



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0039769  
(43) 공개일자 2019년04월15일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <b>A61K 9/00</b> (2006.01) <b>A61K 31/56</b> (2006.01)<br/> <b>A61K 31/573</b> (2006.01) <b>A61K 31/58</b> (2006.01)<br/> <b>A61K 9/20</b> (2006.01) <b>A61P 1/04</b> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <b>A61K 9/0053</b> (2013.01)<br/> <b>A61K 31/56</b> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 <b>10-2019-7007310</b><br/> (22) 출원일자(국제) <b>2017년08월18일</b><br/> 심사청구일자 <b>없음</b><br/> (85) 번역문제출일자 <b>2019년03월13일</b><br/> (86) 국제출원번호 <b>PCT/US2017/047474</b><br/> (87) 국제공개번호 <b>WO 2018/035393</b><br/> 국제공개일자 <b>2018년02월22일</b><br/> (30) 우선권주장<br/> 62/376,703 2016년08월18일 미국(US)<br/> (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>아테어 파마슈티컬스 인코포레이티드</b><br/> 미국 뉴저지 08648 로렌스빌 레녹스 드라이브 1200</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>펠처, 브라이언</b><br/> 미국 08648 뉴저지주 로렌스빌 레녹스 드라이브 1200 아테어 파마슈티컬스 인코포레이티드 내<br/> <b>코머, 게일</b><br/> 미국 08648 뉴저지주 로렌스빌 레녹스 드라이브 1200 아테어 파마슈티컬스 인코포레이티드 내</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>양영준, 이상남</b></p> |
|--|--|

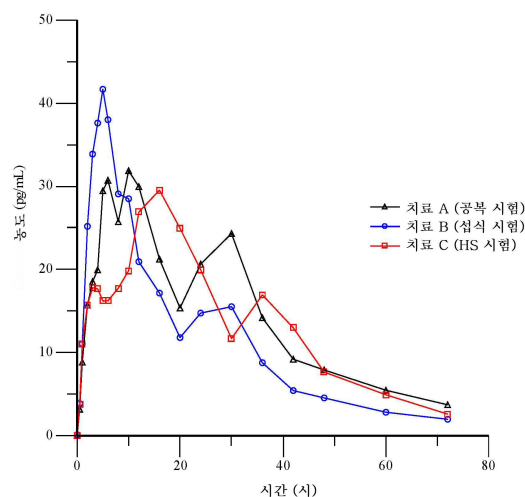
전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 **호산구성 식도염의 치료 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 경구 코르티코스테로이드를 투여함으로써 상부 위장관, 특히 식도의 염증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 경우에, 방법은 유도기 및 유지기에 경구 코르티코스테로이드를 투여하여 피크 호산구 카운트 및 증상을 개선시킴으로써 호산구성 식도염 (EoE)을 치료하는 것을 포함한다. 실시양태에서, 방법은 야간에 및/또는 환자가 누워있는 동안 경구 코르티코스테로이드를 투여함으로써 EoE를 치료하는 것을 포함한다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

**A61K 31/573** (2013.01)

**A61K 31/58** (2013.01)

**A61K 9/0056** (2013.01)

**A61K 9/20** (2013.01)

**A61P 1/04** (2018.01)

(30) 우선권주장

62/461,317 2017년02월21일 미국(US)

62/489,292 2017년04월24일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

유도기 및 유지기에 경구 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 호산구성 식도염 (EoE)의 치료를 필요로 하는 환자에서 EoE를 치료하는 방법이며, 여기서 유도기는 적어도 1개의 식도 생검에서 피크 호산구 카운트의 개선을 발생시키고, 치료는 연하곤란-부재일의 평가를 포함하는 환자-보고 결과 평가에서 환자 평균 주간 점수의 악화를 발생시키지 않는 것인 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 유도기가 적어도 약 6주 동안의 투여를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 유도기가 적어도 약 8주 동안의 투여를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 유도기가 적어도 약 10주 동안의 투여를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 유도기가 적어도 약 12주 동안의 투여를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 적어도 1일 2회인 방법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 코르티코스테로이드가 경구 용해 투여 형태로 존재하는 것인 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 코르티코스테로이드가 부테소니드, 플루티카손, 플루니솔리드, 시클레소니드, 모메타손, 베클로메타손, 텍소코르톨, 및 그의 염, 에스테르, 용매화물, 다형체, 전구약물, 및 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 환자가 이전에 PPI 요법을 투여받은 바 있는 것인 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, PPI 요법이 EoE의 1종 이상의 증상을 실질적으로 개선시키는데 효과적이지 않았던 것인 방법.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 환자에서 EoE의 활성 증상이 재발하지 않는 것인 방법.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 유도기가 HPF당 피크 호산구 카운트가 6 이하로 감소되는 조직학적 반응을 발생시키는 것인 방법.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 유도기가 어떠한 음식 박힘 에피소드도 발생시키지 않는 것인 방법.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, 유지 용량이 유도 용량과 실질적으로 동일하거나 또는 그 미만인 방법.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 유지 용량이 유도 용량을 초과하는 것인 방법.

#### 청구항 16

제1항에 있어서, 치료가 EEsAI 평가에 따라 환자 평균 주간 점수의 어떠한 악화도 발생시키지 않는 것인 방법.

#### 청구항 17

제7항에 있어서, 경구 용해 투여 형태가 정제 또는 웨이퍼인 방법.

#### 청구항 18

제1항에 있어서, 유도 및 유지 용량이 약 1.5mg 내지 약 3mg인 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 용량이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 20

제17항에 있어서, 코르티코스테로이드가 상부 위장관에 국소로 침착되는 것인 방법.

#### 청구항 21

제1항에 있어서, 환자가 식도 주름의 경감, 식도 국소 협소화의 경감, 식도 직경의 증가, 식도 순응도의 증가, 식도 체부 팽창성의 증가, 용이한 삼킴 증가, 부종 감소, 혈관분포도 개선, 고리의 감소, 분비물의 감소 또는 부재, 및/또는 협착의 부재를 포함한, 식도 기능 및 형태의 실질적 개선을 나타내는 것인 방법.

#### 청구항 22

유도기 및 유지기에 경구 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, EoE의 치료를 필요로 하는 환자에서 EoE를 치료하는 방법이며, 여기서 유도기는 적어도 1개의 식도 생검에서 피크 호산구 카운트의 실질적 개선을 발생시키지 않고, 치료는 계속되어 적어도 1개의 식도 생검에서 피크 호산구 카운트의 개선을 발생시키고, 치료는 연하곤란-부재일의 평가를 포함하는 환자-보고 결과 평가에서 환자 평균 주간 점수의 악화를 발생시키지 않는 것인 방법.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 환자가 유도기에서 적어도 1회의 음식 박힘 에피소드를 경험하는 것인 방법.

#### 청구항 24

제22항에 있어서, 유도기가 적어도 약 6주 동안의 투여를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 25

제22항에 있어서, 유도기가 적어도 약 8주 동안의 투여를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 26

제22항에 있어서, 유도기가 적어도 약 10주 동안의 투여를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 27

제22항에 있어서, 유도기가 적어도 약 12주 동안의 투여를 포함하는 것인 방법.

**청구항 28**

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 적어도 1일 2회인 방법.

**청구항 29**

제22항에 있어서, 코르티코스테로이드가 경구 용해 투여 형태로 존재하는 것인 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 코르티코스테로이드가 부테소니드, 플루티카손, 플루니솔리드, 시클레소니드, 모메타손, 베클로메타손, 텍소코르톨, 및 그의 염 또는 에스테르 및 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

**청구항 31**

제22항에 있어서, 환자가 이전에 PPI 요법을 투여받은 바 있는 것인 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, PPI 요법이 EoE의 1종 이상의 증상을 실질적으로 개선시키는데 효과적이지 않았던 것인 방법.

**청구항 33**

제22항에 있어서, 환자가 EoE의 활성 증상을 나타내는 것인 방법.

**청구항 34**

제22항에 있어서, 유지 용량이 유도 용량과 실질적으로 동일하거나 또는 그 미만인 방법.

**청구항 35**

제22항에 있어서, 유지 용량이 유도 용량을 초과하는 것인 방법.

**청구항 36**

제29항에 있어서, 경구 용해 투여 형태가 정제 또는 웨이퍼인 방법.

**청구항 37**

제22항에 있어서, 유도 및 유지 용량이 약 1.5mg 내지 약 3mg인 방법.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 용량이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

**청구항 39**

제36항에 있어서, 코르티코스테로이드가 상부 위장관에 국소로 침착되는 것인 방법.

**청구항 40**

제1항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드가 조식 전 및/또는 취침시간에 투여되는 것인 방법.

**청구항 41**

제1항에 있어서, 치료가 어떠한 유의한 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄로코르티코이드 효과도 발생시키지 않는 것인 방법.

**청구항 42**

제1항에 있어서, 피크 호산구 카운트가 유지기 동안 식도 생검에 의해 측정되는 것인 방법.

**청구항 43**

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 전 환자가 (i) 15 초과와 HPF당 피크 호산구 카운트를 갖고, (ii) EoE의 1종 이상의 증상을 실질적으로 개선시키는데 효과적이지 않은 적어도 약 8주에 걸친 PPI에 의한 선행 치료를 받았던 것인, EoE를 치료하는 방법.

#### 청구항 44

a. 호산구성 식도염 (EoE)의 국소 치료를 필요로 하는 환자가 누워있는 동안 또는 환자가 눕기 직전에 경구 코르티코스테로이드를 투여하는 것

을 포함하는, 상기 환자에서 경구 코르티코스테로이드를 사용하여 EoE를 국소 치료하는 방법이며,

여기서 치료 유효량의 경구 코르티코스테로이드는 식도와 접촉하여, 그에 의해 EoE를 국소로 치료하는 것인 방법.

#### 청구항 45

제44항에 있어서, 누워있는 것이 양와위, 복와위, 또는 측면 횡와위 자세인 것인 방법.

#### 청구항 46

제44항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드가 목표 수면 시간 약 30분 이하 전에 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 47

제44항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드가 적어도 식사 약 30분 후에 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 48

제44항에 있어서, 환자가 경구 코르티코스테로이드의 투여 후 적어도 약 30분 동안 섭식하거나 음용하지 않는 것인 방법.

#### 청구항 49

제44항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드가

(i) 1일 1회; 또는

(ii) 1일 2회 투여되며, 여기서 제1 1일 용량은 대상체가 서있는 동안 투여되는 것인

방법.

#### 청구항 50

제44항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드가 그의 용량의 약 20% 이하의 전신 생체이용률을 갖는 것인 방법.

#### 청구항 51

제44항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드가 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 500 pg/mL 이하의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax)를 제공하는 것인 방법.

#### 청구항 52

제44항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드가 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 3,000 pg\*h/mL 이하의 평균 AUC<sub>0-24</sub>를 제공하는 것인 방법.

#### 청구항 53

제44항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드가 부데소니드, 플루티카손, 플루니솔리드, 시클레소니드, 모메타손 또는 베클로메타손, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매, 에스테르, 다형체 또는 전구약물인 방법.

#### 청구항 54

제44항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드가

- (i) 액체 조성물로서;
  - (ii) 고체 조성물로서;
  - (iii) 경구 투여 전 용액 또는 현탁액을 형성하도록; 또는
  - (iv) 경구 투여 후 용액, 현탁액 또는 겔을 형성하도록
- 제제화되며,
- 여기서 (i)-(iv)는 치료 유효량의 경구 코르티코스테로이드를 식도에 전달하는 것인 방법.

#### 청구항 55

제54항에 있어서,

- (i) 액체 조성물이 용액, 현탁액 또는 슬러리의 형태로 존재하고;
  - (ii) 고체 조성물이 겔, 로젠지, 물리팝, 발포성 정제, 분말, 과립 또는 경구 봉해 조성물의 형태로 존재하는 것인
- 방법.

#### 청구항 56

제55항에 있어서, 경구 봉해 조성물이 정제, 웨이퍼, 필름, 또는 동결건조된 매트릭스인 방법.

#### 청구항 57

제56항에 있어서, 경구 봉해 조성물이

- a. 약 1.5 mg 내지 약 7.5 mg의 양의 경구 코르티코스테로이드;
- b. 코르티코스테로이드와 조합된 제약상 허용되는 담체; 및
- c. 급속 분산 미세과립

을 포함하는 정제이며,

여기서 경구 봉해 정제는 봉해 시간에 대한 USP <701> 방법을 사용하여 시험 시 60초 내에 봉해되는 것인 방법.

#### 청구항 58

제44항에 있어서, 환자가 1.5 mg 내지 약 7.5 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 200 pg/mL 이하의 경구 코르티코스테로이드 C<sub>max</sub>를 갖는 것인 방법.

#### 청구항 59

제44항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드가 플루티카손 프로피오네이트이고, 누워있는 환자가 6 mg 플루티카손 프로피오네이트 또는 3 mg 플루티카손 프로피오네이트의 누워있는 환자에의 경구 투여 후 약 15 pg/mL 내지 약 45 pg/mL의 약 80% 내지 약 125%의 범위 내의 C<sub>max</sub>를 갖는 것인 방법.

#### 청구항 60

제59항에 있어서, 누워있는 환자에 대한 코르티코스테로이드의 C<sub>max</sub>가 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 섭식 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 C<sub>max</sub>보다 더 낮은 것인 방법.

#### 청구항 61

제60항에 있어서, 누워있는 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 C<sub>max</sub>가 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 섭식 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 C<sub>max</sub>와 비교하여 약 10% 내지 약 30%만큼 더 낮은 것인 방법.

#### 청구항 62

제44항에 있어서, 최대 혈장 농도에 도달하기까지의 평균 시간 (Tmax)이 약 12시간 내지 약 15시간의 약 80% 내지 약 125% 범위인 방법.

#### 청구항 63

제62항에 있어서, 누워있는 환자에 대한 코르티코스테로이드의 Tmax가 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 Tmax와 비교하여 지연되는 것인 방법.

#### 청구항 64

제63항에 있어서, 누워있는 환자에 대한 코르티코스테로이드의 Tmax가 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 평균 Tmax와 비교하여 적어도 약 1시간만큼 지연되는 것인 방법.

#### 청구항 65

제64항에 있어서, 누워있는 환자에 대한 코르티코스테로이드의 Tmax가 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 Tmax와 비교하여 약 4시간 내지 약 9시간 범위의 시간의 양만큼 지연되는 것인 방법.

#### 청구항 66

제64항에 있어서, 경구 코르티코스테로이드의 매일 투여 12주 후, 식도 염증이 호산구 카운트의 감소, 연하곤란-부재일의 증가, 연하곤란 에피소드의 감소, EREFS 점수의 개선, 개선된 식도 순응도의 EndoFLIP 기록, 바이오마커의 평가, 음식 박힘 에피소드의 감소, EEsAI 점수 (환자, 의사, 내시경검사, 병리상태 점수), EoE-QOL-A, 시각적 연하곤란 설문지 (VDQ), 회피 변형 및 느린 섭식 (AMS) 점수, 또는 조직학의 개선에 의해 측정된 바와 같이 감소된 것인 방법.

#### 청구항 67

제66항에 있어서, 환자의 호산구 카운트가 적어도 약 50%만큼 감소된 것인 방법.

#### 청구항 68

제44항에 있어서, 환자가 락토스 알레르기 또는 전분 알레르기를 갖는 것인 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 8월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/376,703; 2017년 2월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 62/461,317; 및 2017년 4월 24일에 출원된 미국 가출원 번호 62/489,292에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 모든 목적상 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

### 배경 기술

[0003] 식도 염증 장애, 예컨대 식도에서의 높은 수준의 호산구, 뿐만 아니라 기저층 증식증을 특징으로 하는 질환인 호산구성 식도염 (EoE)은 소아 및 성인에서 점점 더 진단되고 있다. 그의 병인, 자연사, 및 최적 요법을 포함하여 질환의 많은 측면은 여전히 불분명하다. EoE는 모든 연령군에게 영향을 미치지만, 가장 빈번하게는 20 내지 50세의 개체에게 영향을 미친다. EoE의 증상은 종종 위식도 역류 질환 (GERD)의 증상을 모방하며, 구토, 연하곤란, 통증 및 음식 박힘을 포함한다. 질환은 통증성이고, 삼킴 곤란으로 이어지며, 환자는 다른 합병증에 대한 소인이 있다. EoE는 종종 GERD로 오진단되고, 이는 EoE 환자에 대한 충분한 치료의 지연을 유발한다.

[0004] 현재, 어떠한 국소 투여 항염증 의약품 위장관의 상부 부분의 염증과 연관된 상태, 특히 식도의 염증성 상태, 예컨대 EoE의 치료에 대해 승인되지 않았다. 코르티코스테로이드 예컨대 프레드니솔론에 의한 전신 치료는 효과적이지만, 이들 치료제는 유의한 유해 효과, 예컨대 면역 기능의 일반화된 억제인 타액 코르티솔 수준에서 반영되는 바와 같은 시상하부-뇌하수체-부신 (HPA) 축의 억제와 연관되고, 특히 소아에서 장기간 전신 노출로부터

우려되는 부작용은 성장 지연을 포함한다.

