ECG를 비롯한 신체 검사
- [0351] 기타 평가:
- [0352] - PK
- [0353] - 피부 가려움 NRS(코호트 D)
- [0354] - 환자는 피부 통증 수치 평가 척도(NRS), 피부과 삶의 질 지수(DLQI), 환자 전체 평가(PGA)를 비롯한 결과를 보고하였다.

[0355]

목적

목적(들)	중점(들)
1차 목적(들)	1차 목적(들)에 대한 중점(들)
<ul style="list-style-type: none"> 중등증 내지 중증의 염증 HS 환자에서 위약에 비교하여 레미브루티닙의 효능을 평가하는 것 	<ul style="list-style-type: none"> 16 주의 치료 후 단순화된 화농성 한선염 임상 반응(HiSCR)에 의해 평가된 임상 반응을 달성한 환자의 비율
2차 목적(들)	2차 목적(들)에 대한 중점(들)
<ul style="list-style-type: none"> 중등증 내지 중증의 HS 가 있는 환자에서 레미브루티닙의 안전성 및 내약성을 평가하는 것 	<ul style="list-style-type: none"> AE 의 수 및 중증도 연구 완료 방문까지 기준선에서 그리고 반복적으로 신체 검사, 활력 징후, 안전성 실험실 측정, ECG
탐색적 목적(들)	탐색적 목적(들)을 위한 중점(들)

[0356]

목적(들)	종점(들)
<ul style="list-style-type: none"> • HS 가 있는 환자에서 여러 용량의 레미브루티닙의 약물동태학을 평가하는 것 	<ul style="list-style-type: none"> • 전혈 중의 레미브루티닙 농도: 29 일차 및 113 일차 방문 동안 치료 전 및 치료 후. • 치료 및 추적검사 동안, 기준선에서의 전혈 중 BTK 점유도
<ul style="list-style-type: none"> • 시간 경과에 따른 다른 효능 측정에 대한 위약 대비 레미브루티닙의 효과를 탐색하는 것 	<ul style="list-style-type: none"> • 화농성 한선염 - 시간 경과에 따른 의사의 종합 평가(HS-PGA) 응답자 • 시간 경과에 따른 HS 병변 수 및 농양 및 결절의 기준선에서 50, 75, 90 및 100%만큼의 범주화된 감소(AN50,75,90 및 100) • 화농성 한선염의 중증도 평가(SAHS) 점수 • 국제 화농성 한선염 점수 시스템(International Hidradenitis Suppurativa Score System; IHS4)
<ul style="list-style-type: none"> • 노출-반응 관계를 탐색하는 것 • 환자 보고 결과(PRO)에 대한, 위약과 비교된 임상시험용 치료의 효과를 평가하는 것 	<ul style="list-style-type: none"> • 전혈 중의 레미브루티닙 농도 및 HS 수 • 피부학 삶의 질 지수(DLQI) • 환자의 종합 평가(PGA) • 통증 평가의 수치 평가 척도(NRS)를 사용하여 기준선 피부 통증 NRS 가 3 이상인 환자 중, 16 주의 치료 후에 통증 NRS30 을 달성한 환자의 비율 • 가려움 평가의 수치 평가 척도(NRS)를 사용하여 기준선 피부 가려움 NRS 가 3 이상인 환자 중, 16 주의 치료 후에 가려움 NRS30 을 달성한 환자의 비율 • 지난 4 주간 새로운 증기 또는 발적된 기존 증기의 수.

[0357]

목적(들)	중점(들)
<ul style="list-style-type: none"> • 위약 대비 HS 발적을 감소시키는 레미브루티닙의 탐색하는 것 • 시간 경과에 따른 중등증 내지 중증의 염증성 HS 환자에서 레미브루티닙의 임상 활성을 평가하는 것 • HS 가 있는 환자에서 레미브루티닙(100 mg b.i.d. 및 25 mg b.i.d.)의 용량 반응 관계를 탐색하는 것 	<ul style="list-style-type: none"> • 16주의 치료에 걸쳐 적어도 1회의 발적을 경험한 환자의 비율 • 각각의 방문 시 HiSCR 및 단순화된 HiSCR에 의해 평가된 임상 반응을 달성한 환자의 비율 • 코호트 D 단독: HiSCR 및 HS 병변 수 및 기타(예컨대, 피부 통증 및 가려움)에서 시간 경과에 따른 투여 요법 데이터를 수집하고 비교함

[0358]

[0359]

임상 평가 추가 참조:

[0360]

• 단순화된 HiSCR을 1차 중점으로 선택하였다. 아달리무맙에 의해 수행한 3상 임상 시험에서 사용한 본래의 HiSCR(Kimball et al 2016 *N Engl J Med* 375:422-34)을 검증하였다. 단순화된 HiSCR은 배농 누공의 어떤 증가도 없이 농양 + 염증성 결절의 총 수의 50%의 감소로 정의한다. 그러나, 본래의 HiSCR과 대조적으로, 이전의 조건이 충족된다면, 농양의 증가는 임상 반응을 구성할 수 있다.

