



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0024977
(43) 공개일자 2023년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/454 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/454 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7001177
(22) 출원일자(국제) 2021년06월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/037230
(87) 국제공개번호 WO 2021/257456
국제공개일자 2021년12월23일
(30) 우선권주장
63/039,438 2020년06월15일 미국(US)
63/042,512 2020년06월22일 미국(US)

(71) 출원인
미요카디아, 인크.
미국, 캘리포니아주 94005, 브리스번, 시에라 포인트 파크웨이 1000
(72) 발명자
탐비, 장-프랑수아
미국 94005 캘리포니아 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000 미요카디아, 인크. 내
에델버그, 제이 엠.
미국 94005 캘리포니아 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000 미요카디아, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

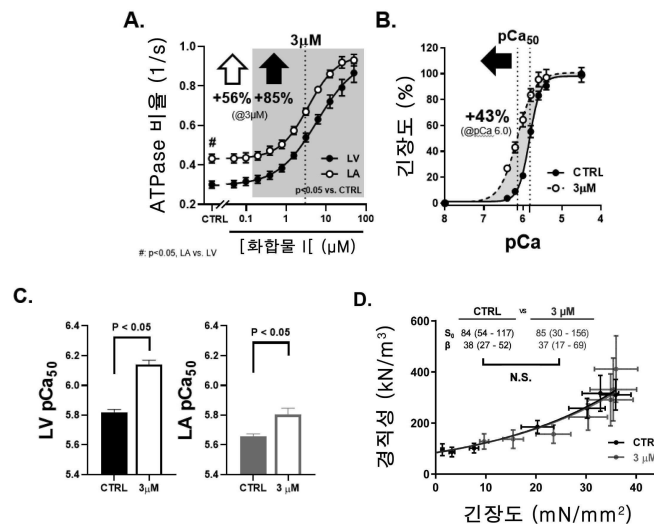
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 심방 기능 부전의 치료

(57) 요약

박출률이 감소된 심부전을 나타내는 환자와 같은 환자에서 AF를 치료하기 위한 방법, 용도, 및 조성물이 본원에 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 9/04 (2018.01)

(72) 발명자

쿠리오, 그레고리 하워드 타케오

미국 94005 캘리포니아 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000 미요카디아, 인크. 내

켈리, 신시아 라일

미국 94005 캘리포니아 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000 미요카디아, 인크. 내

양, 천

미국 94005 캘리포니아 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000 미요카디아, 인크. 내

헨제, 마르쿠스 패트릭

미국 94005 캘리포니아 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000 미요카디아, 인크. 내

델 리오, 카를로스 엘.

미국 94005 캘리포니아 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000 미요카디아, 인크. 내

앤더슨, 로버트 리

미국 94005 캘리포니아 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000 미요카디아, 인크. 내

수만테아, 마리우스 피.

미국 94005 캘리포니아 브리스번 시에라 포인트 파크웨이 1000 미요카디아, 인크. 내

간주, 지텐드라

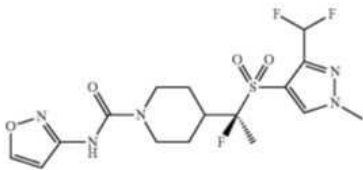
미국 94109 캘리포니아 샌프란시스코 클리어리 코트 45 #7 간주 클리니컬 트라이얼스, 엘엘씨 내

명세서

청구범위

청구항 1

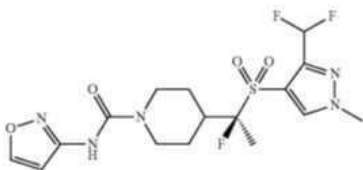
환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 환자의 심방 기능 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복스아미드이고, 선택적으로 상기 환자는 심방 세동 (AF)을 나타내는 것인 방법.



(I)

청구항 2

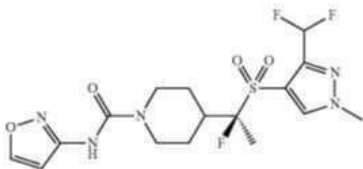
환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 환자의 심방 심근병증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복스아미드이고, 선택적으로 상기 환자는 심방 세동을 나타내는 것인 방법.



(I)

청구항 3

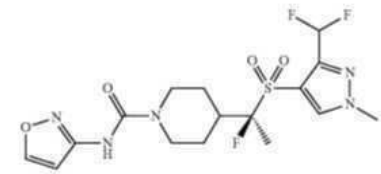
환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 환자의 심방 빈박을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복스아미드이고, 선택적으로 상기 환자는 심방 세동을 나타내는 것인 방법.



(I)

청구항 4

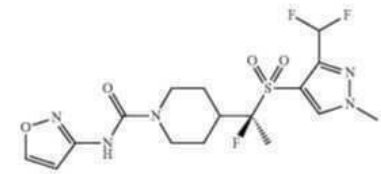
환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 환자의 심방 세동을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복스아미드인 것인 방법.



(I)

청구항 5

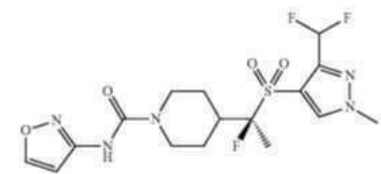
환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 환자의 심방 세동 재발을 감소시키는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복사미드이고, 선택적으로 상기 심방 세동 재발은 10% 이상 감소되는 것인 방법.



(I)

청구항 6

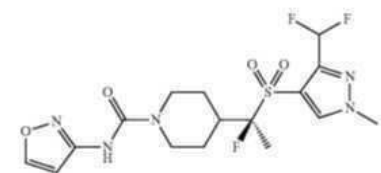
환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 환자의 심방 세동 부담을 감소시키는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복사미드이고, 선택적으로 상기 심방 세동 부담은 10% 이상 감소되는 것인 방법.



(I)

청구항 7

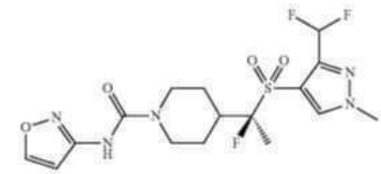
환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 환자의 심방 세동 에피소드의 기간을 감소시키는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복사미드이고, 선택적으로 상기 에피소드의 기간은 10% 이상 감소되는 것인 방법.



(I)

청구항 8

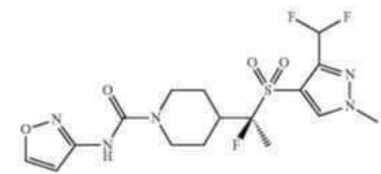
환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 모니터링이 필요한 환자에서 모니터링 기간 동안 심방 세동 에피소드의 수를 감소시키는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복사미드이고, 선택적으로 상기 에피소드의 수는 10% 이상 감소되는 것인 방법.



(I)

청구항 9

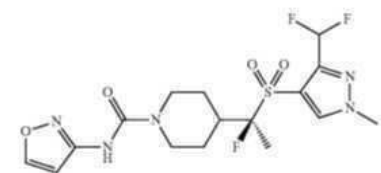
환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 동리듬 유지가 필요한 환자의 동리듬 유지 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복사미드이고, 선택적으로 환자는 투여 단계 전 12개월 이하 동안 심방 빈박을 지속했고, 추가로 선택적으로 상기 심방 빈박은 심방 세동 것인 방법.



(I)

청구항 10

환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 심방 빈박을 보이는 환자의 동리듬을 회복시키는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복사미드이고, 선택적으로 심장율동전환은 전기적 심장율동전환이고 추가로 선택적으로 심방 빈박은 심방 세동인 것인 방법.



(I)

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 또한 수축기 기능 장애를 나타내는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 수축기 기능 장애는 심부전, 심근병증, 심인성 쇼크, 심장 수술 후 근수축 지원으로 혜택을 받는 상태, 심근염, 죽상동맥경화증, 이차성 알도스테론증, 심근경색증, 판막 질환, 전신성 고혈압, 폐동맥 고혈압 또는 폐동맥 고혈압, 해로운 혈관 재형성, 폐부종, 및 호흡 부전으로 이루어진 군에서 선택된 증후군 또는 장애이고; 선택적으로 상기

심부전은 박출률이 감소된 심부전 (HFrEF), 박출률이 보존된 심부전 (HFpEF), 울혈성 심부전, 및 이완기 심부전 (수축기 예비력이 감소됨)에서 선택되고,

심근육병증은 허혈성 심근병증, 확장성 심근병증, 심방 근육병증, 좌심방 근육병증, 진행성 비대성 심근병증, 경색 후 심근병증, 바이러스성 심근병증, 독성 심근병증 (선택적으로 안트라사이클린 항암 치료법 후), 대사성 심근병증 (선택적으로 효소 대체 치료법과 함께 심근병증), 침윤성 심근병증 (선택적으로 아밀로이드증), 및 당뇨병성 심근병증에서 선택되고,

심장 수술 후 근수축 지원으로 혜택을 받는 상태는 우회 심혈관 수술로 인한 심실 기능 장애이고,

심근염은 바이러스성 심근염이거나/이거나

관막 질환은 승모판 역류 또는 대동맥 협착증인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 수축기 기능 장애는 감소된 좌심실 박출률 (LVEF)인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 또한 이완기 기능 장애를 나타내는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 심부전을 갖고 NYHA 클래스 II-IV 중 어느 하나의 진단을 받는 방법.

청구항 16

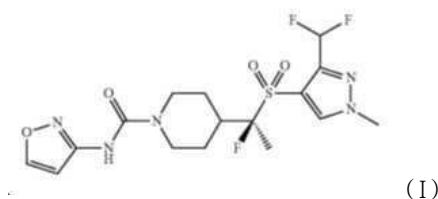
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 HFrEF를 갖는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 환자는 심방 세동을 나타내고; 치료학적 유효량의 화합물 I은 HFrEF의 하나 이상의 증상을 완화하고, 동리듬을 유지하고, 심방 세동 재발을 감소시키고/시키거나 환자에서 우발적인 심방 세동을 예방하는 것인 방법.

청구항 18

환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 심방 세동을 나타내는 환자에서 빈맥-유도된 심근병증을 예방하는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술폰닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복스아미드이고, 선택적으로 빈맥-유도된 심근병증은 심부전, 선택적으로 박출률 감소 심부전 (HFrEF)인 것인 방법.



청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 투여 단계 전에 12개월 이하의 기간 동안 빈박 또는 심방 세동을 지속하는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 심방 세동은 발작성 또는 지속성이고, 선택적으로 심방 세동은 지속적이고 12개월 이하 동안 지속되는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 2 내지 70%의 심방 세동 부담을 갖는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 수술후 AF를 갖는 방법.

청구항 23

제16항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 좌심실 박출률 (LVEF)은 50% 미만이고, 선택적으로 환자의 LVEF가 49% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 39% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 15-35%, 15-40%, 15-49%, 15-50%, 20-45% , 35-49%, 35-50%, 40-49%, 41-49%, 40-50%, 또는 41-50%인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제15항 및 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 60% 미만의 좌심실 박출률 (LVEF)을 갖는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 환자는 HFpEF를 갖는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 좌심방 확장을 갖는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 심방 근육병증을 갖는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 심방 근육병증은 좌심방 근육병증인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 이전에 절제 또는 심장율동전환으로 치료받은 적이 있는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 절제는 카테터 절제인 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 심장율동전환은 전기적 심장율동전환인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 하기 중 어느 하나 또는 조합을 갖지 않는 것인 방법:

- a) <2% 또는 >70%의 AF 부담;
- b) 가역적 병인이 있는 AF;
- c) 폐 혈관확장제로 치료되는 폐동맥 고혈압, 상기 혈관확장제는 선택적으로 엔도텔린 수용체 길항제 또는 PDE5 억제제임;
- d) 선택적으로 긴 QT 증후군, 브루가다 증후군 또는 CPVT인 알려진 이온통로병증;
- e) 치료 시작 전 10년 이상 진단된 심방 세동;
- f) 장기간 지속되거나 영구적인 심방 세동;
- g) LA 직경 >60mm;
- h) 치료 시작 전 <6개월 이내의 카테터 절제, 또는 치료 중 계획된 또는 가능성이 있는 카테터 절제;
- i) 치료 시작 <1개월 전에 새로운 항부정맥제 치료법을 도입하거나 치료 중에 새로운 항부정맥제 치료법을 계획적으로 도입한 경우;
- j) 치료 시작 <1개월 전에 수행된 전기 심장율동전환;
- k) NYHA 클래스 IV의 심부전;

- l) 증후성 저혈압, 또는 수축기 혈압 <90mmHg, 또는 확장기 혈압 >95mmHg;
- m) 중증 대동맥 판막 질환 또는 승모판 협착증, 치료 중 계획되거나 예상되는 승모판 수리, 비대성 또는 침윤성 심근병증, 활동성 심근염, 협착성 심낭염, 또는 임상적으로 유의한 선천성 심장 질환;
- n) 치료 시작 전 ≤90일 이내의 유의한 심혈관 사건, 상기 심혈관 사건은 선택적으로 급성 관상동맥 증후군 또는 뇌졸중임;
- o) 치료 시작 전 ≤90일 이내의 심혈관 중재, 상기 심혈관 중재는 선택적으로 CABG, PCI 또는 판막 복구임;
- p) 치료 시작 전 ≤45일 이내의 장치 이식, 상기 장치는 선택적으로 심박조율기 또는 CRT임;
- q) 치료 시작 전 ≤90일 이내에 심부전으로 인한 입원 또는 IV 근수축 치료;
- r) 말기 심부전; 또는
- s) <6개월 이내의 기대수명.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 화합물 I을 10 내지 350mg의 총 1일 용량으로 투여하는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 화합물 I을 10 내지 175mg BID, 25 내지 325mg QD, 또는 25 내지 350mg QD로 투여하는 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 10-75mg BID, 선택적으로 10, 25, 50, 또는 75mg BID로 화합물 I을 투여하는 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 I은 환자에게 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 I은 환자에서 화합물 I 혈장 농도가 1000 내지 8000ng/mL이 되게 하는 용량으로, 선택적으로 용량은 환자에서 < 2000ng/mL, 2000-3500ng/mL, 또는 > 3500ng/mL의 화합물 I 혈장 농도가 되도록 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 I은 음식과 함께 또는 음식의 약 2시간 이내, 약 1시간 이내, 또는 약 30분 이내에 환자에 의해 섭취되는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I이 직경이 15μm 초과, 직경 10μm 미만, 직경 15μm 내지 25μm, 직경 1μm 내지 10μm, 또는 직경 1μm 내지 5μm인 평균 입자 크기를 갖는 고체 형태로 제공되는 것인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 투여 단계 전 또는 후에 전기 심장율동전환을 겪었고, 선택적으로 전기 심장율동전환이 투여 단계 전 또는 후에 24시간 이내에 수행되는 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 심혈관 상태를 개선하기 위한 추가 약물을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법으로서, 선택적으로 추가 약물은 베타 차단제, 항응고제, 비타민 K 길항제, 칼

습 채널 차단제, 이뇨제, 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB), 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 안지오텐신 수용체-네프릴리신 억제제 (ARNI), SGLT2 억제제, sGC 활성제 또는 조절제, 항부정맥 약물 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 항응고제 및 항부정맥제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 43

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 항응고제 및 속도 조절제를 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 선택적으로 상기 속도 조절제는 베타-차단제, 디곡신, 또는 아미오다론인 방법.

청구항 44

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 항응고제; 이뇨제; 및 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB), 및/또는 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 하기 중 임의의 하나 또는 조합을 초래하는 것인 방법:

- a) 심방 기능 장애, 수축기 기능 장애 또는 둘 다에 대한 긴급한 외래 환자 개입의 위험 감소;
- b) 6-MWT 또는 KCCQ를 통해 측정된 개선된 삶의 질;
- c) 향상된 운동 능력;
- d) 환자의 NYHA 분류 개선;
- e) 임상적 악화 지연;
- f) 심혈관 관련 증상의 중증도 감소;
- g) 증가된 좌심방 박출물 (LAEF);
- h) 좌심방 부피 감소 ($LA_{min}VI$); 및
- i) 개선된 좌심방 기능 지수 (LAFI).

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 심혈관계 사망 또는 입원을 감소시키는 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 방법에 사용하기 위한, 화합물 I, 또는 화합물 I 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 방법으로 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 화합물 I.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 6월 15일에 제출된 미국 가특허 출원 63/039,438 및 2020년 6월 22일에 제출된 미국 가특허

출원 63/042,512의 우선권을 주장한다. 이러한 우선권 출원의 개시내용은 전체 내용이 여기에 참조로 포함된다.

배경 기술

- [0003] 심방 세동 (AF)은 가장 흔한 유형의 심장 부정맥으로, 전 세계적으로 3,700만 명이 넘는 사람들에게 영향을 미친다. 전 세계 인구가 고령화됨에 따라 AF의 유병률이 증가할 것으로 예상된다. AF 환자는 뇌졸중, 인지 저하, 심혈관 사건 및 사망 위험이 증가한다. AF는 고혈압, 관상 동맥 심장 질환, 류마티스성 심장 질환, 심부전, 비만, 진성 당뇨병 및 만성 신장 질환과 같은 기저 질환과 관련이 있다. 증상으로는 심장 두근거림, 빈맥, 숨가쁨, 쇠약, 현기증, 피로, 흉통, 및 혼돈 등이 있다.
- [0004] AF는 비협조적인 심방 활성화로 비효율적인 심방 수축을 일으키는 심실상성 빈맥으로 정의되며 심방의 구조적 및/또는 전기적 이상으로 인해 발생할 수 있다. 심전도 특성에는 불규칙한 R-R 간격 (방실 전도가 있을 때), 뚜렷한 반복 P파 없음, 불규칙한 심방 활동이 포함된다. 에피소드는 종종 시간이 지남에 따라 빈도와 기간이 증가하고 약물에 덜 반응하게 된다. AF에는 일반적으로 네 가지 유형이 있다 (January 등, *JACC* (2014) 64(21):2246-80; Kirchhof 등, *Eur Heart J.* (2016) 37:2893-2962). 간헐적 또는 자가 종료 AF로도 알려진 발작성 AF는 자발적으로 또는 중재를 통해 발병 후 7일 이내에 종료된다. 지속성 AF는 7일 이상 지속되는 지속 AF이다. 부비동 리듬을 회복하기 위해 약리학적 또는 전기적 심장율동전환(cardioversion)이 필요할 수 있다. 장기간 지속성 AF는 12개월 이상 지속되는 지속적인 AF이며 약물이나 심장율동전환에 반응하지 않을 수 있다. 영구 (만성) AF는 환자와 의사가 공동으로 동리듬을 복원 및/또는 유지하려는 추가 시도를 중지하기로 결정하는 지속성 AF이다.
- [0005] AF는 좌심방 기능 및 기하학에 영향을 미치며, 그 반대도 마찬가지이다. 시간이 지남에 따라 AF는 좌심방 (LA) 기능 감소 (예를 들어, LA 비우기 분획 (LAEF))뿐만 아니라 심방 리모델링 (예를 들어, 섬유증 및/또는 돌이킬 수 없는 LA 부피 증가)을 초래할 수 있다. 더욱이 손상된 LA 기능 (예를 들어, LAEF)은 절제와 같은 교정 절차 후 AF의 재발뿐만 아니라 새롭게 발병하는 심방 세동 (Hirose 등, *Eur Heart J.* (2012) 13(3):243-50)과 관련이 있다. LA 확대는 전기 심장율동전환 후 AF 재발과 강한 상관관계가 있다. LAEF에서 계산된 손상된 LA 기능 지수 (LAFI), 지수화된 최대 LA 부피 및 좌심실 유출관 속도 시간 적분은 불리한 심방 리모델링과 관련이 있으며, 좌심방 크기가 정상인 경우에도 사교 AF 및/또는 심혈관 질환이 발생할 위험이 증가한다 (Sardana 등, *J Am Soc Echocardiogr.* (2017) 30(9):904-12). LA 매개변수는 관찰 연구에서 AF를 포함한 심혈관 결과의 강력한 독립적인 예측인자로 나타났다 (Von Jeinsen 등, *J Am Soc Echocardiograph.* (2019) 33(1):72-81; Schaaf 등, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2017) 18:46-53).
- [0006] AF는 종종 심부전과 동반이환을 갖는다. AF는 심부전 환자의 절반 이상에서 발생하는 반면, 심부전은 AF 환자의 1/3 이상에서 발생한다. 심부전 (HF)은 환자의 심장이 신체의 대사 요구를 충족시키기 위해 신체에 충분한 혈류를 공급할 수 없는 임상 증후군이다. HF가 있는 일부 환자의 경우 심장이 신체의 다른 기관을 지원하기에 충분한 혈액을 펌핑하는 데 어려움이 있다. 다른 환자는 심장 근육 자체가 경화되거나 경직되어, 심장으로 가는 혈액을 차단하거나 감소시킬 수 있다. 이 두 가지 상태는 신체의 혈액 순환이 불충분하고 폐가 막히는 결과를 일으킨다. HF는 심장의 오른쪽이나 왼쪽 또는 양쪽에 동시에 영향을 미칠 수 있다. 급성 (단기) 또는 만성 (지속적인) 상태일 수 있다. HF는 체액이 신체의 여러 부분에 축적될 때 울혈성 HF라고 할 수 있다. 증상은 과도한 피로, 급격한 체중 증가, 식욕 부진, 지속적인 기침, 불규칙한 맥박, 흉부 불편감, 협심증, 심장 두근거림, 부종 (예를 들어, 폐, 팔, 다리, 발목, 얼굴, 손 또는 복부의 부기), 숨가쁨 (호흡곤란), 목 정맥 돌출, 운동 내성 또는 능력 감소를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. AF와 HF는 서로를 유발하고 악화시킬 수 있어 동반이환 환자의 예후가 상당히 악화되고 사망률이 증가한다.
- [0007] AF에 대한 현재의 치료법은 속도 및 리듬 제어 전략 및 수술 (예를 들어, 절제) 및 동리듬 회복 심장율동전환과 같은 교정 절차를 포함한다. 그러나 손상된 LA 기능 및 기하학은 교정 치료 후 AF 재발에 기여하나; 현재 치료법은 침체된 심방 기능과 심방 확대를 모두 직접적으로 다루지 않는다. 또한, AF와 HF가 동시에 있는 환자는 상당히 더 나쁜 예후를 겪는다. 동반이환 AF 및 HF를 치료하는 효과적인 치료법은 없다. 많은 경우에, AF 단독 또는 HF 단독에 효과적인 것으로 나타난 치료는 HF와 AF가 결합된 환자에서 좋지 못한 효능(예를 들어, 베타-차단제) 및/또는 좋지 못한 안전성 및 내약성 프로파일(예를 들어, 클래스 I 항부정맥제)을 갖는다 (Kotecha 등, *Eur Heart J* (2015) 36:3250-7).
- [0008] 따라서, 특히 감소된 좌심실 박출률 (예를 들어, HFrEF)과 같은 수축기 기능 장애와 짝을 이룰 때, AF 환자의 심방 기능을 개선하기 위한 새로운 안전하고, 내약성이 우수하며, 효과적인 치료법에 대한 높은 의학적 요구가

남아 있다.