## 발명의 내용

- [0005] 본 개시내용은 저용량의 국소 활성 코르티코스테로이드를 포함하는 제약 조성물을 투여하여, 위장 염증성 장애와 연관된 증상 및/또는 염증을 치료하거나, 예방하거나, 개선시키거나, 또는 지연시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 위장 염증성 장애는 식도에 존재한다. 일부 실시양태에서, 위장 염증성 장애는 호산구성 식도염이다.
- [0006] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 유도기 및 유지기에 경구 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 호산구성 식도염 (EoE)의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유도기는 적어도 1개의 식도 생검에서 피크 호산구 (Eos) 카운트의 개선을 발생시키고, 치료 (예를 들어 유도기 동안)는 연하곤란-부재일의 평가를 포함하는 환자-보고 결과 평가에서 환자 평균 주간 점수의 어떠한 악화도 발생시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 환자는 식도 주름의 경감, 식도 국소 협소화의 경감, 식도 직경의 증가, 식도 순응도의 증가, 식도 체부 팽창성의 증가, 용이한 삼킴 증가, 부종 감소, 혈관분포도 개선, 고리의 감소, 분비물의 감소 또는 부재, 및/또는 협착의 부재를 포함한, 식도 기능 및 형태의 실질적 개선을 나타낸다.
- [0007] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 유도기 및 유지기에 경구 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 호산구성 식도염 (EoE)의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 유도기는 적어도 1개의 식도 생검에서 피크 호산구 카운트의 실질적 개선을 발생시키지 않는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도기에서 적어도 1회의 음식 박힘 에피소드를 경험한다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도기 동안 EoE의 활성 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 유도기는  $\geq 15$  고배율 시야 (HPF)당 피크 호산구의 조직학적 반응을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도기 동안 식도 기능 및/또는 형태에서 어떠한 실질적 개선도 나타내지 않는다. 일부 실시양태에서, 비유효 유도기 후에, 치료가 계속되어 환자는 적어도 1개의 식도 생검에서 피크 호산구 카운트의 개선을 나타내고, 계속된 치료는 연하곤란-부재일의 평가를 포함하는 환자-보고 결과 평가에서 환자 평균 주간 점수의 어떠한 악화도 발생시키지 않는다.
- [0008] 일부 실시양태에서, 유지기는 유도기와 적어도 동등하거나, 그보다 많거나, 또는 그보다 적은 용량을 포함한다. 일부 실시양태에서 유도 및 유지 용량은 약 1.5mg 내지 약 3mg이고, 예를 들어 1일 1회 또는 2회 투여된다.
- [0009] 일부 실시양태에서, 유도기는 적어도 약 6주, 적어도 약 8주, 적어도 약 10주, 또는 적어도 약 12주 동안의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 1일에 2회 일어난다. 일부 실시양태에서, 유도기는  $<6$  HPF당 피크 Eos의 조직학적 반응을 발생시킨다. 일부 실시양태에서, 유도기는 어떠한 음식 박힘 에피소드도 발생시키지 않는다.
- [0010] 일부 실시양태에서, 유지 요법 중의 환자는 EoE의 활성 증상이 재발하지 않는다. 일부 실시양태에서, 유지 용량은 유도 용량과 실질적으로 동일하거나 또는 그 미만이다. 일부 실시양태에서, 유지 용량은 유도 용량을 초과한다. 일부 실시양태에서, 철회기의 환자는 EoE의 활성 증상이 재발하지 않는다. 일부 실시양태에서, 환자는 EoE의 활성 증상이 재발할 때까지 철회기로 유지된다. 일부 실시양태에서, EoE의 활성 증상의 재발 후, 환자는 경구 코르티코스테로이드의 유도 용량을 제공받는다. 일부 실시양태에서, EoE의 활성 증상의 재발 후, 환자는 경구 코르티코스테로이드의 유지 용량을 제공받는다. 일부 실시양태에서, EoE의 활성 증상의 재발 후, 환자는 경구 코르티코스테로이드의 유도 용량에 이어 유지 용량을 제공받는다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 경구 코르티코스테로이드 조성물을 환자에게 누워있는 동안 투여하는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 환자에게 누워있는 동안 수면에 들기 (예를 들어, 약 1분, 약 5분, 약 10분, 약 15분, 또는 약 30분, 그 안의 모든 값 포함) 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 적어도 저녁 식사 약 2시간 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 환자에게 적어도 저녁 식사 약 4시간 후에 투여된다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 경구 용해 투여 형태로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 부데소니드, 플루티카손, 플루니솔리드, 시클레소니드, 모메타손, 베클로메타손, 텍소코르톨, 및 그의 염 또는 에스테르 및 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 경구 용해 투여 형태는 정제 또는 웨이퍼이다. 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 상부 위장관에 국소로 침착된다. 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 양성자 펌프 억제제 (PPI) 요법을 투여받은 바 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 PPI 요법을 8주 동안 투여받은 바 있다. 일부 실시양태에서, PPI 요법은 EoE의 1종 이상의 증상을 실질적

으로 개선시키는데 효과적이지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자는 이전에 PPI 요법을 투여받은 바 없다.

- [0013] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 유도기 및 유지기 둘 다에서의 투여 후 EoE에 대한 경구 코르티코스테로이드의 효과를 측정하기 위해 임상 시험에 대한 대상체의 적합성을 평가하는 방법을 제공하며, 여기서 임상 시험에의 대상체의 동원은 (i) 15 초과 HPF당 피크 호산구 카운트를 갖는 환자, 및 (ii) EoE의 1종 이상의 증상을 실질적으로 개선시키는데 효과적이지 않은 적어도 약 8주에 걸친 PPI에 의한 선행 치료에 기초하여 평가된다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 경구 코르티코스테로이드를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, EoE의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 환자는 경구 코르티코스테로이드를 투여할 때 누워있거나 또는 환자는 경구 코르티코스테로이드를 투여한 직후에 눕는다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 EoE의 치료를 필요로 하는 환자에서 EoE의 치료에 사용하기 위한 경구 코르티코스테로이드를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 환자는 조성물을 투여할 때 누워있거나 또는 환자는 조성물을 투여한 직후에 눕는다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 그를 필요로 하는 환자에서의 EoE의 치료 용도를 위한 의약의 제조를 위한 경구 코르티코스테로이드를 포함하는 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 의약을 투여할 때 누워있거나 또는 환자는 의약을 투여한 직후에 눕는다.
- [0015] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 (a) EoE의 국소 치료를 필요로 하는 환자가 누워있는 동안 또는 환자가 눕기 직전에 경구 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 경구 코르티코스테로이드를 사용하여 EoE를 국소 치료하는 방법 (또는 방법에서 사용하기 위한 조성물)을 제공한다. 실시양태에서, 치료 유효량의 경구 코르티코스테로이드는 식도와 접촉하여, 그에 의해 EoE를 국소로 치료한다.
- [0016] 실시양태에서, 누워있는 것은 양와위, 복와위, 또는 측면 횡와위 자세이다. 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 목표 수면 시간 약 30분 이하 전에 투여된다. 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 적어도 식사 약 30분 후에 투여된다. 실시양태에서, 환자는 경구 코르티코스테로이드의 투여 후 적어도 약 30분 동안 섭식하거나 음용하지 않는다.
- [0017] 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 (i) 1일 1회; 또는 (ii) 1일 2회 투여되며, 여기서 제1 1일 용량은 대상체가 서있는 동안 투여된다. 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 그의 용량의 약 20% 이하의 전신 생체이용률을 갖는다. 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 500 pg/mL 이하의 평균 최대 혈장 농도 (C<sub>max</sub>)를 제공한다. 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 3,000 pg\*h/mL 이하의 평균 AUC<sub>0-24</sub>를 제공한다. 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 부테소니드, 플루티카손, 플루니솔리드, 시클레소니드, 모메타손 또는 베클로메타손, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매, 에스테르, 다형체 또는 전구약물이다. 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는: (i) 액체 조성물로서; (ii) 고체 조성물로서; (iii) 경구 투여 전 용액 또는 현탁액을 형성하도록; 또는 (iv) 경구 투여 후 용액, 현탁액 또는 겔을 형성하도록 제제화되고, 여기서 (i)-(iv)는 치료 유효량의 경구 코르티코스테로이드를 식도에 전달한다. 실시양태에서, (i) 액체 조성물은 용액, 현탁액 또는 슬러리의 형태로 존재하고; (ii) 고체 조성물은 겔, 로젠지, 롤리팝, 발포성 정제, 분말, 과립 또는 경구 봉해 조성물의 형태로 존재한다. 실시양태에서, 경구 봉해 조성물은 정제, 웨이퍼, 필름, 또는 동결건조된 매트릭스이다. 실시양태에서, 경구 봉해 조성물은 (a) 약 1.5 mg 내지 약 7.5 mg의 약의 경구 코르티코스테로이드; (b) 코르티코스테로이드와 조합된 제약상 허용되는 담체; 및 (c) 급속 분산 미세과립을 포함하는 정제이며, 여기서 경구 봉해 정제는 봉해 시간에 대한 USP <701> 방법을 사용하여 시험 시 60 초 내에 봉해된다.
- [0018] 실시양태에서, 환자는 1.5 mg 내지 약 7.5 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 200 pg/mL 이하의 경구 코르티코스테로이드 C<sub>max</sub>를 갖는다. 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트이고, 누워있는 환자는 6 mg 플루티카손 프로피오네이트 또는 3 mg 플루티카손 프로피오네이트의 누워있는 환자에서의 경구 투여 후 약 15 pg/mL 내지 약 45 pg/mL의 약 80% 내지 약 125%의 범위 내의 C<sub>max</sub>를 갖는다. 실시양태에서, 누워있는 환자에 대한 코르티코스테로이드의 C<sub>max</sub>는 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 섭식 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 C<sub>max</sub>보다 더 낮다. 실시양태에서, 누워있는 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 C<sub>max</sub>는 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 섭식 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 C<sub>max</sub>와 비교하여 약 10% 내지 약 30%만큼 더 낮다.
- [0019] 실시양태에서, 최대 혈장 농도에 도달하기까지의 평균 시간 (T<sub>max</sub>)은 약 12시간 내지 약 15시간의 약 80% 내지 약 125% 범위이다. 실시양태에서, 누워있는 환자에 대한 코르티코스테로이드의 T<sub>max</sub>는 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 T<sub>max</sub>와 비교하여 지연된다. 실시양태

에서, 누워있는 환자에 대한 코르티코스테로이드의 Tmax는 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 평균 Tmax와 비교하여 적어도 약 1시간만큼 지연된다. 실시양태에서, 누워있는 환자에 대한 코르티코스테로이드의 Tmax는 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 Tmax와 비교하여 약 4시간 내지 약 9시간 범위의 시간의 양만큼 지연된다.

[0020] 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드의 매일 투여 12주 후, 식도 염증은 호산구 카운트의 감소, 연하곤란-부재일의 증가, 연하곤란 에피소드의 감소, EREFS 점수의 개선, 개선된 식도 순응도의 EndoFLIP 기록, 바이오마커의 평가, 음식 박힘 에피소드의 감소, EEAI 점수 (환자, 의사, 내시경검사, 병리상태 점수), EoE-QOL-A, 시각적 연하곤란 설문지 (VDQ), 회피 변형 및 느린 섭식 (AMS) 점수, 또는 조직학의 개선에 의해 측정된 바와 같이 감소된다. 실시양태에서, 환자의 호산구 카운트는 적어도 약 50%만큼 감소된다.

[0021] 실시양태에서, 환자는 락토스 알레르기 또는 전분 알레르기를 갖는다.

### 도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 2b상 연구 설계의 파트 1 및 2의 예시적인 개략적 개관을 보여주며, 파트 1 (유도 스테이지)에서는 스크리닝 및 준비, 및 파트 2에서는 무작위 철회를 도시한다.

도 2는 2b상 연구의 파트 3 (유지) 및 추적의 예시적인 개략적 개관을 보여준다.

도 3은 2b상 연구 설계의 파트 1 및 2의 또 다른 예시적인 개략적 개관을 보여주며, 파트 1 (유도 스테이지)에서는 스크리닝 및 준비, 및 파트 2에서는 무작위 철회를 도시한다.

도 4는 2b상 연구의 파트 3 (유지) 및 추적의 또 다른 예시적인 개략적 개관을 보여준다.

도 5는 각각의 대상체가 FLUTE 연구를 통해 제공받을 치료의 개관을 제공하는 연구 개략도를 보여준다.

도 6은 섭식, 공복, 및 HS 투여 동안의 APT-1011 (플루티카손 프로프리오네이트)의 평균 선형 혈장 농도-시간 프로파일을 보여준다.

도 7은 섭식, 공복, 및 HS 투여 동안의 APT-1011 (플루티카손 프로프리오네이트)의 평균 대수 혈장 농도-시간 프로파일을 보여준다.

도 8은 APT-1011 (플루티카손 프로프리오네이트)의 스파게티 플롯을 보여준다 (공복 조건).

도 9는 APT-1011 (플루티카손 프로프리오네이트)의 스파게티 플롯을 보여준다 (섭식 조건).

도 10은 APT-1011 (플루티카손 프로프리오네이트)의 스파게티 플롯을 보여준다 (HS 조건).

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 위장 염증성 장애, 예컨대 대상체가 염증 및/또는 식도의 팽윤을 앓는 알레르기성/면역 상태인 호산구성 식도염 (EoE)은 환자가 음식을 삼키는 능력에 영향을 미치며, 결과적으로 영양실조 및 성장 장애를 유발할 수 있다. 전형적으로, 호산구는 식도에서 발견되지 않지만, EoE에서는 이들 세포가 축적되고, 식도의 내부 직경을 감소시켜 삼킴 및 섭식을 매우 곤란하게 하는 팽윤을 발생시킨다. 종종 환자는 음식물이 환자의 식도에서 머무르게 되는 음식 박힘 에피소드를 경험하고, 이는 응급 치료를 필요로 할 수 있다. 삼킴 곤란 및 음식 박힘의 공포로 인해, EoE에 걸린 많은 환자는 스스로를 부드러운 음식물 예컨대 요구르트, 수프, 및 스무디를 섭식하도록 제한한다. 중증의 경우에 EoE 환자는 비경구 영양 (예를 들어 정맥내 섭식)을 제공받으며, 이는 필요한 영양분은 제공할 수 있지만 환자의 활동을 제한하고, 카테터 부위에서의 증가된 감염으로 이어질 수 있다.

[0024] EoE는 백인 남성에서 가장 통상적으로 발생하고, 임의의 연령에서 발생할 수 있으며, 증상은 연령별로 다르다. EoE를 앓는 영유아는 음식을 거부하거나, 성장하지 못하거나, 또는 "역류" 및/또는 구토를 경험할 수 있다. 유아에서는 전형적으로 가슴쓰림/역류, 복통, 구토, 음식물 회피, 및/또는 불량한 성장이 보고되어 있다. 성인의 경우, 특징 증상은 연하곤란 (삼키기 어려움)이고, EoE는 음식 박힘의 50% 초과에 연루된다. 성인 환자는 가슴쓰림 또는 흉통을 덜 통상적으로 나타낸다. EoE에 걸린 성인은 또한 변경된 섭식 행동 예컨대식이 변형, 느린 섭식, 과도한 저작, 및 음식물과 함께 액체 소비의 증가를 나타낸다.

[0025] EoE의 원인은 공지되어 있지 않고, 많은 EoE 환자는 알레르기의 가족력, 천식 및/또는 알레르기성 장애의 증상 (예를 들어 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 및 음식물 알레르기)을 갖는다. 추가적으로, 환경 알레

르겐 예컨대 먼지 응애, 동물, 화분, 및 곰팡이는 EoE의 발생에서 소정의 역할을 할 수 있다. EoE 및 알레르기, 특히 음식물 알레르기 사이의 연관으로 인해, 알레르겐의 제거는 증상을 완화하는 것을 도울 수 있다. 그러나, 이들 유형의 제거는 달성하기 어려울 수 있다.

[0026] EoE를 치료하기 위해 현재 승인되어 있는 어떠한 의약도 존재하지 않고, 일부 의약 예컨대 글루코코르티코스테로이드, 류코트리엔 길항제, 비만 세포 안정화제, 면역조절제, 생물제제, 및 소분자가 증상을 완화하는 것을 도울 수 있다. 생산되는 산의 양을 제어하는 양성자 펌프 억제제 (PPI)가 또한 환자의 증상을 치료하는데 사용되어 왔지만, 환자에서 염증의 양은 감소시킬 수 없다. 또한, 최근 연구는 장기간 PPI 사용을 치매와 연관시켰고, 이는 EoE 환자에서의 그의 사용을 덜 바람직하게 만든다. 또한 내시경 요법 (확장)을 사용하여 증상을 완화시킬 수 있지만, 이것 역시 식도 팽윤을 유발하는 기저 염증에 대해서는 어떠한 효과도 없다.

[0027] 이들 요법은 일부 환자에서 얼마간 증상을 완화시키는 것을 도울 수 있지만, 이는 종종 EoE의 치료에 미치지 못한다. 예를 들어, 현행 국소 스테로이드 의약은 최적이지 않고, 환자의 5-50%는 비-반응자로 분류된다. 유사하게, 환자의 유의한 내시경 감시를 필요로 하는 식이 제거는 약 30% 비-반응률을 나타낸다.