[0361]

• HS의 염증성 병변은 전형적인 해부학적 부위에서 개별적인 병변(염증성 결절, 농양 및 배농 누공)으로 계수할 것이다. 계수 외에도, 종합 평가 척도(화농성 한선염-의사 종합 평가 또는 HS-PGA)뿐만 아니라 복합 점수(화농성 한선염의 중증도 평가 점수 또는 SAHS)를 사용할 것이다. 또한 농양 및 결절을 AN 계수로 제시할 것이다.

[0362]

• *HS-PGA*(화농성 한선염 - 의사의 종합 평가): 점수는 HS를 평가하기 위한 탐색적 목적으로 사용되며, 문헌 [Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al (2012) Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*;157:846-55]에서 사용되고 기재된다.

[0363]

• *SAHS* 점수는 종합 점수이며(Hessam S, Scholl L, Sand M, et al (2018) A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*;154(3):330-335.), 염증성 병변 수, 누공 수 및 NRS 통증에 대해 수집된 정보로부터 유래될 것이다. 추가로, 해부학적 부위 및 새로운 또는 발적된 기존 종기를 두 코호트 모두에서 수집할 것이다.

[0364]

• 피부 삶의 질 지수(DLQI)를 포함하는 몇몇 환자 보고 결과를 사용할 것이다. 마지막으로, 대상체의 관점에서는 피부 관련 통증이 가장 중요한 증상이므로, 통증에 대한 수치 평가 척도(NRS)가 포함된다.

[0365]

• 기타 환자 보고 결과(PRO)는 여러 국가 및 언어에서 이용 가능한 검증된 점수를 가진 피부학적 삶의 질 지수(DLQI) 및 피부 관련 삶의 질(QoL) 도구를 포함할 것이다. 이는 환자 종합 평가를 또한 포함한다.

[0366]

• *피부 통증 - NRS*(통증에 대한 수치 평가 척도): 피부 관련 통증에 대한 NRS는 아달리무맙 연구에서 사용되었고(문헌 [Kimball et al. (2016) *N Engl J Med* 375:422-34], 피부 또는 HS 관련 통증으로 사용될 것이며, 환자에게 가장 큰 부담 중 하나이다(Matusiak et al (2017) *J Am Acad Dermatol*;76:670-5). HS와 관련된 통증은 지난 24시간 내에서의 평균으로, 그리고 (지난 24시간 내에서) 최악인 것에 대해 기록할 것이다.

[0367]

• 가려움이 HS 환자의 증상으로 인식되고 있기 때문에, 피부 가려움 NRS가 포함되었다(Nguyen et al 2021, Fernandez et al 2021).

[0368] 실시예 5: 100 mg 필름 코팅 정제

[0369] 바람직한 약제학적 조성물(필름 코팅 정제)을 아래에 예시한다.

성분	필름 코팅 정제 100 mg 당 함량(mg)	기능
정제 코어		
LOU064	100.0	원료 의약품
만니톨	243.8	담체
셀룰로스, 미결정질/미결정질 셀룰로스	85.8	희석제
코포비돈	50.0	결합제
크로스카멜로스 소듐	31.2	붕해제
소듐 스테아릴 푸마레이트	5.2	윤활제
소듐 라우릴설페이트/소듐 라우릴 설페이트	4.0	계면활성제
물, 정제됨/정제수 ¹	---	현탁제/용매
코어 정제 총량	520.0	
코팅		
기본 코팅 프리믹스, 황색	14.2	필름 코팅
기본 코팅 프리믹스, 적색	4.4	필름 코팅
기본 코팅 프리믹스, 흰색	4.4	필름 코팅
기본 코팅 프리믹스, 검정색	1.2	필름 코팅
물, 정제됨 ²	---	과립화액
총 필름 코팅 정제 총량	544.2	

^{1,2} 가공 중 제거됨

[0370]

[0371] 실시예 6: 50 mg 필름 코팅 정제

[0372] 아래에 바람직한 약제학적 조성물(필름 코팅 정제)이 예시되어 있다.

성분	필름 코팅 정제 50 mg 당 함량(mg)	기능
정제 코어		
LOU064	50.0	원료의약품
만니톨	121.9	담체
셀룰로스, 미결정질/미결정질 셀룰로스	42.9	희석제
코포비돈	25.0	결합제
크로스카멜로스 소듐	15.6	붕해제
소듐 스테아릴 푸마레이트	2.6	윤활제
소듐 라우릴설페이트/소듐 라우릴 설페이트	2	계면활성제
물, 정제됨/정제수 ¹	---	현탁제/용매
코어 정제 총량	260.0	
코팅		
기본 코팅 프리믹스, 황색	7.2	필름 코팅
기본 코팅 프리믹스, 적색	2.2	필름 코팅
기본 코팅 프리믹스, 흰색	2.2	필름 코팅
기본 코팅 프리믹스, 검정색	0.6	필름 코팅
물, 정제됨 ²	---	과립화액
총 필름 코팅 정제 총량	272.1	

^{1,2} 가공 중 제거됨

[0373]

[0374] 실시예 7: 25 mg 필름 코팅 정제

[0375] 아래에 바람직한 약제학적 조성물(필름 코팅 정제)이 예시되어 있다.