발명의 내용

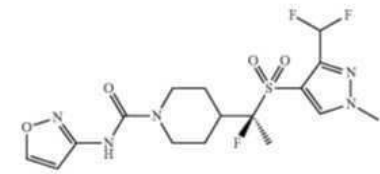
[0009]

발명의 요약

[0010]

본 개시내용은 환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 치료가 필요한 환자의 심방 기능 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 I은 화학식 (I)를 가지는 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술폰일)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복사미드이고, 선택적으로 상기 환자는 심방 세동을 나타내는 것인 방법을 개시한다.

[0011]



(I)

[0012]

일 측면에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 환자 (예를 들어, 심방 기능 장애를 나타내는 환자, 심방 세동을 나타내는 환자)에게 선택적으로 상기 치료학적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함하는 심방 심근 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0013]

일 측면에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 환자 (예를 들어, 심방 기능 장애를 나타내는 환자, 심방 세동을 나타내는 환자)에게 선택적으로 상기 치료학적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함하는 심방 빈박을 치료하는 방법을 제공한다.

[0014]

일 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 심방 세동을 치료하는 방법을 제공한다.

[0015]

일 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 치료 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 심방 세동 재발을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 심방 세동 재발은 환자에서 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상) 감소된다.

[0016]

일 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 치료학적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 심방 세동 부담을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 심방 세동 부담은 환자에서 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상) 감소된다.

[0017]

일 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 치료 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 심방 세동 에피소드의 기간을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 에피소드의 지속 기간은 환자에서 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상) 감소된다.

[0018]

일 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 치료 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 모니터링 기간 동안 심방 세동 에피소드의 수를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 심방 세동 에피소드의 수는 환자에서 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상) 감소된다.

[0019]

일 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 치료 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에서 동리듬을 유지하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 환자는 투여 단계 전 12개월 이하 (예를 들어, 9, 6, 또는 3개월 이하) 동안 지속된 심방 빈박을 갖는다. 일부 구체예에서, 심방 빈박은 심방 세동이다.

[0020]

한 양태에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화합물 I을 심장율동전환 (예를 들어, 전기 심장율동전환)과 조합하여 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 심방 빈박을 나타내는 환자에서 동리듬을 회복시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 심방 빈박은 심방 세동이다.

[0021]

일 측면에서, 본 개시내용은 심방 세동을 나타내는 환자에게 치료 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 빈맥-유도된 심근병증을 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 빈맥-유도된 심근병증은 심부전 (예를 들어, 박출률 감소 심부전 (HFrEF))이다.

[0022]

본 방법의 일부 구체예에서, 환자는 좌심방 확대를 갖는다. 일부 구체예에서, 본 방법은 화합물 I을 사용한 치

료를 위해 좌심방 확대를 갖는 환자를 선택하는 단계를 포함한다.

[0023] 또한 본 개시내용은 화합물 I 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물; 화합물 I 및 본원에 기재된 치료 방법 중 어느 하나에 사용하기 위한 화합물 I 및 약제학적 조성물; 및 본원에 기재된 임의의 치료 방법중 어느 하나에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물 I의 용도가 제공된다.

[0024] 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 장점은 다음의 상세한 설명에서 명백하다. 그러나 상세한 설명은 본 발명의 구체에 및 측면을 나타내지만 제한이 아닌 단지 예시로서 주어진다. 본 발명의 범위 내에서의 다양한 변경 및 수정은 상세한 설명으로부터 당업자에게 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 LV 및 LA 패지 근섬유에서 생체의 ATP 회전을 (ATPase) 비율에 대한 화합물 I의 효과를 나타내는 그래프 세트이다. 화합물 I은 LV 및 LA 패지 근섬유 (패널 A)에서 ATP 회전을 (ATPase)을 증가시켰고, 강성을 유지하면서 섬유질 (패널 B 및 C; 패널 B: LV 장력/pCa 곡선)에서 Ca^{2+} 감도를 증가시켰다 (패널 D). 패널 A-D: 평균 $\pm$ SEM. CTRL, 컨트롤; LA, 좌심방; LV, 좌심실; pCa, Ca^{2+} 감도.

도 2는 HF가 유도된 개의 생체내 SET 및 좌심방 기능 및 기하학에 대한 화합물 I의 효과를 보여주는 한 쌍의 그래프이다. 화합물 I은 SET를 연장하여 수축기 좌심실 기능 및 박출량의 지표를 증가시키는 한편 (패널 A) LA에서 크기를 줄이고 성능을 개선하였다(패널 B). 패널 A 및 B: 평균 $\pm$ SEM. 5HR, 처리 후 5시간; LA, 좌심방; LAEF, 좌심방 비우기 분율; LAFI, 좌심방 기능 지수; LV, 좌심실; LVFS, 좌심실 부분 단축; LVSV, 좌심실 박출량; PRE, 투약 전 (즉, 기준선); SET, 수축기 박출 시간.

도 3은 페닐에프린의 존재 하에 비글개에서 AF 유도성 및 LA 크기 및 기능에 대한 화합물 I의 효과에 대한 실험 설계를 나타내는 개략도이다. AFIB: 심방 세동. NSR: 정상 동리듬. PE: 페닐에프린.

도 4는 실험에 3에 기재된 바와 같은 AF 유도성 프로토콜을 겪은 개에서 화합물 I이 수축기 혈압 (SBP), 좌심방 최소 부피 (LA Vol_{min}), 좌심방 박출물 (LA EF) 및 심방 세동 기간 (AF_{지속기간})에 미치는 효과를 나타내는 그래프 세트이다. CPD I: 화합물 I. PACE: 페이스 버스트. PE: 페닐에프린. PRE: 전처리.

도 5는 페닐에프린 존재 하의 비글개에서 AF 유도성 및 LA 크기 및 기능에 대한 도부타민의 효과에 대한 실험 설계를 나타내는 개략도이다. AFIB: 심방 세동. NSR: 정상 동리듬. PE: 페닐에프린.

도 6은 실험에 3에 기재된 바와 같은 AF 유도성 프로토콜을 겪은 개에서, 화합물 I과 도부타민 사이의 좌심실 박출물 변화(Δ EF) 및 좌심방 최소 부피 (LA Vol_{min}), 좌심방 배출 비율 (LA EF) 및 심방 세동 지속 시간 (AF_{지속기간})에 대한 도부타민의 효과를 좌측에서 우측으로 비교하는 그래프들의 세트이다. CPD I: 화합물 I. DOB: 도부타민. PE: 페닐에프린. PRE: 전처리.

도 7a 및 7b는 화합물 I로 HFrEF를 치료하기 위한 임상 시험 설계를 나타내는 개략도이다. BID, 1일 2회; MAD, 다중 오름차순 용량; SAD, 단일 오름차순 용량; SRC, 안전심의위원회.

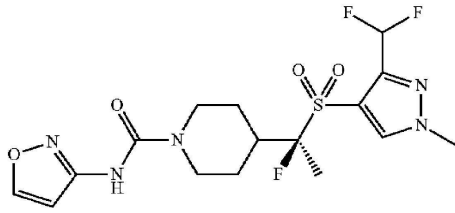
도 8은 화합물 I 혈장 농도에 의한 기준선으로부터의 LAFI 변화를 나타내는 그래프이다. 표시된 선은 비모수적 LOESS (로컬 추정 산점도 평활화) 방법에서 가져온 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 개시내용은 공동성 심방 기능 장애와 수축기 기능 장애 (심장의 수축기 기능 손상, 예를 들어, HFrEF와 같은 좌심실 박출물 감소)를 가진 환자를 포함하는, 심방기능 장애 (예를 들어, AF)를 가진 환자를 치료하는 것과 관련된 방법, 용도, 및 조성물을 제공한다.

[0027] 약제학적 조성물

[0028] 본 치료법에 사용되는 약제학적 조성물은 활성 약제학적 성분 (API)으로서 화합물 I을 함유한다. 화합물 I은 하기 화합물 (R)-4-(1-((3-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)술포닐)-1-플루오로에틸)-N-(이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복사미드를 지칭하고, 하기 화학 구조식 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 가진다:



(I).

[0029]

[0030]

화합물 I은 심근 액틴과 미오신 사이의 가교 형성 (포스페이트 방출로 측정됨)을 증가시키는 미오신 조절제이다. 가교 형성 및 분리는 심장 수축의 각 주기에서 중요한 단계이다. 화합물 I은 미오신에 가역적으로 결합하여 화학역학적 순환의 강하게 결합된 상태에 참여할 수 있는 미오신/액틴 가교의 수를 증가시켜 수축을 증가시킨다. 그러나 화합물 I은 가교 분리 (ADP 방출로 측정됨)를 억제하지 않으므로 수축 주기의 다른 상태에 영향을 미치지 않으며 칼슘 항상성에도 영향을 미치지 않는다. 화합물 I은 심혈관 기능의 다른 중요한 속성에 약영향을 미치지 않으면서 심방 심근세포의 수축성 (즉, 심방 수축성)을 개선 (예를 들어, 증가)함으로써 부분적으로 심방 기능을 개선한다.

[0031]

본원에서 사용되는 약제학적 조성물은 경구 투여 형태 (예를 들어, 액체, 현탁액, 에멀전, 캡슐 또는 정제)로 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물 I 입자는 각각 5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 또는 200mg의 화합물 I을 함유하는 정제로 압축된다. 일부 구체예에서, 화합물 I 입자는 경구 투여를 위해 물, 현탁 비히클, 및/또는 향미 시럽과 같은 적합한 액체에 현탁될 수 있다.

[0032]

정제 또는 경구 현탁액 중의 화합물 I API 고체는 예를 들어 직경이 1-100, 1-50, 또는 15-50 μm 인 평균 입자 크기를 가질 수 있다 (예를 들어, 직경 1-5, 5-10, 1-10, 10-20 또는 15-25 μm). 일부 구체예에서, 화합물 I은 직경이 30, 25, 20, 15, 10 또는 5 μm 이하인 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 구체예에서, 화합물 I API 고체는 D50의 입자 크기 분포 (PSD)에 대해 직경 15-25 μm 의 평균 입자 크기를 갖는다 (즉, 입자의 50%는 직경이 15-25 μm 인 입자 크기를 가짐). 특정 구체예에서, 화합물 I은 직경이 10 μm 이하, 예를 들어 10 μm 이하 (NMT)의 D50의 평균 입자 크기를 갖는다. 특정 구체예에서, 화합물 I은 직경이 5 μm 이하, 예를 들어 D50 NMT 5 μm 의 평균 입자 크기를 갖는다. 입자 크기 분석은 일반적으로 1차 입자의 입자 크기를 결정하는 데 적합한 PSD 방법을 사용하여 수행된다. 응집체를 줄이기 위해 초음파를 사용할 수 있다. 입자 크기를 측정하는 데 사용되는 PSD 기술 자체가 기본 입자 크기를 변경해서는 안 된다. 본 발명의 일부 실험예에서, PSD 기술은 초음파 유무에 관계없이 Malvern Mastersizer 2000으로 수행되었다.

[0033]

화합물 I API 외에, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 또한 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 정제는 증량제, 희석제, 결합제, 유동화제, 윤활제 및 붕해제를 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물 I 정제는 미정질 셀룰로스, 락토스 일수화물, 히프로멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 및 스테아르산마그네슘 중 하나 이상을 함유한다. 복용하기 쉽도록 정제를 코팅할 수 있다.

[0034]

환자 집단

[0035]

본 개시내용의 치료법은 심방 기능 장애를 나타내는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 환자는 심방 세동을 나타낼 수 있다. 비정상적인 심방 수축성, 부피, 기능, 및/또는 심방 심근병증이 심방 기능 장애에 기여할 수 있다.

[0036]

상기 환자는, 예를 들어, 18세 이상일 수 있다.

[0037]

좌심실 기능부전은 AF 환자의 20-30%에서 발견된다. 어떤 경우에는 환자가 심방 기능 장애 (예를 들어, 심방 세동)와 수축 기능 장애 (심실 수축 기능 장애라고도 함)를 모두 나타낸다. 수축기 기능 장애는, 예를 들어, 감소된 좌심실 박출률 (예를 들어, HFrEF)일 수 있다. 환자는 심방 기능 장애 및/또는 수축 기능 장애에 대한 사전 치료를 받았거나 받지 않았을 수 있다. 심장이 펌핑하는 혈액의 양은 일반적으로 (a) 심장 근육의 수축 (즉, 심장이 얼마나 잘 압착되는지 또는 수축기 기능) 및 (b) 심장 방의 충전 (즉, 심장이 얼마나 잘 이완되고 혈액으로 채워지는지 또는 확장기 기능)에 의해 결정된다. 박출률은 심장의 펌프 기능을 평가하는 데 사용된다. 박동당 좌심실 (주요 펌핑 챔버)에서 펌핑되는 혈액의 백분율을 나타낸다. 정상 또는 보존된 박출률은 50% 이상이다. 심장의 수축기 기능이 손상되어 심장이 박출률의 상당한 감소 (즉, 박출률 <50%)를 나타내는 경우, 이 상태는 박출률 감소 심부전 (HFrEF)으로 알려져 있다. 박출률이 <40%인 HFrEF는 고전적인 HFrEF이며, 박출률이 41-49%인 HFrEF는 2013 American College of Cardiology Foundation / American Heart Association

guidelines (Yancy 등, *Circulation* (2013) 128:e240-327) 및 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure (Hollenberg 등, *J Am Coll Cardiol* (2019) 74:1966-2011)에서 중범위 박출률이 있는 심부전 (HFmrEF)으로 분류된다. 특정 구체예에서, 환자는 심방 기능 장애 (예를 들어, 심방 세동) 및 이완기 기능 장애 둘 모두를 나타낸다. 어떤 경우에는 환자가 심방 기능 장애 (예를 들어, 심방 세동), 수축기 기능 장애, 및 이완기 기능 장애를 나타낸다.

[0038] 치료되는 심방 기능장애는 심방 심근병증 (예를 들어, 좌심방 근육병증) 및 심방 부정맥 (예를 들어, 심방 빈박), 예를 들어 AF 또는 심방 조동을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 심방 기능 장애 (예를 들어, 심방 빈박)는 급성 또는 만성일 수 있다. 특정 구체예에서, 환자는 예를 들어, 본 개시내용의 치료법 전 10년, 9년, 8년, 7년, 6년, 5년, 4년, 3년, 2년, 12개월, 9개월, 6개월, 3개월, 1개월, 2주 또는 1주 이하의 기간 동안 지속적으로 심방 기능 장애 (예를 들어, AF와 같은 심방 빈박)를 지속했을 수 있다.

[0039] 일부 구체예에서, 환자는 임상적으로 명백하거나 준임상적 (무증상)일 수 있는 AF를 갖는다. 심방 세동 사례가 심장 판막 장애로 인해 발생하는 경우 이를 판막성 심방 세동이다. 진단된 심장 판막 장애가 없는 AF는 비판막성 AF라고 한다. 예를 들어, 일부 구체예에서 비-판막성 AF는 류마티스성 승모판 협착증, 기계 또는 생체 인공 심장 판막, 또는 승모판 수리가 없는 경우의 AF이다. 타이밍 및 기간의 관점에서, 치료되는 AF는 예를 들어 발작성, 지속성 또는 장기간 지속성일 수 있다. 경우에 따라 AF는 지속적이지만 오래 지속되는 지속적 AF는 아니며; 즉, 12개월 이하 동안 지속되었다. 특정 구체예에서, 환자는 1-70%, 2-70%, 3-70%, 1-99%, 2-99% 등의 AF 부담을 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, AF 부담은 개인이 가지고 있는 AF의 양을 의미한다. 일부 구체예에서, AF 부담은 모니터링 기간 동안 환자가 AF에 있는 시간의 백분율로 정량화될 수 있다. 일부 구체예에서, AF 부담은 환자의 가장 긴 AF 에피소드의 기간, 또는 모니터링 기간 동안의 AF 에피소드의 수로서 정량화될 수 있다.

[0040] 일부 구체예에서, 환자는 추가로 수면무호흡증, 고혈압, 고지혈증, 갑상선기능항진증, 비만, 당뇨병, 포도당 불내성, 음주, 흡연, 과거 심근경색, 만성 폐쇄성 폐질환, 심부전, 관상 동맥 심장 질환, 류마티스 심장 질환, 판막 심장 질환, 비 판막 심장 질환, 좌심실 비대, 좌심실 이완기 기능 장애 및 신장 질환으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 갖는다.

[0041] 일부 구체예에서, 환자는 유전성 심근병증 또는 이온통로병증과 같은 AF에 대한 유전적 소인을 갖는다.

[0042] 일부 구체예에서, 환자는 수술 후 AF, 즉 수술 (예를 들어, 심장 수술) 직후 기간에 새롭게 개시된 AF를 갖는다.

[0043] 일부 구체예에서, 환자는 심방 리드 (예를 들어, 심박조율기, ICD, CRT), 또는 이식형 루프 레코더 (ILR)가 있는 이식된 장치를 갖는다.

[0044] 일부 구체예에서, 환자는 하기 표 1에 정의된 바와 같이 1, 2a, 2b, 3, 또는 4의 수정된 유럽 심장 리듬 협회 (EHRA) 증상 점수를 갖는다.

[0045] 표 1. 수정된 EHRA 증상 척도

수정된 EHRA 점수	환자 증상	설명
1	없음	AF는 어떠한 증상도 일으키지 않음
2a	경증	AF와 관련된 증상의 영향을 받지 않는 정상적인 일상 활동
2b	보통	AF 관련 증상의 영향을 받지 않는 정상적인 일상 활동이지만 증상으로 어려움을 겪고 있는 환자
3	중증	AF와 관련된 증상의 영향을 받는 정상적인 일상 활동
4	장애	정상적인 일상 활동 중단

[0046] 일부 구체예에서, 환자는 항응고제, 속도 조절제 또는 리듬 조절제로 치료를 받았거나, 또는 치료 받고있으며; 절제 (예를 들어, 카테터 절제술, 외과적 절제 등) 또는 심장을동전환 (예를 들어, 전기 심장을동전환 또는 약리학적 심장을동전환)과 같은 물리적 개입; 또는 이들의 조합을 겪었으나; AF 증상이 지속 나타난다. 이러한 증상은 예를 들어, 심계항진, 빈맥, 피로, 현기증, 쇠약, 흉부 불쾌감, 운동 능력 감소, 배뇨 증가, 호흡 곤

란, 협심증, 전실신, 실신, 수면 장애, 혼돈, 심리사회적 고통, 또는 여기에 기술된 AF 증상을 포함할 수 있다.

- [0048] 특정 구체예에서, 본 개시내용의 치료법은 심방 기능 장애 (예를 들어 AF, 예를 들어 발작성 또는 지속성 AF)를 갖는 환자를 치료하는데 사용되며, 상기 환자는 다음 중 임의의 하나 또는 조합을 갖는다:
- [0049] - 심방 리드가 있는 이식 장치 (심박조율기, ICD, CRT), 또는 이식형 루프 레코더 (ILR), 상기 장치/ILR은 원격 데이터 전송 기능을 가질 수 있음;
- [0050] - 2-70% 사이의 문서화된 AF 부담 (예를 들어, ≥ 2 주 연속);
- [0051] - 일시적인 상태 (예를 들어, 수술 후 등)로 인한 것이 아닌 심방 세동의 임상 진단 (심전도 증거 기반); 및
- [0052] - 6개월 이내에 최소 1회의 심방 세동 지속 (의료 기록 또는 12-유도 심전도, 또는 홀터나 패치에서 심방 세동이 10분 이상 발생한 경우, 또는 이전의 전기적 심장율동전환), 장기간 지속되거나 또는 영구 AF 증거가 없는 경우.
- [0053] 일부 구체예에서, 환자는 다음 중 어느 하나 또는 조합을 갖지 않는다:
- [0054] a) 스크리닝 시 $<2\%$ 또는 $>70\%$ 의 AF 부담;
- [0055] b) 가역적 병인이 있는 AF (예를 들어, 갑상선 질환, 음주, 폐색전증, 수술 후 초기, 급성 심낭염, 외상 등);
- [0056] c) 폐혈관확장제 (예를 들어, 엔도텔린 수용체 길항제, PDE5 억제제 등)로 치료되는 폐동맥 고혈압;
- [0057] d) 알려진 이온통로병증 (예를 들어, 긴 QT 증후군, Brugada 증후군, CPVT 등);
- [0058] e) 장기간 지속되거나 영구적인 심방 세동;
- [0059] f) 치료 시작 전 10년 이상 진단된 심방 세동;
- [0060] g) LA 직경 >60 mm;
- [0061] h) 치료 시작 전 <6 개월 이내의 카테터 절제, 또는 치료 중 계획된 또는 가능성이 있는 카테터 절제;
- [0062] i) 치료 시작 <1 개월 전에 새로운 항부정맥제 치료법을 도입하거나 치료 중에 새로운 항부정맥제 치료법을 계획적으로 도입한 경우;
- [0063] j) 치료 시작 <1 개월 전에 수행된 전기 심장율동전환;
- [0064] k) NYHA 클래스 IV의 심부전;
- [0065] l) 증후성 저혈압, 또는 수축기 혈압 <90 mmHg, 또는 확장기 혈압 >95 mmHg;
- [0066] m) 중증 대동맥 판막 질환 또는 승모판 협착증, 치료 중 계획되거나 예상되는 승모판 클립 또는 승모판 수리, 비대성 또는 침윤성 심근병증, 활동성 심근염, 협착성 심낭염, 또는 임상적으로 유의한 선천성 심장 질환;
- [0067] n) 치료 시작 전 ≤ 90 일 이내의 심혈관 사건, 상기 심혈관 사건은 임의로 급성 관상동맥 증후군 또는 뇌졸중임;
- [0068] o) 치료 시작 전 ≤ 90 일 이내의 심혈관 중재, 상기 심혈관 중재는 선택적으로 CABG, PCI 또는 판막 복구임;
- [0069] p) 치료 시작 전 ≤ 45 일 이내의 장치 이식, 상기 장치는 선택적으로 심박조율기 또는 CRT임;
- [0070] q) 치료 시작 전 ≤ 90 일 이내에 심부전으로 인한 입원 또는 IV 근수축 치료;
- [0071] r) 말기 심부전; 또는
- [0072] s) <6 개월 이내의 기대 수명.
- [0073] 환자가 본원에 기술된 심방 기능 장애 유형 (예를 들어, AF)에 더하여 수축기 기능 장애를 나타내는 경우, 수축기 기능 장애는 심실 기능 장애, 예를 들어 좌심실 기능 장애일 수 있다. 수축기 기능 장애는 예를 들어 좌심실 박출률 감소 (LVEF), 심부전(예를 들어, 박출률 감소 심부전 (HFrEF), 박출률 보존 심부전 (HFpEF), 울혈성 심부전 또는 이완기 심부전 (수축기 예비력 감소), 심근병증 (예를 들어, 허혈성 심근병증, 확장성 심근병증, 비대성 심근병증 (예를 들어, 진행성 비대성 심근병증), 경색 후 심근병증, 바이러스성 심근병증, 독성 심근병증 (선택적으로 안트라사이클린 항암 치료법 후), 대사성 심근병증 (선택적으로 효소 대체 치료법과 관련된 심근병

증), 침윤성 심근병증 (선택적으로 아밀로이드증) 및 당뇨병성 심근병증), 심인성 쇼크, 심장 수술 후 근수축 지원으로 혜택을 받는 상태 (예를 들어, 우회 심혈관 수술로 인한 심실 기능 장애), 심근염 (예를 들어, 바이러스성 심근염), 죽상동맥경화증, 속발성 알도스테론증, 심근경색증, 판막 질환 (예를 들어, 승모판 역류 또는 대동맥 협착증), 전신성 고혈압, 폐동맥 고혈압 또는 폐동맥 고혈압, 유해한 혈관 리모델링, 폐부종 및 호흡 부전로 이루어진 군에서 선택된 증후군 또는 장애일 수 있다.