[0028] 식도 염증성 장애 예컨대 EoE의 증상을 완화시킬 뿐만 아니라, 증상을 유발하는 염증을 다루는 새로운 방법이 필요하다. 본 개시내용은 국소 활성 코르티코스테로이드를 포함하는 제약 조성물을 투여하여 위장 염증성 장애와 연관된 증상 및/또는 염증을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법에 사용하기 위한 국소 활성 코르티코스테로이드를 포함하는 제약 조성물이 또한 본원에 개시된다.

[0029] 다양한 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 적어도 2개의 기: 유도기 및 유지기를 포함한다. 유도기 동안, 환자는 개시내용의 제약 조성물의 투여량을 투여받는다. 유도기 말미의 환자 반응 (예를 들어 조직학적 반응 및 증상의 악화 또는 음식 박힘 에피소드의 부재)에 기초하여, 환자는 유지기에 진입할 수 있다. 제약 조성물의 용량은 유지기 및 유도기 동안 동일하거나 상이할 수 있다. 증상의 개선 또는 감소 시, 환자는 또한 철회기에 진입할 수 있고, 증상이 재발할 때까지 어떠한 용량의 제약 조성물도 제공받지 않는다.

[0030] 본 개시내용은 유도기 및 유지기에 경구 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 호산구성 식도염 (EoE)의 치료를 필요로 하는 환자에서 EoE를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 유도기는 적어도 1개의 식도 생검에서 피크 호산구 카운트의 개선을 발생시키고, 치료는 연하곤란-부재일의 평가를 포함하는 환자-보고 결과 평가에서 환자 평균 주간 점수의 어떠한 악화도 발생시키지 않는다.

[0031] 달리 정의되지 않는 한, 본원의 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험 시에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 본원에 기재된다.

[0032] 단수 형태는 편의상 본 출원 전반에서 사용되지만, 문맥 또는 명시적 설명이 달리 나타내는 경우를 제외하고, 단수 형태는 복수형을 포함하는 것으로 의도되는 것을 이해해야 한다. 모든 수치 범위는 수치 범위 내의 각각의 및 모든 수치점을 포함하는 것으로 이해해야 하고, 각각의 및 모든 수치점이 개별적으로 언급되는 것으로 해석되어야 한다. 동일한 성분 또는 특성에 대한 모든 범위의 중점은 포함되고, 독립적으로 조합가능한 것으로 의도된다.

[0033] 본원에 사용된 단어 "포함하다" 및 그의 변형은 목록으로의 항목의 언급이 이러한 기술의 물질, 조성물, 장치, 및 방법에 또한 유용할 수 있는 다른 유사 항목을 배제하지 않는다는 비제한적인 것으로 의도된다. 유사하게, 용어 "할 수 있다" 및 "할 가능성이 있다" 및 그의 변형은 실시양태가 특정 요소 또는 특색을 포함할 수 있거나 포함할 가능성이 있다는 언급이 그러한 요소 또는 특색을 함유하지 않는 본 발명의 기술의 다른 실시양태를 배제하지 않는다는 비제한적인 것으로 의도된다. 수반하는, 함유하는, 또는 갖는과 같은 용어와 동의어로서 개방형 용어 "포함하는"이 본원에서 개시내용을 기재하고 청구하는데 사용되지만, 본 발명의 기술 또는 그의 실시양태는 언급된 성분"으로 이루어진" 또는 "으로 본질적으로 이루어진"과 같은 보다 제한적인 용어를 사용하여 대안적으로 기재될 수 있다.

[0034] 본원에 사용된 용어 "약물", "활성물" 또는 "활성 제약 성분"은 제약상 허용되고 국소로 작용하는 코르티코스테로이드, 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물 (수화물 포함), 다형체, 입체이성질체 및/또는 전구약물, 및 혼합물을 포함한다. 용어 "염"은 약물의 "유리 염기" 형태와 적합한 무기 또는 유기 산의 반응에 의해 형성된 생성물을 지칭한다. 적합한 산은 안정한 염, 예컨대 인간 또는 동물에의 사용에 대해 승인된 염을 형성하는데 충분한 산도를 갖는 것, 예를 들어 낮은 독성을 갖는 산을 포함한다. 경구로 활성인 약물의 염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 비제한적 예는 무기 산, 예를 들어, HCl, H3PO4 H2SO4를 포함한다. 유기 산의

비제한적 예는 알킬 술폰산 및 프로피온산을 포함한다.

- [0035] 용어 "제약 조성물" 및 "제약 투여 형태"는 코르티코스테로이드를 투여하는데 사용될 수 있는 경구 투여 형태 (현탁액, 용액, 분말, 고체 등)를 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 투여 형태의 비제한적 예는 경구 봉해 조성물, 예컨대 정제, 동결건조된 매트릭스, 필름, 및 웨이퍼, 액체 조성물, 겔, 슬러리, 로젠지, 롤리팝, 사췌, 발포성 정제 등을 포함한다.
- [0036] 용어 "경구 코르티코스테로이드" 및 "코르티코스테로이드"는, 예를 들어 본원에 기재된 제약 조성물 중의, 경구로 투여되는 코르티코스테로이드를 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0037] 용어 "경구 봉해 투여 형태", "경구 봉해 정제", "경구 분산 정제", 또는 "ODT"는 투여 후, 저작 없이, 환자의 구강에서 급속 봉해되어 코르티코스테로이드를 포함하는 현탁액을 형성하는 본 개시내용의 고체 투여 형태/정제를 지칭한다. 경구 봉해 속도는 다를 수 있지만, 투여 직후 삼키도록 의도되는 통상적인 고체 투여 형태 또는 저작가능한 고체 투여 형태 (즉, 정제 또는 캡슐)의 경구 봉해 속도보다 유의하게 더 빠르다.
- [0038] 본원에 사용된 용어 "치료하는," "치료" 및 "치료하다"는 (i) 특정한 질환 또는 장애에 대한 소인이 있을 수 있지만 질환 또는 장애를 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 장애가 발생하는 것을 방지하는 것; (ii) 질환을 치유, 치료, 또는 억제하는 것, 즉, 그의 발달을 정지시키는 것; 또는 (iii) 증상, 상태를 감소 또는 제거하고/거나 질환의 퇴행을 유발함으로써 질환을 개선시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, "치료하는," "치료" 및 "치료하다"는 본원에 정의된 바와 같은 치료상 유효한 요법을 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0039] 수치상의 양을 지칭하는 본원에 사용된 용어 "약"은 그러한 언급된 수치 표시의 "정확한 값" 플러스 또는 마이너스 최대 10%를 포함한다. 용어 "약"이 값의 범위를 언급하는데 사용된 경우에, 용어 "약"은 범위의 최소 및 최대 값 둘 다를 지칭한다 (예를 들어, "약 1-50  $\mu\text{m}$ "는 "약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 50  $\mu\text{m}$ "를 의미함). 조성물의 2 이상의 성분 사이의 공간적 관계를 기재하기 위해 본원에 사용된 용어 "친밀하게 혼합된"은 예를 들어 혼합물, 코팅 및 매트릭스에서와 같이, 친밀하게 혼합된 성분을 지칭한다.
- [0040] 달리 나타내지 않는 한, 모든 백분율 및 비는 무게를 기준으로 계산된다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 백분율 및 비는 전체 조성물에 기초하여 계산된다.
- [0041] 본원에 사용된 용어 "어떠한 유의한 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄로코르티코이드 활성화도 갖지 않는"은 순환에의 흡수를 통해 신체에서 일반화된 효과를 제공하지 않지만, 이환 조직과의 국소 접촉을 통해 국부 효과를 제공하는 코르티코스테로이드 조성물을 지칭한다. 예는 플루티카손, 플루니솔리드, 부데소니드, 시클레소니드, 모메타손, 텍스코르톨, 및 베클로메타손을 포함한다. 경구로 투여할 경우 높은 전신 글루코코르티코이드 효력을 갖는 코르티코스테로이드는, 예를 들어, 히드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손 등 또는 미네랄로코르티코이드 효력제 (예를 들어, 알도스테론)을 포함한다. 경구로 투여할 경우 전형적으로 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄로코르티코이드 활성을 갖는 코르티코스테로이드는 또한 본 개시내용의 희석된 조성물 중에서 사용될 수 있고, 여기서 코르티코스테로이드의 전신 흡수는 감소되거나 억제된다.
- [0042] "조직학적 반응자"는 (1차 결정자로서) 피크 호산구/HPF 수  $\leq 6$ 의 조직학적 반응을 달성한 대상체로서 정의될 수 있다. HPF는 40x 렌즈 및 22mm 접안렌즈의 현미경 하에 0.237 제곱 밀리미터의 표준 면적으로서 정의될 수 있다.
- [0043] "조직학적 비-반응자"는 조직학적 반응을 갖지 않는 (즉, 피크 호산구/HPF 수  $\leq 6$ 의 조직학적 반응을 달성하지 못한) 대상체로서 정의될 수 있다.
- [0044] 연구 동안 어느 때든 식도 확장의 존재 또는 부재 하에 음식 박힘이 발생한 대상체는 "치료 실패"로 간주될 수 있다.
- [0045] 제약 조성물 및 투여
- [0046] 본원에 기재된 방법에 사용되는 (또는 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한) 제약 조성물은 치료제 (예를 들어, 코르티코스테로이드)를 식도에 국소로 투여하는데 사용될 수 있는 임의의 투여 형태일 수 있다. 적합한 투여 형태는 액체 조성물 (예를 들어, 용액, 현탁액, 및 슬러리), 겔, 및 경구 투여 후 액체 또는 겔을 형성하는 고체 조성물을 포함한다. 예를 들어, 경구 봉해 조성물 (예를 들어, ODT, 필름, 동결건조된 매트릭스, 또는 웨이퍼), 로젠지, 및 롤리팝은 환자의 구강에서 치료제를 포함하는 용액, 현탁액, 또는 겔을 형성할 수 있고, 용액

또는 현탁액이 삼켜진 후, 그 안에 용해되어 있거나 현탁되어 있는 코르티코스테로이드는 액체가 식도관을 횡단함에 따라 식도와 접촉한다. 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 ODT의 형태로 존재한다.

[0047] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 코르티코스테로이드 (예를 들어, 약 10 mg 이하, 7.5 mg, 6.0 mg, 4.5 mg, 3.0 mg, 1.5 mg, 또는 0.75 mg 포함) 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 경구 고체 제약 조성물을 제공하며, 여기서 코르티코스테로이드는 제약상 허용되는 담체와 조합된다 (예를 들어, 그에 흡수되거나 현탁된다). 일부 실시양태에서, 약물은 약 5% 미만 (약물의 중량/조성물의 중량), 특히 3 중량% 미만의 양으로 존재한다. 본원에 개시된 제약 조성물은 USP <701> 봉해 시험을 사용하여 시험할 경우 60초 내 (예를 들어, 30초 내)에 봉해되고/거나 인간의 구강에 놓일 경우 60초 내에 봉해되는 경구 봉해 정제 (본원에서 ODT로 지칭됨)로서 제제화될 수 있다.

[0048] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법에 사용되는 코르티코스테로이드는 국소로 작용하는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 낮은 전신 효과를 갖거나 또는 전신 효과를 실질적으로 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 낮은 전신 효과를 갖거나 또는 전신 효과를 갖지 않는 코르티코스테로이드는 인간에의 경구 투여 후 어떠한 유의한 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄로코르티코이드 활성도 갖지 않는다. "인간에의 경구 투여 후 어떠한 유의한 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄로코르티코이드 활성도 갖지 않는" 코르티코스테로이드는 경구 투여 후 약 20% 미만, 예를 들어, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만의 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄로코르티코이드 활성을 갖는 코르티코스테로이드, 또는 코르티코스테로이드를 포함하는 제약 조성물을 지칭한다. 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄로코르티코이드 활성은 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여, 예컨대 오전 코르티솔 수준을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0049] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 코르티코스테로이드는 투여된 용량의 약 20% 이하의 전신 생체이용률을 갖는다. 약 20% 이하의 생체이용률을 갖는 경구 코르티코스테로이드의 비제한적 예는 플루티카손, 플루니솔리드, 부테소니드, 시클레소니드, 모메타손, 텍소코르톨, 및 베클로메타손, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르, 다형체 또는 전구약물을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용된 경구 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트이다.

[0050] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 경구 코르티코스테로이드는, 환자가 골다공증, 체중 증가, 면역계 억제 (즉, 증가된 감염 발생률), 고혈압, 고혈당증, 근육 쇠약, 피부 문제 (예를 들어, 불량한 손상 치유, 피부 박화, 쉬운 타박상, 튼살 등), 기분 및 행동 변화, 증가된 백내장 발생 위험, 및 증가된 심이지장 궤양 위험을 포함하나 이에 제한되지는 않는 전신 코르티코스테로이드 투여와 연관된 부작용을 경험할 가능성을 감소시키는 약동학적 프로파일을 제공하도록 제제화된다. 즉, 코르티코스테로이드의 약동학적 프로파일은 전신 부작용을 감소시키는 평균 최대 혈장 농도 (Cmax), 최대 혈장 농도에 도달하기까지의 평균 시간 (Tmax), 및/또는 AUC를 제공하도록 변형될 수 있다. 약동학적 프로파일은 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어 실시예 5에 기재된 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0051] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 10,000 pg/mL 이하, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 9,000 pg/mL, 약 8,000 pg/mL, 약 7,000 pg/mL, 약 6,000 pg/mL, 약 5,000 pg/mL, 약 4,000 pg/mL, 약 3,000 pg/mL, 약 2,000 pg/mL, 약 1,000 pg/mL, 약 900 pg/mL, 약 800 pg/mL, 약 700 pg/mL, 약 600 pg/mL, 또는 약 500 pg/mL의 평균 최대 혈장 농도 (Cmax)를 제공하도록 제제화된다. 바람직한 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 500 pg/mL 이하의 Cmax를 제공하도록 제제화된다.

[0052] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 15,000 pg\*h/mL 이하, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 14,000 pg\*h/mL, 약 13,000 pg\*h/mL, 약 12,000 pg\*h/mL, 약 11,000 pg\*h/mL, 약 10,000 pg\*h/mL, 약 9,000 pg\*h/mL, 약 8,000 pg\*h/mL, 약 7,000 pg\*h/mL, 약 6,000 pg\*h/mL, 약 5,000 pg\*h/mL, 약 4,000 pg\*h/mL, 약 3,000 pg\*h/mL, 약 2,000 pg\*h/mL, 약 1,000 pg\*h/mL의 평균 AUC<sub>0-24</sub>를 제공하도록 제제화된다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 3,000 pg\*h/mL 이하의 평균 AUC<sub>0-24</sub>를 제공하도록 제제화된다.