성분	필름 코팅 정제 25 mg 당 함량(mg)	기능
정제 코어		
LOU064	25.0	원료의약품
만니톨	60.9	담체
셀룰로스, 미결정질/미결정질 셀룰로스	21.5	희석제
코포비돈	12.5	결합제
크로스카멜로스 소듐	7.8	붕해제
소듐 스테아릴 푸마레이트	1.3	윤활제
소듐 라우릴설페이트/소듐 라우릴 설페이트	0.9	계면활성제
물, 정제됨/정제수 ¹	---	현탁제/용매
코어 정제 중량	130.0	
코팅		
기본 코팅 프리믹스, 황색	3.6	필름 코팅
기본 코팅 프리믹스, 적색	1.1	필름 코팅
기본 코팅 프리믹스, 흰색	1.1	필름 코팅
기본 코팅 프리믹스, 검정색	0.3	필름 코팅
물, 정제됨 ²	---	과립화액
총 필름 코팅 정제 중량	136.0	

[0376] ^{1,2} 가공 중 제거됨

[0377] **실시예 8: LOU064의 안전성**

[0378] LOU064의 안전성은 건강한 대상체를 대상으로 한 I상 및 II상 약물동태학 및 임상 약리학 연구와 MS 이외의 적응증, 특히 만성 자발성 두드러기(CSU) 및 쇼그렌 증후군(SjS)을 앓는 환자를 대상으로 수행된 II상/III상 임상 연구에서 시험하였다.

[0379] I상 임상 연구에서 LOU064의 단기 안전성

[0380] 최대 18일 동안 0.5 mg 내지 600 mg의 용량 범위를 아우르는 최대 18일 동안의 단일 용량 또는 다중 용량 및 추가로 최대 12일 동안 100 및 200 mg b.i.d.로서 LOU064의 단기 안전성이 I상 임상 연구에서 밝혀졌다(Kaul, M. et al. (2021). Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial. Clinical and Translational Science. 10.1111/cts.13005).

[0381] CSU 대상체를 대상으로 한 2b상 연구(확장 단계)의 안전성 요약(중간 결과)

[0382] 2b상 연구에 참가한 CSU가 있는 자격이 있는 대상체에서 LOU064의 장기적인 안전성과 내약성을 평가하기 위한 52주간의 공개 라벨 확장 연구에서 사용된 용량은 100 mg b.i.d.였다.

[0383] 적어도 1회 용량의 LOU064를 투여받은 대상체 100명에 대한 중간 분석에 따르면 안전성 신호는 관찰되지 않았으며, 중앙값 노출 기간은 17.86주(범위: 2.9주 내지 44.7주)였다. 컷오프 시점에 93명의 대상체(93%)가 진행 중이었고 7명의 대상체가 연구를 중단했다; 중단 중 어느 누구도 유해 사례로 인한 것이 아니었다. 표 4는 중간

분석을 위한 컷오프 일까지 2b상 연구에서 관찰된 안전성 요약을 나타낸다.

[0384] [표 4]

개방 라벨 확장 연구에 대한 중간 분석: 사망, 기타 중대하거나 임상적으로 유의미한 유해 사례 또는 관련 중단(안전성 세트)

LOU064	
100 mg B.I.D.	
N=100	
n (%)	
AE(들)가 있는 환자	58 (58)
중대하거나 기타 유의미한 사례가 있는 환자	
사망	0
치명적이지 않은 SAE	3 (3.0)
임의의 AE(들)로 인한 연구 중단	0
임의의 SAE(들)로 인한 연구 중단	0
AE(들)로 인한 치료 중단	5 (5.0)
SAE(들)로 인한 치료 중단	1 (1.0)

[0385] 중간 분석 컷오프 2020년 8월 31일

[0386] 58명의 대상체(58%)가 적어도 1건의 치료로 인한 AE를 경험했다. 대부분의 AE는 중대하지 않았고 치료 중단으로 이어지지 않았으며 중증도가 경미했다. 가장 빈번하게 영향을 받은 SOC는 감염 및 침입(14%)이었고 그 다음은 피부 및 피하 조직 장애(13%)였으며 특정 유해 사례와 관련된 경향은 없었다. 가장 흔한 유해 사례 대표 용어 ($\geq 2\%$)는 두통(6%), 설사(4%), 현기증(3%) 및 위장염(3%)이었다; 출혈 사례(출혈 SMQ 광범위, 및 혈소판 응집 이상, 혈소판 응집 감소, 혈소판 응집 억제, 혈소판 기능 장애, 혈소판 기능 검사 이상 및 혈소판 독성을 포함하는 PT에서 사례로 정의됨) 또는 SOC 혈액 및 림프계 장애 하의 사례는 보고되지 않았다. 3건의 SAE가 보고되었다: 난소 낭종, 흉통 및 충수염; 연구 약물과 관련된 것으로 간주된 것은 없었다.