- [0074] 환자는 좌심실, 우심실 또는 양쪽 심실의 수축기 심부전을 경험할 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 우심실 심부전을 갖는다. 일부 구체예에서, 환자는 폐동맥 고혈압 (즉, 폐동맥 고혈압)을 앓고 있다.
- [0075] 수축기 심부전은 감소된 좌심실 박출물, 감소된 좌심실 박출물과 같은 (예를 들어, 약 50%, 45%, 40%, 또는 35% 미만, 15-35%, 15-40% (예를 들어, 15-39%), 15-49%, 20-40%, 20-45%, 20-49%, 40-49%, 및 41-49%의 LVEF 포함) 및/또는 증가된 심실 확장기말 압력 및 부피를 특징으로 할 수 있다.
- [0076] 일부 구체예에서, 환자는 HFrEF (즉, <50%의 박출물)를 갖는다. 박출물이 ≤40%인 심부전은 고전적인 HFrEF이며, 박출물이 41 내지 49%인 심부전은 중범위 박출물이 있는 심부전 (HFmrEF)으로 분류된다. 환자는 50% 미만, 예를 들어 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 또는 15% 미만의 감소된 좌심실 박출물(LVEF)을 가질 수 있다. 특정 구체예에서, 환자는 LVEF ≤45% (예를 들어, 20-45%), ≤40% (예를 들어, 15-40%, 25-40%, 15-39% 또는 25-39%), 또는 ≤35% (예를 들어, 15-35%)를 갖는다. HFrEF는 허혈성 또는 비허혈성 기원일 수 있으며, 만성 또는 급성일 수 있다.
- [0077] 일부 구체예에서, 환자는 안정한 HF, 예를 들어 안정한 HFrEF를 갖는다. 본원에서 사용된 바와 같이, 질병에 대해 "안정적인" 환자는 질병을 가지고 있고 입원 또는 긴급 방문으로 이어질 수 있는 증상의 악화를 경험하지 않는 환자를 의미한다. 예를 들어, 안정적인 HF 환자는 수축기 기능이 손상될 수 있지만 기능 장애 증상은 이용 가능한 치료법을 사용하여 제어하거나 안정화할 수 있다.
- [0078] 일부 구체예에서, 환자는 다음 중 하나 또는 둘 모두에 의해 정의된 바와 같은 안정한 HFrEF (예를 들어, 중증도의 안정한 만성 HFrEF)를 갖는다: (i) 50% 미만의 LVEF; 및 (ii) 베타-차단제, ACE 억제제, ARB 및 ARNI 중 적어도 하나를 포함할 수 있는 현재 지침과 일치하는 심부전 치료를 위한 만성 약물.
- [0079] 일부 구체예에서, 환자는 정상적인 좌심실 박출물 (예를 들어, 50% 이상 및 60% 미만)을 갖는 발작성 또는 지속성 AF를 갖는다. 특정 구체예에서, 환자는 AF (예를 들어, 발작성 또는 지속성) 및 박출물이 보존된 심부전 (예를 들어, 50% 이상 60% 미만)을 갖는다. 특정 구체예에서, 환자는 AF (예를 들어, 발작성 또는 지속성) 및 심부전 없이 정상적인 좌심실 박출물을 갖는다.
- [0080] 일부 구체예에서, 본 발명의 치료법은 확장성 심근병증 (DCM) (예를 들어, 특발성 DCM 또는 유전적 DCM)을 나타내는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 환자는 확장된 좌심실 또는 우심실, 50% 미만 (예를 들어, 40% 미만)의 박출물을 갖고, 알려진 관상동맥 질환이 없다. DCM은 유전적 DCM일 수 있으며, 상기 환자는 미오신 중쇄, 티틴 또는 트로포닌 T와 같은 DCM을 유발하는 것으로 알려진 육종 수축성 또는 구조 단백질에서 적어도 하나의 유전적 돌연변이를 갖는다 (예를 들어, Hershberger 등, *Nat Rev Cardiol.* (2013) 10(9):531-47 및 Rosenbaum 등, *Nat Rev Cardiol.* (2020) 17(5):286-97를 참조한다). 일부 구체예에서, 유전적 돌연변이는 *ABCC9*, *ACTC1*, *ACTN2*, *ANKRD1*, *BAG3*, *CRYAB*, *CSRP3*, *DES*, *DMD*, *DSG2*, *EYA4*, *GATAD1*, *LAMA4*, *LDB3*, *LMNA*, *MYBPC3*, *MYH6*, *MYH7*, *MYPN*, *PLN*, *PSEN1*, *PSEN2*, *RBM20*, *SCN5A*, *SGCD*, *TAZ*, *TCAP*, *TMPO*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTN*, *VCL*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 있다. 예를 들어, 유전적 돌연변이는 *ACTC1*, *DES*, *MYH6*, *MYH7*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TTN*, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 유전자에 있다. 특정 구체예에서, 유전적 돌연변이는 *MYH7* 유전자 또는 *TTN* 유전자에 있다.
- [0081] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 치료법으로 치료되는 환자는 Entresto® 및/또는 오메카티프로 치료를 받았거나 받고 있지만 수축기 심부전 증상을 지속해서 나타낸다. 일부 구체예에서, 환자는 베타 차단제 및 선택적으로 알도스테론 길항제와 함께 ACE 억제제 또는 ARB 또는 ARNI로 치료를 받았거나 받고 있지만 (상기 이들 작용제는 예를 들어 본원에 기재된 것으로부터 선택될 수 있음), 수축기 심부전 증상을 지속 나타낸다.
- [0082] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 치료법으로 치료되는 환자는 하기 표 2에 정의된 바와 같은 뉴욕 심장 협회 (NYHA) 클래스 I, II, III, 또는 IV 심부전을 갖는다. 특정 구체예에서, 환자는 NYHA 클래스 II-IV 심부전을 갖는다.

표 2. 뉴욕 심장 협회 (NYHA) 심부전 클래스

클래스	환자 증상
I	신체 활동의 제한이 없음. 일상적인 신체 활동은 과도한 피로, 심계항진, 호흡곤란 (숨가쁨)을 유발하지 않음.
II	신체 활동의 약간의 제한. 편안한 휴식. 일상적인 신체 활동은 피로, 심계항진, 호흡곤란 (숨가쁨)을 초래함.
III	신체 활동의 현저한 제한. 편안한 휴식. 일상적인 활동보다 적은 활동은 피로, 심계항진 또는 호흡곤란을 유발함.
IV	불편함 없이 신체 활동을 수행할 수 없음. 안정시 심부전의 증상. 신체 활동을 하면 불편함이 증가함.

본 발명의 치료법은 수축기 기능 장애 (예를 들어, 감소된 좌심실 박출률)를 동반하거나 동반하지 않는 AF 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 개시내용의 치료법은 AF 및 <50%의 감소된 좌심실 박출률 (예를 들어, HFrEF)을 갖는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 치료법은 AF 및 <50%의 감소된 좌심실 박출률 (예를 들어, HFrEF)을 갖는 환자에서 동리듬 (예를 들어, 정상 동리듬)을 유지하기 위해 사용될 수 있고/있거나 좌심실 박출률이 <50% (예를 들어, HFrEF)인 심방 세동 환자의 심방 세동 재발을 줄이는 데 사용할 수 있다. 특정 구체예에서, 환자는 발작성 또는 지속성 AF를 갖는다. 일부 경우에, 요법은 AF (예를 들어, 발작성 또는 지속적 AF) 환자에서 동리듬 (예를 들어, 정상 동리듬)을 유지하기 위해 사용될 수 있고/있거나 AF (예를 들어, 발작성 또는 지속성 AF) 환자에서 심방 세동 재발을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

일부 구체예에서, 본 개시내용의 치료법은 승모판 역류를 나타내는 감소된 좌심실 박출률 (예를 들어, HFrEF)과 임의로 조합하여 심방 기능 장애 (예를 들어, AF)를 갖는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 승모판 역류는 만성이다. 일부 구체예에서, 승모판 역류는 급성이다.

특정 구체예에서, 본 발명의 치료법은 심방 기능 장애 (예를 들어 AF, 예를 들어 발작성 또는 지속성 AF) 및 수축기 기능 장애 (예를 들어, 감소된 좌심실 박출률, 예를 들어 HFrEF)를 갖는 환자를 치료하는 데 사용되고, 상기 환자는 다음 중 임의의 하나 또는 조합을 갖는다:

- 문서화된 지난 12개월 내 및 이후 최소 30일 동안 감소된 LVEF <50%

1) EF를 감소시킬 가능성이 있는 사건 (예를 들어, 급성 관상동맥 증후군/심근경색증, 폐혈증 등)으로 인한 임원;

2) EF를 증가시킬 가능성이 있는 개입 (예를 들어, 심장 재동기화 치료법, 관상동맥 혈관재생술); 또는

3) HF를 위한 최초의 프리젠테이션;

- LVEF ≤40%인 HFrEF, 상기 환자는 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB) 및 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제(ARNI) 중 임의의 하나 또는 조합으로 치료됨;

- 치료 시작 시 NT-proBNP≥150 pg/mL 또는 ≥100 pg/mL 환자가 BMI가 높거나 흑인인 경우;

- 심방 리드가 있는 이식 장치 (심박조율기, ICD, CRT), 또는 이식형 루프 레코더 (ILR), 상기 장치/ILR은 원격 데이터 전송 기능을 가질 수 있음;

- 문서화된 2-70%의 AF 부담(예를 들어, ≥2주 연속); 및

- 일시적인 상태 (예를 들어, 수술 후 등)로 인한 것이 아닌 심방 세동의 임상 진단 (심전도 증거 기반)

- 6개월 이내에 지속된 AF의 적어도 하나의 에피소드 (의료 기록 또는 12-유도 ECC, 또는 홀터나 패치에서 AF >10분 에피소드, 또는 이전의 전기적 심장율동전환) 및 장기간 지속되거나 또는 영구 AF의 증거 없는 경우.

일부 구체예에서, 환자는 다음 중 어느 하나 또는 조합을 갖지 않는다:

a) <2% 또는 >70%의 AF 부담;

b) 가역적 병인이 있는 AF (예를 들어, 갑상선 질환, 알코올, 폐색전증, 수술 후 초기, 급성 심낭염, 외상 등);

c) 폐혈관확장제 (예를 들어, 엔도텔린 수용체 길항제, PDE5 억제제 등)로 치료되는 폐동맥 고혈압;

d) 알려진 이온통로병증 (예를 들어, 긴 QT 증후군, Brugada 증후군, CPVT 등);

- [0103] e) 장기간 지속되거나 영구적인 심방 세동;
- [0104] f) 치료 시작 전 10년 이상 진단된 심방 세동;
- [0105] g) LA 직경이 >60mm;
- [0106] h) 치료 시작 전 <6개월 이내의 카테터 절제, 또는 치료 중 계획된 또는 가능성이 있는 카테터 절제;
- [0107] i) 치료 시작 <1개월 전에 새로운 항부정맥제 치료법을 도입하거나 치료 중에 새로운 항부정맥제 치료법을 계획적으로 도입한 경우;
- [0108] j) 치료 시작 <1개월 전에 수행된 전기 심장율동전환;
- [0109] k) NYHA 클래스 IV의 심부전;
- [0110] l) 중후성 저혈압, 또는 수축기 혈압 <90mmHg, 또는 확장기 혈압 >95mmHg;
- [0111] m) 중증 대동맥 판막 질환 또는 승모판 협착증, 치료 중 계획되거나 예상되는 승모판 클립 또는 승모판 수리, 비대성 또는 침윤성 심근병증, 활동성 심근염, 협착성 심낭염 또는 임상적으로 유의한 선천성 심장 질환;
- [0112] n) 치료 시작 전 ≤90일 이내의 심혈관 사건, 상기 심혈관 사건은 임의로 급성 관상동맥 증후군 또는 뇌졸중임;
- [0113] o) 치료 시작 전 ≤90일 이내의 심혈관 중재, 상기 심혈관 중재는 선택적으로 CABG, PCI 또는 판막 복구임;
- [0114] p) 치료 시작 전 ≤45일 이내의 장치 이식, 상기 장치는 선택적으로 심박조율기 또는 CRT임;
- [0115] q) 치료 시작 전 ≤90일 이내에 심부전으로 인한 입원 또는 IV 근수축 치료;
- [0116] r) 말기 심부전; 또는
- [0117] s) <6개월 이내의 기대 수명.
- [0118] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 치료법으로 치료되는 환자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 심방 기능 장애 및/또는 수축기 기능 장애가 있는 환자)는 좌심방 확장 (LAE)을 갖는다. 특정 구체예에서, 좌심방은 다음과 같은 경우 확장된 것으로 간주된다:
 - [0119] - 좌심방 직경(LAD)이 남성 환자의 경우 >4.1cm 또는 여성 환자의 경우 >3.9cm;
 - [0120] - $LA_{min}Vi$ 는 $>19\text{mL}/\text{m}^2$;
 - [0121] - $LA_{max}Vi$ 는 $>41\text{mL}/\text{m}^2$;
 - [0122] - LAEF는 ≤45%; 또는
 - [0123] - 위의 모든 조합.
- [0124] 예를 들어, 환자는 4.1-6.0cm (남성) 또는 3.9-6.0cm (여성)의 LAD를 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 4.1-5.5cm (남성) 또는 3.9-5.5cm (여성)의 LAD를 가질 수 있다. 특정 구체예에서, 환자는 비교적 약한 좌심방 확대 (예를 들어, 4.1-4.6cm (남성) 또는 3.9-4.2cm (여성))를 가질 수 있다. 특정 구체예에서, 환자는 비교적 중등도의 좌심방 확대 (예를 들어, 4.7-5.1cm (남성) 또는 4.3-4.6cm (여성))를 가질 수 있다. 특정 구체예에서, 환자는 비교적 심한 좌심방 확대 (예를 들어, ≥5.2cm (남성) 또는 ≥4.7cm (여성))를 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 본 치료 방법은 화합물 I로 치료하기 위한 LAE 환자를 선택하는 단계를 포함하며; 선택은, 예를 들어, 심초음파를 기반으로 할 수 있다.
- [0125] 본원에 기술된 치료법은 본원에 기술된 심방 기능 장애 유형 (예를 들어, AF)을 갖는 환자를 선택하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 본원에 기술된 바와 같은 수축기 기능 장애 유형 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 좌심실 박출률)을 갖는 것으로 추가로 선택된다.
- [0126] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 치료법에 의해 치료되는 환자는 이전에 심방 기능 장애 및/또는 수축기 기능 장애에 대해 치료를 받았거나 치료를 받고 있고, 예를 들어, 상기 상태에 대한 치료 표준으로, 상기 치료의 적절한 개선을 나타내지 않았다.

- [0127] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 치료법에 의해 치료된 환자는 이전에 본원에 기술된 치료제 또는 개입으로 AF에 대해 치료를 받은 적이 있다. 특정 구체예에서, 환자는 절제 (예를 들어, 카테터 절제) 또는 심장율동전환 (예를 들어, 전기 심장율동전환)을 겪었고, 따라서 절제후 또는 심장율동전환후이다.
- [0128] **치료 요법**
- [0129] 본원에 기재된 화합물 I 치료법은 환자의 심방 기능 장애 (예를 들어, AF)를 치료할 수 있다. 특정 구체예에서, 환자는 또한 감소된 좌심실 박출률 (예를 들어, HFrEF)과 같은 수축기 기능 장애를 가질 수 있다. 환자는 적어도 1개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 1년, 또는 그 이상 동안, 또는 환자가 더 이상 치료를 필요로 하지 않을 때까지 본 발명의 치료법을 받을 수 있다.
- [0130] 본 치료법의 일부 구체예에서, 화합물 I은 10-700 mg (예를 들어, 50-150mg)의 총 일일 경구 양으로 투여된다. 예를 들어, 화합물 I은 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 525, 550, 600, 또는 700mg의 총 1일 경구 투여량으로 투여될 수 있다. 또 다른 실험예로서, 화합물 I은 50, 100, 또는 150mg의 총 일일 경구 양으로 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 화합물 I은 10 내지 175mg BID (1일 2회)로 경구 투여된다 (예를 들어, 10, 25, 30, 35, 37.5, 40, 45, 50, 55, 60, 62.5, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170 또는 175mg). 예를 들어, 화합물 I은 10-75mg (예를 들어, 10mg, 25mg, 50mg, 또는 75mg) BID로 경구 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 화합물 I은 25-350mg QD로 경구 투여된다 (1일 1회) (예를 들어, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 또는 350mg). 예를 들어, 화합물 I은 50-150 mg (예를 들어, 50mg, 100mg, 또는 150mg) QD로 경구 투여될 수 있다. BID 용량 사이의 간격은 예를 들어 가능한 경우 (예를 들어, 아침 및 저녁) 대략 10-12시간 간격이다.
- [0131] 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 I 또는 화합물 I을 함유하는 약제학적 조성물 ("화합물 I 약물")의 투여는 환자 자신에 의한 자가 투여 (예를 들어, 환자에 의한 경구 섭취)를 포함한다.
- [0132] 일부 구체예에서, 환자는 음식과 함께 또는 음식 없이 화합물 I의 로딩 용량을 경구로 소비한 후 음식과 함께 또는 음식 없이 유지 용량 (예를 들어, 상기 기재된 용량)을 약 10-12시간에 경구 소비하고, 이어서 음식 유무에 관계없이 그/그녀의 일일 권장 유지 용량 치료법을 지속한다 (예를 들어, BID 투여 요법의 경우 아침과 저녁). 로딩 용량은, 예를 들어, QD 투여 치료법의 경우 유지 용량의 1.5배 또는 BID 투여 치료법의 경우 2배일 수 있다. 일부 구체예에서, 로딩 용량은 예를 들어 25-75mg BID 또는 50-150mg QD의 유지 용량을 위한 50-250mg의 화합물 I이다.
- [0133] 일부 구체예에서, 환자에 의한 화합물 I 흡수는 음식에 의해 촉진될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품은 지방 함량이 높으며; 즉, 음식 칼로리의 50% 이상이 지방에서 파생된다. 일부 구체예에서, 화합물 I을 식품 (예를 들어, 고지방 식품)과 함께 섭취하는 경우, 화합물 I API의 평균 입자 크기는 직경이 15 μ m 이상이고 QD 용량은 약 200mg보다 크다. 일부 구체예에서, 약물이 식후 상태에서 복용되는 경우 (예를 들어, 식사 후 약 2시간 이내, 식사 후 약 1시간 30분 이내 또는 식사 후 약 1시간 이내)에 환자에게 의해 필요한 화합물 I의 총 일일 용량은 약물이 식후 상태가 아닌 경우 환자에게 필요한 총 일일 용량보다 낮을 수 있다. "음식 약 X시간 이내"란 음식 섭취 시작 전 또는 섭취 종료 후 약 X시간을 의미한다.
- [0134] 특정 구체예에서, 화합물 I 정제 또는 캡슐은 음식과 함께 또는 음식의 약 2시간 이내 (예를 들어, 음식의 약 1.5시간 이내 또는 음식의 약 1시간 이내)에 환자에 의해 경구로 섭취된다. 일부 구체예에서, 환자는 식사와 함께 1일 1회 경구로 약물을 복용한다. 일부 구체예에서, 환자는 식사와 함께 1일 2회 약물을 복용한다. 예를 들어, 환자는 아침과 저녁에 약을 먹을 수 있다. 일부 구체예에서, 원하는 경우 물 또는 우유 (예를 들어, 전유)와 같은 음료 한 잔과 함께 약물을 복용할 수 있다.
- [0135] 일부 구체예에서, 의약 중의 화합물 I API는 미분화되고 평균 입자 크기가 직경 10 μ m 이하 (D50 10 μ m 이하 (NMT)), 또는 직경 5 μ m 이하 (D50 NMT 5 μ m)이다. 특정 구체예에서, 의약 중의 화합물 I 입자가 D50 NMT 5 또는 10 μ m인 경우, 음식의 유무에 관계없이, 환자가 1일 2회 (예를 들어, 10-12시간마다 또는 아침 저녁으로) 경구로 복용할 수 있다.
- [0136] 특정 환자에게 사용되는 투여량은 환자의 상태 및/또는 환자의 독특한 PK 프로필에 따라 조정될 수 있다. 현재 연구에 따르면 테스트된 약물 용량과 노출은 안전하고 내약성이 우수하다. 일부 구체예에서, 화합물 I은 1000

내지 8000ng/mL의 혈장 농도를 초래하는 용량으로 환자에게 투여될 수 있다 (예를 들어, 1000-2000ng/mL, 1500-3000ng/mL, 2000-3000ng/mL, 3000-4000ng/mL, 3000-4500ng/mL, 3500-5000ng/mL, 4000-5000ng/mL, 5000-6000ng/mL, 6000-7000ng/mL, 또는 7000 -8000ng/mL). 일부 구체예에서, 화합물 I은 <2000이며, 2000-3500, 또는 ≥3500ng/mL이고 (예를 들어, 2000-3500ng/mL)의 혈장 농도를 초래하는 용량으로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물 I은 혈장 화합물 I 농도가 1500, 2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3500, 4000, 5000, 6000, 또는 7000ng/mL 초과가 되는 양으로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물 I 표적 혈장 농도는 1000 내지 4000ng/mL이다. 특정 구체예에서, 화합물 I 표적 혈장 농도는 1500 내지 3500ng/mL이다. 특정 구체예에서, 화합물 I 표적 혈장 농도는 2000 내지 3500ng/mL이다. 화합물 I 혈장 농도는, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광법 (LC-MS, 예컨대 고성능 LC-MS), 가스 크로마토그래피 (GC), 또는 이들의 조합과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0137] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 치료법은 두통, 기면, 흉부불쾌감, 서맥, 심장차단, 부비동 빈맥, 심실 빈맥, 심계항진, 심부정맥, NT-proBNP 수준의 증가, 트로포닌 수치의 증가 및 심장 허혈과 같은 부작용에 대해 환자를 모니터링하는 것을 포함한다. 종종 이상 사건이 발생하는 경우, 환자는 종종 이상사건에 대해 치료를 받을 수 있고/있거나 화합물 I 치료를 중단할 수 있다.