- [0053] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 경구 투여 후 경구 코르티코스테로이드의 전신 생체이용률, 글루코코르티코이드 활성 및/또는 미네랄로코르티코이드 활성 (또는 그의 조합)을 감소시키기 위해 제제화될 수 있다. 전신 생체이용률을 감소시키는 것은 코르티코스테로이드가 전신 흡수되기 보다는, 국부 치료 효과를 나타내게 할 수 있다. 예를 들어, 달리 높은 전신 생체이용률 (예를 들어, > 20%의 전신 생체이용률)을 갖는 코르티코스테로이드는 국부 치료 효과를 증가시키는 한편 전신 생체이용률을 감소시키기 위해 이온-교환 수지에서 제제화될 수 있다.
- [0054] 염, 용매화물, 다형체, 및 전구약물은 달리 약 20% 초과와 전신 생체이용률을 갖는 코르티코스테로이드를 변형시켜, 코르티코스테로이드의 전신 생체이용률을 감소시킴으로써 약 20% 미만의 전신 활성 및 약 80% 초과와 국부 효과를 갖는 "국소 활성 코르티코스테로이드"를 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0055] 변형되어 (예를 들어, 염 또는 전구약물을 형성함으로써, 또는 이온-교환 수지에서 경구 코르티코스테로이드를 제제화함으로써) 전신 생체이용률을 감소시키고 국부 효과를 증가시킬 수 있는 코르티코스테로이드의 비제한적 예는 히드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 알도스테론 등을 포함한다.
- [0056] 본 개시내용의 조성물은 수용성 또는 수팽윤성 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 염증발생 식도 점막에의 코르티코스테로이드의 생체부착을 증진시킬 생체-겔화 또는 생체접착성 중합체를 포함할 수 있다.
- [0057] 본 개시내용의 제약 조성물에 포함될 수 있는, 적합한 국소로 작용하는 코르티코스테로이드는 부테소니드, 플루티카손, 플루니솔리드, 시클레소니드, 모메타손, 베클로메타손, 텍소코르톨, 및 그의 염, 에스테르, 용매화물, 다형체 또는 전구약물, 및 혼합물을 포함한다.
- [0058] 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 플루티카손 (예를 들어 플루티카손 프로피오네이트)을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 플루티카손을 포함하는 ODT 또는 그의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 플루티카손 프로피오네이트)이다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 부테소니드를 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 시클레소니드를 포함한다.
- [0059] 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 약 100  $\mu\text{m}$  이하, 약 75  $\mu\text{m}$  이하, 약 50  $\mu\text{m}$  이하, 보다 특히 약 25  $\mu\text{m}$  이하, 또는 약 15  $\mu\text{m}$  이하의 평균 입자 크기를 갖는 결정 형태로 존재할 수 있다. 개시내용의 특정한 실시양태는 약 10  $\mu\text{m}$  미만, 약 8  $\mu\text{m}$  미만, 약 6  $\mu\text{m}$  미만, 또는 특히 약 4  $\mu\text{m}$  미만의 평균 입자 크기를 달성하기 위해 마이크로화된 코르티코스테로이드를 제공한다.
- [0060] 대안적으로, 이러한 결정은 서브-마이크로미터 범위의 평균 크기 (예를 들어, 약 <1  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기)를 가질 수 있고, 즉 나노입자 (예를 들어, 약 1 -100 nm의 범위의 평균 입자 크기)로서 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 무정형 형태로, 예를 들어 약물 재결정화를 제한하는 안정화제, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스; 솔루플러스(Soluplus)®, 콜리돈(Kollidon)® VA64, 소듐 라우릴 술페이트, 트윈(Tween) 계면활성제, 유드라짓(Eudragit)® EPO 중합체, 및 그의 혼합물과 회합되어 존재할 수 있다.
- [0061] 본 개시내용의 제약 조성물에 존재하는 코르티코스테로이드의 양은 전신 흡수로부터의 부작용은 최소화하는 한편 국소 투여로부터 치료 이익을 최대화하도록 선택된다. 본 개시내용의 고체 제약 조성물의 경우에, 조성물 중의 코르티코스테로이드의 양은 약 5% w/w (약물의 중량/조성물의 중량) 미만이다. 일부 실시양태에서 제약 조성물 중의 코르티코스테로이드의 양은 약 4% 미만이다. 또 다른 실시양태에서 이는 약 3% 미만이다. 일부 실시양태에서 이는 약 2 중량% 미만, 약 1.5 중량% 미만, 약 1 중량% 미만, 약 0.5 중량% 미만 또는 그 미만이다. 일부 실시양태에서 제약 조성물 중의 코르티코스테로이드의 양은 약 0.50 mg 내지 약 18 mg이다. 일부 실시양태에서 제약 조성물 중의 코르티코스테로이드의 양은 약 0.75 mg 내지 약 12 mg이다. 일부 실시양태에서 제약 조성물 중의 코르티코스테로이드의 양은 약 1.5 mg 내지 약 9 mg이다. 또 다른 실시양태에서, 코르티코스테로이드의 양은 약 0.01 mg, 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 0.15 mg, 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.35 mg, 약 0.4 mg, 약 0.45 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.75 mg, 약 0.8 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 4.5 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 18 mg이며 그 사이의 모든 범위 및 하위범위를 포함한다.
- [0062] 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물 (예를 들어, ODT) 중의 코르티코스테로이드의 양은 약 1.5 mg 내지 약 7.5 mg의 범위이며, 약 3.0 mg, 약 4.5 mg, 및 약 6.0 mg을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 ODT이고, 코르티코스테로이드는 약 1.5 mg의 양으로 존재한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 제약

조성물은 ODT이고, 코르티코스테로이드는 약 3.0 mg의 양으로 존재한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 ODT이고, 코르티코스테로이드는 약 4.5 mg의 양으로 존재한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 ODT이고, 코르티코스테로이드는 약 6.0 mg의 양으로 존재한다. 일부 다른 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 ODT이고, 코르티코스테로이드는 약 7.5 mg의 양으로 존재한다.

[0063] 일부 실시양태에서, 개시내용의 급속 봉해 조성물은 경구 봉해 투여 형태 (예를 들어 ODT, 필름, 동결건조된 매트릭스 또는 웨이퍼)를 팽윤시키거나, 용해시키거나 또는 달리 봉해를 용이하게 하여 마이크로화 코르티코스테로이드 입자를 함유하는 매끄러운 점성의 현탁액을 제공하여 염증성 식도 점막을 코팅함으로써 호산구성 식도염을 치료하는 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 제약상 허용되는 부형제의 예는 본원에 기재된 바와 같은 봉해제 또는 급속 분산 미세과립을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "급속 분산 미세과립"은 과립화기 내에서 형성되는, 적어도 1종의 봉해제 입자와 조합된 적어도 1종의 당 알콜 및/또는 사카라이드의 입자를 포함하는 과립을 지칭한다. 실시양태에서, 코르티코스테로이드 (예를 들어, 마이크로화 코르티코스테로이드 입자)는 알콜 및/또는 사카라이드 입자와 함께 과립화될 수 있다. 대안적으로, 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드 (예를 들어, 마이크로화 코르티코스테로이드 입자)는 제약상 허용되는 담체와 조합된 다음, 적어도 1종의 봉해제 입자와 조합된 적어도 1종의 당 알콜 및/또는 사카라이드 입자를 포함하는 급속 분산 미세과립과 블렌딩될 수 있다.

[0064] 본 개시내용의 특정 실시양태에서 투여 형태의 총 중량은, 적어도 1종의 봉해제와 조합된 적어도 1종의 당 알콜 및/또는 사카라이드를 포함하는 급속 분산 미세과립이 가능한 한 많이 혼입되어 마이크로화 코르티코스테로이드에 의한 호산구성 식도염 표면 코팅을 최대화하도록, 300 내지 900 mg 범위로 유지된다. 일부 실시양태에서, 급속 분산 미세과립은 당 알콜 및/또는 사카라이드와 조합된 적어도 1종의 봉해제를 포함한다. 급속 분산 과립 중의 당 알콜 및/또는 사카라이드의 양은 봉해제-함유 과립의 총 중량의 약 99%-90%, 또는 약 95%-90% 범위이며, 그 사이의 모든 범위 및 하위범위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 당 알콜 및/또는 사카라이드의 평균 입자 크기는 약 30  $\mu\text{m}$  이하, 예를 들어 약 1-30  $\mu\text{m}$ , 약 5-30  $\mu\text{m}$ , 약 5-25  $\mu\text{m}$ , 약 5-20  $\mu\text{m}$ , 약 5-15  $\mu\text{m}$ , 약 5-10  $\mu\text{m}$ , 약 10-30  $\mu\text{m}$ , 약 10-25  $\mu\text{m}$ , 약 10-20  $\mu\text{m}$ , 약 10-15  $\mu\text{m}$ , 약 15-30  $\mu\text{m}$ , 약 15-25  $\mu\text{m}$ , 약 15-20  $\mu\text{m}$ , 약 20-30  $\mu\text{m}$ , 약 20-25  $\mu\text{m}$ , 또는 약 25-30  $\mu\text{m}$ 이다.

[0065] 일부 실시양태에서, 투여 형태는 총 중량이 300 mg이고, 약 0.05 mg (0.16%), 약 0.75 mg (0.25% w/w), 약 1.5 mg (0.5% w/w), 약 3 mg (1% w/w), 약 4.5 mg (1.5%), 약 6 mg (2% w/w), 약 7.5 mg (2.5% w/w), 약 9 mg (3% w/w), 약 12 mg (4% w/w), 약 16 mg (5%)의 코르티코스테로이드를 함유한다.

[0066] 일부 실시양태에서, 투여 형태는 총 중량이 600 mg이고, 약 0.75 mg (0.125% w/w), 약 1.5 mg (0.25% w/w), 약 3 mg (0.5% w/w), 약 4.5 mg (0.75%), 약 6 mg (0.1% w/w), 약 7.5 mg (1.25% w/w), 약 9 mg (1.5% w/w), 약 12 mg (2% w/w), 약 18 mg (3% w/w)의 코르티코스테로이드를 함유한다. 일부 실시양태에서, 국소로 작용하는 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트이고, 이는 제약 조성물 중 약 0.05 내지 약 15 mg의 범위로, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.16% 내지 5%의 약물 함량으로 존재한다.

[0067] 일부 실시양태에서, 플루티카손 프로피오네이트는 조성물 중 약 0.75 내지 약 7.5 mg의 범위로, 조성물 중 약 0.25 중량% 내지 2.5 중량%의 약물 함량으로 존재한다.

[0068] 일부 실시양태에서, 플루티카손 프로피오네이트는 조성물 중 0.05 내지 약 18 mg의 범위로, 조성물 중 약 0.125 중량% 내지 5 중량%의 약물 함량으로 존재한다.

[0069] 본 개시내용의 혼합물에 사용되는 제약상 허용되는 담체는 약물과 조합하는데 적합하고 (예를 들어, 약물의 흡착, 또는 제약상 허용되는 담체 중 약물 현탁액의 용해), 이는 블렌드 유동성 및 작업성을 제공하고 분리를 방지하는 건조 블렌드를 위해 탁월한 담체 특성을 가져야 한다. 이는 코르티코스테로이드 함량 균일성을 제공하는 것과 일치할 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체는 미세결정질 셀룰로스, 규화 미세결정질 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 옥수수 전분, 콜로이드성 실리카 또는 무정형 규산알루미늄마그네슘 (비검(VEEGUM)<sup>TM</sup> 또는 노이실린(NEUSILIN)<sup>TM</sup>으로서 상업적으로 입수가능함)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 실시양태에서, 코르티코스테로이드의 흡착을 위한 제약 담체는 규화 미세결정질 셀룰로스이다. 친밀하게 회합된 미세결정질 셀룰로스 및 콜로이드성 이산화규소 입자로 구성된 규화 미세결정질 셀룰로스 (프로솔브(PROSOLV)<sup>®</sup> SMCC: MCC, 98% 및 CSD, 2%)가 바람직하다. 개시내용의 조성물 중 이러한 성분의 사용은 코르티코스테로이드 혼합물의 유동 및 블렌딩 특성을 개선시키고; 완성된 투여 형태 예컨대 정제 또는 캡슐로의 그의 최종 가공시까지 저장하는 동안 제제의 개선된 블렌드 균일성/동질성 및 물리적 안정성, 즉 잠재적인 탈-혼합 및 코르티코스테로이드 마이크로입자의 분리를 회피하거나 최소화하는 것이 또한 달성된다. 활성물과의 혼합물로의 이러한 담체의

존재는 또한 개시내용의 조성물의 제조의 재현성을 보장한다 (특히 직접 정제화의 응용 기술에 의함). 일부 실시양태에서, 높은 블렌드 균일성, 낮은-분리 잠재력 및 탁월한 유동성을 나타내는 담체와의 저용량 코르티코스테로이드 블렌드가 개시된다. 이러한 블렌드는 급속 봉해 희석된 코르티코스테로이드 조성물을 생산하는데 특히 적합하다. 개시내용의 일부 실시양태에서, 블렌드는 규화 미세결정질 셀룰로스 상에 흡착된 플루티카손 프 로피오네이트, 및 급속 분산 미세과립을 포함한다.

[0070] 실시양태에서, 코르티코스테로이드의 흡수를 위해 제약상 허용되는 담체는 마이크로화된다. 일부 실시양태에서, 마이크로화 제약상 허용되는 담체는 약 20 마이크로미터 미만, 예를 들어, 약 15 마이크로미터 미만, 약 10 마이크로미터 미만, 약 9 마이크로미터 미만, 약 8 마이크로미터 미만, 약 7 마이크로미터 미만, 약 6 마이크로미터 미만, 약 5 마이크로미터 미만, 약 4 마이크로미터 미만, 약 3 마이크로미터 미만, 약 2 마이크로미터 미만, 또는 약 1 마이크로미터 미만의 직경을 갖는다. 특정한 실시양태에서, 마이크로화 제약상 허용되는 담체는 약 5 마이크로미터 미만의 직경을 갖는다.

[0071] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 제약 조성물 (예를 들어, ODT) 중에 약 1 % w/w 내지 약 20% w/w의 범위의 양, 예를 들어 그 안의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 또는 약 19%로 존재한다. 바람직한 실시양태에서, 제약상 담체는 제약 조성물 (예를 들어, ODT) 중에 약 10 % w/w의 범위의 양으로 존재한다.

[0072] 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드를 제약상 허용되는 담체와 조합하는 것은 라벨 상의 코르티코스테로이드 투여량의 약 85% 내지 약 115%의 범위 (예를 들어, 1.5-7.5 mg, 1.5 mg, 3.0 mg, 4.5 mg, 6.0 mg, 및 7.0 mg 포함) 내에서 코르티코스테로이드 함량 균일성을 갖는 경구 봉해 조성물의 배치를 제공한다. 일부 실시양태에서, 배치는 라벨 상의 코르티코스테로이드 투여량의 약 90% 내지 약 110%의 범위 내에서, 또는 약 95% 내지 약 105%, 또는 약 96% 내지 약 104%, 또는 약 97% 내지 약 103%, 또는 약 98% 내지 약 102%, 또는 약 99% 내지 약 101%의 범위 내에서 코르티코스테로이드 함량 균일성을 갖는다.

[0073] 일부 실시양태에서, 개체의 구강에서 본 개시내용의 봉해 조성물 (예를 들어, ODT, 웨이퍼, 동결건조된 매트릭스, 필름 등)의 봉해 속도는 대략 약 60초 이하, 약 50초 이하, 약 40초 이하, 약 30초 이하, 약 20초 이하, 또는 약 10초 이하일 수 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, USP <701> 봉해 시험을 사용하여 측정된 본 개시내용의 봉해 조성물 (예를 들어, ODT, 웨이퍼, 동결건조된 매트릭스, 필름 등)의 봉해 속도는 약 60초 이하, 약 45초 이하, 약 30초 이하, 약 20초 이하, 또는 약 10초 이하이다.

[0075] 코르티코스테로이드 및 담체에 더하여, 본 개시내용의 조성물 또는 경구 투여 형태의 블렌드는 팽윤시키거나, 용해시키거나 또는 달리 봉해를 용이하게 하는 제약상 허용되는 성분을 추가로 함유할 수 있다. 이러한 성분은 그의 부재하에서보다 염증발생 식도 조직에 부착된 코르티코스테로이드 입자를 더 길게 체류시킬 수 있는 봉해제, 당 알콜, 사카라이드, 또는 그의 혼합물, 수용성 중합체 겔합제, 생체-겔화 또는 생체접착성 중합체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0076] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 코르티코스테로이드 및 염증발생 식도 조직에서 코르티코스테로이드의 보다 긴 체류를 가능하게 하는 제약상 허용되는 생체-겔화 중합체를 포함하는 고체 제약 조성물을 제공한다. "생체-겔화 중합체" 또는 "생체-접착제"로 불리는 성분은 GI 관 생리학적 조건 하에, 예를 들어 생리학적 유체와의 접촉 시 및/또는 생리학적 온도에서 겔화를 통해 생물학적 표면, 특히 염증발생 점막에 코르티코스테로이드가 부착되는 것을 촉진하는 작용제이며, 하기 열거된 생체-겔화 중합체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0077] 생체-겔화 중합체는 감열성 중합체일 수 있다. 적합한 감열성 중합체는 폴리(아크릴아미드), 예컨대 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), 뿐만 아니라 폴리(에테르-에스테르) 공중합체, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜-(DL-락트산-코-글리콜산)-에틸렌 글리콜)을 포함한다. 이러한 감열성 중합체는 코르티코스테로이드 입자(들)이 염증발생 조직에 근접해있게 하거나 친밀한 접촉을 유지시키면서 염증발생 식도 조직을 부분적으로 또는 완전히 덮어, 그에 의해 코르티코스테로이드와 염증발생 조직의 국소 접촉을 증가시킬 수 있다.

[0078] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 생체접착제 예컨대 지질 또는 중합체를 포함한다. 이러한 지질의 예는 글리세로인지질 예컨대 포스파티딜 콜린 및 디아실 글리세롤 예컨대 글리세롤 디올레이트이다. 생체접착성 중합체의 예는 키토산, 폴리오르토에스테르, 및 그의 공중합체, 삼원공중합체 및 혼합물을 포함한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 고체 제약 조성물은 접착제를 포함한다. 적합한 접착제는 수크로스 알루미

늄 술페이트 복합체, 키토산 및 유도체 예컨대 트리메틸키토산, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 가교 폴리아크릴산 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈-폴리비닐 아세테이트 공중합체 (예를 들어, 바스프(BASF)로부터의 콜리돈(Kollidon)® VA 64), 솔루플러스(Soluplus)®, 폴리(에틸렌 글리콜 6000 - 비닐카프로락탐 - 비닐 아세테이트) (13:57:30) 바스프로부터의 공중합체), 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리아미드, 알긴산 및 그의 염, 카라기난, 크산탄 검, 암모니오메타크릴레이트 공중합체, 카르보폴 (CARBOPOL) 중합체, 말토덱스트린, 펙틴, 수크랄로스, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 고체 제약 조성물의 특정 실시양태에서, 코르티코스테로이드 및 접착제는 친밀하게 회합된다. 일부 실시양태에서, 고체 제약 조성물은 접착제에 의해 둘러싸이거나 캡슐화된 코르티코스테로이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 고체 제약 조성물은 접착제의 표면 상에 배치된 코르티코스테로이드를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 고체 제약 조성물은 접착제와 혼합되거나 과립화된 코르티코스테로이드를 포함한다.