[0387] 2b상 연구 및 상응하는 공개 라벨 확장 연구의 결론

[0388] 종합하면, 평가된 모든 용량에 걸쳐 2b상 연구에서 안전성 소견은 없었다. 또한, LOU064 100 mg b.i.d. 공개 라벨을 사용하는 상응하는 CSU 확장 연구에서는 2020년 8월 31일 현재 등록된 100명의 대상체에게서 안전성 신호가 관찰되지 않았다. 100 mg LOU064 b.i.d.의 제안된 최고 용량은 내약성이 좋고 안전성 프로파일이 양호한 것으로 여겨진다.

[0389] CSU 대상체를 대상으로 한 2b상 연구(확장 단계)의 안전성 요약(중간 결과/35.14주의 중간 노출 환자)

[0390] 100 mg b.i.d. 용량으로 2b상 연구에 참가한 자격이 있는 CSU 대상체를 대상으로 LOU064의 장기적인 안전성과 내약성을 평가하기 위한 위의 52주 공개 라벨 확장 연구에서 35.14주의 중간 노출이 있는 환자(N=183)를 대상으로 새로운 중간 분석을 수행하였고, 그 결과를 최대 12주 동안 (1:1:1:1:1) 레미브루티닙 10 mg qd(1일 1회), 35 mg qd, 100 mg qd, 10 mg bid(1일 2회), 25 mg bid 또는 100 mg bid 또는 위약을 투여받은 CSU 성인 환자를 대상으로 한 무작위 이중 맹검, 위약 대조 Ph2b 핵심 연구(NCT03926611)의 안전성 결과와 비교하였다. (표 5)

[0391] ES의 장기 노출(중앙값 35.14주, N=183)에서 레미브루티닙 치료에 대해 적어도 1건의 유해 사례(AE)가 발생한 환자의 비율(57.4% [n=105])은 CS와 유사했다(임의의 레미브루티닙 용량에 대해 제시됨)(58.1% [n=155]; 중앙값 12.14주, N=267). ES에서는 중대한 유해 사례(SAE)가 4건 있었고, 치료 중단으로 이어진 6건의 AE가 있었고 사망은 없었다. ES와 CS에서 보고된 1차 기관 분류(SOC)별 AE 발생률은 유사했다: 감염 및 침입(23.0% 및 24.0%), 다음으로 피부/피하 조직 장애(17.5% 및 16.9%)(표 5). 대표 용어별 보고된 AE의 발생률은 ES와 CS에서 비슷했

으며 두통(6.6% 및 9.7%)이 가장 흔했다. 감염(23%), 출혈(4.4%), 혈구감소증(0.5%)과 같은 ES의 AESI 발생률은 CS와 일치했다. 새로 발생한 주목할 만한 트랜스아미나제 증가는 ES(단리된 ALT>3xULN, 4주 이내에 정상화, 1명의 환자에서 개인 사유로 조기 중단) 및 CS(1명의 환자에서 ALT>5xULN, 치료 시 정상화) 모두에서 단일이었다. 실험실 매개변수 분석에서는 유의미한 안전성 문제가 드러나지 않았으며 활력 징후에서 임상적으로 의미 있는 변화도 관찰되지 않았다. 어떤 환자에서도 유의미한 ECG 소견이나 500 ms 초과 QT가 발견되지 않았다.

[0392] [표 5]

2b상 핵심 및 확장 연구에서 레미브루티닙(LOU064)의 안전성 프로파일 (안전성 세트)

환자 n (%)	LOU064							위약 N=42	LOU064 100 mg b.i.d. (N=183)
	10 mg q.d. N=44	35 mg q.d. N=44	100 mg q.d. N=47	10 mg b.i.d. N=44	25 mg b.i.d. N=43	100 mg b.i.d. N=45	임의의 용량 N=267		
	AE가 1 이상인 환자	29 (65.9)	23 (52.3)	27 (57.4)	21 (47.7)	26 (60.5)	29 (64.4)		
AE로 인한 연구 치료 중단	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.8)	1 (2.3)	3 (6.7)	7 (2.6)	0 (0.0)	6 (3.3)
SAE(들)가 있는 환자	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	2 (4.7)	0 (0.0)	5 (1.9)	0 (0.0)	4 (2.2)
1 차 기관계 분류별 가장 빈번한 AE(CS에서 임의의 LOU064 용량 또는 위약 그룹 또는 ES에서 100 mg b.i.d.를 투여받는 모든 환자의 10% 이상)									
감염 및 침입	12 (27.3)	9 (20.5)	14 (29.8)	6 (13.6)	12 (27.9)	11 (24.4)	64 (24.0)	9 (21.4)	42 (23.0)
피부 및 피하 조직 장애	7 (15.9)	9 (20.5)	5 (10.6)	6 (13.6)	12 (27.9)	6 (13.3)	45 (16.9)	2 (4.8)	32 (17.5)
신경계 장애	3 (6.8)	10 (22.7)	7 (14.9)	4 (9.1)	6 (14.0)	5 (11.1)	35 (13.1)	7 (16.7)	19 (10.4)
위장 질환	7 (15.9)	4 (9.1)	6 (12.8)	6 (13.6)	2 (4.7)	5 (11.1)	30 (11.2)	5 (11.9)	26 (14.2)