[0138] 조합 치료법

[0139] 본 개시내용은 화합물 I 단일치료법 및 조합 치료법 모두를 제공한다. 조합 치료법에서, 본 개시내용의 화합물 I 치료법은 추가 치료법, 예를 들어 환자가 나타내는 하나 이상의 심장 상태에 대한 치료 표준 (SOC) 치료법이 라고도 하는 지침-지시 의료 치료법 (GDMT), 또는 관련 질병 또는 장애를 치료하는 데 유용한 기타 치료법과 조합하여 사용된다. 추가 치료제는 상기 제제에 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로 또는 감소된 양으로 투여될 수 있고, 화합물 I과 동시에, 순차적으로, 또는 함께 투여될 수 있다.

[0140] 일부 구체예에서, 화합물 I은 심방 세동과 같은 심방기능 장애의 상태; 수축기 심부전 및/또는 감소된 좌심실 박출률과 같은 수축기 기능 장애 상태; 또는 둘 모두에 대해 SOC의 상부에 투여된다.

[0141] 특정 구체예에서, 심방기능 장애 (예를 들어, 심방 세동)를 나타내는 환자에게 화합물 I 약물이외에 심방기능 장애를 치료하기 위한 또 다른 치료제가 제공된다. 일부 구체예에서, 치료제는 항혈전제 (예를 들어, NOAC와 같은 항응고제), 속도 조절제, 항부정맥제 (예를 들어, 클래스 Ia, Ic, 또는 III 항부정맥제), 약리학적 심장율동 전환제, RAAS 억제제 등이다. 일부 구체예에서, 화합물 I 약물은 전기 심장율동전환, 좌심방 부속기 폐색 (예를 들어, Watchman 장치 사용) 또는 절제, 방실 결절 절제(예를 들어, 영구 심실 조율 포함), 카테터 절제, 외과적 절제 (예를 들어, Maze 절차), 하이브리드 카테터 및 외과적 절제, 폐정맥 절제, 또는 영구적인 심박조율기와 같은 비약물적 개입을 받았거나 받을 계획인 환자에게 투여된다. 상기 작용제 및 개입의 임의의 조합도 고려된다.

[0142] 일부 구체예에서, 화합물 I 약물은 항부정맥제 대신에 환자에게 투여된다. 환자는 항부정맥제로 사전 치료를 받은 후 화합물 I 약물로 대체될 수 있거나, 환자는 항부정맥제로 사전 치료 없이 화합물 I 약물로 치료를 받을 수 있다.

[0143] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF)가 있는 환자는 화합물 I 약물에 추가하여 절제 (예를 들어, 카테터 절제, 외과적 절제 등)로 치료된다. 특정 경우에, 환자는 절제 후 (예를 들어, 카테터 절제 후) 화합물 I 약물 치료를 받는다.

[0144] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF)가 있는 환자는 화합물 I 약물 이외에 속도 조절제 (예를 들어, 베타-차단제, 디곡신, 및/또는 아미오다론)와 조합하여 항응고제 (예를 들어, NOAC)로 치료된다.

[0145] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF)가 있는 환자는 화합물 I 약물에 추가하여 심장율동전환 (예를 들어, 전기 심장율동전환)으로 치료된다. 특정 경우에, 환자는 심장율동전환 후 (예를 들어, 전기 심장율동전환 후) 화합물 I 약물 치료를 받는다.

[0146] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF)가 있는 환자는 화합물 I 약물 이외에 항부정맥 약물 (예를 들어, 아미오다론, 소탈롤 또는 도페틸리드)과 함께 심장율동전환 (예를 들어, 전기 심장율동전환)으로 치료된다.

[0147] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF)가 있는 환자는 절제 (예를 들어, 카테터 절제, 외과적 절제 등) 및 항부정맥 약물로 치료된다.

- [0148] 특정 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF) 외에 수축기 기능 장애 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 좌심실 박출률)를 나타내는 환자에게 화합물 I 약물 및 선택적으로 본원에 기술된 바와 같은 심방 기능 장애, 수축기 기능 장애를 치료하기 위한 또 다른 치료제가 제공된다. 일부 구체예에서, 치료제는 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 길항제 (예를 들어, 안지오텐신 II 수용체 차단제), 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제 (ARNI) (예를 들어, 사쿠비트릴/발사르탄), 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 (예를 들어, 알도스테론 길항제), 콜레스테롤 저하제 (예를 들어, 스타틴), If 채널 억제제 (예를 들어, 이바브라딘), 중성 엔도펩티다제 억제제 (NEPI), 양성 수축 촉진제, 칼륨 또는 마그네슘, 프로단백질 전환효소 서브틸리신 켤신-9 (PCSK9) 억제제, 혈관확장제, 이뇨제 (예를 들어, 푸로세마이드와 같은 루프 이뇨제), RAAS 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC) 활성화제 또는 조절제 (예를 들어, 베리시구아트), SGLT2 억제제 (예를 들어, 다파글리플로진), 항부정맥제, 항응고제, 항혈전제, 항혈소판제 또는 이들의 조합이다. 특정 구체예에서, 환자는 화합물 I 약물에 더하여 ARNI, 베타 차단제 및/또는 MRA로 치료된다. 특정 구체예에서, ARNI, 베타 차단제 및/또는 MRA는 임의의 조합으로 본원에 기술된 것들로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 환자는 화합물 I 의약에 더하여 베타 차단제 및 임의로 알도스테론 길항제와 함께 ACE 억제제 및/또는 ARB 및/또는 ARNI로 치료된다. 특정 구체예에서, ACE 억제제, ARB, ARNI, 베타 차단제, 및/또는 알도스테론 길항제는 임의의 조합으로 본원에 기술된 것들로부터 선택된다.
- [0149] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF) 및 수축기 기능 장애 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 LVEF)를 갖는 환자는 화합물 I 약물에 추가하여 카테터 절제로 치료된다.
- [0150] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF) 및 수축기 기능 장애 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 LVEF)가 있는 환자는 화합물 I 약물에 더하여 속도 조절제 (예를 들어, 베타-차단제, 디곡신, 및/또는 아미오다론)와 조합된 항응고제 (예를 들어, NOAC)로 치료된다.
- [0151] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF) 및 수축기 기능 장애 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 LVEF)가 있는 환자는 화합물 I 약물에 더하여 항부정맥제 (예를 들어, 아미오다론, 소탈롤 또는 도페틸리드)와 조합된 전기 심장율동전환으로 치료된다.
- [0152] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF) 및 수축기 기능 장애 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 LVEF)가 있는 환자는 화합물 I 약물에 더하여 심장율동전환, 항응고제, 이뇨제, 속도 조절제, RAAS 길항제, 및 리듬 조절제로 치료된다.
- [0153] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF) 및 수축기 기능 장애 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 LVEF)를 갖는 환자는 화합물 I 약물에 더하여 항응고제; 이뇨제; 및 안지오텐신-전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB), 및/또는 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제로 치료된다.
- [0154] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF) 및 수축기 기능 장애 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 LVEF)를 갖는 환자는 화합물 I 약물에 더하여 사쿠비트릴/발사르탄 (Entresto®)과 같은 ARNI 또는 엠파글리플로진 (예를 들어, Jardiance®), 다파글리플로진 (예를 들어, Farxiga®), 카나글리플로진 (예를 들어, Invokana®), 또는 소타글리플로진과 같은 나트륨-포도당 공동수송체 2 억제제 (SGLT2i)로 치료된다.
- [0155] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF) 및 수축기 기능 장애 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 LVEF)가 있는 환자는 화합물 I 약물에 더하여 ARNI, 베타 차단제 및/또는 MRA로 치료된다.
- [0156] 일부 구체예에서, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF) 및 수축기 기능 장애 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 LVEF)가 있는 환자는 화합물 I 약물에 더하여 베타 차단제 및 선택적으로 알도스테론 길항제와 함께 ACE 억제제 및/또는 ARB 및/또는 ARNI로 치료된다.
- [0157] 일부 구체예에서, 수축기 기능 장애 (예를 들어, HFrEF와 같은 감소된 LVEF)를 갖는 환자는 새로운 발병 AF를 예방하기 위해 화합물 I 약물과 조합된 ACE 억제제 또는 ARB로 치료된다.
- [0158] 일부 구체예에서, 화합물 I은 AF; 예를 들어, CAN-TREAT 알고리즘 (Kotecha 등, *Eur Heart J.* (2015) 36:3250-7)에 따른 SOC와 조합하여 HFrEF에 대한 SOC의 상부 상에서 심방 기능 장애를 갖는 환자에게 투여된다. 알고리즘에는 심장율동전환, 항응고 (예를 들어, 와파린 또는 NOAC와 같은 비타민 K 길항제 사용), 체액 균형 정상화 (예를 들어, 이뇨제 사용), 초기 심박수 <110bpm (예를 들어, 베타 차단제 또는 디곡신 사용), 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 조절 (예를 들어, ACE 억제제, ARB 및/또는 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제 사용), 리듬 조절의 초기 고려 (예를 들어, 아미오다론 및/또는 도페틸리드, 심율동 전환 및/또는 카테터 절제술과 같은

항부정맥제 사용), 고급 심부전 치료법 (예를 들어, 재동기화 치료법), 및 허혈 및 고혈압과 같은 다른 CV 질환의 치료가 포함된다.

[0159] 적합한 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제는 예를 들어, 캅토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 및 트란돌라프릴을 포함할 수 있다.

[0160] 적합한 항부정맥 약물 (리듬 조절제)은 예를 들어, 아미오다론, 드로네다론, 프로파페논, 플레카이니드, 도페틸리드, 이부틸리드, 퀴니딘, 프로카인아미드, 디소피라미드, 및 소탈롤을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 항부정맥 약물은 클래스 Ia, Ic, 또는 III이다.

[0161] 적합한 항응고제는 예를 들어 와파린, 아픽사반, 리바룩사반, 에독사반, 및 다비가트란을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 항응고제는 경구용 항응고제 (OAC)이고; 특정 구체예에서, OAC는 비타민 K 길항제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 항응고제는 비-비타민 K 경구용 항응고제 (NOAC)이다. 일부 구체예에서, 항응고제는 비타민 K 길항제 (예를 들어, 와파린, 아세노쿠마롤, 펜프로쿠몬 등)이다.

[0162] 적합한 ARB는 예를 들어, A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, 칸테사르탄, 칸테사르탄 실렉세틸, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, 엘리스아르탄, EMD-66397, EMD-73495, 에프로사르탄, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, GA-0056, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, 이르베사르탄, 이소테올린, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, 로사르탄, LR-B/057, L-158809, L-158978, L-159282, L-159874, L-161177, L-162154, L-163017, L-159689, L-162234, L-162441, L-163007, LR-B/081, LR B087, LY-285434, LY-302289, LY-315995, LY-235656, LY-301875, ME-3221, 올메사르탄, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, 사라라신 아세테이트, S-8307, S-8308, SC-52458, 사프리스아르탄, 사라라신, 사르메신, SL-91.0102, 타소사르탄, 텔미사르탄, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, 발사르탄, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731, 및 졸라살탄을 포함할 수 있다.

[0163] 적합한 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제는 예를 들어 칼륨 보존성 이뇨제와 같은 알도스테론 억제제를 포함한다. 실험예는 예를 들어 에플레레논, 스피로노락톤, 및 칸레논을 포함한다.

[0164] 적합한 약리학적 심장율동전환제는 예를 들어, 플레카이니드, 도페틸리드, 프로파페논, 아미오다론, 이부틸리드, 베르나칼란트 등을 포함한다.

[0165] 적합한 양성 강직성 제제는 예를 들어, 디곡신, 피모벤단, 도부타민과 같은 베타 아드레날린 수용체 작용제, 밀리논과 같은 포스포디에스테라제 (PDE)-3 억제제, 및 레보시멘단과 같은 칼슘 민감제를 포함한다.

[0166] 적합한 속도 조절제는 예를 들어, 베타-차단제, 비-디하이드로피리딘 칼슘 채널 차단제 (예를 들어, 베라파밀, 딜티아젠클), 디곡신, 디기톡신, 디기탈리스 및 아미오다론을 포함한다. 적합한 베타-차단제는 예를 들어 비소프롤롤, 카베딜롤, 카베딜롤 CR, 아테놀롤, 에스몰롤, 란디올롤, 네비볼롤, 프로프라놀롤, 나돌롤, 메타프롤롤 타르트레이트, 및 메토프롤롤 석시네이트 연장 방출 (메토프롤롤 CR/XL)을 포함한다.

[0167] 적합한 혈관확장제는 예를 들어, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 레닌 억제제, 평활근 미오신 조절제, 이소소르비드 디니트레이트 및 하이드랄라진을 포함한다. 심방 기능 장애의 경우 칼슘 채널 차단제를 사용할 수 있다.

[0168] 일부 구체예에서, 화합물 I은 음주 또는 카페인 섭취 감소, 금연, 각성제 제한, 건강한 체중 달성 또는 유지, 신체 활동, 수면 무호흡증 치료, 및/또는 고혈압 및/또는 혈당 수치 조절, 또는 이들의 조합과 같은 생활방식 변화와 함께 투여된다.

[0169] 임의의 역효과가 발생하는 경우, 환자는 역효과에 대해 치료를 받을 수 있다. 예를 들어, 화합물 I 치료로 인해 두통을 겪고 있는 환자는 이부프로펜 및 아세트아미노펜과 같은 진통제로 치료될 수 있다.

[0170] 치료 결과

[0171] 본 개시내용의 치료법은 심방 기능이상을 치료 및/또는 개선한다. 일부 구체예에서, 치료법은 또한 수축기 기능 장애를 치료 및/또는 개선한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 용어는 절제; 관해; 증상의 감소; 병리, 손상, 상태 또는 증상을 환자에게 더 내약하게 하는 것; 병리, 손상, 상태 또는 증상의 빈도 또는 기간을 감소시키는 것; 또는 일부 상황에서, 병리, 손상, 상태 또는 증상의 개시를 지연하

거나 방지하는 것과 같은 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터를 포함하는, 기능 장애와 관련된 병리, 손상, 상태 또는 증상의 치료 또는 개선에 있어서의 성공의 임의의 표시를 지칭한다. 치료 또는 개선은 예를 들어 신체 검사의 결과를 포함하여 임의의 객관적 또는 주관적 매개변수를 기반으로 할 수 있다. 예를 들어, 심방 기능 장애 (예를 들어, AF)의 치료는 다음 중 임의의 하나 또는 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 심방 근세포 수축성 개선, 심방 수축성 개선, 심방 심근병증 개선, 심방 부정맥 (예를 들어, 빈맥) 개선, AF 재발 감소, AF 부하 감소, 사건 AF 예방, 동리듬 유지 (예를 들어, 심율동 전환 후), 동리듬 복원 (예를 들어, 심장율동전환과 조합), 좌심방 부피 감소 (예를 들어, 최소 또는 최대 부피), 좌심방 비우기 비율 증가, 좌심방 기능 지수 증가, 심방 기능 장애 증상 완화 또는 예방. 심방 기능 장애 (예를 들어, AF)의 증상은 예를 들어 심계항진, 빈맥, 피로, 현기증, 쇠약, 흉부 불편감, 운동 능력 감소, 배뇨 증가, 숨가쁨, 협심증, 실신 전, 실신, 수면 장애, 착란 및 심리 사회적 고통을 포함할 수 있다. 수축기 기능 장애의 치료는 환자의 심장 기능을 개선 및 수축기 심부전의 증상을 완화 또는 예방 (특히 걷기 또는 계단 오르기를 포함한 운동 중) 중 어느 하나 또는 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 수축기 심부전의 증상은 예를 들어 호흡곤란 (예를 들어, 기립호흡, 발작성 야간 호흡곤란), 기침, 심장 천식, 쉼썩거림, 저혈압, 현기증, 혼돈, 쉬고 있을 때 사지가 차가워짐, 폐울혈, 만성 정맥 울혈, 발목 부종, 말초 부종 또는 아나사카, 야뇨증, 복수, 간비대, 황달, 응고병증, 피로, 운동 불내성, 경정맥 팽창, 폐수종, 말초 부종, 폐 혈관 재분포, 간질 부종, 흉막 삼출 및 체액 저류를 포함할 수 있다.

[0172] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 치료법은 환자 (예를 들어, 본원에 기재된 집단의 환자)에서 AF 부담 및/또는 AF 재발을 감소시킨다. AF 부담 및/또는 AF 재발이 10% 이상 감소될 수 있다. 일부 구체예에서, AF 부담 및/또는 AF 재발은 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 이상, 또는 100%까지 감소된다. 일부 구체예에서, 모니터링 기간 동안 환자가 AF에서 보내는 시간의 백분율은 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 이상, 또는 100% 감소된다. 일부 구체예에서, 치료법은 환자의 가장 긴 AF 에피소드의 지속 시간, 또는 모니터링 기간 동안 AF 에피소드의 수를 예를 들어 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 이상, 또는 100%까지 감소시킨다. 일부 구체예에서, 모니터링 기간은 분 (예를 들어, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 이상; 10분-59분), 시간 (예를 들어, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 18시간 이상; 1시간-24시간) 일 (예를 들어, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 또는 6일 이상), 주 (예를 들어, 1주, 2주, 4주, 8주, 12주, 16주, 20주, 24주, 32주, 40주 이상), 또는 년 단위일 수 있다. 예를 들어, 모니터링 기간은 24시간, 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 1년, 또는 그 이상이 될 수 있다.

[0173] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 치료법은 환자 (예를 들어, 본원에 기재된 집단의 환자)에서 동율동 (예를 들어, 정상 동율동)을 유지한다. 특정 구체예에서, 환자는 심장율동전환 (예를 들어, 전기 심장율동전환)으로 치료를 받았거나 치료할 것이다. 일부 구체예에서, 본 개시내용의 치료법은 심장율동전환 (예를 들어, 전기적 심장율동전환)과 함께 환자에서 동율동 (예를 들어, 정상 동율동)을 회복시킨다. 일부 구체예에서, 동리듬은 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일; 적어도 1주, 2주, 3주, 또는 4주; 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 9개월, 또는 12개월; 적어도 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년; 또는 그 이상; 또는 환자가 더 이상 치료가 필요하지 않을 때까지 동안 유지된다.

[0174] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 치료법은 환자에서 심근 경색, 심실 부정맥, 심부전, 만성 신장 질환, 말기 신장 질환, 심장 돌연사, 또는 모든 원인에 의한 사망의 위험을 감소시키거나 발생을 지연시킨다.

[0175] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 치료법은 6개월 도보 테스트 (6-MWT), 캔자스 시티 심근병증 설문지 (KCCQ), 삶의 질에 대한 심방 세동 효과 (AFEQT), 측정 및/또는 Mayo AF-특정 증상 인벤토리 (MAFSI)에 의해 측정되는 바와 같이 환자의 삶의 질을 향상시킨다.

[0176] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 치료법은 심방 세동을 나타내는 환자에서 빈맥-유도된 심근병증을 예방하거나 지연시킬 수 있다. 특정 구체예에서, 빈맥 유도된 심근병증은 심부전 (예를 들어, HFrEF)이다.

[0177] 일부 구체예에서, 본 발명의 치료법은 환자의 사건 AF (AF의 초기 발생)를 예방하거나 지연시킬 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 치료법은 환자의 AF 재발을 예방하거나 지연시킬 수 있다. 특정 구체예에서, 환자는 만성 심부전 (예를 들어, 3개월 이상 동안의 HFrEF)과 같은 수축기 기능 장애를 갖는다. 특정 구체예에서, 환자는 좌심방 확대를 갖는다. 어떤 경우에는 수축기 기능 장애와 좌심방 확장이 있다.

[0178] 일부 구체예에서, 본 발명의 치료법은 환자의 AF 진행을 예방하거나 지연시킨다. 예를 들어, 치료법은 발작성에

서 지속성 AF로, 또는 발작성 또는 지속성 AF에서 장기 지속성 또는 영구 AF로 환자의 진행을 방지하거나 지연시킬 수 있다. 특정 구체예에서, 환자는 만성 심부전 (예를 들어, 3개월 이상 동안의 HFrEF)과 같은 수축기 기능 장애를 갖는다. 특정 구체예에서, 환자는 좌심방 확대를 갖는다. 어떤 경우에는 수축기 기능 장애와 좌심방 확장이 있다.

[0179] 환자의 심방 기능을 측정하기 위해 사용될 수 있는 약력학적 (PD) 매개변수는 아래 표 3에 나타나있다. 이러한 PD 매개변수는 임상가가 일상적으로 사용하며 표준 경흉부 심초음파로 측정할 수 있다.

[0180] 표 3. 경흉부 심초음파 (TTE) 매개변수

약어	매개변수
LAEF	좌심방 비우기 분율
$LA_{max}Vi$	좌심방 최대 부피 지수
$LA_{min}Vi$	좌심방 최소 부피 지수
LAFI	좌심방 기능 지수

[0181] 일부 구체예에서, 본 발명의 치료법은:

[0183] - 환자의 LAEF를 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 이상 증가시킨다;

[0184] - 환자의 $LA_{min}Vi$ 가 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 이상 감소시킨다;

[0185] - 환자의 $LA_{max}Vi$ 가 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 이상 감소시킨다;

[0186] - LAFI를 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50% 이상 증가시킨다.

[0187] 특정 구체예에서, 환자는 치료 전에 좌심방 확대를 가질 수 있다.