- [0080] 특정 실시양태에서, 고체 제약 조성물은 구강에서 급속 분해되어 분말화된 코르티코스테로이드의 현탁액을 형성하는 임의의 고체 투여 형태를 포함하며, 이는 삼켰을 때 염증발생 식도 점막을 코팅하거나 그에 부착되는 것으로 가설화된다.
- [0081] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 ODT의 형태로 존재한다. ODT는 약 5% 미만 (약물의 중량/조성물의 중량)의 양의 약물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하며, 여기서 조성물은 인간에서 경구 투여 후 어떠한 유의한 전신 글루코코르티코이드 또는 미네랄로코르티코이드 활성화도 갖지 않는다. 약물 입자 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 접착제에 의해 임의로 코팅되거나 그와 임의로 조합된 본원에 기재된 바와 같은 코르티코스테로이드)는 급속 분산 미세과립과 조합된다. 급속 분산 미세과립은 당 알콜, 사카라이드, 또는 그의 혼합물 및 분해제 단독 또는 다중기능 활성을 갖는 제약상 허용되는 첨가제 (예를 들어, 예비젤라틴화 전분, 히드록시프로필셀룰로스 등)와 조합된 분해제를 포함한다.
- [0082] 급속 분산 미세과립에 적합한 분해제의 비제한적 예는 크로스포비돈 (가교 PVP), 소듐 스타치 글리콜레이트, 가교 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 규산칼슘 및 저 치환된 히드록시프로필 셀룰로스를 포함한다.
- [0083] ODT 중의 분해제의 양은 전형적으로 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 범위이다.
- [0084] 당 알콜은 카르보닐 기 (즉, 알데히드 또는 케톤)가 1급 또는 2급 히드록실 기로 환원된 탄수화물의 수소화 형태이다. 본 개시내용의 제약 조성물의 급속 분산 과립에 적합한 당 알콜의 비제한적 예는, 예를 들어, 아라비톨, 이소말트, 에리트ρί톨, 글리세롤, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 말티톨, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0085] 용어 "사카라이드"는 용어 "당"과 동의어이고, 모노사카라이드 예컨대 글루코스, 프룩토스 및 리보스, 및 디사카라이드 예컨대 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스 및 셀로비오스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 개시내용의 조성물에 사용하기에 적합한 사카라이드의 비제한적 예는 예를 들어 락토스, 수크로스, 말토스, 및 그의 혼합물을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 조성물은 락토스를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 급속 분산 과립은 당 알콜과 조합된 적어도 1종의 분해제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 급속 분산 과립은 사카라이드와 조합된 적어도 1종의 분해제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 분해제-함유 과립은 당 알콜 및 사카라이드와 조합된 적어도 1종의 분해제를 포함한다.
- [0086] 급속 분산 과립 내의 당 알콜 및/또는 사카라이드의 양은 분해제-함유 과립의 총 중량의 약 99%-90%, 또는 약 95%-90% 범위이고, 그 사이의 모든 범위 및 하위범위를 포함한다.
- [0087] ODT 중의 당 알콜 및/또는 사카라이드의 양은 약 30 중량% 내지 약 70 중량% 범위이다.
- [0088] 일부 실시양태에서, 당 알콜 및/또는 사카라이드의 평균 입자 크기는 30  $\mu\text{m}$  이하, 예를 들어 약 1 -30  $\mu\text{m}$ , 약 5-30  $\mu\text{m}$ , 약 5-25  $\mu\text{m}$ , 약 5-20  $\mu\text{m}$ , 약 5- 15  $\mu\text{m}$ , 약 5-10  $\mu\text{m}$ , 약 10-30  $\mu\text{m}$ , 약 10-25  $\mu\text{m}$ , 약 10-20  $\mu\text{m}$ , 약 10-15  $\mu\text{m}$  15-30  $\mu\text{m}$ , 약 15-25  $\mu\text{m}$ , 약 15-20  $\mu\text{m}$ , 약 20-30  $\mu\text{m}$ , 약 20-25  $\mu\text{m}$ , 또는 약 25-30  $\mu\text{m}$ 이다.
- [0089] 급속 분산 미세과립 중 분해제 대 당 알콜, 사카라이드, 또는 그의 혼합물의 비는 약 90/10 내지 약 99/01, 예를 들어 약 90/10, 약 91/9, 약 92/8, 약 93/7, 약 94/6, 약 95/5, 약 96/4, 약 97/3, 약 98/2, 약 99/1 범위이고, 그 사이의 모든 값, 범위 및 하위범위를 포함한다.
- [0090] ODT 중에 존재하는 급속 분산 미세과립은 정제가 구강에 놓였을 때 급속 분해되는 것을 도와, 코르티코스테로이드 약물 입자를 함유하는 매끄러운 현탁액을 생성한다. 식도 점막을 광범위하게 코팅하는데 충분한 양의 급속

분산 미세과립을 혼입시키는 것이 바람직하다. 이는 이들 저용량 ODT (예를 들어, 12 mg 이하의 코르티코스테로이드를 함유하는 300 mg ODT)에서 함량 균일성 문제를 발생시킨다. 전형적으로, 이러한 문제는 과립화에 의해 극복되고, 이는 코르티코스테로이드의 희석 용액을 부형제 분말 베드에 분무하는 것을 수반한다. 약물 입자는 과립 내에 포매되고 그에 따라 염증발생 점막에 노출되지 않을 수 있어서, 불량한 효과를 야기할 수 있다. 놀랍게도, 급속 분산 미세과립 및 다른 부형제와의 블렌딩 및 ODT로의 압축 전에 마이크로화된 국소로 작용하는 코르티코스테로이드 약물 입자를 제약상 허용되는 담체 (예컨대 규화 미세결정질 셀룰로스) 상에 흡착시킴으로써 목적하는 함량 균일성을 달성할 수 있을 뿐만 아니라 코르티코스테로이드 약물 입자가 염증발생 점막에 노출되어 오래 유지될 가능성을 증진시킬 수 있다는 것이 관찰되었다.

[0091] 본원에 기재된 바와 같은 투여 형태는 또한 전형적으로 봉해 정제 제제에 사용되는 제약상 허용되는 부형제 예컨대 충전제, 희석제, 활택제, 봉해제, 결합제 및 윤활제를 포함할 수 있다.

[0092] 적합한 충전제, 희석제 및/또는 결합제의 예는 락토스 (예를 들어 분무 건조된 락토스, 예컨대 패스트-플로 (FAST-FLO)®, 미세결정질 셀룰로스 (아비셀(Avicel)®, 세올루스(CEOLUS)®의 다양한 등급), 히드록시프로필 셀룰로스, L-히드록시프로필셀룰로스 (저 치환), 저분자량 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) (예를 들어, 다우 케미칼(Dow Chemical)로부터의 메토셀(Methocel)™ E, F 및 K, 신에쓰, 리미티드(Shin-Etsu, Ltd)로부터의 메톨로스E SH(MetholoseE SH)), 히드록시메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸히드록시메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 수크로스, 아가로스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트린, 말토덱스트린, 전분 또는 변형된 전분 (감자 전분, 메이즈 전분 및 쌀 전분 포함), 인산칼슘 (예를 들어, 염기성 인산칼슘, 인산수소칼슘, 인산이칼슘 수화물), 황산칼슘, 탄산칼슘, 알긴산나트륨 및 콜라겐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 개시내용의 조성물에 바람직한 충전제는 만니톨 예컨대 분무 건조 만니톨이다.

[0093] 적합한 봉해제의 예는 크로스포비돈 (가교 PVP), 소듐 스타치 글리콜레이트, 가교 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 규산칼슘 및 저 치환된 히드록시프로필 셀룰로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 개시내용의 조성물에 바람직한 봉해제는 크로스포비돈이다.

[0094] 활택제 및 윤활제의 구체적 예는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 다른 금속성 스테아레이트, 활석, 글리세릴 베헤네이트, 콜로이드성 실리카, 옥수수 전분 및 임의로 스테아르산마그네슘 또는 소듐 스테아릴 푸마레이트 (과립내 혼합되거나 또는 다이 및 편지 표면을 윤활화하기 위해 외부적으로 사용되는 윤활제)를 포함한다. 개시내용의 조성물을 위한 바람직한 활택제는 콜로이드성 실리카이고 바람직한 윤활제는 소듐 스테아릴 푸마레이트이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 또한 락토스 알레르기 및/또는 전분 알레르기를 갖는 EoE를 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 락토스를 포함하는 제약 제제는 이를 앓고 있는 환자에서 락토스 알레르기를 악화시킬 수 있고, 이는 또한 EoE를 앓고 있는 환자에서 증가된 불편을 유발할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 락토스를 포함하지 않는다. 유사하게, 전분을 포함하는 제약 제제는 이를 앓고 있는 환자에서 전분 알레르기를 악화시킬 수 있고, 이는 또한 EoE를 앓고 있는 환자에서 증가된 불편을 유발할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 전분을 포함하지 않는다. 추가의 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 락토스 및 수크로스를 포함하지 않는다.

[0096] 본 개시내용의 고체 제약 조성물은 ODT 외의 다른 투여 형태, 구강에서 급속 봉해되어 코르티코스테로이드의 현탁액 또는 분산액을 형성하는 웨이퍼, 필름, 또는 다른 고체 투여 형태를 포함할 수 있고, 이는 용이하게 삼켜질 수 있고 호산구성 식도염의 점막 표면을 코팅할 수 있다.

[0097] 예를 들어, 웨이퍼는 활성 제약 성분으로서 코르티코스테로이드를 함유하는, 지디스(Zydis)® 동결건조 기술 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,316,027에 기재된 바와 같음)을 사용하여 제조된 건조 또는 동결건조 조성물, 예컨대 경구로 봉해 또는 용해되는 투여 형태를 포함할 수 있다. 필름 투여 형태는 활성 제약 성분으로서 코르티코스테로이드를 함유하는 식용 필름 예컨대 미국 특허 번호 6,596,298 또는 미국 특허 번호 6,740,332에 기재된 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 고체 조성물은 동결건조된 매트릭스를 포함하며, 여기서 동결건조된 매트릭스는 코르티코스테로이드, 담체 및 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 만니톨, 크실리톨, 소르비톨, 말톨, 말티톨, 락토스, 수크로스, 말토스 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0098] 코르티코스테로이드의 개체의 구강에의 국소 투여는 칸디다증 감염 및 구강 아구창과 연관되어 왔다. 개시내용은 이러한 감염을 촉진하는 경향이 덜하도록 설계되었고, 개시내용의 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 항진균제를 포함할 수 있다. 적합한 항진균제는 유사분열 억제제 항진균제, 피리미딘 유사체 항진균제, 폴리엔 항진

균제, 벤즈이미다졸 항진균제, 이미다졸 항진균제, 폴리엔 항진균제, 트리아졸 항진균제, 티아졸 항진균제, 알릴아민 항진균제, 에키노칸딘 항진균제, 및 임의의 상기 카테고리에 속하지 않는 관련 기술분야에서 인식되는 다른 "비카테고리화된" 항진균제 (예를 들어, 톨나프테이트 및 시클로피록스)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 본 개시내용의 고체 제약 조성물에 포함될 수 있는 적합한 항진균제는 아바편진, 아모롤핀, 아니둘라편진, 비포나졸, 부테나핀, 부토코나졸, 칸디신, 카스포편진, 시클로피록스, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 필리핀, 플루코나졸, 플루시토신, 그리세오폴빈, 이사부코나졸, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카편진, 미코나졸, 미코나졸 니트레이트, 나프티핀, 나타마이신, 니스타틴, 옥시코나졸, 포사코나졸, 프라미코나졸, 라부코나졸, 리모시딘, 세르타코나졸, 술코나졸, 테르비나핀, 테르코나졸, 티오코나졸, 톨나프테이트, 운데실렌산 및 보리코나졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 항바이러스제를 포함한다. 본 개시내용의 고체 제약 조성물에 포함될 수 있는 항바이러스제는 인터페론, 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제, 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제, 프로테아제 억제제, 인테그라제 억제제, 융합 억제제, 성숙 억제제, 구아노신 유사체, 피리딘 유사체, 피리미딘 유사체, 및 임의의 상기 부류에 속하지 않는 관련 기술분야에서 인식되는 다른 "비카테고리화된" 항바이러스 약물 (예를 들어, 포스카르넷 및 밀테포신)을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 고체 제약 조성물에 포함될 수 있는 적합한 항바이러스제는 아바카비르, 아시클로비르 (또한 아시클로비르로 공지됨), 아데포비르, 아만타딘, 암독소비르, 암프레나비르, 아플라비록, 아프리시타빈, 아르비돌, 아타자나비르, 베비리마트, BMS-488043, 보세프레비르, 브리부딘, 시도포비르, DCM205, 도코산올, 텔라비르딘, 디다노신, 다루나비르, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엘부시타빈, 엠트리시타빈, 엔푸비르티드, 에피갈로카테킨 갈레이트, 에트라비린, 팜시클로비르, 포삼프레나비르, 간시클로비르, 글로보이드난 A, 그리피트신, 이발리주맙, 이독수리딘, 인디나비르, 라미부딘, 로피나비르, 로비리드, 마라비록, 넬피나비르, 네비라핀, 오셀타미비르, PEG화 인터페론 알파-2a, PEG화 인터페론 알파-2b, 펜시클로비르, 페라미비르, 플레릭사포르, PRO 140, 라시비르, 랄테그라비르, 리토나비르, 리바비린, 리만타딘, 릴피비린, 사퀴나비르, 스타피딘, 스타부딘, 테노포비르, 티프라나비르, TNX-355, 트리플루리딘, 트로만타딘, 발라시클로비르, 발간시클로비르, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 비베콘, 잘시타빈, 자나미비르 및 지도부딘을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0100] 낮은 투여량 농도의 국소로 작용하는 코르티코스테로이드 (예를 들어, 용량의 약 20% 이하의 전신 생체이용률을 갖는 코르티코스테로이드, 또는 전신 생체이용률을 감소시키기 위해 제제화된 코르티코스테로이드, 각각은 상기 기재됨) 및 제약상 허용되는 담체를 포함하며 여기서 약물은 약 5% 미만 (약물 중량/조성물의 중량)의 양으로 존재하는 ODT 투여 형태를 포함하는 정제 투여 형태는 약 30초 미만 내에 붕해되고 (USP 방법), 취급, 수송, 및 /또는 밀어 넣는 블리스터 포장으로의 포장을 건디는데 충분한 내구성을 갖도록 낮은 이취성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ODT 투여 형태의 이취성은 약 1% 미만, 예를 들어, 약 0.9% 미만, 약 0.8% 미만, 약 0.7% 미만, 약 0.6% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.3% 미만 등이고, 그 사이의 모든 범위 및 하위범위를 포함한다.

[0101] 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 사용되는 (또는 그에 사용하기 위한) ODT는 약 0.25 % 내지 약 2.5% w/w (또는 약 0.75 mg 내지 약 7.5 mg)의 양의 코르티코스테로이드; 약 5% 내지 약 15% w/w (또는 약 20 mg 내지 약 40 mg)의 양의 제약상 허용되는 담체; 및 약 40 % 내지 약 60% w/w (또는 약 125 mg 내지 약 175 mg)의 양의 급속 분산 미세과립을 포함하고, 여기서 급속 분산 미세과립은 약 90:10 내지 약 99:1의 당 알콜/사카라이드 대 붕해제의 비를 포함한다. 실시양태에서, ODT는 임의로 약 5% 내지 약 10% w/w (또는 약 5 mg 내지 20 mg 내지 약 30 mg)의 양의 붕해제; 약 20% 내지 약 40% w/w (또는 약 80 mg 내지 약 100 mg)의 양의 당 알콜 또는 사카라이드; 및 임의적인 부형제를 추가로 포함한다.

[0102] 본원에 개시된 제약 제제의 바람직한 실시양태는 표 1 또는 표 2에 기재된다.