[0393]

PT 별 가장 빈번한 AE(CS에서 용량 또는 위약 그룹 또는 ES에서 100 mg b.i.d.의 환자의 5% 이상)									
두통	1 (2.3)	7 (15.9)	4 (8.5)	3 (6.8)	6 (14.0)	5 (11.1)	26 (9.7)	6 (14.3)	12 (6.6)
비인두염	7 (15.9)	2 (4.5)	2 (4.3)	4 (9.1)	4 (9.3)	4 (8.9)	23 (8.6)	3 (7.1)	6 (3.3)
만성 자발성 두드러기	3 (6.8%)	2 (4.5%)	3 (6.4%)	4 (9.1%)	2 (4.7%)	2 (4.4%)	16 (6.0%)	1 (2.4%)	6 (3.3)

[0394]

[0395] 결론

[0396] 레미브루티닙은 CSU 환자를 대상으로 최대 52주 동안 100 mg bid 용량에 장기간 노출한 경우 관찰된 새로운 안전성 신호 없이 전체 용량 범위에 걸쳐 양호한 안전성 프로파일을 보여주었다.

[0397] 실시예 9: 건강한 대상체에서 레미브루티닙의 동반 투여 및 비연속 투여에 의한 세 가지 다른 유형의 백신에 대한 면역 반응의 조절 평가

[0398] 목적 및 관련 중점

목적(들)	중점(들)
1 차 목적(들)	1 차 목적(들)에 대한 중점(들)
<ul style="list-style-type: none"> 다음 사항에 대해 위약 대비 건강한 참가자에서 백신 접종 후 면역 반응에 대한 레미브루티닙 동반 및 비연속 치료의 비열등성을 평가함: <ul style="list-style-type: none"> T 세포 의존적 백신(계절성 인플루엔자, 4 가 백신) T 세포 비의존적 백신(PPV-23, Pneumovax®, Merck & Co. Inc., USA) 	<ul style="list-style-type: none"> 반응의 달성, 반응은 다음과 같이 정의됨: <ul style="list-style-type: none"> 인플루엔자: 기준선(즉, 혈청 전환)과 비교하여 백신 접종 후 28 일(43 일차)에 항-헤마글루티닌 항체 역가의 4 배 초과 증가. PPV-23: 기준선과 비교하여 백신 접종 후 28 일(43 일차)에 면역글로불린 G(IgG) 역가의 2 배 초과 증가.
2 차 목적(들)	2 차 목적(들)에 대한 중점(들)
<ul style="list-style-type: none"> T 세포 의존적 신규 백신(KLH, Immucothel®)에 대한 위약 대비 건강한 참가자에서 백신 접종 후 면역 반응에 대한 레미브루티닙 동반 및 비연속 치료의 효과를 평가함 건강한 참가자에서 최대 35 일 동안 100 mg b.i.d.로 투여된 레미브루티닙의 안전성과 내약성을 조사함 레미브루티닙을 투여받는 건강한 참가자에게 투여되는 백신 접종에 대한 안전성과 내약성을 조사함 100 mg b.i.d. 용량에서 레미브루티닙의 PK 를 평가함 	<ul style="list-style-type: none"> 백신 접종 후 28 일(43 일차)에 항-KLH IgG 및 IgM 역가로 측정된 T 세포 의존적 항체 반응 모든 안전성 평가(활력 징후, ECG, 안전성 실험실 매개변수 및 AE 포함) 모든 안전성 평가(활력 징후, ECG, 안전성 실험실 매개변수 및 AE 포함) PK 매개변수: AUC_{tau}(15 일차만), AUC_{last}, C_{max}, T_{max}

[0399]

[0400] 연구 설계

[0401] 전체 설계

[0402] 이 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구는 병렬 그룹 설계를 가지고 있다. 최대 20%의 예상 탈락률을 고려하여 최소 72명의 평가 가능한 완료자를 달성하기 위하여 약 90명의 건강한 비가임 여성 및 남성 참가자를 3개의 치료 그룹 중 임의의 하나로 무작위 배정한다. 본 연구는 28일의 선별 기간, 43일의 치료 기간, 마지막 연구 약물 투여 후 2주 이내에 진행되는 연구 완료 평가(57일차)로 구성될 것이다. 안전성 추적조사 통화는 마지막 연구 약물 투여 후 약 30일(73일차)에 수행된다. 참가자는 -1 내지 1일차 및 14 내지 17일차에 거주한다. 전체적으로 각 참가자의 최대 연구 기간은 약 85일이다.