[0188] 본 발명의 치료법은 본원에 기재된 환자 집단에 대해 심혈관계 사망의 위험, 및/또는 입원/긴급 치료 방문의 위험, 빈도, 또는 기간을 감소시킬 수 있다. 입원 및 긴급 치료 방문은 본원에 기술된 바와 같은 심방 기능 장애, 본원에 기술된 수축기 기능 장애, 또는 둘 모두에 대한 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 사건의 "위험 감소"는 사건까지의 시간을 적어도 10% (예를 들어, 적어도 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 또는 그 이상)까지 증가시키는 것을 의미한다. 위험은 상대 위험 또는 절대 위험일 수 있다. 일부 구체예에서, 본 치료법은 입원 및 긴급 치료 방문의 빈도를 적어도 10% (예를 들어, 적어도 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%) 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 치료법은 입원 기간을 적어도 10% (예를 들어, 적어도 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%)까지 감소시킨다.

[0189] 본 치료법의 장점은 치료가

[0190] (i) 이완 (예를 들어, 수축기 박출 시간의 약간의 증가 이상 및 이완기 기능에 대한 식별할 수 있는 영향 없음), 칼슘 항상성 또는 트로포닌 수준 (예를 들어, 트로포닌의 경미한 상승 미만)에 최소한의 영향을 미치고,

[0191] (ii) ADP 방출을 손상시키지 않고;

[0192] (iii) 심장 위상 분포를 변경하지 않고;

[0193] (iv) SET에 미미한 영향만 미치고;

[0194] (v) 약물 관련 심장 허혈 (예를 들어, 임상 증상, ECG, 심장 바이오마커, 예컨대 트로포닌, 크레아틴 키나제-근육/뇌 (CK-MB), 심장 영상 및 관상 동맥 조영술에 의해 결정됨)을 유발하지 않고;

[0195] (vi) 약물 관련 심방 또는 심실 부정맥을 유발하지 않고;

[0196] (vii) 알라닌 아미노트랜스퍼라제 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 빌리루빈에 의해 측정된 바와 같이 약물 유발성 간 손상을 일으키지 않으며; 및

[0197] (viii) 환자의 소변, 혈청, 혈액, 수축기 혈압, 확장기 혈압, 맥박, 체온, 혈중 산소 포화도 또는 심전도 (ECG) 관독값에 이상이 발생하지 않는다는 점을 특징으로 포함한다.

[0198] **제조품 및 키트**

- [0199] 본 발명은 또한 화합물 I 의약의 하나 이상의 투여량을 포함하는 제조품, 예를 들어 키트, 및 환자를 위한 지침서 (예를 들어, 본원에 기재된 방법에 따른 치료를 위한)를 제공한다. 제조품은 조합 치료법의 경우 추가 치료제를 포함할 수도 있다. 화합물 I 정제 또는 캡슐은 블리스터링된 후 카당될 수 있고, 예를 들어 블리스터 카드당 5-20개의 정제로 생성되며; 각각의 정제 또는 캡슐은 5, 25, 50, 75, 또는 100mg의 화합물 I을 함유할 수 있고, 이러한 블리스터 카드는 로딩 용량 정제 또는 캡슐을 추가로 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 본 발명은 또한 상기 물품을 제조하는 방법을 포함한다.
- [0200] 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 본 개시내용과 관련하여 사용되는 과학 및 기술 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 의미를 가질 것이다. 예시적인 방법 및 물질이 아래에 기술되지만, 본 개시내용에 기술된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수도 있다. 상충하는 경우 정의를 포함한 본 명세서가 우선한다. 일반적으로, 본원에 기술된 심장학, 의학, 의약 및 약학 화학 및 세포 생물학과 관련하여 사용되는 명명법 및 기술은 당업계에서 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것이다. 효소 반응 및 정제 기술은 당업계에서 일반적으로 달성되거나 본원에 기술된 바와 같이 제조업체의 사양에 따라 수행된다. 또한, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함하고 복수 용어는 단수를 포함한다. 본 명세서 및 구체에 전반에 걸쳐, 단어 "가지다" 및 "포함하다" 또는 "갖다", "갖는", "포함하다" 또는 "포함하는"와 같은 수정은 명시된 정수 또는 정수 군의 포함을 의미하지만 임의의 다른 정수 또는 정수 군을 배제하지 않음을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 또한 "또는"이라는 용어는 일반적으로 내용이 달리 명시하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 사용된다는 점에 유의해야 한다. 본원에서 사용되는 용어 "약"은 특정 용법의 맥락 내에서 명시된 수치로부터 10%, 5%, 또는 1% 플러스 또는 마이너스인 수치 범위를 지칭한다. 또한, 여기에 제공된 제목은 단지 편의를 위한 것이며 청구된 구체에의 범위 또는 의미를 해석하지 않는다.
- [0201] 본원에 언급된 모든 간행물 및 기타 참조문헌은 그 전체가 참조로 포함된다. 다수의 문서가 여기에서 인용되지만, 이 인용은 이들 문서 중 임의의 것이 당업계의 일반적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 것을 인정하는 것은 아니다.
- [0202] 본 발명이 더 잘 이해될 수 있도록 하기 실험예를 제시한다. 이들 실험예는 단지 예시를 위한 것이며 어떠한 방식이든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0203] 실험예
- [0204] **실험예 1: 좌심방 기능에 대한 화합물 I의 효과에 대한 생체의 생화학적 연구**
- [0205] 본 실험예는 화합물 I이 좌심방 기능에 미치는 효과에 대한 비임상 연구를 설명한다.
- [0206] **재료 및 방법**
- [0207] *ATP 회전율 연구*
- [0208] 유카탄 미니 돼지 심장에서부터 제조된 좌심방 (LA) 및 좌심실 (LV) 근섬유 뿐만 아니라 심장 (재조합 인간), 골격 (토끼 요근) 및 평활근 (닭 모래주머니)의 하위 단편-1 (S1) 미오신 모두를 사용하여 심근 ATP 회전율을 선택적으로 증가시키는 화합물 I의 능력을 평가하였다. 돼지 심장을 수확하고, 좌심방/심실을 신선하게 절제하고, 해부하고, 액체 질소에서 동결하고 -80℃서 보관하였다. 근원섬유 및 S1 미오신은 Kawas 등, *J Biol Chem.* (2017) 292(40):16571-7에 기술되어 있는 바와 같이 준비하였다. 심방 (n = 4개의 심방, 각각 2개 복제) 및 심실 (n = 3개의 심방, 각각 2개 복제) 근섬유는 1.0mg/mL의 일정한 농도 (Ca²⁺ 민감도 [pCa] 6.0)에서 분석되었다. 토끼 골격 (0.2 μM, n = 8), 닭 모래주머니 (0.5 μM, n = 10) 및 재조합 인간 심장 (0.5 μM, n = 10) S1 미오신을 일정한 농도의 액틴 (14 μM)으로 분석하였다.
- [0209] 다양한 농도의 화합물 I (0-50 μM, 2%의 DMSO)에서 정상 상태 ATPase 측정은 피루베이트 키나제 및 락테이트 데하이드로게나제를 이용하는 결합된 효소 시스템을 사용하여 수행되었다. 이 효소 시스템은 ADP의 형성과 NADH의 산화를 결합하여 340 nm에서 흡광도 변화를 일으킨다. 모든 실험에 사용된 완충 시스템은 pH 6.8 (PM12 완충액)에서 12mM PIPES, 2mM MgCl₂ 및 1mM 디티오프로이톨 (DTT)이었다. 모든 측정은 플레이트 판독기 (SpectraMax; Molecular Devices, LLC, CA, USA)를 사용하여 25℃에서 수행하여 시간에 따른 흡광도의 변화를 모니터링하였고; 데이터는 Green 등, *Science* (2016) 351(6273):617-21에 기술된 바와 같이 초당 스케일로 정규화되었다. 데이터는 텍스트의 평균 (표준 편차[SD]) 또는 도의 평균 ± 평균의 표준 오차 (SEM)로 표시된다. 최대 유효 농도 (EC₅₀) 값의 절반 (및 95% 신뢰 구간 [CI])은 4 매개변수 적합 모델 (GraphPad Prism, GraphPad

Software Inc., CA, USA)을 사용하여 계산되었다.

[0210] **심근력 생성 연구**

[0211] 주어진 Ca^{2+} 농도에서 심근력 생성을 증가시키는 화합물 I의 능력은 3개의 상이한 유카탄 미니 돼지 심장으로부터 제조된 LA ($n = 6$) 및 LV ($n = 6$) 겹질 근육 섬유를 사용하여 평가하였다. 요컨대, 이전에 설명한 대로 3개의 심장을 수확하고 행구고 차가운 심정지 용액 (Custodiol® HTK; Essential Pharmaceuticals, LLC, NC, USA)으로 배송하였다. 수령 시, LV (유두) 및 LA 근육 섬유를 고이완 용액 (100mM의 BES, 10mM의 EGTA, 6.57mM의 $MgCl_2$, 10mM의 크레아틴 포스페이트, 6.22mM의 ATP, 41.89mM의 Kprop, 2.5 μ M의 캅스타틴, 1 μ M의 류페틴, 50 μ M의 PMSF, 5 mM의 $NaNO_3$, pH 7.0)에서 4°C에서 해부하였다. 섬유 다발을 자르고 겹질을 벗기고 (1%의 Triton X-100을 포함하는 고이완 용액에서) 알루미늄 호일 t-클립을 장착하고 기계 장치 (Aurora Scientific Inc., ON, Canada)에 장착하였다. 사코미어(Sarcomere) 길이는 2.0 μ m로 설정되었다. 정상 상태 아이소메트릭 장력 및 강성 (250 ms에 걸쳐 3% 스트레치를 통해)은 Ca^{2+} (pCa 8.0에서 4.5, 180mM 이온 강도를 유지하도록 조정됨)의 농도를 증가시키면서 2회, 먼저 화합물 I의 부재 (대조군, 1%의 DMSO)하에, 그 다음 존재(3 μ M, 1%의 DMSO)하에 측정되었다. 모든 경우에 장력 값은 대조군 최대 등척성 장력 (pCa 4.5)으로 정규화되었다. 짧은 3% 신장에 대한 장력 반응의 초기 (Ca^{2+} 의존) 및 후기 단계의 기울기를 각각 측정하여 활성 및 수동 강성을 계산하였다. 데이터는 텍스트의 평균 (SD) 또는 도면의 평균 $\pm$ SEM으로 표시된다. EC_{50} 값 (및 95%의 CI)은 4 매개변수 적합 모델 (GraphPad Prism, GraphPad Software Inc., CA, USA)을 사용하여 계산되었다.

[0212] **결과**

[0213] 화합물 I은 좌심실 및 LA 근원섬유/근육 섬유에서 ATPase 활성 및 칼슘 감수성을 증가시켰다.

[0214] 화합물 I은 50 μ M에서 각각 3.0배 (± 0.3) 및 2.3배 (± 0.3)의 증가($\pm$ 표준편차 [SD])를 달성하면서 심실 (최대 활성 절반 농도 [AC_{50}]: 6.0 μ M, 95% 신뢰 구간 [CI]: 3.7-27.5) 및 심방 (AC_{50} : 3.6 μ M, 95% CI: 2.7-5.0) 근원섬유 모두에서 근절 활성 (ATPase 전환율)의 용량 의존적 증가와 연관되었다 (도 1, 패널 A). 화합물 I은 심장 (인간) S1 미오신을 활성화시켰지만 (3 μ M에서 ATPase 비율이 1.4배 [9] 증가함) 골격 또는 평활근 이소폼은 활성화하지 않았다 (데이터는 표시되지 않음). 겹질을 벗긴 섬유에서 화합물 I (3 μ M)은 장력-pCa²⁺ 관계를 왼쪽 (즉, 주어진 Ca^{2+} 농도에서 더 큰 장력 생성)으로 이동시켜 수동 강성 (도 1, 패널 D) 또는 최대 힘 생성 능력 (데이터는 표시되지 않음)을 변경하지 않고 심실 섬유 (5.8 [± 0.04] 내지 6.1 [± 0.07], 도 1, 패널 B 및 C)와 심방 섬유 (5.7 [± 0.05] 내지 5.8 [± 0.10], 도 1, 패널 C) 모두의 Ca^{2+} 민감도 (pCa₅₀, [$\pm$ SD] $p < 0.05$ vs 전처리 값)를 증가시켰다.

[0215] 요약하면, 3 μ M에서 화합물 I은 ATPase를 LA에서 56%, LV 돼지 근섬유에서 85% 증가시키고; pCa 6.0에서 좌심실 장력을 43% 증가시키면서 칼슘 민감도를 왼쪽으로 이동시키며; LV 및 LA 돼지 근섬유 모두에서 칼슘 감수성을 크게 증가시킨다. 이들 데이터는 화합물 I이 LA 및 LV 모두에서 ATPase 활성 및 칼슘 감수성을 증가시켜 수축성을 증가시킨다는 것을 보여준다.

[0216] **실험예 2: 좌심방 기능에 대한 화합물 I의 효과에 대한 생체내 기능 연구**

[0217] 본 실험예는 만성 좌심실 기능장애/재형성의 존재 하에 생체내 심근 성능을 향상시키는 화합물 I의 능력을 평가한다.

[0218] **재료 및 방법**

[0219] 7마리의 수컷 비글개은 좌심실 리모델링 및 좌심실 박출률 감소 (LVEF)에 의해 결정되는 바와 같이, 만성 좌심실 기능 장애 및 HF를 생성하기 위해 수정된 일련의 관상 미세색전술 프로토콜을 겪었다 (Geist 등, *J Pharmacol Toxicol Methods* (2019) 99:106595). 전신 동맥혈과 좌심실 압력을 제공하기 위해 무선 원격 측정 송신기 (TL11M3-D70-PCPT; Data Sciences Int., MN, USA)를 외과적으로 이식한 동물 ($n = 5$)의 하위 집합도 있다. 사용된 미세색전술 및 기구화 기술은 이전에 검증되었다 (Hartman 등, *JACC Basic Transl Sci.* (2018) 3(5):625-38).

[0220] LV/LA 기능 및 기하 구조, 뿐만 아니라 전신/심실 혈류역학에 대한 화합물 I (2-3mg/kg 경구 정제; $n = 14$)의 효과는 투여 전 (즉, 기준선)과 처리 후 5시간에 의식이 있고 가볍게 진정된 동물 (부토르파놀 0.25-0.5mg/kg

정맥주사)에서 심초음파로 검사하였다.

[0221] 이들 실험에서, LV 치수, LA 치수 (LAd) 및 대동맥 치수 (Aod)뿐만 아니라 LV 부피 추정치 (Simpson 및 Teichholz의 방법)의 2D 및 2D-유도 M-모드 심초음파 (CX50; Philips Medical System, MA, USA) 기록들이 단축 LV/또는 짧은 축 (유두 수준) 및/또는 정점/흉골열 장축 보기 모두에서 수축기말/확장기에서 얻었다. 이러한 측정값으로부터 좌심실 박출량 (LVSV), 심박출량 (CO), 좌심실 부분 단축 (LVFS), 단축의 좌심실 부분 면적 및 LVEF, LAd/Aod 비율을 계산하였다. LV 유출관 (LVOT) 혈액 속도 (도플러를 통해)를 측정하고 LVOT 속도-시간 적분 (LVOT-VTI)을 계산하였다. 또한 최대 (수축기 말기, LA_{max}) 및 최소 (이완기 말기, LA_{min}) LA 부피를 이중-평면 방법을 사용하여 측정하였고; LA 비우기 비율 ($LAEF = 100 \times [LA_{max} - LA_{min}] / LA_{max}$) 및 LA 기능 지수 ($LAFI = [LAEF \times LVOT-VTI] / LA_{max}$ 지수)를 모두 계산하였다 (Thomas 등, *Eur J Echocardiogr* (2008) 9(3):356-362). 확장기 승모판 통과 최고 흐름 속도 (E 및 A), 승모판-륜 조직 속도 (e' , s' 및 a'), 및 초기 충전 동안의 이들의 비율 (E/e')은 이완기 성능의 지표로 기록/사용되었다. 모든 경우에서 심방 및 심실 지수 부피는 추정된 체표면적 ($0.101 \times [\text{체중(kg)}] \times \%_3$)으로 정규화하여 계산했으며, 보고된 데이터는 최소 3회의 심장 주기를 평균하여 도출되었다. 마지막으로 혈액학 신호를 디지털 방식으로 수집 (1000Hz)하고 데이터 수집/분석 시스템 (IOX; EMKA Technologies)을 사용하여 지속적으로 기록하였다. 심박수 (HR), 수축기 말기 및 이완기 말기 압력, 최대 압력 상승률 및 하강률 (각각 dP/dt_{max} 및 dP/dt_{min}), 수축 지수 (dP/dt_{max} 에서 $dP/dt/P$) 및 심근 이완의 시간 상수 ($\tau_{1/2}$, dP/dt_{min} 에서 50% 감소 시간)는 LV 압력 신호에서 도출되었다. 수축기, 이완기 및 평균 전신 혈압과 맥압은 대동맥 압력 신호에서 도출되었다. 혈액학 데이터는 최소 1분 (정상 상태에서)에 걸친 평균으로 보고되었다. 생체 내 데이터는 텍스트에서 평균 (SD)으로 표시되거나 도에서 평균 $\pm$ SEM으로 표시된다. 처리 전 값과 처리 후 값 사이의 평균 차이는 0.05의 유의 수준으로 선형적으로 설정된 양측 쌍 t-검정 (GraphPad Prism, GraphPad Software Inc., CA, USA)을 통해 평가되었다.

[0222] 결과

[0223] 미세색전술로 유발된 심부전이 있는 개에서, 화합물 I을 사용한 급성 치료는 LVEF [$\pm$ SD] (41 [5]%–51 [6]%; $p < 0.05$), LVFS (19.6 [2.7]%–25.6 [3.6]%; $p < 0.05$) 및 피크 LV 글로벌 원주 스트레인 (LVGCS: -13.5 [4.4]%–17.3 [4.4]%; $p < 0.05$)을 개선하였고, LVSV (33.0 [5.9]mL vs 43.6 [10.7]mL; $p < 0.05$) (도 2, 패널 A) 및 심박출량 (표 4)의 증가로 이어졌다. 추가로, 화합물 I은 SET (178 [24]ms vs 201 [29]ms; $p < 0.05$)를 연장시켰지만 (도 2, 패널 A) LV 확장기 말 치수, 심실 충전 또는 LV 충전 압력의 파생 지수에는 무시할만한 영향을 미쳤다 (표 4). 전신/LV 혈류역학 (원격 측정을 통해)을 위해 계측된 개의 하위 집합에서, 약간의 심박수 감소에도 불구하고 (108 [45]–99 [50]bpm; $p < 0.05$). 화합물 I은 수축기 혈압(110 [10] vs 119 [10]mmHg) 또는 좌심실 이완기 말기 혈압 (18 [2]–16 [4] mmHg)과 같은 전신 압력 ($\pm$ SD)에 영향을 미치지 않았다.

[0224] 화합물 I은 또한 LA 부피, 특히 이완기말 (LA 최소 부피 지수 [$LA_{min}Vi$]: 21.2 [8.3]mL/m² vs 17.9 [9.0]mL/m²; $p < 0.05$), LA 비우기 비율 (LAEF: 20.4 [4.4]% vs 31.1 [6.9]%; $p < 0.05$) 및 LA 기능 지수 (Thomas 등, *Eur J Echocardiogr* (2008) 9(3):356-62) (LAFI: 7.7 [3.3]% vs 15.2 [6.5]%; $p < 0.05$)를 감소시켰다 (도 2, 패널 B 및 표 4).

표 4. 심부전이 유발된 개에서 급성 화합물 I (2-3 mg/kg 경구) 투여의 심장 및 혈류역학 효과

매개변수, 평균 (± SD)	기준선	화합물 I
LV 수축기 기능 측정		
LVS _V , mL	33.0 (± 5.9)	43.6 (± 10.7)*
CO, L/min	3.4 (± 0.9)	4.1 (± 1.6)*
LVEF, %	41 (± 5)	51 (± 6)*
LVFS, %	19.6 (± 2.7)	25.6 (± 3.6)*
SET, ms	178 (± 24)	200 (± 30)*
LVGCS, %	-13.5 (± 4.4)	-17.3 (± 4.4)*
LV 치수 및 부피		
LVEDD, cm	4.3 (± 0.2)	4.3 (± 0.3)
LVESD, cm	3.4 (± 0.2)	3.2 (± 0.2)*
이완/확장기 기능		
e', cm/s	7.4 (± 1.0)	7.3 (± 1.1)
E/e', n/u	9.7 (± 1.9)	10.2 (± 1.2)
E, cm/s	71 (± 12)	74 (± 40)
A, cm/s	41 (± 6)	46 (± 8)
E/A	1.6 (± 0.2)	1.6 (± 0.3)
LVEDP, mmHg	18 (± 2)	16 (± 4)
a', cm/s	4.0 (± 1.2)	5.4 (± 1.3)*
좌심방 부피 및 기능		
LAEF, %	20.4 (± 4.4)	31.1 (± 6.9)*
LA _{max} Vol. 인덱스, mL/m ²	26.7 (± 9.7)	25.1 (± 9.7)*
LA _{min} Vol. 인덱스, mL/m ²	21.2 (± 8.3)	17.9 (± 9.0)*
LAFI	7.7 (± 3.3)	15.2 (± 6.5)*
활력 징후 (누운 자세)		
HR, bpm	108 (± 45)	99 (± 50)*
SBP, mmHg	110 (± 10)	119 (± 10)
DBP, mmHg	66 (± 10)	72 (± 13)

데이터는 평균 (± SD)이다.

A, 승모판 유입 도플러의 후기 최고 파동 속도; a', 확장기의 늦은 최고 승모판 환형 속도; bpm, 분당 비트; CO, 심박출량 (추정치); DBP, 이완기 혈압; 확장기 승모판 도플러 흐름의 초기 최고 파동 속도; e' 확장기에서 늦은 최고 승모판 환형 속도, 각각; HF, 심부전; HR, 심박수; LAEF, 좌심방 비우기 비율; LAFI, 좌심방 기능 지수; LA_{max} 및 LA_{min}, 색인화된 좌심방 최대 (수축기 말) 및 최소 (이완기 말) 부피 각각; LVEDD 및 LVESD, 각각 좌심실 이완기 및 수축기 직경; LVEDP, 좌심실 이완기말압; LVEF, 좌심실 박출률; LVFS, 좌심실 부분 단축; LVGCS, 좌심실 글로벌 원주 스트레인; LVS_V, 좌심실 박출량; SBP, 수축기 혈압; SD, 표준 편차; SET, 수축기 박출 시간.

*p < 0.05.

실험예 3: 화합물 I이 심방 세동 유도성에 미치는 효과에 대한 생체내 기능성 연구

본 실험예는 좌심방 기능 및 크기에 대한 화합물 I의 효과를 평가하고, 심방 세동 기질을 변경시키는 이의 잠재적 영향을 연구한다.