[0103] 표 1: 플루티카손 ODT, 1.5 및 3 mg의 압축가능한 블렌드의 조성물

| 성분                      | 플루티카손 ODT |         |        |         |
|-------------------------|-----------|---------|--------|---------|
| ODT                     | 1.5 mg    |         | 3 mg   |         |
|                         | (%/정제)    | (mg/정제) | (%/정제) | (mg/정제) |
| 마이크로화 플루티카손 프로피오네이트 USP | 0.50      | 1.50    | 1.0    | 3.00    |
| 콜로이드성 이산화규소 NF          | 0.30      | 0.90    | 0.30   | 0.90    |
| 규화 미세결정질 셀룰로스 NF        | 10.00     | 30.00   | 10.00  | 30.00   |
| 크로스포비돈 NF               | 7.50      | 22.50   | 7.50   | 22.50   |
| 수크랄로스 NF                | 0.40      | 1.20    | 0.40   | 1.20    |
| 분무 건조 만니톨 USP           | 30.30     | 90.90   | 29.80  | 89.40   |
| 급속 분산 과립                | 50.00     | 150.00  | 50.00  | 150.0   |
| 소듐 스테아릴 푸마레이트 NF        | 1.00      | 3.00    | 1.00   | 3.00    |
| 총                       | 100.00    | 300.0   | 100.00 | 300.0   |

[0104]

[0105] 표 2: 플루티카손 ODT, 0.75mg, 4.5mg, 6 mg의 압축가능한 블렌드의 조성물

| 성분                      | 플루티카손 ODT |         |         |         |
|-------------------------|-----------|---------|---------|---------|
| ODT                     | 0.75mg    |         | 4.5mg   | 6.0mg   |
|                         | (%/정제)    | (mg/정제) | (mg/정제) | (mg/정제) |
| 마이크로화 플루티카손 프로피오네이트 USP | 0.25      | 0.75    | 4.50    | 6.00    |
| 콜로이드성 이산화규소 NF          | 0.30      | 0.90    | 0.90    | 0.90    |
| 규화 미세결정질 셀룰로스 NF        | 10.00     | 30.0    | 30.00   | 30.00   |
| 크로스포비돈 NF               | 7.50      | 22.50   | 22.50   | 22.50   |
| 수크랄로스 NF                | 0.40      | 1.20    | 1.20    | 1.20    |
| 분무 건조 만니톨 USP           | 30.05     | 90.15   | 86.40   | 84.90   |
| 급속 분산 과립                | 50.00     | 150.00  | 150.00  | 150.0   |
| 소듐 스테아릴 푸마레이트 NF        | 1.50      | 4.50    | 4.50    | 4.50    |
| 총                       | 100.00    | 300.0   | 300.0   | 300.0   |

[0106]

[0107] 위장 염증 및 치료 방법

[0108] 국소로 작용하는 코르티코스테로이드 (예를 들어, 플루티카손 프로피오네이트)에 의한 치료는 다른 치료, 예를 들어 고도의 전신 작용 코르티코스테로이드보다 더 적은 부작용을 발생시킨다. 본 개시내용의 제약 조성물의 환자에 투여 시, 조성물은 환자의 구강에서 분해되고, 전신 흡수되지 않으면서 식도와 접촉하여, 전신 효과가 제한된다.

[0109] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 장관의 염증성 장애와 연관된 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 염증성 위장 장애와 연관된 염증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서 본 개시내용은 염증성 위장 장애와 연관된 증상 및 염증 둘 다를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 염증성 위장 장애는 상부 위장관에 영향을 미친다. 일부 실시양태에서, 상부 위장관은 식도이다.

[0110] 일부 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 위장관의 상부 부분과 접촉하고/거나 그에 침착된다. 일부 실

시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 식도와 접촉하고/거나 그에 침착된다. 일부 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 식도의 원위 부분과 접촉하고/거나 그에 침착된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 식도의 근위 부분과 접촉하고/거나 그에 침착된다. 일부 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 식도의 원위 및 근위 부분에서 실질적으로 등가량으로 접촉하고/거나 침착된다.

[0111] 본 개시내용에 따라 치료될 수 있는 염증성 위장 장애는 식도의 염증, 성문의 염증, 후두개의 염증, 편도의 염증, 구인두의 염증, 호산구성 식도염 (EoE), 위식도 역류 질환 (GERD), 비-미란성 역류 질환 (NERD), 미란성 식도염, 바렛 식도, 호산구성 위장염, 과다호산구성 증후군, 부식성 (가성) 화학성 식도염, 방사선-유도된 식도염, 화학요법-유도된 식도염, 일시적 약물-유도된 식도염 (또한 의약 식도염으로도 공지됨), 지속성 약물-유도된 식도염, 식도의 크론병 및 가막성 식도염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 확인된 알레르겐에 의한 음식물 알레르기, 예를 들어, "아토피성 IBS" 및 "아토피성 장"을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 상기 위장 장애 중 1종 이상을 갖는 환자를 치료하는 방법을 포함하며, 여기서 환자는 또한 락토스 알레르기 및/또는 전분 알레르기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 염증성 위장 장애는 호산구성 식도염 (EoE)이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 락토스 알레르기 및/또는 전분 알레르기를 갖는 EoE 환자를 치료하는 방법을 포함한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 위장 염증과 연관된 증상 및/또는 염증이 치료될 때까지 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 위장 염증과 연관된 증상 및/또는 염증이 치료된 후 계속 투여된다. 일부 실시양태에서, 증상은 연하곤란, 음식 박힘 에피소드, 인후에 덩어리가 있는 느낌, 및/또는 식도에서의 증가된 호산구 카운트이다.

[0113] 위장 염증의 치료는 관련 기술분야에 공지된 임의의 수단에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 식도 염증 예컨대 EoE를 갖는 환자를 평가하기 위해 사용되는 시험은 생검, 증상의 평가 (예를 들어 환자 보고 결과 (PRO) 또는 의사 설문지를 통한), 삶의 질 측정, 환자에서 연하곤란-부재일의 결정, 내시경검사 (예를 들어 EREFS), 식도 순응도 및/또는 식도 재형성의 개선 (예를 들어 적합한 진단 시험 예컨대 EndoFLIP (크로스폰 인크.(Crospon Inc.)에서 입수가능함)을 사용함), 바이오마커의 평가, 피크 호산구 카운트의 감소, 음식 박힘의 감소, EEsAI, 강한 연하곤란 지수 (DSQ), MDQ-30, EoE-QOL-A, VDQ (시각적 연하곤란 설문지), 회피 변형 및 느린 섭식 (AMS) 점수, 및/또는 조직학을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0114] 일부 실시양태에서, 치료에 대한 환자 반응은 생물학적 반응에 관한 하나 이상의 설문지 점수 예컨대 조직학 점수 (예를 들어 호산구 카운트)에서의 변화를 측정하는 것에 의해 결정된다. 환자 보고 증상에 대한 신뢰는, 환자가 연하곤란 발생률을 감소시키기 위해 그의 행동 (예를 들어 문제적 음식물 회피 또는 다른 행동 변형 예컨대 증가된 저작 또는 액체 소모)을 변형시켜 생물학적 증상이 개선되었는지 여부에 관계없이 설문지 점수를 변경할 수 있기 때문에, 가양성 결과를 야기할 수 있다.

[0115] 일부 실시양태에서, 환자 반응은 환자에서 조직학 점수를 평가하는 것에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서 조직학 점수는 호산구 염증, 기저층 증식증, 확장된 세포간 공간, 고유판 섬유증, 호산구 농양, 표면 층형성, 표면 상피 변형, 및 이상각화 상피 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 상이한 조직학 특색에 의해 평가된다.

[0116] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따른 경구 코르티코스테로이드의 투여는 치료된 환자에서 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자와 비교하여 조직학 점수를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 조직학 점수는 치료된 환자에서 제1주 및 제10년 사이에 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 조직학 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 조직학 점수와 비교하여 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 조직학 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 조직학 점수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년, 또는 그 이상 동안 감소시킨다.

[0117] 일부 실시양태에서, 조직학 점수는 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 조직학 점수와 비교하여 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 조직학 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 조직학 점수와 비교하여 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주,

약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 조직학 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 조직학 점수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소시킨다.

[0118] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따른 경구 코르티코스테로이드의 투여는 치료된 환자의 적어도 1개의 생검에서 피크 호산구 (고배율 시야 (HPF)당, 예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같음)를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자에서의 HPF당 피크 호산구와 비교하여 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 적어도 1개의 생검에서 피크 호산구를 15/HPF 미만으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자의 적어도 1개의 생검에서 피크 호산구를 환자의 약 14/HPF 미만, 약 13/HPF 미만, 약 12/HPF 미만, 약 11/HPF 미만, 약 10/HPF 미만, 약 9/HPF 미만, 약 8/HPF 미만, 약 7/HPF 미만, 약 6/HPF 미만, 약 5/HPF 미만, 약 4/HPF 미만, 약 3/HPF 미만, 약 2/HPF 미만, 약 1/HPF 미만, 또는 그 미만 (예를 들어 0)으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 환자에서 적어도 1개의 생검에서의 피크 호산구를 1 HPF 미만으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 치료된 환자에서 적어도 1개의 생검에서의 피크 호산구의 감소는 약 제1주 및 약 제10년 사이에 측정된다. 일부 실시양태에서, 피크 호산구의 감소는 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 환자의 적어도 1개의 생검에서 피크 호산구를 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 약 14/HPF 미만, 약 13/HPF 미만, 약 12/HPF 미만, 약 11/HPF 미만, 약 10/HPF 미만, 약 9/HPF 미만, 약 8/HPF 미만, 약 7/HPF 미만, 약 6/HPF 미만, 약 5/HPF 미만, 약 4/HPF 미만, 약 3/HPF 미만, 약 2/HPF 미만, 약 1/HPF 미만 또는 그 미만 (예를 들어 0)으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 환자의 적어도 1개의 생검에서 피크 호산구를 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년, 또는 그 초과 동안 약 14/HPF 미만, 약 13/HPF 미만, 약 12/HPF 미만, 약 11/HPF 미만, 약 10/HPF 미만, 약 9/HPF 미만, 약 8/HPF 미만, 약 7/HPF 미만, 약 6/HPF 미만, 약 5/HPF 미만, 약 4/HPF 미만, 약 3/HPF 미만, 약 2/HPF 미만, 약 1/HPF 미만 또는 그 미만 (예를 들어 0)으로 감소시킨다.

[0119] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따른 경구 코르티코스테로이드의 투여는 치료된 환자의 적어도 1개의 생검에서 피크 호산구 (고배율 시야 (HPF)당, 예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같음)를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자에서의 HPF당 피크 호산구와 비교하여 적어도 약 10%, 예를 들어, 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%만큼 감소시킨다. 특정한 실시양태에서, 피크 호산구 카운트는 약 50% 내지 약 99%의 범위의 양, 예를 들어, 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%만큼 감소된다.

[0120] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자로부터의 적어도 1개의 생검에서 피크 호산구를 제12주, 제26주, 또는 제52주에 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자로부터의 적어도 1개의 생검에서 피크 호산구를 제12주, 제26주, 또는 제52주에 약 6/HPF 미만으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자로부터의 모든 시험된 생검에서 피크 호산구를 제12주, 제26주, 또는 제52주에 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자로부터의 모든 시험된 생검에서 피크 호산구를 제12주, 제26주, 또는 제52주에 약 6/HPF 미만으로 감소시킨다.

[0121] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 환자 또는 의사에 의해 완성된 환자 설문지에서 평균 점수를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 설문지는 호산구성 식도염 활성 지수 (EESAI)이며, 이는 연하곤란 및 임의의 식이 변형의 중증도 및 빈도를 모니터링하기 위해 7-일 회상 기간 또는 매일 회상 기간을 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 설문지는 연하곤란 증상 설문지 (DSQ)이며, 이는 연하곤란 빈도를 모니터링하기 위해 사용되는 매일 증상 다이어리이다. 일부 실시양태에서, 설문지는 맞춤 환자-보고 결과 평가이며, 이는 연하곤

란-부제일의 평가를 포함한다. 일부 실시양태에서, 설문지 예컨대 EEsAI 또는 PROSE의 총 점수는 다른 환자 평가와 조합되어 사용되어 치료에 대한 환자 반응을 측정한다. 일부 실시양태에서, 설문지 점수와 조직학적 측정 (예를 들어 호산구 카운트)에서의 개선의 상관관계는 치료에 대한 환자 반응을 나타낸다.

[0122] 일부 실시양태에서, 평균 설문지 점수는 치료된 환자에서 제1주 및 제10년 사이에 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 평균 설문지 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 평균 설문지 점수와 비교하여 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 평균 설문지 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 평균 설문지 점수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 평균 설문지 점수는 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 평균 설문지 점수와 비교하여 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 평균 설문지 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 평균 설문지 점수와 비교하여 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 평균 설문지 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 평균 설문지 점수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소시킨다.

[0123] 일부 실시양태에서, 환자 설문지는 EEsAI이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 평균 EEsAI 점수를 20 미만으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자의 평균 EEsAI 점수를 약 19 미만, 약 18 미만, 약 17 미만, 약 16 미만, 약 15 미만, 약 14 미만, 약 13 미만, 약 12 미만, 약 11 미만, 약 10 미만, 약 9 미만, 약 8 미만, 약 7 미만, 약 6 미만, 약 5 미만, 약 4 미만, 약 3 미만, 약 2 미만, 약 1 미만, 또는 약 0으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 치료된 환자에서의 평균 EEsAI 점수의 감소는 약 제1주 및 약 제10년 사이에 측정된다. 일부 실시양태에서, 평균 EEsAI 점수의 감소는 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 평균 EEsAI 점수를 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 약 20 미만, 약 19 미만, 약 18 미만, 약 17 미만, 약 16 미만, 약 15 미만, 약 14 미만, 약 13 미만, 약 12 미만, 약 11 미만, 약 10 미만, 약 9 미만, 약 8 미만, 약 7 미만, 약 6 미만, 약 5 미만, 약 4 미만, 약 3 미만, 약 2 미만, 약 1 미만, 또는 그 미만 (예를 들어 0)으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 평균 EEsAI 점수를 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년, 또는 그 초과 동안 약 20 미만, 약 19 미만, 약 18 미만, 약 17 미만, 약 16 미만, 약 15 미만, 약 14 미만, 약 13 미만, 약 12 미만, 약 11 미만, 약 10 미만, 약 9 미만, 약 8 미만, 약 7 미만, 약 6 미만, 약 5 미만, 약 4 미만, 약 3 미만, 약 2 미만, 약 1 미만, 또는 그 미만 (예를 들어 0)으로 감소시킨다.

[0124] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자의 평균 EEsAI 점수를 제12주, 제26주, 또는 제52주에 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자의 평균 EEsAI 점수를 제12주, 제26주, 또는 제52주에 약 20 미만으로 감소시킨다.

[0125] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자에서, 표 3에 따라 식도에서 부종 (예를 들어 감소된 혈관분포도 또는 팔롯), 존재하는 고리, 분비물 (예를 들어 백색 플라크), 주름, 및/또는 협착을 측정하는 것인 평균 EoE 내시경 참고 점수 (EREFS)를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 환자에서의 EREFS 점수는 조직학적 반응 (예를 들어 호산구 카운트)과 상관되고, EREFS 점수는 치료에 대한 환자 반응을 측정하는데 조직학적 반응과 함께 사용될 수 있다.

[0126] 표 3:- EREFS 점수 평가

| 특징            | 등급 0      | 등급 1                  | 등급 2                  | 등급 3           |
|---------------|-----------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| 부종 (혈관 무너 상실) | 특유의 혈관분포도 | 감소됨                   | 부재                    |                |
| 고리 (기관류)      | 없음        | 경도 (능선)               | 중등도 (특유의 고리)          | 중증 (내시경 통과 불가) |
| 분비물 (백색 플라크)  | 없음        | 경도 ( $\leq 10\%$ 표면적) | 중증 ( $\geq 10\%$ 표면적) |                |
| 주름 (수직선)      | 없음        | 경도                    | 중증 (심부)               |                |
| 협착            | 부재        | 존재                    |                       |                |

[0127]

[0128]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 부종에 대한 EREFS 점수를 1 또는 0으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 고리에 대한 EREFS 점수를 2, 1 또는 0으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 분비물에 대한 EREFS 점수를 1 또는 0으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 분비물에 대한 EREFS 점수를 1 또는 0으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 주름에 대한 EREFS 점수를 1 또는 0으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 협착을 실질적으로 제거한다.

[0129]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자에서 평균 EREFS 점수를 약 10 미만, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 약 1, 또는 약 0으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 평균 EREFS 점수는 치료된 환자에서 제1주 및 제10년 사이에 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 EREFS 점수를 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자에서 평균 EREFS 점수를 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 평균 EREFS 점수를 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 약 10 미만, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 약 1, 또는 약 0으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자에서 평균 EREFS 점수를 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 약 10 미만, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 약 1, 또는 약 0으로 감소시킨다.

[0130]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자의 평균 EREFS 점수를 약 제12주, 약 제26주, 또는 약 제52주에 감소시킨다.

[0131]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자에서 연하곤란 에피소드를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 치료된 환자에서의 연하곤란 에피소드의 감소는 환자에서 연하곤란-부재일을 결정하는 것에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 환자에서 연하곤란-부재일의 개선은 치료에 대한 환자 반응을 측정하기 위해 다른 환자 측정치 예컨대 개선된 조직학적 점수 (예를 들어 호산구 카운트)와 함께 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자의 연하곤란을 비치료된 대상체 또는 치료 전의 동일한 환자의 연하곤란 에피소드와 비교하여 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 연하곤란 에피소드를 주당 약 6회 미만으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 연하곤란 에피소드를 2주의 시간 기간에 걸쳐 주당 6회 미만으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 연하곤란 에피소드를 주당 약 6회 미만, 주당 약 5회, 주당 약 4회, 주당 약 3회, 주당 약 2회, 주당 약 1회, 또는 주당 0회로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 연하곤란 에피소드를 2주의 시간 기간에 걸쳐 주당 약 6회 미만, 주당 약 5회, 주당 약 4회, 주당 약 3회, 주당 약 2회, 주당 약 1회, 또는 주당 0회로 감소시킨다.