[0403] 인플루엔자/Pneumovax® 23 및 Immucothel®에 대한 레미브루티닙 동반 및 비연속 치료 시나리오의 영향은 위약을 기준으로 평가된다.

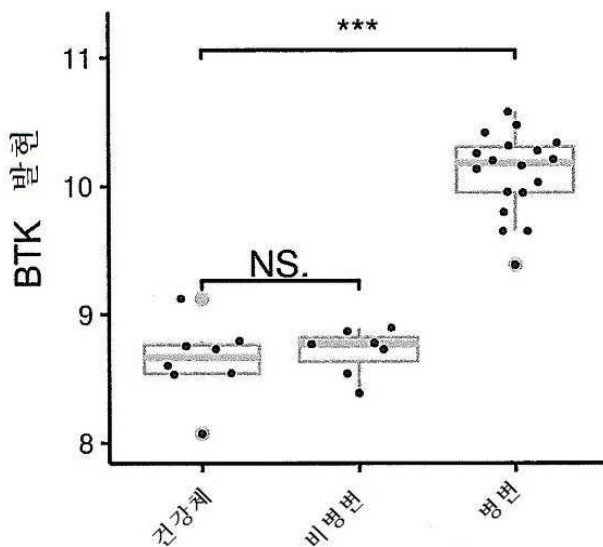
[0404] 연구 수행

- [0405] **선별 및 기준선**
- [0406] 선별에서 자격 기준을 충족하는 참가자는 -1일차에 기준선 평가를 받게 된다. 모든 기준선 안전성 평가 결과는 최초 투여 전에 입수 가능하여야 한다. 기준선에서 참가자는 후술되는 세 가지 치료 그룹 중 하나에 무작위 배정된다.
- [0407] **치료**
- [0408] 모든 참가자는 1일차부터 42일차까지 연구 약물(레미브루티닙 100 mg 또는 위약 b.i.d.)을 받고 43일차에 치료 종료 방문을 위해 클리닉으로 복귀한다. 모든 참가자는 또한 15일차에 4가 인플루엔자 백신, PPV-23 백신 및 KLH 신생항원 백신을 받는다. 백신 접종은 연구 약물 투여 후 3시간 후에 이루어져야 한다.
- [0409] 임상 방문 동안 및 정주 동안(-1일 내지 1일차 및 14 내지 17일차), 참가자는 클리닉의 연구 인력에 의해 연구 약물을 투여받는다. 치료 기간 동안 임상 방문을 마치고 퇴원하면, 투여 일지와 함께 가정에서 자가 투여할 수 있도록 연구 약물이 참가자에게 제공된다.
- [0410] 안전성 평가는 신체 검사, ECG, 활력 징후, 표준 임상 실험실 평가(혈액학, 혈액 화학, 소변 분석) 유해 사례 및 중대한 유해 사례 모니터링을 포함할 것이다.
- [0411] 레미브루티닙 약물동태학을 평가하기 위한 다수의 혈액 샘플을 8일차, 15일차 및 36일차에 모든 참가자로부터 채취할 것이다.
- [0412] **그룹 A(레미브루티닙 동반 치료):**
- [0413] 참가자는 1 내지 7일차에 위약(b.i.d.)을 투여받고, 15일차에 세 가지 백신을 투여하기 전에 PK/PD 정상 상태를 달성하기 위해 연구 8 내지 15일차에 레미브루티닙(100 mg b.i.d.)으로 치료를 받게 될 것이다. 참가자는 42일차까지 계속해서 레미브루티닙(100 mg b.i.d.)을 투여받게 될 것이다.
- [0414] **그룹 B(레미브루티닙 비연속 치료):**
- [0415] 참가자는 PK/PD 정상 상태 조건을 달성하기 위해 1-7일차에 레미브루티닙 100 mg b.i.d.로 치료받고, 8-28일차에는 위약(b.i.d.) 투여를 받고 15일차에는 3가지 백신을 투여받게 될 것이다. 레미브루티닙 100 mg b.i.d.에 의한 치료가 29일차부터 42일차까지 재개될 것이다.
- [0416] **그룹 C (위약):**
- [0417] 그룹 C의 참가자는 1일차부터 42일차까지 위약(b.i.d.)을 투여받고 위약 조건 하에서 15일차에 3가지 백신을 접종받게 될 것이다.
- [0418] **주요 포함 기준**
- [0419] • 연구 참여 전에 서명 동의서를 받아야 한다.
- [0420] • 건강하거나 약간 비만이지만 그 외에는 건강한 18 내지 55세(중점 포함)의 남성 및 비가임 여성 참가자.
- [0421] • 참가자는 표시된 대로 선별 및 기준선 방문 시 과거 병력, 신체 검사, 활력 징후, ECG 및 실험실 시험을 통해 판단한 바에 따라 건강 상태가 양호해야 한다.
- [0422] • 선별 및 기준선에서는 앉은 자세에서 활력 징후(수축기 및 확장기 혈압 및 맥박수)를 평가하고 다시 (평가 일정에 따라 필요한 경우) 서 있는 자세에서 평가할 것이다. 앉은 자세 활력 징후(앉은 후 3분 후)는 다음 범위 내에 있어야 한다:
- [0423] • 고막 체온 35.0 내지 37.5°C.
- [0424] • 수축기 혈압(SBP) 90 내지 139 mmHg(중점 포함).
- [0425] • 확장기 혈압(DBP) 50 내지 89 mmHg(중점 포함).
- [0426] • 맥박수 45 내지 90 bpm(중점 포함).