재료 및 방법

AF 유도성 및 LA 크기 및 기능에 대한 화합물 I의 효과를 페닐에프린 (PE)을 태운 비글개에서 심초음파 (ECHO) 및 심전도 (ECG)로 검사하고 PE 단독의 효과와 비교하였다. 실험 설계는 도 3에 도시되어 있다.

비글개 (n = 8)는 이소플루란 마취 하에 심각하게 연구되었다. 동물의 하위 집합 (n = 3)은 만성적으로 좌심실 기능 장애를 유발하였다 (EF < 40%). 동물을 비히클 또는 화합물 I에 할당하였다. 마취 절차를 수행하고 경정맥에 경피적 도입기 (엄격한 무균 상태 하에서)를 삽입하여 카테터를 우심방 또는 관상동으로 삽입하였다. 장비가 설치되고 안정되면 첫 번째 마취된 ECHO를 수행하고 분석을 위해 혈액을 채취하였다.

첫 번째 ECHO 및 채혈 후, 안정적인 기준선이 달성되면 33Hz에서 5-10 x 10초 버스트 펄스로 구성된 AF 유도성 프로토콜이 수행되었다. 각 펄스 후 AF가 지속되는 시간이 기록되었다. AF는 (1) 불규칙한 급속 심실 반응의 존재, (2) P파의 부재, (3) 저주파수의 불규칙 진동 (f파)의 존재로 식별되었다. AF가 10분 이내에 자발적으로 동

리듬으로 전환되면 다음 맥박이 전달된다. 규칙적인 동리듬이 돌아오면 각각의 10초 버스트는 이전 AF의 지속 시간과 대략 같은 시간만큼 분리되었다. AF가 없는 경우 이전 버스트 페이스가 완료된 후 각 버스트가 10-30초 간격으로 분리되었다. AF가 20분 이상 지속되면 유도성 프로토콜을 중단하고 AF 지속 시간을 기록하였다. 언제라도 동물이 마취에서 회복되기 전에 AF가 자발적으로 전환되지 않으면 의학적 전환을 시도할 수 있다. 33Hz에서 5-10 x 10초 버스트 펄스가 일관된 AF를 생성하지 않는 경우 우심방은 다양한 주파수 (~10-33Hz)에서 더 긴 시간(~10초 내지 15분) 동안 자극될 수 있다.

[0236] 이어서, PE (0.5-20 μ g/kg/min)를 고정 속도로 투여하였다. 동물에서 페닐에프린 (PE)은 상승된 전신/좌심실 압력 (예를 들어, SBP: $38 \pm 7\%$, 88.6 ± 2.7 to 122.4 ± 6.9 mmHg, $P < 0.05$)을 유도하여 좌심방 차원을 증가 (예를 들어, LA_{min} : $+28 \pm 3\%$, 22.9 ± 2.0 내지 29.3 ± 2.5 mL/m², $P < 0.05$)시키고 짧은 (10초) 우심방 버스트 페이스 발작을 통해 AF 유도를 위한 기질을 생성하였다.

[0237] 5-15분 (또는 정상 상태를 위한 충분한 시간) 후, 두 번째 마취 ECHO를 수행하였다. 완료되면 AF 유도성 프로토콜 (위에서 설명한 대로)을 수행하였다. AF가 지속된 기간을 포함하여 AF의 모든 관찰 (ECG 기록을 통해 시각화됨)을 문서화하였다. 그런 다음 PE를 끄고 PE 매개 혈액학 효과가 회복되도록 하였다 (즉, 세척). 일단 동리듬이 재확립되면 (AF가 30분 이상 지속되면 심장을동전환이 사용됨), 세 번째 마취된 ECHO가 수행되었다. 다음으로, 화합물 I 또는 비히클을 적합한 정맥을 통해 IV 투여하였다. 치료는 볼루스 및 IV 주입으로 구성되었다 (PE가 단독으로 투여되고 정확히 동일한 용량을 목표로 할 때와 같이 LV 수축기 말기 압력 또는 피크 LVP와 일치하도록 적정됨). 주입 10분 후, 네 번째 마취된 ECHO가 수행되었다. 다음으로, 화합물 I 또는 비히클과 함께 PE 주입 (상기와 동일한 고정 비율이 사용됨)을 시작하였다. 안정적인 혈액학 (~10분)을 관찰한 후 분석을 위해 혈액을 채취하고 최종 ECHO 및 AF 유도성 프로토콜을 수행하였다. AF 유도성 프로토콜을 성공적으로 완료하고 정상 동율동으로 돌아온 후, 동물을 회복시켰다.

[0238] **결과**

[0239] 급성 화합물 I 투여 (0.3-0.4mg/kg IV 볼루스, 0.3/0.4mg/kg/hr IV 주입) 연장된 수축기 박출 시간 (SET: $+10 \pm 3\%$, $P < 0.05$), 좌측 증가 심실 박출량 (SV: $16 \pm 5\%$, $P < 0.05$) 및 분수 단축(FS: $13 \pm 3\%$, $P < 0.05$); 전신 압력은 화합물 I (SBP: 135.7 ± 6.2 mmHg)에서 보존되었다. 그러나, 화합물 I은 좌심방 크기 ($LA Vol_{min}$)를 감소시키고, 심방 비우기 비율 ($LA EF$)을 증가시키고 AF 유도성 (예를 들어, AF 지속 시간)을 감소시켰다 (도 4). 요약하면, 화합물 I은 대조군 조건과 비교하여 좌심방 크기를 감소시키면서 AF 유도성을 상당히 둔화시켰다.

[0240] **실험예 4: 도부타민이 좌심방 기능 및 심방 세동 유도성에 미치는 효과에 대한 생체내 기능 연구**

[0241] 본 실험예는 좌심방 기능 및 크기 뿐만 아니라 심방 세동 유도성에 대한 강심제 도부타민의 효과를 평가한다.

[0242] **재료 및 방법**

[0243] AF 유도성 및 LA 크기 및 기능에 대한 도부타민의 효과를 페닐에프린(PE)을 탑재한 비글개에서 심초음파 (ECHO) 및 심전도 (ECG)로 검사하고 PE 단독의 효과와 비교하였다. (좌심실 기능 장애가 없는) 비글개를 실험예 3에 기재된 프로토콜에 따라 좌심방 기능 및 크기 및 심방 세동 유도성에 대해 평가하여, 실험예 3에 나타난 바와 같이 (도 5에 나타난 실험 설계) 도부타민의 효과를 화합물 I의 효과와 비교할 수 있게 하였다.

[0244] **결과**

[0245] 도부타민은 화합물 I과는 다른 작용 메커니즘을 통해 좌심실 수축성을 증가시키는 수축촉진제이다. 도부마틴 투여 (1-10 μ g/kg/hr 주입)의 효과를 화합물 I에 대해 실험예 3에 기재된 것과 비교하였다. 두 제제 모두 LV 수축성을 증가시키는 것으로 나타났다 (ΔEF ; 도 6, 가장 왼쪽 패널). 그러나, 화합물 I과 달리 도부타민은 AF 지속 시간을 감소시키지 않았고, 사실상 증가시켰다 (도 6, 가장 오른쪽 패널). 이러한 결과는 AF 지속 시간을 감소시키는 화합물 I의 능력이 그의 독특한 메커니즘에 기인하며 LV 수축성 증가의 일반적인 결과가 아님을 입증한다.

[0246] **실험예 5: 안정한 HFrEF 환자의 좌심방 크기 및 기능에 대한 화합물 I의 효과에 대한 무작위, 이중-맹검, 위약-대조, 2-파트, 적응 설계 연구**

[0247] 본 실험예는 박출률이 감소된 안정 심부전 (HFrEF)이 있는 보행 환자에서 화합물 I의 단일 및 다중 상승 경구 용량의 좌심방 크기 및 기능에 대한 효과를 확립하기 위한 연구를 설명한다. 주요 자격 기준에는 지침에 따른

의료 치료법으로 치료받은 허혈성 또는 비허혈성 기원의 안정적인 HFrEF가 포함되었다 (선별 검사 중 EF 초기 요구 사항은 20-45%였으며 나중에 15-35%로 수정하여 변경됨). 활동성 허혈 또는 중증 또는 판막 심장 질환이 있는 대상체는 제외되었다.

[0248] **재료 및 방법**

[0249] **실험 설계**

[0250] 본 2-파트 연구의 파트 1은 화합물 I의 단일 상승 용량 (SAD)을 평가했고, 파트 2는 화합물 I의 다중 상승 용량 (MAD)을 평가하였다 (도 7a 및 7b).

[0251] 임상 시험은 45% 이하 (이후 ≤ 35%로 수정됨)의 심초음파에서 LV 박출물 (LVEF)을 갖는 안정한 만성 심부전의 임상 진단을 받은 18-80세의 환자를 등록시켰고, 지침에 따른 약물 치료와 양질의 심초음파 이미지로 치료한다. 신장 손상이 있는 경우 (예상 사구체 여과율 < 30mL/min/1.73 m²), 선별검사 cTnI가 상승한 경우 (Abbott Architect 분석을 사용하여 중앙 실험실에서 측정된 값 > 0.15ng/mL, 정상 상한은 0.03ng/mL), 심부전으로 병원에 입원한 적이 있거나 지난 90일 동안 급성 관상동맥 증후군 또는 중재술을 받았거나 교정되지 않은 중증 판막 질환이 있는 경우 환자는 제외되었다. 현재 또는 최근 AF가 있는 환자도 제외되었다. 자세한 포함 및 제외 기준은 다음과 같다.

[0252] **포함 기준**

[0253] 1. 스크리닝 방문 시 18-80세의 남성 또는 여성

[0254] 2. BMI 18-40kg/m², 포함

[0255] 3. 평균 안정시 HR 50-95bpm (포함)의 동율동 또는 안정적인 심방 조율 (1일째에 투여 전 HR 측정값이 ≥ 95bpm 인 경우 환자는 투여에 부적격이 된다. HR은 1분 간격으로 세 번 측정된 값의 평균이다. 단일 측정은 환자를 부적격으로 만들지 않는다)

[0256] 4. 다음 모두에 의해 정의되는 중등도의 안정적인 만성 HFrEF를 가진다

[0257] · 다회 투여 시험 중 각 코호트의 처음 3명의 환자에 대해 새로운 (더 높은) 일일 용량 테스트: 스크리닝 중 LVEF 25-35%로 기록된다 (ECHO 중앙 실험실에서 확인)

[0258] · 다회 투여 시험 코호트의 다른 환자 (및 단일 상승 투여 시험의 모든 환자): 스크리닝 중 LVEF 15-35%로 기록된다 (ECHO 중앙 실험실에서 확인)

[0259] ° LVEF는 최초 스크리닝 ECHO 후 최소 7일 후에 수행할 두 번째 스크리닝 ECHO로 확인되어야 한다. 둘 다의 결과는 포함 기준을 충족해야 하며 투약 전에 핵심 실험실에서 받아야 한다. SRC 검토로 인해 스크리닝 기간이 연장된 경우 두 번째 ECHO가 계획된 무작위 배정 시간에 가까워지도록 노력해야 한다.

[0260] · 심부전 치료를 위한 만성 약물은 현재 지침에 따라 연구 기간 동안 수정할 계획 없이 ≥ 2주 동안 안정적인 용량으로 제공되었다. 이는 용인되거나 금지되지 않는한, 하기 중 적어도 하나를 이용한 치료를 포함한다: 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제/안지오텐신 수용체 차단제 (ARB)/안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제 (ARNI).

[0261] **제외 기준**

[0262] 1. 부적절한 심초음파 음향 창

[0263] 2. 다음 중 하나의 ECG 이상: (a) QTcF >480ms (페이싱 또는 연장된 QRS 지속 시간에 기인하지 않는 Fridericia의 교정, 3회 스크리닝 ECG의 평균) 또는 (b) 심박조율기가 없는 환자에서 제2 방실 차단 유형 II 이상

[0264] 3. 화합물 I 또는 화합물 I 제형의 임의의 성분에 대한 과민성

[0265] 4. 임상적으로 지시되고 조사자가 결정한 활동성 감염

[0266] 5. 스크리닝 전 2년 이상 발생한 외과적으로 절제된 다음 암을 제외하고 스크리닝 전 5년 이내에 모든 유형의 악성 종양의 병력: 상피내 자궁경부암, 비흑색종성 피부암, 유관 상피내암종 및 비전이성 전립선암

[0267] 6. 인체 면역결핍 바이러스 (HIV), C형 간염 바이러스 (HCV) 또는 B형 간염 바이러스 (HBV) 감염 선별검사서

혈청학적 검사 양성

- [0268] 7. 간 손상 (알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT)/아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) > ULN의 3배 및/또는 총 빌리루빈 (TBL) > ULN의 2배로 정의됨)
- [0269] 8. 중증 신부전(현재 추정 사구체 여과율 [eGFR] < 30mL/min/1.73m²로 정의됨, 신장 질환 방정식의 단순화된 수정 [sMDRD])
- [0270] 9. 혈청 칼륨 < 3.5 또는 > 5.5mEq/L
- [0271] 10. 조사자 및 의료 모니터가 임상적으로 중요하다고 간주하는 모든 지속적이고 범위를 벗어난 안전 실험실 매개변수 (화학, 혈액학, 소변검사)
- [0272] 11. 조사자의 의견에 따라 임상적으로 유의한 다른 장애, 병태 또는 질병 (약물 남용 포함)의 병력 또는 증거는 환자 안전에 위험을 초래하거나 연구 평가, 절차 또는 완료를 방해하거나 연구에서 조기 철회로 이어질 수 있다
- [0273] 12. 환자가 스크리닝 전 30일 이내에 또는 각각의 제거 반감기의 최소 5배 (둘 중 더 긴 기간) 내에 임의의 연구 약물을 투여받은 (또는 현재 연구 장치를 사용 중인) 임상 시험에 참여한다
- [0274] 13. 이 시험의 한 부분에 참여했거나 선별에 실패한 환자가 다른 부분에 참여할 수 있는 것을 제외하고, 화합물 I을 사용한 임상 시험에 이전에 참여, 즉, 환자는 파트 1 (단일 상승 용량 시험)에 이어 파트 2 (다중 용량 시험) 또는 파트 2 (다중 용량 시험)에 이어 파트 1 (단일 상승 용량 시험)에 등록할 수 있으며 다음 주의 사항이 있다
- [0275] · 환자에게 진행 중인 AE가 있거나 SAE가 있거나 중단 기준을 충족한 경우, 조사자는 후속 코호트에 환자를 등록하기 전에 후원자에게 연락해야 한다
- [0276] · 환자는 단일 상승 용량 시험 투여 전 또는 다중 용량 시험 투여 전 단일 상승 용량 시험 투여 종료 시점에 다중 투여 시험 투여 종료 후 최소 1주 동안 휴약 기간이 있어야 한다
- [0277] · 첫 번째 단일 용량 증량 시험 투여 후 12주 이내에 다중 용량 시험 스크리닝이 발생했거나 첫 번째 다중 용량 시험 투여 후 12주 이내에 단일 용량 증량 시험 스크리닝이 발생한 경우, 환자는 재선별할 필요가 없다. 연구자는 환자가 임상적으로 안정적이고 중간에 제외가 발생하지 않았는지 확인해야 하며; > 12주가 경과했거나 임상적 불안정성이 있는 경우 환자를 다시 선별해야 한다
- [0278] 14. 스크리닝 시 증상이 있는 저혈압 또는 수축기 혈압 > 170mmHg 또는 < 90 mmHg, 또는 이완기 혈압 > 95mmHg 또는 HR < 50bpm. HR과 BP는 최소 1분 간격으로 세 번 측정된 값의 평균이다
- [0279] 15. 현재 협심증
- [0280] 16. 최근 (< 90일) 급성 관상동맥 증후군
- [0281] 17. 이전 3개월 이내에 관상동맥 재생술 (경피적 관상동맥 중재술 [PCI] 또는 관상동맥 우회술 [CABG])
- [0282] 18. 최근 (< 90일) 심부전으로 입원, 만성 IV 수축성 치료법 또는 기타 심혈관 사건 (예를 들어, 뇌혈관 사고) 사용
- [0283] 19. 교정되지 않은 중증 판막 질환
- [0284] 20. 중앙 실험실 평가에 기초한 스크리닝 시 상승된 트로포닌 I (> 0.15ng/mL). 참고: 중앙 실험실 트로포닌 I 분석 ULN은 0.03ng/mL이다.
- [0285] 21. (a) 현재 AF, (b) 최근 (< 2주) 지속적인 AF 또는 (c) 빈번한 조기 심실 수축을 포함하여 연구 ECG 또는 심초음파 평가를 배제하는 부적격 심장 리듬의 존재. 참고: 활성 심장 재동기화 치료법 (CRT) 또는 심박조율기 (PM)를 사용하는 환자는 연구 최소 2개월 전에 시작하고 연구 기간 동안 CRT 또는 PM 설정을 변경할 계획이 없는 경우 자격이 있다.
- [0286] 22. 기대 수명 < 6개월
- [0287] *파트 1 (SAD 코호트)*
- [0288] 단일 상승 용량 시험에서, 화합물 I 175-550mg 또는 위약의 단일 공복 용량은 3일 (이후 5일로 수정됨)에서 14일 범위의 단일 용량 사이의 간격으로 2개의 순차적 코호트 (1 및 2)에 걸쳐 12명의 환자에서 교차 방식으로 평

가되었다. 코호트 1에서, 8명의 환자가 등록되었고 모두 위약과 화합물 I 175mg 및 350mg (무작위 순서 및 맹검 방식)을 A-C의 세 기간 동안 받았다. 6명의 환자가 네 번째 선택적 공개 기간 D로 지속 진행하도록 선택되었다. 오픈 라벨 기간에 투여된 화합물 I 용량은 다음을 포함한다: 350mg (n=1); 450mg (2회 투여로 나누어짐; n = 1); 525mg (n=2); 및 550mg (2회 투여로 나누어짐; n = 2). 코호트 2에서, 4명의 환자가 등록되었고, 모두 위약 및 화합물 I 400mg 및 500mg을 무작위 순서로 받았다 (활성 400mg 및 500mg 용량 둘 모두를 2회 투여로 나누었다).

[0289] 각각의 치료 기간 동안, 단일 용량의 투여에 이은 용량-전 평가를 1일째 아침에 수행하였다. 환자는 1일차 (저녁까지)와 2일차에 일련의 약동학 (PK), 약력학 (PD [경흉부 심초음파 또는 TTE]), ECG 및 안전 실험실 평가를 받았다. 환자는 3일째 아침에 퇴원했고 최종 PK 평가 및 부작용 (AE) 평가를 위해 4일째 병원으로 돌아왔다. 모든 치료 기간 종료 후, 7일 간의 후속 방문이 현장에서 완료되었다.

[0290] 파트 2 (MAD 코호트)

[0291] 이것은 심부전이 있는 안정적인 환자에서 무작위, 병렬 군, DB, 위약 제어, 적응 설계, 순차 상승 (경구) 다중 용량 연구였다. 4개의 MAD 코호트 (A, B, C, D)가 등록되었다 (도 7b). SRC는 각 코호트의 결과를 검토하고 용량을 결정하고 후속 코호트에 대한 초기 샘플 크기를 확인하였다. 또한, 각 코호트의 처음 3명의 환자는 LVEF $\geq 25\%$ 였고; SRC는 이들 환자의 예비 안전성 데이터를 검토하고 LVEF가 $<25\%$ 인 환자에게 코호트 등록을 열지 여부를 결정하였다.

[0292] 코호트 A에서, 화합물 I 75mg 1일 2회 (BID) 또는 상응하는 위약을 2시간 단식 후 투여하고, 다음 2시간 동안 음식을 허용하지 않았다. 코호트 B, C 및 D에서, 환자는 각각 음식과 함께 화합물 I 50, 75 및 100mg BID를 받았다 (표 5).

[0293] 표 5. 다중-용량 시험 투약 코호트

	용량	화합물 I로 치료받은 환자의 수*
코호트 A (n = 8)	75 mg BID	6
코호트 B (n = 12)	50 mg BID	9
코호트 C (n = 12)	75 mg BID	9
코호트 D (n = 8)	100 mg BID	6

[0294]

[0295] 환자는 11일 동안 임상 연구 단위에 입원했고 다음 3개의 연속적인 연구 기간을 거쳤다: (1) 2일의 초기 단일 맹검 위약 도입 기간 (1-2일); (2) 무작위 (1:3) 이중 맹검 치료 기간, 환자는 위약 또는 화합물 I을 매일 2회 경구 투여 (3일부터 9일까지) 7일간 받았다; (3) D11에 병동에서 퇴원한 환자의 추적 기간 및 16일에 수행된 최종 추적 클리닉 방문. 11일간의 격리 기간 동안 환자들은 지속적으로 감독을 받았다. 때때로 ICD를 이식한 환자는 감금되지 않고 면밀히 모니터링되어 임상 연구 부서로 자주 돌아가고 의료 전문가가 감독하는 이중 맹검 치료를 받았다.

[0296] 환자에게 1일 2회 (매 12시간) 투약하였다. 용량이 최소 10시간에서 14시간을 넘지 않는 한 예정된 용량 시간에서 ± 2 시간 후에 용량이 발생할 수 있다. 1일 2회 투여에 대한 예외는 9일 (무작위 DB 연구 약물 치료의 마지막 투여)에 있었다. 9일째 아침 1회 투약하였다.

[0297] 각각의 투약 사건 전에, 전날로부터의 모든 이용가능한 안전성 데이터를 검토하였다 (제한되지 않은 환자의 경우, 가정 간호 간호사가 이용된다면, 간호사와 현장은 안전을 보장하기 위해 매일 통신하였다). DB 치료의 투약은 매일 거의 같은 시간에 이루어졌다.

[0298] 화합물 I은 블리스터링되고 카딩된 경구 정제로 공급되었다. 위약 정제가 제공되었고 일치하는 형태로 제시되었다. 모든 임상 시험 재료는 Sanofi, Inc (프랑스 몽펠리에)에서 제조, 포장, 라벨링 및 배포하였다. 각 블리스

터 카드에는 25 mg 정제, 100mg 정제 또는 위약 정제가 포함되어 있다. 혼합 강도 블리스터 카드는 사용하지 않았다. 각각의 블리스터 카드는 지역 규정에 따라 그리고 이중 눈가림 치료 기간 동안 지역 비맹검 약사가 각 용량을 준비할 수 있도록 하는 방식으로 라벨을 붙였다. 눈가림되지 않은 약사 이외의 다른 현장 연구 인력은 치료 할당에 대해 눈가림 상태로 유지되었다.