[0132]

일부 실시양태에서, 연하곤란 에피소드는 최대 약 100%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 연하곤란 에피소드는 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 연하곤란 에피소드와 비교하여 최대 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소된다. 일부 실시양태

에서, 연하곤란은 제거된다. 일부 실시양태에서, 연하곤란은 치료된 환자에서 제1주 및 제10년 사이에 평가된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 연하곤란 에피소드를 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 연하곤란을 비치료된 환자 또는 치료 전의 환자의 연하곤란 에피소드 횟수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 연하곤란 에피소드는 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 연하곤란 에피소드와 비교하여 약 제1주, 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 최대 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 연하곤란 에피소드는 비치료된 환자 또는 치료 전의 환자의 연하곤란 에피소드 횟수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 연하곤란 에피소드와 비교하여 최대 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소된다.

[0133] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자의 연하곤란 에피소드를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 연하곤란 에피소드와 비교하여 제12주, 제26주, 또는 제52주에 감소시킨다.

[0134] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자에서의 음식 박힘을 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자에서의 음식 박힘 에피소드와 비교하여 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 음식 박힘 에피소드를 주당 4회 미만으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 음식 박힘 에피소드를 2주의 시간 기간에 걸쳐 주당 4회 미만으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 음식 박힘 에피소드를 주당 약 4회 미만, 주당 약 3회, 주당 약 2회, 주당 약 1회, 또는 주당 0회로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 음식 박힘 에피소드를 2주의 시간 기간에 걸쳐 주당 약 4회 미만, 주당 약 3회, 주당 약 2회, 주당 약 1회, 또는 주당 0회로 감소시킨다.

[0135] 일부 실시양태에서, 음식 박힘 에피소드는 최대 약 100%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 음식 박힘 에피소드는 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 음식 박힘 에피소드와 비교하여 최대 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 음식 박힘은 제거된다. 일부 실시양태에서, 음식 박힘 에피소드는 치료된 환자에서 제1주 및 제10년 사이에 평가된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 음식 박힘 에피소드를 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 음식 박힘 에피소드를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 음식 박힘 에피소드 횟수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 음식 박힘 에피소드는 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 음식 박힘 에피소드와 비교하여 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 최대 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 음식 박힘 에피소드는 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 음식 박힘 에피소드 횟수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 음식 박힘 에피소드와 비교하여 최대 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소된다.

[0136] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자의 음식 박힘 에피소드를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 음식 박힘과 비교하여 제12주, 제26주, 또는 제52주에 감소시킨다.

[0137] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자의 전반적 EoE 점수를 비치료된 환자 또는

치료 전의 동일한 환자의 전반적 EoE 점수와 비교하여 감소시킨다.

[0138] 일부 실시양태에서, 치료된 환자의 전반적 EoE 점수의 감소는 약 제1주 및 약 제10년 사이에 측정된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 전반적 EoE 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자와 비교하여 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 전반적 EoE 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 환자의 전반적 EoE 점수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 동안 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 전반적 EoE 점수는 비치료된 환자 또는 치료가 개시되기 전의 동일한 환자의 전반적 EoE 점수와 비교하여 최대 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소된다.

[0139] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 전반적 EoE 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 전반적 EoE 점수와 비교하여 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 최대 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 전반적 EoE 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 전반적 EoE 점수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년, 또는 그 초과 동안 최대 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 감소시킨다.

[0140] 전반적 EoE는 0 내지 10의 척도로 점수화되고, 0은 EoE 증상이 없음을 나타내고, 10은 가장 중증의 EoE 증상을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 대상체의 전반적 EoE 점수를 약 5 미만으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 전반적 EoE 점수를 약 10 미만, 약 9 미만, 약 8 미만, 약 7 미만, 약 6 미만, 약 5 미만, 약 4 미만, 약 3 미만, 약 2 미만, 약 1 미만, 또는 약 0으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 대상체의 전반적 EoE 점수를 약 제1주, 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 약 10 미만, 약 9 미만, 약 8 미만, 약 7 미만, 약 6 미만, 약 5 미만, 약 4 미만, 약 3 미만, 약 2 미만, 약 1 미만, 또는 약 0으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 대상체의 전반적 EoE 점수를 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년, 또는 그 초과 동안 약 10 미만, 약 9 미만, 약 8 미만, 약 7 미만, 약 6 미만, 약 5 미만, 약 4 미만, 약 3 미만, 약 2 미만, 약 1 미만, 또는 약 0으로 감소시킨다.

[0141] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자의 전반적 EoE 점수를 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자의 전반적 EoE 점수와 비교하여 약 제12주, 약 제26주, 또는 약 제52주에 감소시킨다.

[0142] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자에서 내시경검사 (예를 들어 EndoFlip)에 의해 측정된 바와 같이 특징을 비치료된 환자 또는 치료가 개시되기 전의 동일한 환자와 비교하여 개선시킨다. 이들 특징은 식도 직경, 식도 순응도, 식도의 국소 협소화, 식도 체부 팽창성, 식도 체부 단면적 (CSA), 및 내강내 직경을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0143] 일부 실시양태에서, 내시경검사에 의해 측정되는 바와 같은 특징은 치료된 환자에서 제1주 및 제10년 사이에 평가된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 내시경검사에 의해 측정되는 바와 같은 특징을 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자와 비교하여 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 내시경검사에 의해 측정되는 바와 같은 특징을 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 내시경검사에 의해 측정되는 바와 같은 특징은 최대 약 100% 개선된다. 일부 실시양태에서, 내시경검사에 의해 측정되는

바와 같은 특징은 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자와 비교하여 최대 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 개선된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 내시경검사에 의해 측정되는 바와 같은 특징을 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자와 비교하여 약 제1주, 약 제2주, 약 제3주, 약 제4주, 약 제5주, 약 제6주, 약 제7주, 약 제8주, 약 제9주, 약 제10주, 약 제20주, 약 제30주, 약 제40주, 약 제50주, 약 제60주, 약 제70주, 약 제80주, 약 제90주, 약 제100주, 약 제1년, 약 제2년, 또는 약 제3년에 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 내시경검사에 의해 측정되는 바와 같은 특징을 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자에서의 EndoFlip 점수와 비교하여 약 1주, 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 또는 약 10년 또는 그 초과 동안 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100%만큼 개선시킨다.

[0144] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물의 투여는 치료된 환자에서의 내시경검사에 의해 측정되는 바와 같은 특징을 비치료된 환자 또는 치료 전의 동일한 환자와 비교하여 제12주, 제26주, 또는 제52주에 개선시킨다.

[0145] 일부 실시양태에서, 개시된 제약 조성물의 투여는 시간의 경과에 따라 환자가 경험하는 EoE와 연관된 에피소드의 수를 감소시킨다. 이러한 에피소드의 비제한적 예는 환제 또는 음식물의 삼킴 곤란을 포함한다. 이러한 에피소드의 발생은 환자에 의해 환제 또는 음식물을 삼킨 후의 불편한 느낌으로 보고될 수 있고, 환제 또는 음식물을 삼킨 각각의 경우 후에 또는 24시간 기간 이상에 걸쳐 측정될 수 있다. 임의의 방법을 사용하여 PROSE를 포함한 환자 불편을 평가하거나 보고할 수 있다.

[0146] 일부 실시양태에서, 상기 시간의 기간에 걸쳐 발생하는 에피소드의 수는 적어도 1개 에피소드, 적어도 2개 에피소드, 적어도 3개 에피소드, 적어도 4개 에피소드, 적어도 5개 에피소드, 적어도 6개 에피소드, 적어도 7개 에피소드, 적어도 8개 에피소드, 적어도 9개 에피소드, 적어도 10개 에피소드, 적어도 11개 에피소드, 적어도 12개 에피소드, 적어도 13개 에피소드, 적어도 14개 에피소드, 적어도 15개 에피소드, 적어도 16개 에피소드, 적어도 17개 에피소드, 적어도 18개 에피소드, 적어도 19개 에피소드, 또는 적어도 20개 에피소드, 적어도 21개 에피소드, 적어도 22개 에피소드, 적어도 23개 에피소드, 적어도 24개 에피소드, 적어도 25개 에피소드, 적어도 26개 에피소드, 적어도 27개 에피소드, 적어도 28개 에피소드, 적어도 29개 에피소드, 또는 적어도 30개 에피소드, 적어도 31개 에피소드, 적어도 32개 에피소드, 적어도 33개 에피소드, 적어도 34개 에피소드, 적어도 35개 에피소드, 적어도 36개 에피소드, 적어도 37개 에피소드, 적어도 38개 에피소드, 적어도 39개 에피소드, 또는 적어도 40개 에피소드, 적어도 41개 에피소드, 적어도 42개 에피소드, 적어도 43개 에피소드, 적어도 44개 에피소드, 적어도 45개 에피소드, 적어도 46개 에피소드, 적어도 47개 에피소드, 적어도 48개 에피소드, 적어도 49개 에피소드, 또는 적어도 50개 에피소드만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 시간 기간은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 20주, 약 30주, 약 40주, 약 50주, 약 60주, 약 70주, 약 80주, 약 90주, 약 100주, 약 1년, 약 2년, 또는 약 3년이다.

[0147] 투약 및 투여

[0148] 본원에 개시된 경구 코르티코스테로이드는 임의의 적절한 용량으로, 임의의 적합한 제약 조성물을 사용하여 투여될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 각각의 사례에서 바람직한 용량을 결정할 수 있지만, 치료 이익의 달성을 위한 치료제의 적합한 용량은, 예를 들어 1일에 수용자의 체중 킬로그램당 약 1 마이크로그램 ( $\mu$ g) 내지 약 100 밀리그램 (mg)의 범위 내, 바람직하게는 1일에 체중 킬로그램당 약 10  $\mu$ g 내지 약 50 mg의 범위 내 및 가장 바람직하게는 1일에 체중 킬로그램당 약 10  $\mu$ g 내지 약 50 mg의 범위 내일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 저용량, 예를 들어, 약 20 mg 이하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 1일에 체중 킬로그램당 약 1 mg, 1일에 체중 킬로그램당 약 3 mg, 및/또는 1일에 체중 킬로그램당 약 9 mg으로 투여된다. 목적하는 용량은 하나의 용량 또는 하루 동안 적절한 간격으로 투여되는 2 이상의 하위-용량으로 표시될 수 있다. 이들 하위-용량은 예를 들어 약 10  $\mu$ g 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 0.05 mg 내지 약 20 mg, 및 가장 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 7.5 mg을 함유하는 단위 투여 형태로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 0.75 mg, 1.5 mg, 3.0 mg, 4.5 mg, 6.0 mg, 또는 7.5의 단위 투여 형태로 투여된다.

[0149] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물 (예를 들어, 경구 코르티코스테로이드를 포함하는 액체 또는 고체 조성물)은 환자에게 1일 1회 취침시간 (HS)에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 1일 2

회 (BID) 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 오전에 1회 및 저녁에 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 비어있는 위 (예를 들어 적어도 섭식 2시간 후 또는 적어도 섭식 1시간 전; 또는 적어도 섭식 30분 전 또는 후)에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 조식 30분 전 및 취침 시간 30분 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 취침시간 전에 제약 조성물을 투여하는 것은 경구 코르티코스테로이드의 전신 흡착을 주간 투여 후에 관찰되는 전신 흡착과 비교하여 감소시킨다.

[0150] 따라서, 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 저녁 동안 약 7 pm 및 약 10 pm 사이에, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 7 pm, 7:30 pm, 약 8 pm, 약 8:30 pm, 약 9 pm, 또는 약 9:30 pm에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 목표 수면 시간 약 30분 전에 투여된다. 용어 "목표 수면 시간"은 환자가 취침에 들 것으로 예상되는 일중 시간을 의미할 수 있다.

[0151] 경구 코르티코스테로이드의 통상적인 경구 투여 (즉, 환자가 서있는 동안) 후 EoE를 치료하는데 있어서의 치료 효능의 예비 조사는 식도의 근위 부분 (예를 들어, 구강과 보다 가까움)에서의 보다 높은 호산구 클리어런스 및 식도의 원위 부분 (예를 들어, 위와 보다 가까움)에서의 보다 낮은 호산구 클리어런스를 밝혀내었다. 이론에 얽매이지는 않지만, 이들 결과는 코르티코스테로이드의 근위 식도 조직과의 증가된 접촉, 및 코르티코스테로이드의 원위 식도 조직과의 감소된 접촉을 시사하였다. 코르티코스테로이드와 원위 식도의 접촉을 개선시키기 위한 시도로 다양한 실험이 수행되었다. 놀랍게도, 환자가 누워있는 동안 경구 코르티코스테로이드를 투여하는 것이 근위 식도에서의 높은 호산구 클리어런스를 유지시키면서 원위 식도의 호산구 클리어런스를 증가시킨다는 것을 발견하였다. 이론에 얽매이지는 않지만, 코르티코스테로이드와 원위 식도의 접촉은 코르티코스테로이드를 환자가 누워있는 동안 투여한 경우에 증가되고, 이는 식도를 통한 약물 통과가 주로 연동에 의해 구동되기 때문이며, 반면에 입위를 채택하는 것은 약물 통과가 주로 중력에 의해 구동되고 유체가 식도 아래로 연속해서 흐르기 때문에 경구 코르티코스테로이드와 원위 식도의 접촉을 감소시킨다.

[0152] 코르티코스테로이드와 식도의 접촉은 실시예 6에 기재된 바와 같은 섬광조영 연구를 수행함으로써 직접적으로 관찰될 수 있다. 대안적으로, 코르티코스테로이드와 식도의 접촉은 식도의 근위 및 원위 부분에서 호산구 클리어런스를 측정함으로써 간접적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 호산구 클리어런스는 실시예 2에 기재된 바와 같이, 치료 전 근위 및 원위 식도에서 호산구 카운트를 측정하여 (세포/mm<sup>2</sup> 고배율 시야) 기준선을 확립하고, 상기 기준선을 치료 8-주 후에 측정된 근위 및 원위 식도에서의 호산구 카운트와 비교함으로써 결정될 수 있다.

[0153] 따라서, 특정한 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 1일 1회, 야간에, 환자가 누워있는 동안 투여된다 (또는 여기서 환자는 경구 투여 직후에 누움). 다른 특정한 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 1일 2회 투여되며, 여기서 환자는 제1 1일 용량 동안 서있을 수 있고, 환자는 제2 1일 용량 동안 누워있다 (또는 환자는 경구 투여 직후에 누움). 추가 실시양태에서, 환자는 1일 용량 둘 다 동안 누워있다.

[0154] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 환자가 누워있는 동안 또는 환자가 눕기 직전, 예를 들어 환자가 눕기 전, 그 사이의 모든 값 및 범위를 포함한 약 1초, 약 2초, 약 3초, 약 4초, 약 5초, 약 6초, 약 7초, 약 8초, 약 9초, 약 10초, 약 15초, 약 20초, 약 25초, 약 30초, 약 35초, 약 40초, 약 45초, 약 50초, 약 60초, 약 1.1분, 약 1.2분, 약 1.3분, 약 1.4분, 약 1.5분, 약 1.6분, 약 1.7분, 약 1.8분, 약 1.9분, 약 2.0분, 약 2.5분, 약 3분, 약 4분, 또는 약 5분 내에 환자에게 투여된다.

[0155] 다양한 실시양태에서, 제약 조성물은 환자가 누워있는 동안 HS 투여된다 (또는 환자는 투여 직후에 누움). 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 주간 동안 (예를 들어, BID 또는 QD 투여) 환자가 누워있는 동안 투여된다 (또는 환자는 투여 직후에 누움). 다양한 실시양태에서, 환자는 투여 후 식도의 염증을 치료하기 위해 코르티코스테로이드가 식도 상에 국소 침착 및/또는 접촉하는데 충분한 시간의 양 (예를 들어, 본원에 기재된 측정, 예컨대 연하곤란 에피소드의 감소를 사용하여 EoE의 개선을 발생시키는데 충분한 시간) 동안 누운 상태로 유지된다. 일부 이러한 실시양태에서, 환자는 투여 후 약 1분 내지 약 8시간 범위의 시간의 양 동안 누운 상태로 유지되며, 이는 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 1시간, 약 1.1시간, 약 1.2시간, 약 1.3시간, 약 1.4시간, 약 1.5시간, 약 1.6시간, 약 1.7시간, 약 1.8시간, 또는 약 1.9시간, 약 2시간, 약 2.1시간, 약 2.2시간, 약 2.3시간, 약 2.4시간, 약 2.5시간, 약 2.6시간, 약 2.7시간, 약 2.8시간, 또는 약 2.9시간, 약 3시간, 약 3.1시간, 약 3.2시간, 약 3.3시간, 약 3.4시간, 약 3.5시간, 약 3.6시간, 약 3.7시간, 약 3.8시간, 또는 약 3.9시간, 약 4시간, 약 4.1시간, 약 4.2시간, 약 4.3시간, 약 4.4시간, 약 4.5시간, 약 4.6시간, 약 4.7시간, 약 4.8시간, 약 4.9시간, 약 5시간, 약 5.1시간, 약 5.2시간, 약 5.3시간, 약 5.4시간, 약 5.5시간, 약 5.6시간, 약 5.7시간, 약 5.8시간, 약 5.9시간, 약 6시간, 약 6.1시간, 약 6.2시간, 약 6.3시간, 약 6.4시간, 약 6.5시간, 약 6.6시간, 약 6.7시간, 약

6.8시간, 또는 약 6.9시간, 약 7시간, 약 7.1시간, 약 7.2시간, 약 7.3시간, 약 7.4시간, 약 7.5시간, 약 7.6시간, 약 7.7시간, 약 7.8시간, 또는 약 7.9시간을 포함하고, 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한다. 제약 조성물이 주간 동안 투여되는 실시양태에서, 환자는 약 1분 내지 약 60분 범위의 시간의 양 동안 누운 상태로 유지되며, 이는 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분을 포함하고, 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한다. 특정 실시양태에서, 환자는 약 5 내지 약 10분 동안 누운 상태로 유지된다.