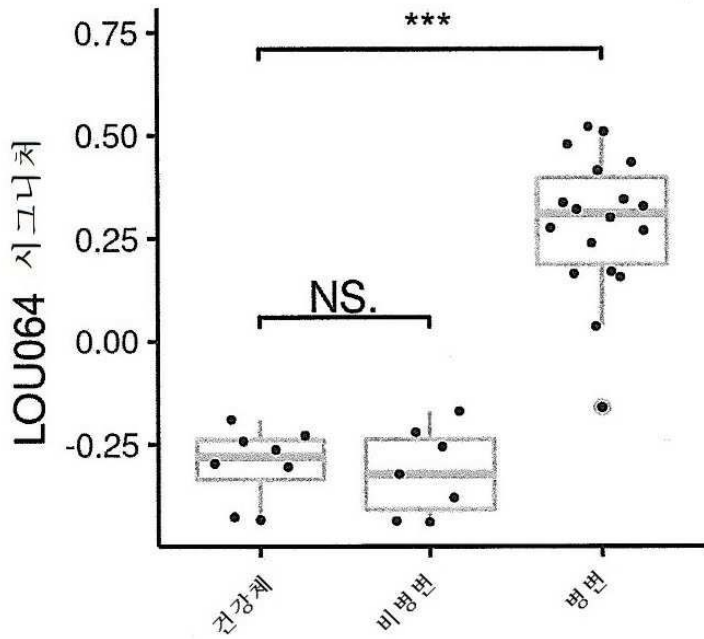
- [0427] * 참가자는 연구에 참여하기 위하여 체중이 적어도 50 kg이어야 하며 체질량 지수(BMI)가 18 내지 34.9 kg/m² 범위 내에 있어야 한다.
- [0428] * 참가자는 프로토콜에서 요구하는 대로 임상 현장에 기꺼이 머물고 ICF에 설명된 요구 사항/지침을 준수해야 한다.
- [0429] * 현지 언어를 읽고, 말하고, 이해하고, 연구 요구 사항을 이해하고 준수할 수 있다.
- [0430] **주요 제외 기준**
- [0431] 1. 5 반감기 또는 최초 투여 전 30일 이내 중 더 오랜 기간 이내의 다른 임상시험용 약물의 사용.
- [0432] 2. 임상적으로 유의미한 ECG 이상에 대한 현재 증거 또는 과거 병력, 또는 QT 간격 연장 증후군 또는 기타 심장 전도 이상에 대한 가족력(조부모, 부모 및 형제자매), 염전성 심실빈맥(Torsade de Pointes; TdP)에 대한 추가 위험 요인(예: 심부전, 저칼륨혈증)의 병력 및/또는 알려진 병력 또는 현재 임상적으로 유의미한 부정맥. PR > 220 msec, QRS 복합 > 120 msec, 남성 및 여성의 경우 QTcF > 450 msec 또는 초기 재분극, 비특이적 S-T 또는 T 파 변화를 제외한 임의의 기타 형태학적 변화로 정의된 비정상 ECG.
- [0433] 3. 국소 재발 또는 전이의 증거가 있는지와 관계없이, 지난 5년 이내에, 치료 또는 치료되지 않은, (피부의 국소화된 기저세포 암종 또는 제자리 자궁경부암 이외의) 임의의 기관 시스템의 악성 종양의 이력 또는 존재.
- [0434] 4. 초기 투여 전 2주 이내에 해결되지 않은 심혈관, 폐, 대사, 간, 신장, 혈액, 내분비, 신경 또는 정신 질환을 포함하되 이에 국한되지 않는 임의의 주요 기관계 분류의 임의의 임상적으로 유의미한 질환의 병력 또는 존재
- [0435] 5. 레미브루티닙이나 동일한 화합물 부류의 약물 또는 이의 부형제에 대한 과민증.
- [0436] 6. 임의의 급성 감염, 발열 또는 과민 반응 또는 이 연구에서 투여되는 백신의 임의의 관련 성분(예를 들어, 계란 또는 조개/KLH)에 대해 알려진 과민 반응을 포함하여 Pneumovax 23, 인플루엔자 또는 KLH 백신 사용에 대한 임의의 금기 사항.
- [0437] 7. 2022 내지 2023년 계절성 인플루엔자 백신 접종 이력 또는 등록 전 2022 내지 2023년 인플루엔자 시즌 동안 인플루엔자 감염에 대한 알려진 임상 진단 이력.
- [0438] 8. 이전에 KLH에 노출되었거나 백신 접종을 받은 이력.