[0299] 연구 동안, 일련의 TTE 평가 (1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 9일, 10일 및 11일에 환자당 11-14 TTE); PK 샘플링 (PK 샘플은 모든 무작위화 후 심초음파와 동시에 수집됨); ECG (2일, 3일, 4일, 7일, 9일, 10일, 11일 및 16일); 트로포닌 (모든 무작위화 후 ECG와 동시에 수집됨); 및 안전 실험실 평가를 포함하는 다수의 평가가 수행되었다. 감금된 환자는 지속적인 원격 측정을 받았다. Holter 모니터링은 기준선 (1-2일) 및 이중 맹검 치료 종료 (7-9일)에 모든 환자에서 수행되었다. 활력 징후를 매일 수집하였다.

[0300] 중앙 평가에 더하여, 12-리드 ECG, TTE, 안전 실험실 결과 및 트로포닌의 로컬 평가가 실시간 안전 모니터링 및 환자 관리를 위해 현장에서 수행되었다. 임상적은 과도한 것으로 간주되는 TTE에 대한 PD 효과의 경우 (로컬 TTE를 기준으로) 기준선 (3일차, 투여 전)과 비교하여 2개의 순차적 TTE에서 > 75msec 또는 단일 TTE에서 > 110msec의 수축기 박출 시간 연장, 또는 2개의 연속적인 TTE에서 2개의 수축성 매개변수의 > 50% 상대적 증가와 같은 즉각적인 용량 수정 (즉, 더 낮은 용량을 투여)을 시행하도록 프로토콜에 의해 지시받았다. 투여는 또한 Fridericia의 방법 (QTcF) > 500msec 사용 (페이징 또는 연장된 QRS 지속 시간에 기인하지 않음)하여 약물 관련 관상동맥 허혈, 약물 관련 의심되는 예상치 못한 중대한 이상 반응, 간 손상 또는 활력 징후 또는 부정맥 또는 HR 보정 QT 간격의 임상적으로 유의하고 지속적인 변화의 경우에도 중단되었다.

[0301] 연구 치료

[0302] 파트 1 (SAD)에서, 연구 환자는 화합물 I의 별도의 상승 용량 (2-3 용량) 및 일치하는 위약의 단일 용량을 받았다. 파트 2 (MAD)에서 연구 환자는 1일과 2일 동안 단일 맹검 위약 BID를 받은 다음 7일 (3일에서 9일) 동안 DB 치료 (위약 또는 화합물 I)를 받았다. 코호트 A, B, C 및 D에서, 9일째 환자는 일련의 PK/PD 평가를 위해 아침에 위약 또는 화합물 I의 단일 용량을 받았고, 이 코호트의 3일-8일째 환자는 위약 또는 화합물 I BID를 받았다.

[0303] 화합물 I 약물 물질은 상기 실험에 1에 기술된 바와 같고 5, 25 또는 100mg 정제로 제공되었다. 위약 정제는 매칭 정제로 제공되었다. 정제를 블리스터링한 후 카딩하였다. 각 블리스터 카드에는 5mg만, 25mg만, 100mg만 포함되어 있거나 위약만 포함되어 있다. 블리스터 카드는 "키트 박스"에 포장되었다.

[0304] 연구 약물, 투여 및 일정

[0305] 연구 약물은 화합물 I 5mg 정제, 25mg 정제, 100mg 정제 또는 일치하는 위약 정제로 구성되었다. 파트 1 (SAD)에서 화합물 I 또는 위약은 하룻밤 금식 (적어도 6시간) 후에 투여되었고, 파트 2 (MAD)에서는 화합물 I이 2시간 금식 후 (코호트 A) 또는 음식과 함께 (코호트 B, C, 및 D) 투여되었다. 복용량은 최소 240mL의 물과 함께 섭취되었지만 필요에 따라 더 많은 물을 섭취하였다. 전체 용량은 최대 15분에 걸쳐 투여되었다. 향후 평가를 결정하는 데 사용되는 용량 시간은 마지막 정제를 복용한 시간이었다. 파트 2 (MAD)의 코호트에서는 BID 치료법이 사용되었다.

[0306] 파트 1 (SAD)에서, 환자는 투약 후 4시간 동안 밤새 (대략 6시간) 금식하였다. 용량과 함께 소비되는 물을 제외하고 물은 투약 전 약 1시간 및 투약 후 약 1시간까지 섭취할 수 있다. 용량을 분할한 경우 대상자는 첫 번째 절반 용량을 투여하기 6시간 전에 금식하였다. 가벼운 저지방 스낵은 첫 번째 절반 복용 후 2시간 동안 섭취할 수 있으며 두 번째 절반 복용 후 2시간 동안 금식을 지속할 수 있다.

[0307] 파트 2 (MAD)에서, 코호트 A 환자는 투약 전 2시간 및 투약 후 2시간 동안 금식하였다. 예를 들어 아침 투약이 오전 8시에 일어났다면 환자는 오전 6시에 간식을 먹고 오전 10시에 정식 아침 식사를 할 수 있다. 오후 투약이 오후 8시라면 환자는 오후 6시에 저녁을 먹고 오후 10시에 간식을 먹을 수 있다. 이 시간은 현지 일정 선호도에 따라 조정될 수 있지만 복용량은 최소 10.5시간으로 분리되었다. 코호트 B, C 및 D 환자는 각 용량으로 음식을 섭취하였다.

[0308] 과장된 약리작용 및 과다복용의 관리

[0309] 비임상적 약리학 특성에 기초하여, 화합물 I의 과장된 효과는 심근 허혈을 유발할 수 있다. 효과의 지속 시간은 건강한 지원자에서 4-6시간의 T_{max} 및 약 15시간의 반감기를 갖는 화합물 I의 PK 프로파일을 따를 것이지만, 코호트 1 (20-25시간)의 일부로서 화합물 I을 받은 환자에서는 약간 더 긴 반감기를 갖는다. 흉통, 현기증, 발

한 및 ECG 변화를 포함할 수 있는 임상 징후 및 증상은 단기간에 완화되기 시작해야 한다. 심장 허혈에 이차적 일 수 있는 징후 및/또는 증상이 있는 모든 환자는 심장 허혈의 가능성에 대해 의사에 의해 즉시 평가되었고 추가 ECG 및 적절한 경우 평가의 일부로 일련의 트로포닌이 획득되었다.

[0310] 심장 허혈의 증거가 존재하는 경우, 환자는 보충 산소 및 질산염을 포함하는 적절한 허혈에 대한 표준 치료법을 받았다. 화합물 I이 SET를 연장할 수 있으므로 HR을 증가시키는 제제의 투여에 주의가 요구되었으며, 이는 확장기 심실 충전의 감소를 초래하는 확장기 지속 시간을 감소시킬 것이다. 또한, 과장된 약리작용은 심근산소요구량을 증가시킬 수 있어 심근산소요구량을 더욱 증가시킬 수 있는 제제는 주의하여 투여하였다.

[0311] 계획된 것보다 더 많은 용량을 받은 환자에게는 과장된 약리학적 효과가 있는 경우, 전술한 바와 같이 적절하게 지원하였다.

[0312] 수반되는 치료법

[0313] 연구 동안, 환자는 그들의 울혈성 심부전 및 다른 의학적 병태의 치료를 위하여 그들의 약물을 화합물 I의 효과 평가를 위한 교란 요인을 최소화하기 위해 연구 전반에 걸쳐 가능한 최상으로 유사한 예하중 및 후하중 조건을 유지하기 위해 평소와 같은 시간에 동일한 용량으로 지속해서 섭취하였다. 특히, 환자가 이노제로 치료받은 경우, DB 치료와 관련된 이노제의 투여 시간은 연구 전반에 걸쳐 유사하게 유지되었다. 해당되는 경우 이노제 투여 시간을 수집하였다. 환자가 제한되지 않은 경우, 환자는 해당되는 경우 이노제를 포함하여 약물의 매일 투여 시간을 일정하게 유지하고 투여 시간을 기록하도록 지시했다.

[0314] 모든 처방약 및 비처방약은 조서관에 의해 검토되었다. 등록 또는 약물에 관한 질문은 의료 모니터와 논의되었다. 처방전 없이 구입할 수 있는 약물은 연구 기간 내내 (조사자의 재량에 따라) 안정적인 용량으로, 그리고 라벨에 따라 지시된 양을 초과하지 않는 양으로 복용할 수 있다. 모든 병용 치료법 (처방 또는 비처방)이 기록되었다. 다른 연구 치료법은 스크리닝 또는 5 반감기 (둘 중 더 긴 기간) 전 적어도 30일 전에 중단되었다.

[0315] 환자가 치료 (아세트아미노펜 또는 이부프로펜의 섭취 포함)를 필요로 하는 AE를 가진 경우, 약물을 투여 시간 (시작/중단), 날짜, 용량, 및 적응증을 포함하여 기록하였다.

[0316] 연구 결과

[0317] 50mg BID에서, 화합물 I은 2000-3500ng/mL 범위의 정상 상태 농도를 달성하였다. 화합물 I은 LA_{min}Vi를 상당히 감소시켰고 (중농도 및 고농도에서 각각 -2.1mL/m² [p < 0.01] 및 -2.4mL/m² [p < 0.01]), LAEF를 증가시켰고 (중농도 및 고농도에서 각각 +3.3% [p < 0.05] 및 3.6% [p < 0.05]), LAFI를 개선 (중농도 및 고농도에서 각각 +6.1 [p < 0.01] 및 +5.8 [p < 0.01])시켰다 (표 6 및 도 8).

[0318] 표 6. 다중 용량 시험 - 화합물 I 혈장 농도 범위에 따른 심초음파 변수의 기준선 (위약 보정)으로부터의 변화

		화합물 I 혈장 농도 군에 의한 평균 변화 (SE) ^{b,c}		
	기준선 ^a (n = 40)	< 2000 ng/mL (n = 30)	2000 - <3500 ng/mL (n = 26)	≥ 3500 ng/mL (n = 13)
좌심방 부피 및 기능				
LAEF (%)	41 (8)	2.1 (1.2)	3.3* (1.3)	3.6* (1.6)
LA _{max} Vi (mL/m ²)	28 (9)	-1.2 (0.6)	-1.1 (0.7)	-1.3 (0.8)
LA _{min} Vi (mL/m ²)	17 (7)	-1.8** (0.6)	-2.1** (0.6)	-2.4** (0.7)
LAFI	26 (13)	2.6 (1.5)	6.1** (1.6)	5.8** (2.0)
MR jet 면적/LA 면적 비율 (%)	8.7 (10.5)	0.3 (1.2)	-0.6 (1.3)	-4.2* (1.6)

[0319]

[0320] A, 승모판 유입 도플러의 후기 피크 파동 속도; bpm, 분당 비트; DBP, 이완기 혈압; e', 초기 이완기의 최대 방실 관막 환형 속도; E, 승모판 유입 도플러의 초기 피크 파동 속도; IVRT, 동체적 이완 시간; LA, 좌심방;

LAEF, 좌심방 비우기 분율; LAFI, 좌심방 기능 지수; $LA_{max}Vi$, 좌심방 최대 용적 지수; $LA_{min}Vi$, 좌심방 최소 용적 지수; LS, 최소제곱; LV, 좌심실; LVEDD, 좌심실 말단-이완기 직경; LVEDVi, 좌심실 말단-이완기 용적 지수; LVEF, 좌심실 박출률; LVESD, 좌심실 말단-수축기 직경; LVESVi, 좌심실 말단-수축기 용적 지수; LVFS, 좌심실 분획 단축; LVGCS, 좌심실 전체 원주 변형; LVGLS, 좌심실 전체 종방향 변형; LSVS, 좌심실 뇌졸중 부피; MR, 승모판 역류; SBP, 수축기 혈압; SD, 표준 편차; SE, 표준 오차; SET, 수축기 박출 시간; TTE, 경흉부 심초음파.

- [0321] 분석을 위해 모든 평가는 평가와 동시에 도달한 화합물 I 농도에 해당하는 열에 포함된다.
- [0322] 결과적으로, 4명의 환자는 하위 ($<2,000\text{ng/mL}$) 화합물 I 농도 군에만 기여했고, 13명의 환자는 하위 및 중간 ($2000\text{--}3500\text{ng/mL}$) 화합물 I 농도 군 모두에 기여했으며, 13명의 환자는 3개의 화합물 I 집중 군 모두에 기여하였다.
- [0323] ^a위약을 받은 환자를 제외한 모든 화합물 I 치료 환자에 대한 기준선 측정에 대한 절대 산술 평균값 및 SD.
- [0324] ^b베이스라인 대비 TTE 매개변수의 변화에서 각 혈장 농도 군 ($< 2000\text{ng/mL}$, $2000\text{--}3500$ 및 3500ng/mL)과 위약 (농도 = 0) 사이의 LS 평균 차이 (SE).
- [0325] ^cLS 평균 차이의 SE = LS 평균 차이의 SE.
- [0326] * $p < 0.05$.
- [0327] ** $p < 0.01$.
- [0328] **요약**
- [0329] HFrEF 환자 (평균 연령 60세, 여성 25%, 허혈성 심장질환 48%, 평균 좌심실 박출률 32%)에서, 화합물 I (혈장 농도 $\geq 2000\text{ng/mL}$ 에서)은 위약과 비교했을 때 LA 최소 용적 지수 (최대 -2.4mL/m^2 , $p<0.01$)를 감소시켰고 LA 기능 지수 (최대 6.1, $p<0.01$)를 증가시켰다. 이러한 결과는 LA 수축의 직접적인 활성화에 대한 전임상 발견과 일치한다 (실험예 1 및 2 참조).
- [0330] 심장 미오신 활성화제는 근섬유 ATPase 활성을 향상시켜 심근 수축 및 수축 기간 (즉, SET) 모두에서 Ca^{2+} -독립적 증가를 유도하며 (Teerlink, *Heart Fail Rev.* (2009) 14(4):289-98), 모든 특징은 화합물 I에 의해 공유되고 이제 전임상 및 임상 관찰 모두에 의해 뒷받침된다. 그러나, 화합물 I은 또한 심실 심근의 최대 힘 생성을 방해하지 않는 심장 아토미오신의 선택적이고 직접적인 활성화제이다 (Kampourakis 등, *J Physiol* (2018) 596(1):31-46; Nagy 등, *Br J Pharmacol.* (2015) 172(18):4506-18; Woody 등, *Nat Commun.* (2018) 9(1):3838). 더욱이, 화합물 I은 본질적으로 더 약한 (알파) 미오신 모터로 구성된 것으로 알려진 LA 섬유의 힘 생성을 직접 증가시켜 (Akseil 등, *Cell Rep.* (2015) 11(6):910-20), 미오신의 고유한 발전 (파워 스트로크)을 보존/강화하는 능력을 더욱 강조한다.
- [0331] 이들 연구는 화합물 I이 HFrEF 환자에서 심방 크기/기능을 개선하였음을 확인시켜준다.
- [0332] **실험예 6: 감소된 LVEF 및 발작성 또는 지속성 AF를 갖는 환자에서 만성 화합물 I 치료의 임상 효능 및 안전성의 무작위, 이중 맹검, 병렬 군 연구**
- [0333] 본 실험예는 감소된 LVEF ($<50\%$) 및 발작성 또는 지속성 AF를 갖는 환자에서 화합물 I을 사용한 만성 치료의 임상적 효능 및 안전성을 확립하기 위한 실험 설계를 설명한다.
- [0334] 연구의 1차 효능 목적은 TTE에 의해 측정된 LV 및 LA 부피 및 기능에 대한 화합물 I의 효과 평가뿐만 아니라 이식된 장치 또는 ILR을 통해 연속적으로 측정된 AF 부담에 대한 화합물 I의 임상 효능 평가를 포함할 것이다.
- [0335] 연구의 1차 안전성 목적은 화합물 I을 사용한 만성 치료의 임상 안전성 및 내약성을 평가하는 것을 포함할 것이다.
- [0336] 연구의 2차 목적은 다음을 포함할 것이다:
- [0337] - 다른 TTE 매개변수 (예를 들어, SET, 이완기 기능)에 대한 화합물 I의 효과 평가;
- [0338] - 바이오마커 (예를 들어, NT-proBNP, 고감도 트로포닌)에 대한 화합물 I의 효과 평가;

- [0339] - AF 재발에 대한 화합물 I의 임상 효능 평가;
- [0340] - NYHA에 대한 화합물 I의 임상 효능 평가;
- [0341] - 환자가 보고한 결과 (예를 들어, KCCQ, AFEQT)에 대한 화합물 I의 임상 효능 평가;
- [0342] - 만성 치료 후 화합물 I의 PK 평가; 및
- [0343] - 화합물 I의 PK-PD 효과 평가.
- [0344] 연구의 탐색 목적은 다음을 포함할 것이다:
- [0345] - Zio 패치를 통해 측정된 AF 부하에 대한 화합물 I의 임상 효능 평가 (모든 환자);
- [0346] - 생존일 및 병원 외에서의 화합물 I의 임상적 효능 평가;
- [0347] - 결과 (예를 들어, CV 사망, CV 입원, 긴급 HF 또는 AF 방문)에 대한 화합물 I의 임상 효능 평가;
- [0348] - 6분 보행 시험 (6MWT)에서 화합물 I의 임상 효능 평가; 및
- [0349] - 활성 수준에 대한 화합물 I의 효과 평가 (예를 들어, 가속도계).
- [0350] **실험 설계**
- [0351] 2개의 코호트 (코호트 1 및 코호트 2)가 등록될 것이다. 최대 총 약 200명의 대상체의 등록이 계획되어 있으나; 추가 코호트가 등록될 수 있다. 200명의 환자 중 100명은 이식형 장치 또는 ILR (코호트 1)을 갖게 되고 100명은 코호트 2에 속하게 된다. 개별 환자의 예상 연구 기간은 스크리닝 약 2-6주, 치료 약 6개월 (24주), 및 추적 관찰 약 4주를 포함하여, 최대 8개월이다.
- [0352] 각각의 코호트는 위약, 25 mg BID의 화합물 I, 50 mg BID의 화합물 I, 또는 75 m BID의 화합물 I을 투여받는 각각의 25명의 환자로 구성된 4개의 병렬 군을 포함할 것이다.
- [0353] **포함 기준**
- [0354] 본 연구는 다음 기준을 충족하는 환자에서 수행될 것이다:
- [0355] 1. 스크리닝 방문 시 18세-85세의 남성 또는 여성
- [0356] 2. 지난 12개월 이내에 수행된 가장 최근의 TTE 또는 스크리닝 에코를 기준으로 문서화된 감소된 LVEF (<50%).
- [0357] - 가장 최근의 적격 LVEF는 AF 에피소드 동안 수행되지 않았어야 하며, 해당되는 경우 다음 중 하나가 발생한 후 최소 30일 동안 수행되어야 한다.
- [0358] - 1) EF를 감소시킬 가능성이 있는 사건 (예를 들어, 급성 관상동맥 증후군/심근경색증, 패혈증)으로 인한 입원;
- [0359] - 2) EF를 증가시킬 가능성이 있는 개입 (예를 들어, 심장 재동기화 치료법, 관상동맥 혈관재생술); 또는
- [0360] - 3) HF 최초의 프리젠테이션
- [0361] - LVEF가 ≤40%인 HFrEF로 진단된 경우, 환자는 내약성이 없거나 금기 사항이 아닌 한 다음 중 적어도 하나를 포함하는 GDMT (즉, 표준 치료)로 치료해야 한다: 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB) 및 안지오텐신 수용체 네프릴리신 억제제 (ARNI). 이러한 치료법은 무작위 배정 전 ≥3주 동안 연구 기간 동안 수정할 계획 없이 안정적인 용량으로 제공되어야 한다.
- [0362] 4. 스크리닝 시 NT-proBNP ≥150pg/mL (또는 높은 BMI 또는 흑인 환자의 경우 > 100pg/mL)
- [0363] 5. 다음 정의된 심방 세동 (AF)의 진단:
- [0364] - 코호트 1 (이식된 장치/ILR 및 발작성 AF)의 경우 환자는 다음 기준을 모두 충족해야 한다.
- [0365] - AF 부담을 지속적으로 측정할 수 있다. 즉, 환자가 스크리닝 시 심방 리드 (심박조율기, ICD, CRT) 또는 이식형 루프 레코더 (ILR)가 있는 이식 장치를 가지고 있거나 스크리닝 기간 동안 ILR을 이식할 의향이 있다; 및
- [0366] - 스크리닝 시 AF 부담 (스크리닝 시 장치 질의 기준) 범위는 2-70%이다. ILR 이식을 원하는 환자의 경우 적격 AF 부담은 스크리닝 중에 수행된 2w Zio 패치를 기반으로 한다. ILR은 환자가 적합하다고 판단된 후에만 이식해

야 한다.

[0367] 참고: 스크리닝 시 장치/ILR 질문은 연속 2주 이상을 포함해야 한다.

[0368] - 코호트 2 (삽입된 장치 없음/ILR, 발작성 또는 지속적 AF)의 경우 환자는 다음 기준을 모두 충족해야 한다.

[0369] - AF부담을 지속적으로 측정할 수 없고,

[0370] - 환자가 일시적인 상태 (예를 들어, 수술 후 등)로 인한 것이 아니라 심방 세동 (심전도 증거에 근거)의 임상 진단을 받았고,

[0371] - 환자는 스크리닝 전 6개월 이내에 최소 1회 지속된 AF의 에피소드를 갖고 있고 (의료 기록 또는 12-리드 ECG, 또는 홀터 또는 패치에서 AF >10분 에피소드, 또는 이전 ECV에 기초함) 장기간 지속적이거나 영구적인 AF의 증거가 없다.

[0372] 6. 코호트 1 환자에 한함:

[0373] - 심방 리드/ILR이 있는 이식 장치는 원격 데이터 전송 기능이 있어야 한다.

[0374] - 환자가 집에서 장치 데이터를 기꺼이 전송할 수 있다.

[0375] **제외 기준**

[0376] 다음 기준 중 하나를 충족하는 환자는 연구에서 제외된다:

[0377] **AF 관련:**

[0378] - 환자는 코호트 1로 간주되며 (즉, 장치 또는 ILR을 이식했거나 ILR을 받을 의향이 있음) 스크리닝 시 AF 부담이 <2% 또는 >70%

[0379] - AF는 가역적 병인 (갑상선질환, 알코올, 폐색전증, 수술 후 초기, 급성 심낭염, 외상 등)이 있음

[0380] - 폐혈관확장제 (엔도텔린 수용체 길항제, PDE5억제제 등)를 투여받고 있는 폐고혈압 환자

[0381] - 알려진 채널병증 (예를 들어, 긴 QT 증후군, Brugada 증후군, 또는 CPVT)

[0382] - 선별심사 전 10년 이상 진단된 심방 세동

[0383] - 장기간 지속적이거나 영구적인 AF의 증거

[0384] - ECV 또는 항부정맥제 치료법의 변경이 필요한 스크리닝 중 AF 에피소드 (참고: 한 번의 재스크리닝 허용)

[0385] - 무작위 AF (12리드 ECG)

[0386] 참고: 동물동으로 돌아온 후 며칠 후 환자를 무작위 배정할 수 있다

[0387] - LA 직경 (가장 최근 TTE 기준) > 60mm

[0388] - 최근 (스크리닝 전 <6개월) 또는 연구 중 카테터 절제의 계획 또는 가능성

[0389] - 연구 기간 동안 새로운 항부정맥제 치료법의 최근 (선별 전 <1개월) 또는 계획된 도입

[0390] - 항부정맥제 치료법을 변경할 의도가 없음

[0391] - 스크리닝 전 또는 스크리닝 중 <1개월 수행된 전기 심장율동전환 (ECV)

[0392] - (선택 사항) 환자가 집에서 6-리드 ECG를 사용하고 기록할 수 없다.

[0393] **HF 관련:**

[0394] - 부적절한 심초음파 음향 창

[0395] - 스크리닝 시 클래스 IV NYHA

[0396] - 스크리닝 시 증상이 있는 저혈압 또는 수축기 혈압 (BP) <90mmHg 또는 이완기 혈압 >95mmHg

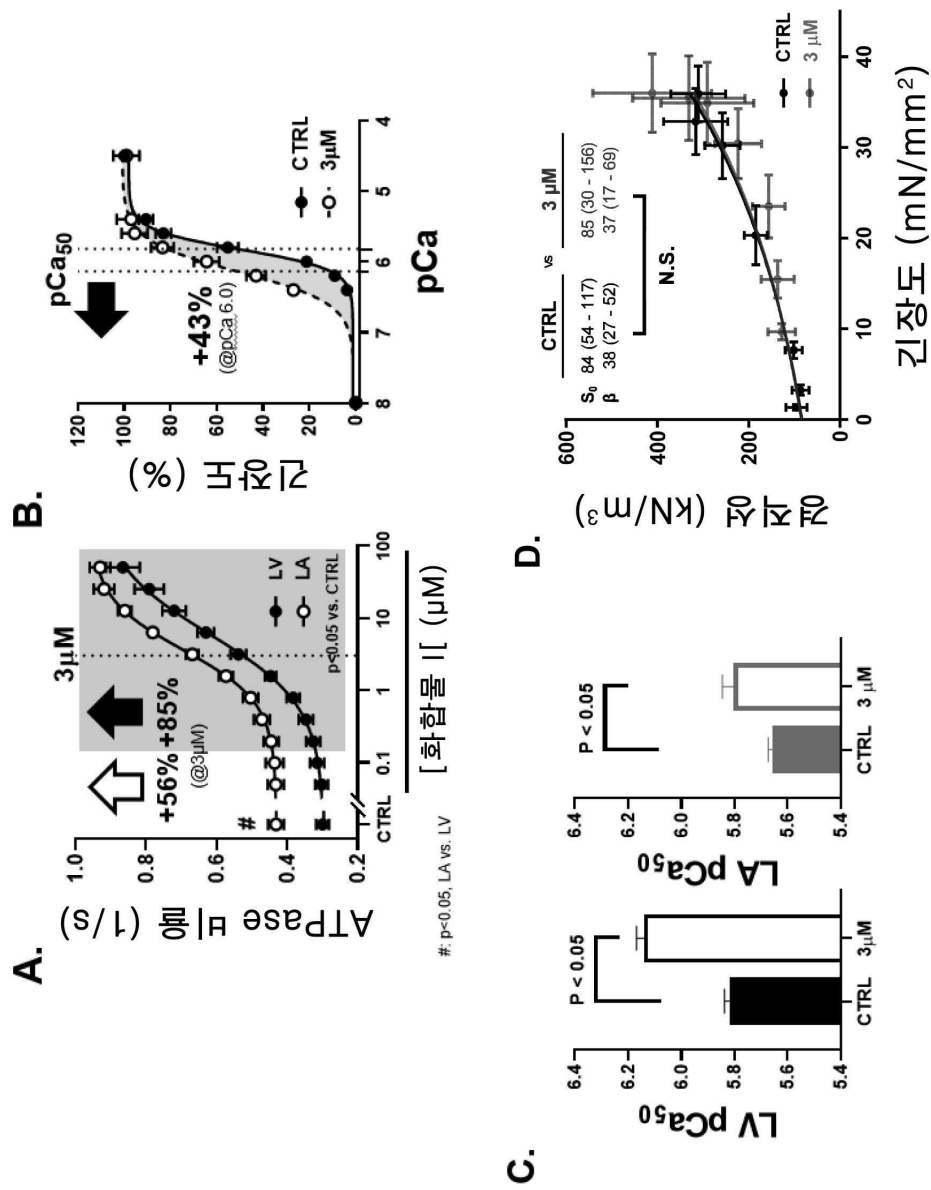
[0397] - 중증 대동맥 판막 질환 또는 승모판 협착증, 연구 중 계획되거나 예상되는 승모판 클립 또는 승모판 수리, 비대성 또는 침윤성 심근병증 (예를 들어, 아미로이드증), 활동성 심근염, 협착성 심낭염 또는 임상적으로 유의한

선천성 심장 질환

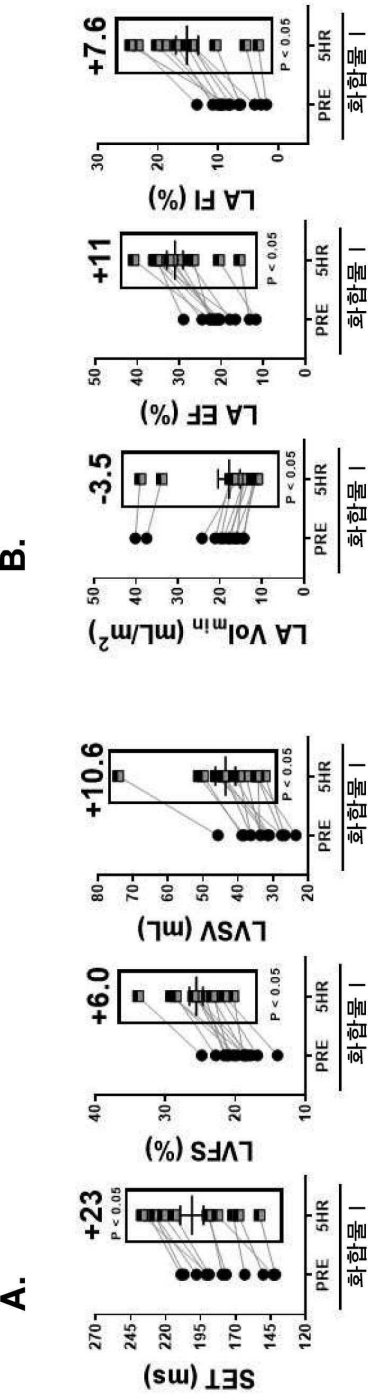
- [0398] - 최근 (스크리닝 전 ≤90일) 중대한 심혈관 사건 (예를 들어, 급성 관상동맥 증후군, 뇌졸중 등)
- [0399] - 최근 (스크리닝 전 ≤90일) 또는 계획된 심혈관 개입 (CABG, PCI, 판막 수리를 포함하되 이에 제한되지 않음)
- [0400] - 최근 (스크리닝 전 ≤45일) 또는 계획된 장치 이식, 스크리닝 중 ILR 이식 이외 (예를 들어, 심장박동기, CRT)
- [0401] - 최근 (≤90일) 심부전으로 인한 입원 또는 IV 근수축 치료
- [0402] - 좌심실 보조 장치, 대동맥 내 풍선 펌프 (IABP) 또는 모든 유형의 기계적 지원이 필요하거나 심장 이식을 기다리는 것으로 정의되는 말기 HF.
- [0403] **기타 제외 사항**
- [0404] - 화학식 I 또는 화학식 I 제형의 구성 요소에 대한 과민증
- [0405] - 조사자에 의해 결정된 바와 같이 임상적으로 나타난 활동성 감염
- [0406] - 스크리닝 전 2년 이상 경과한 수술로 절제된 다음 암을 제외하고 스크리닝 전 5년 이내에 모든 유형의 악성 종양의 병력: 상피 자궁경부암, 비흑색종 피부암, 상피내관 암종 및 비전이성 전립선암
- [0407] - 실험실 매개변수:
- [0408] - 중증 신부전 (단순화된 신장 질환 방정식 수정 [sMDRD]에 의해 현재 추정 사구체 여과율 [eGFR] < 30 mL/min/1.73m²로 정의됨).
- [0409] - 무작위화 이전 가장 최근 측정에서 혈청 칼륨 <3.5 또는 >5.5mEq/L (1회 반복 실험실 허용)
- [0410] - AST 또는 ALT > 3xULN 또는 총 빌리루빈 > 2 x ULN 무작위화 이전의 가장 최근 측정 시 (1회 반복 실험실 허용)
- [0411] - 조사자 및 의료 모니터가 임상적으로 중요하다고 간주하는 모든 지속성 (2개 이상) 안전 실험실 매개변수 (화학, 혈액학) 범위를 벗어났다.
- [0412] - 조사자 또는 의사의 의견에 따라 대상체 안전에 위험을 초래하거나 연구 평가를 방해할 수 있는 다른 임상적으로 중요한 장애, 상태 또는 질병(약물 남용 포함)의 병력 또는 증거, 절차 완료, 또는 연구에서 조기 철회로 이어진다.
- [0413] - <6개월 이내의 기대수명.
- [0414] - 스크리닝 전 30일 이내 또는 각각의 소실 반감기의 최소 5배 (둘 중 더 긴 기간) 내에 대상체가 임의의 연구 약물을 투여받은 (또는 현재 연구 장치를 사용 중인) 임상 시험에 참여함.

도면

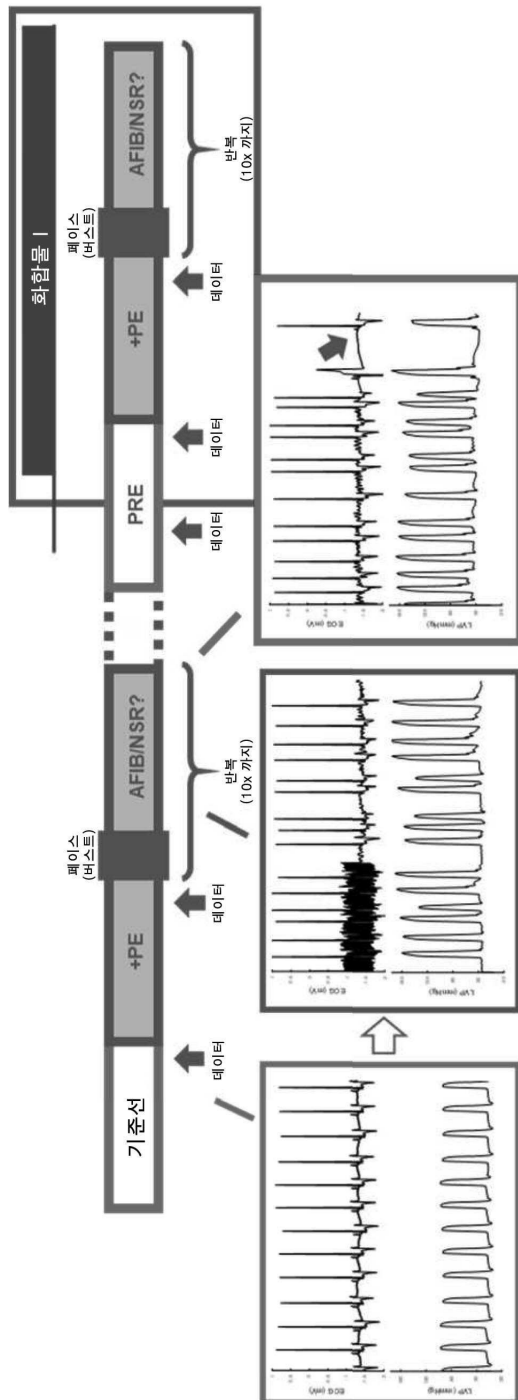
도면1



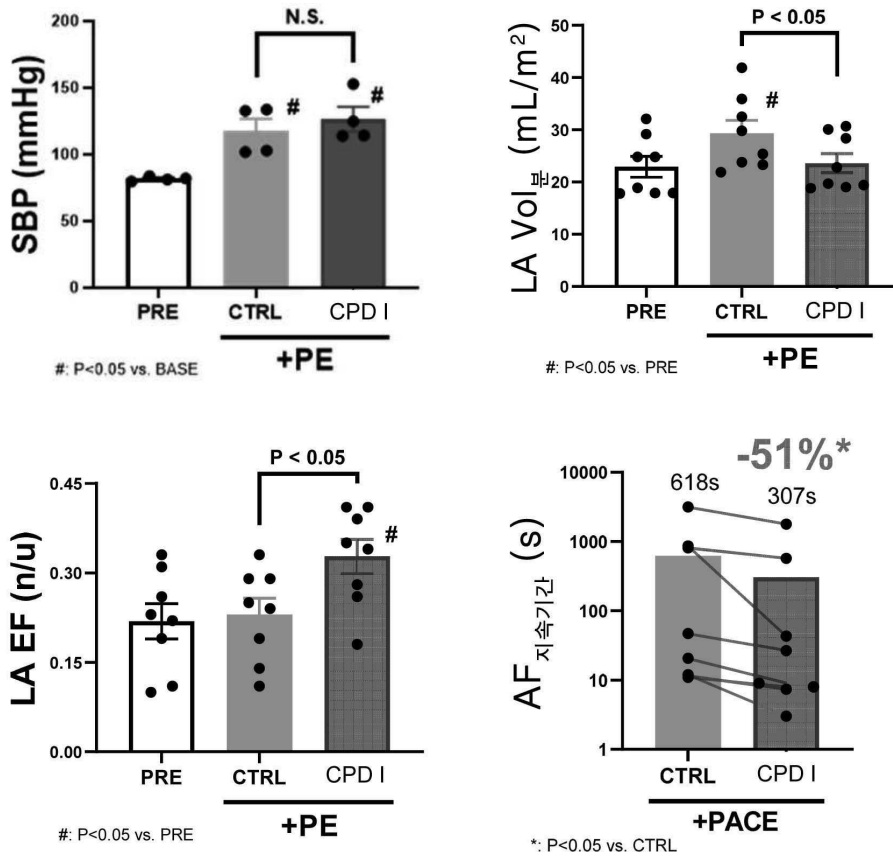
도면2



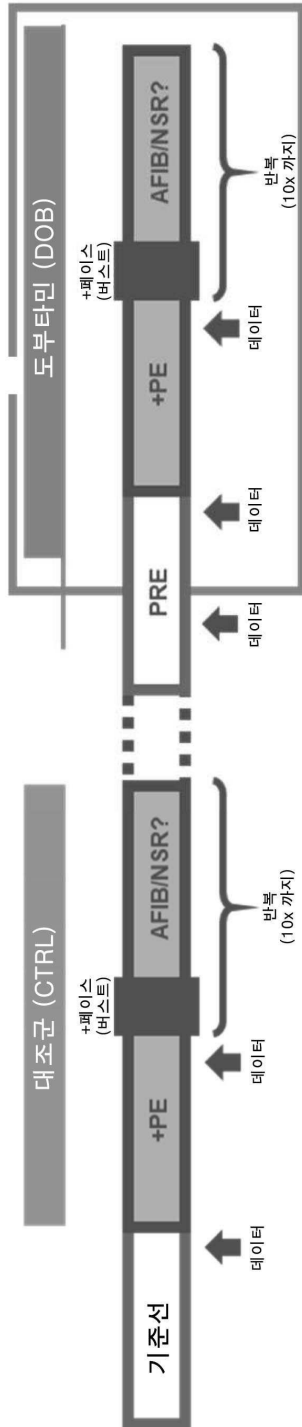
도면3



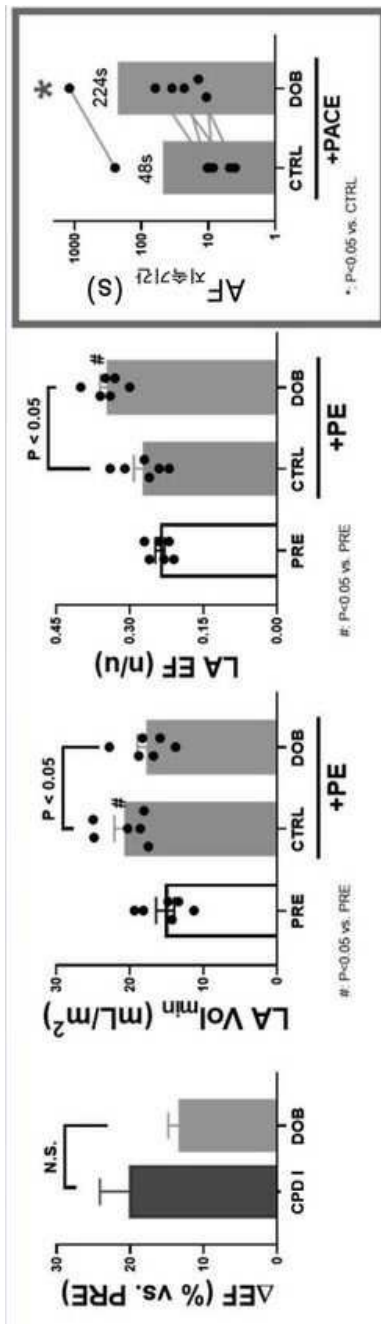
도면4



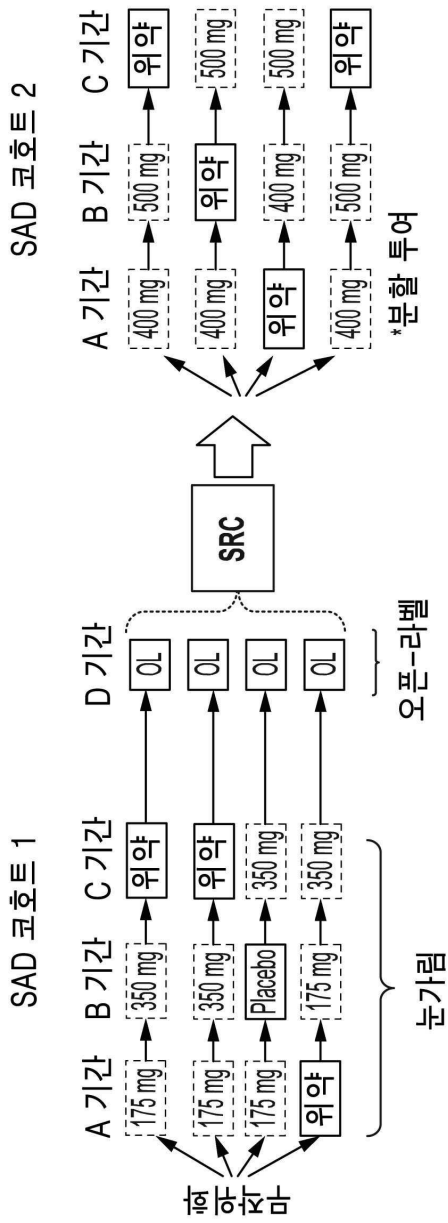
도면5



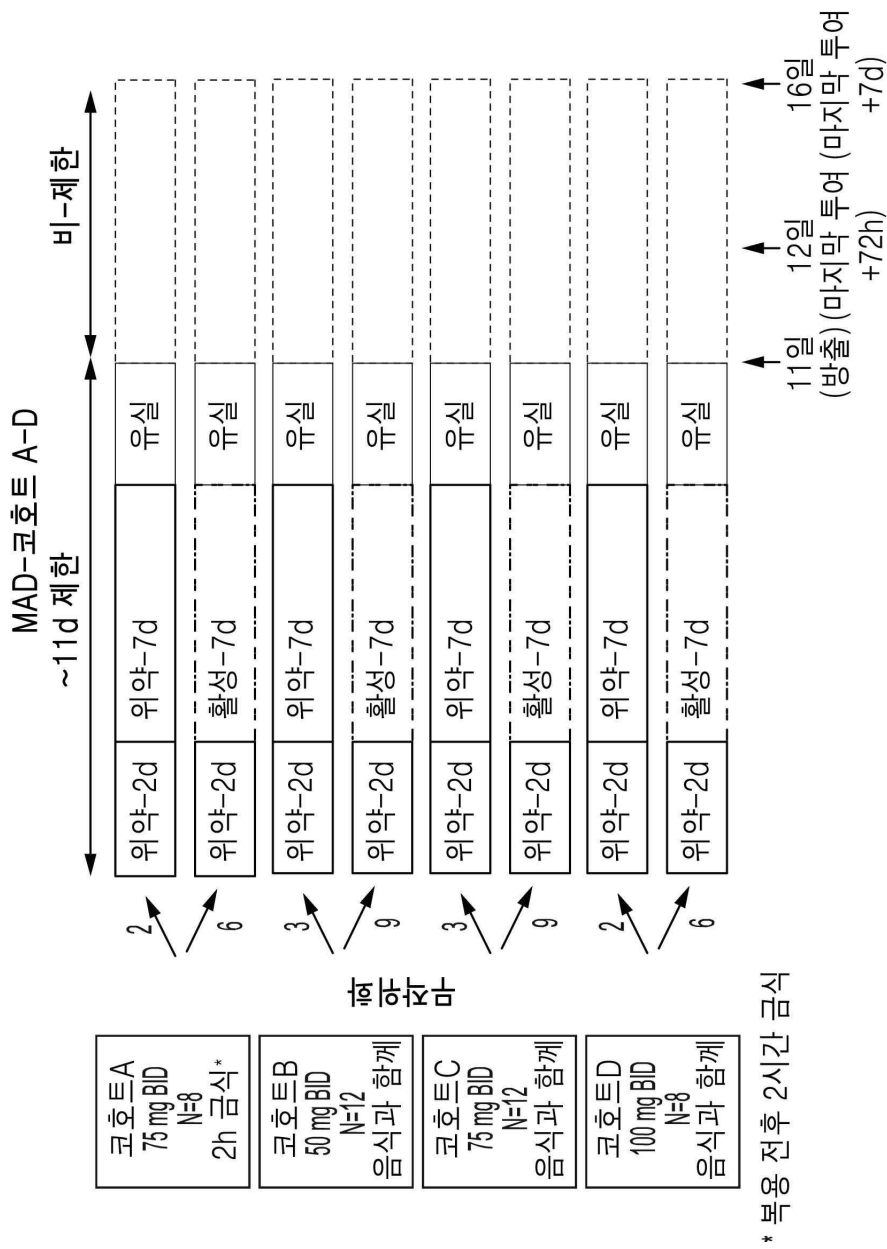
도면6



도면7a



도면 7b



도면8