도면

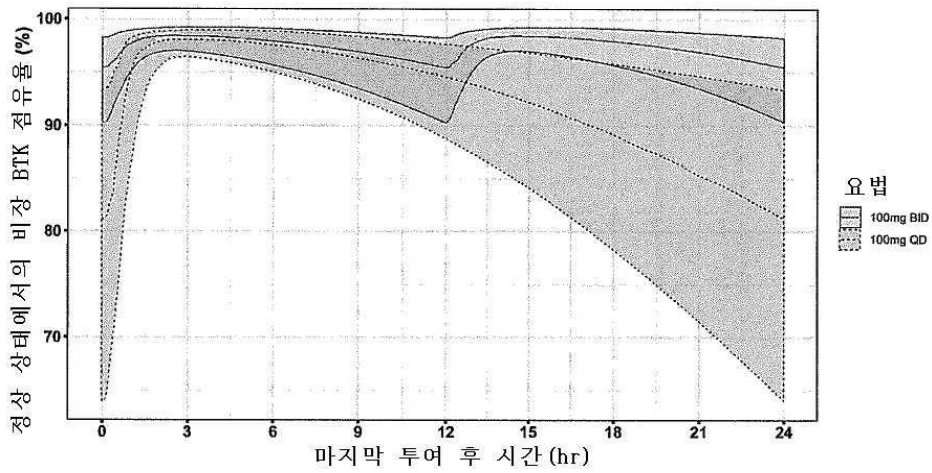
도면1



도면2

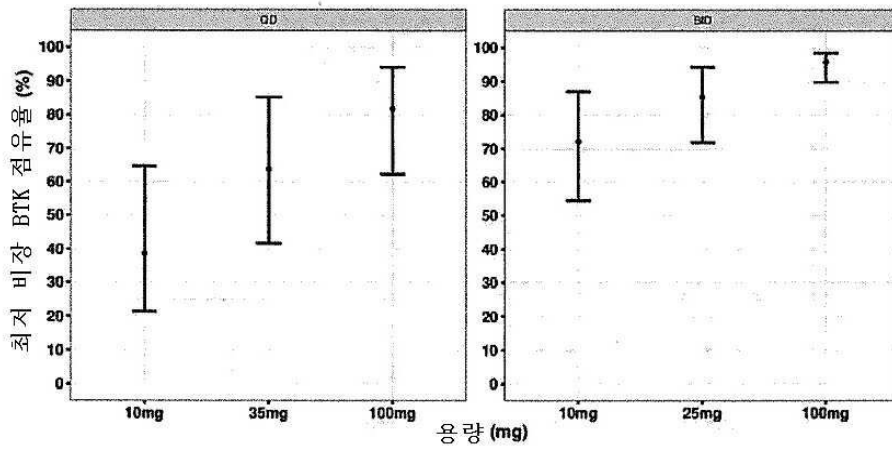


도면3

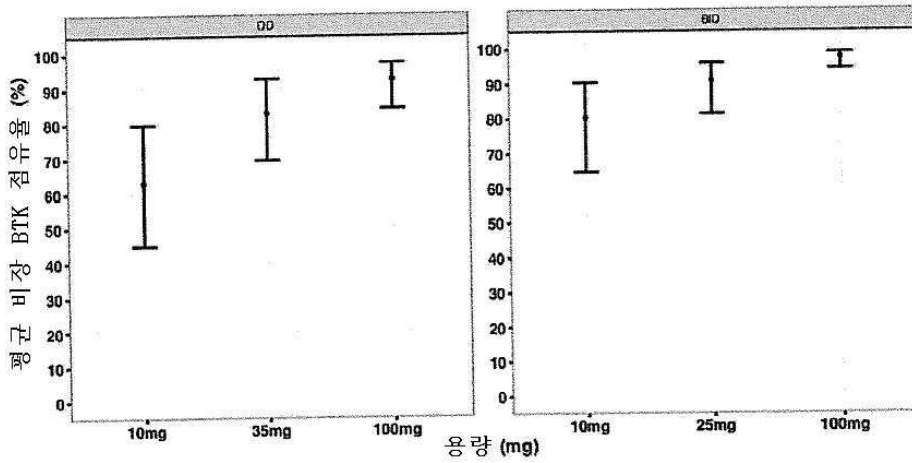


음영 영역은 50% 예측 구간이다. 각 음영 영역 내의 선은 상응하는 중앙값이다.

도면4a



도면4b



도면5