[0156] 본원에 사용된 "누워있는," "눕는다," 및 그의 파생 및 변형은 환자가 침대 또는 바닥에서와 같이 양와위, 복와위, 또는 측면 횡와위, 또는 실질적으로 수평 체위를 채택하는 것을 지칭하고, 그에 의해 코르티코스테로이드는 (삼켰을 때) 식도와 접촉하고, 코르티코스테로이드는 식도 상에, 예를 들어 염증 부위에 국소 침착된다. 본원에 사용된 "실질적으로 수평"은 수직에서 적어도 10° 미만, 예를 들어, 그 사이의 모든 값 및 범위를 포함한 수직에서 약 15° 미만, 약 20° 미만, 약 25° 미만, 약 30° 미만, 약 35° 미만, 약 40° 미만, 약 45° 미만, 약 50° 미만, 약 55° 미만, 약 65° 미만, 약 70° 미만, 약 75° 미만, 약 80° 미만, 약 85° 미만, 또는 약 90° 인 체위를 지칭한다. 예를 들어, 조성물이 ODT로 제제화될 경우에, ODT는 양와위 환자의 구강에서 급속 붕해되어 코르티코스테로이드를 포함하는 현탁액을 형성하고, 이것이 삼켜진다. 이어서 현탁액은 환자의 식도를 횡단하여 코르티코스테로이드가 식도 상에 직접 접촉하는 것을 제공함으로써 그의 염증을 국소 치료한다. 본원에 사용된 "서있는"은 환자가 기립 또는 착석을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 본질적으로 임의의 다른 자세를 채택한 것을 지칭한다.

[0157] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 취침시간에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 취침시간에 환자가 누워있는 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 누워있는 동안 및 수면 전 (예를 들어, 수면에 들기 약 1분 내지 약 1시간 전, 예를 들어, 약 1분, 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분 전, 그 안의 모든 값 포함)에 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 누워있는 환자에게 취침시간 약 30분 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 저녁 식사 후, 예를 들어, 저녁 식사 약 1분 내지 약 5시간 (예를 들어, 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 25분, 약 30분, 약 35분, 약 40분, 약 45분, 약 50분, 약 55분, 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 2.5시간, 약 3시간, 약 3.5시간, 약 4시간, 약 4.5시간, 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함함) 후에 투여된다. 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 적어도 저녁 식사 약 30분 후에 투여된다.

[0158] 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드를 포함하는 제약 조성물을 환자가 누워있는 동안 투여하는 것은 코르티코스테로이드의 전신 흡수는 또한 감소시키면서 코르티코스테로이드가 상부 위장관 (예를 들어, 식도)과 접촉하는 것을 증가시킨다. 따라서, 실시양태에서, 환자가 누워있는 동안 제약 조성물을 투여하는 것은 효능을 개선시키고, (추가 실시양태에서) 코르티코스테로이드의 전신 투여와 연관된 부작용을 감소시킨다.

[0159] 식도에서 액체 제약 조성물의 통과 시간은 일반적으로 약 1 내지 약 5초 범위이다. 이론에 제한되지는 않지만, 환자가 누워있는 동안 본원에 기재된 제약 조성물의 투여는 식도에서 코르티코스테로이드의 체류 시간 (또한 지속 시간으로도 지칭됨)을 증가시키고, 이는 코르티코스테로이드가 위에 도달하는데 필요한 시간은 증가시키고, 위에 도달하여 전신 흡수되는 코르티코스테로이드의 양은 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 식도에서 코르티코스테로이드의 증가된 체류 시간은 코르티코스테로이드와 식도의 접촉을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 식도 상에의 코르티코스테로이드의 체류 시간 및/또는 코르티코스테로이드와 식도의 접촉은 환자가 서있는 동안 유사한 조성물을 투여한 경우의 코르티코스테로이드의 체류 시간과 비교하여 누워있는 환자에서 증가된다.

[0160] 일부 실시양태에서, 환자가 누워있는 동안 투여 후 식도에서의 코르티코스테로이드의 체류 시간은 약 1초 내지 약 5분 범위, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 2초, 약 3초, 약 5초, 약 6초, 약 7초, 약 8초, 약 9초, 약 10초, 약 15초, 약 20초, 약 25초, 약 30초, 약 35초, 약 40초, 약 45초, 약 50초, 약 55초, 약 60초, 약 65초, 약 70초, 약 75초, 약 80초, 약 85초, 약 90초, 약 95초, 약 100초, 약 105초, 약 110초, 약 115초, 약 120초, 약 125초, 약 130초, 약 135초, 약 140초, 약 145초, 약 150초, 약 155초, 약 160초, 약 165초, 약 170초, 약 175초, 약 180초, 약 185초, 약 190초, 약 195초, 약 200초, 205초, 약 210초, 약 215초, 약 220초, 약 225초, 약 230초, 약 235초, 약 240초, 약 245초, 약 250초, 약 255초, 약 260초, 약 265초, 약 270초, 약 275초, 약 280초, 약 285초, 약 290초, 또는 약 295초이다. 특정한 실시양태에서, 환자가 누워있는 동안 투여 후 식도에서의 코르티코스테로이드의 횡단 시간은 약 5초 내지 약 60초 범위이다.

[0161] 일부 실시양태에서, 환자가 누워있는 동안 제약 조성물을 투여하는 것은 식도에서의 코르티코스테로이드의 체류

시간을 (환자가 서있는 경우의 식도에서의 코르티코스테로이드의 체류 시간과 비교하여) 약 5초, 약 10초, 약 15초, 약 20초, 약 25초, 약 30초, 약 35초, 약 40초, 약 45초, 약 50초, 약 55초, 약 60초, 약 65초, 약 70초, 약 75초, 약 80초, 약 85초, 약 90초, 약 95초, 약 100초, 약 105초, 약 110초, 약 115초, 약 120초, 약 125초, 약 130초, 약 135초, 약 140초, 약 145초, 약 150초, 약 155초, 약 160초, 약 165초, 약 170초, 약 175초, 약 180초, 약 185초, 약 190초, 약 195초, 약 200초, 205초, 약 210초, 약 215초, 약 220초, 약 225초, 약 230초, 약 235초, 약 240초, 약 245초, 약 250초, 약 255초, 약 260초, 약 265초, 약 270초, 약 275초, 약 280초, 약 285초, 약 290초, 약 295초, 또는 약 300초만큼 증가시킨다. 특정한 실시양태에서, 환자가 누워있는 동안 투여 후 식도에서의 코르티코스테로이드의 체류 시간은 약 5초 내지 약 60초 범위의 시간의 양만큼 증가된다.

[0162] 일부 실시양태에서, 누워있는 환자에 대한 코르티코스테로이드의 최대 혈장 농도에 도달하기까지의 평균 시간 ( $T_{max}$ )은 약 8시간 내지 약 20시간의 약 80% 내지 약 125% 범위, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 4.0시간, 약 4.5시간, 약 5시간, 약 5.5시간, 약 6시간, 약 6.6시간, 약 7시간, 약 7.5시간, 약 8시간, 약 8.5시간, 약 9.0시간, 약 9.5시간, 약 10.0시간, 약 10.5시간, 약 11시간, 약 11.5시간, 약 12시간, 약 12.5시간, 약 13시간, 약 13.5시간, 약 14시간, 약 14.5시간, 약 15시간, 약 15.5시간, 약 16시간, 약 16.5시간, 약 17시간, 약 17.5시간, 약 18시간, 약 18.5시간, 약 19시간, 약 19.5시간, 약 20시간, 약 20.5시간, 약 21시간, 약 21.5시간, 또는 약 22시간, 약 22.5시간, 약 23시간, 또는 약 23.5시간, 약 24시간, 약 24.5시간, 약 25시간, 약 25.5시간, 또는 약 26시간이다. 바람직한 실시양태에서, 누워있는 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의  $T_{max}$ 는 약 14시간  $\pm$  6시간의 약 80% 내지 약 125% 범위이고, 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한다.

[0163] 일부 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드의 누워있는 환자의  $T_{max}$ 는 서있는 환자의  $T_{max}$ 와 비교하여 약 1시간 내지 약 15시간 범위의 시간의 양만큼, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 1.5시간, 약 2.5시간, 약 3시간, 약 3.5시간, 약 4시간, 약 4.5시간, 약 5시간, 약 5.5시간, 약 6시간, 약 6.5시간, 약 7시간, 약 7.5시간, 약 8시간, 약 8.5시간, 약 9시간, 약 9.5시간, 약 10시간, 약 10.5시간, 약 11시간, 약 11.5시간, 약 12시간, 약 12.5시간, 약 13시간, 약 13.5시간, 약 14시간, 약 14.5시간 증가된다 (예를 들어, AM 섭식 또는 공복 조건).

[0164] 일부 실시양태에서, 섭식 상태의 서있는 환자에게 투여한 경우 (및 환자는 그 직후에 눕지 않음) 경구 코르티코스테로이드의  $T_{max}$ 는 약 1시간 내지 약 10시간의 약 80% 내지 약 125% 범위, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 1.5시간, 약 2.5시간, 약 3시간, 약 3.5시간, 약 4시간, 약 4.5시간, 약 5시간, 약 5.5시간, 약 6시간, 약 6.5시간, 약 7시간, 약 7.5시간, 약 8시간, 약 8.5시간, 약 9시간, 약 9.5시간, 약 10시간, 약 10.5시간, 약 11시간, 약 11.5시간, 약 12시간, 약 12.5시간, 약 13시간이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 공복 상태의 서있는 환자에게 투여한 경우 (및 환자는 그 직후에 눕지 않음) 경구 코르티코스테로이드의  $T_{max}$ 는 약 2시간 내지 약 30시간의 약 80% 내지 약 125% 범위, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2.5시간, 약 3시간, 약 3.5시간, 약 4시간, 약 4.5시간, 약 5시간, 약 5.5시간, 약 6시간, 약 6.5시간, 약 7시간, 약 7.5시간, 약 8시간, 약 8.5시간, 약 9시간, 약 9.5시간, 약 10시간, 약 10.5시간, 약 11시간, 약 11.5시간, 약 12시간, 약 12.5시간, 약 13시간, 약 13.5시간, 약 14시간, 약 14.5시간, 약 15시간, 약 15.5시간, 약 16시간, 약 16.5시간, 약 17시간, 약 17.5시간, 약 18시간, 약 18.5시간, 약 19시간, 약 19.5시간, 약 20시간, 약 20.5시간, 약 21시간, 약 21.5시간, 약 22시간, 약 22.5시간, 약 23시간, 약 23.5시간, 약 24시간, 약 24.5시간, 약 25시간, 약 25.5시간, 약 26시간, 약 26.5시간, 약 27시간, 약 27.5시간, 약 28시간, 약 28.5시간, 약 29시간, 약 29.5시간, 약 30시간, 약 30.5시간, 약 31시간, 약 31.5시간, 약 32시간, 약 32.5시간, 약 33시간이다.

[0166] 관례적으로, 음식물은 통상적으로  $T_{max}$ 를 지연시키고, 따라서 섭식 상태에 대한  $T_{max}$ 는 통상적으로 공복 상태  $T_{max}$ 보다 더 크다. 그러나, 약동학적 연구는 공복 상태  $T_{max}$  값이 섭식 상태  $T_{max}$ 보다 더 크다는 것을 밝혀내었다. 따라서 일부 실시양태에서, 공복 상태  $T_{max}$ 는 섭식 상태  $T_{max}$ 보다 약 1시간, 약 1.5시간, 약 2시간, 약 2.5시간, 약 3시간, 약 3.5시간, 약 4시간, 약 4.5시간, 약 5시간, 약 5.5시간, 약 6시간, 약 6.5시간, 약 7시간, 약 7.5시간, 약 8시간, 약 8.5시간, 약 9시간, 약 9.5시간, 약 10시간, 약 10.5시간, 약 11시간, 약 11.5시간, 약 12시간, 약 12.5시간, 약 13시간, 약 13.5시간, 약 14시간, 약 14.5시간, 약 15시간, 약 15.5시간, 약 16시간, 약 16.5시간, 약 17시간, 약 17.5시간, 약 18시간, 약 18.5시간, 약 19시간, 약 19.5시간, 약 20시간, 또는 그

초과만큼 더 크다.

- [0167] 경구 코르티코스테로이드와 식도의 국소 접촉, 및 낮은 (또는 낮도록 변형된) 전신 생체이용률을 갖는 코르티코스테로이드의 사용으로 인해, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 놀랍게도 낮은 코르티코스테로이드의 혈장 수준으로 EoE를 치료할 수 있다. 코르티코스테로이드의 낮은 혈장 수준의 이익은 코르티코스테로이드의 전신 투여와 연관된 부작용의 감소 또는 회피이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 코르티코스테로이드를 상부 위장관 (예를 들어, 식도)에 코르티코스테로이드의 유효량으로 국소 투여하여 그의 염증 (예를 들어, EoE)을 국소 치료한다. 일부 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 1000 pg/mL 이하, 예를 들어, 약 950 pg/mL, 약 900 pg/mL, 약 850 pg/mL, 약 800 pg/mL, 약 750 pg/mL, 약 700 pg/mL, 약 650 pg/mL, 약 600 pg/mL, 약 550 pg/mL, 약 500 pg/mL, 약 450 pg/mL, 약 400 pg/mL, 약 350 pg/mL, 약 300 pg/mL, 약 250 pg/mL, 약 200 pg/mL, 약 150 pg/mL, 약 100 pg/mL, 또는 약 50 pg/mL 이하의 평균 최대 혈장 농도 ( $C_{max}$ )를 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 500 pg/mL 이하의  $C_{max}$ 를 제공한다.
- [0168] 바람직한 실시양태에서, 누워있는 환자의  $C_{max}$ 는 환자가 누워있는 동안 6 mg의 플루티카손 프로피오네이트의 투여 후 약 15 pg/mL 내지 약 40 pg/mL의 약 80% 내지 약 125% 범위 내, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 10 pg/mL, 약 11 pg/mL, 약 12 pg/mL, 약 13 pg/mL, 약 14 pg/mL, 약 15 mg/mL, 약 16 pg/mL, 약 17 pg/mL, 약 18 pg/mL, 약 19 pg/mL, 약 20 pg/mL, 약 21 pg/mL, 약 22 pg/mL, 약 23 pg/mL, 약 24 pg/mL, 약 25 pg/mL, 약 26 pg/mL, 약 27 pg/mL, 약 28 pg/mL, 약 29 pg/mL, 약 30 pg/mL, 약 31 pg/mL, 약 32 pg/mL, 약 33 pg/mL, 약 34 pg/mL, 약 35 pg/mL, 약 36 pg/mL, 약 37 pg/mL, 약 38 pg/mL, 약 39 pg/mL, 약 40 pg/mL, 약 41 pg/mL, 약 42 pg/mL, 약 43 pg/mL, 약 44 pg/mL, 약 45 pg/mL, 약 46 pg/mL, 약 47 pg/mL, 약 48 pg/mL, 약 49 pg/mL, 약 50 pg/mL, 약 51 pg/mL, 약 52 pg/mL, 약 53 pg/mL, 약 54 pg/mL, 또는 약 55 pg/mL이다. 일부 실시양태에서, EoE를 치료하는데 달성되는 낮은 혈장 수준은 또한 코르티코스테로이드의 전신 투여와 연관된 부작용을 감소시킨다. 예를 들어, HS 투여를 수반하는 실시양태에서, 코르티코스테로이드의 국소 전달은 심지어 HS 투여가 전신 흡수를 증가시키는 것으로 일반적으로 공지되어 있음에도 불구하고 전신 투여 및 연관 부작용을 감소시킨다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드의 누워있는 환자의  $C_{max}$ 는 서있고 경구 코르티코스테로이드의 투여 직후 눕지 않은 섭식 환자에 대한 경구 코르티코스테로이드의 섭식 환자의  $C_{max}$ 와 비교하여 적어도 약 1%, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 11%, 적어도 약 12%, 적어도 약 13%, 적어도 약 14%, 적어도 약 15%, 적어도 약 16%, 적어도 약 17%, 적어도 약 18%, 적어도 약 19%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 또는 적어도 약 50% 더 낮다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 10,000 pg·h/mL 이하, 예를 들어, 약 9,000 pg·h/mL, 약 8,000 pg·h/mL, 약 7,000 pg·h/mL, 약 6,000 pg·h/mL, 약 5,000 pg·h/mL, 약 4,000 pg·h/mL, 약 3,000 pg·h/mL, 약 2,000 pg·h/mL, 약 1,000 pg·h/mL, 약 900 pg·h/mL, 약 800 pg·h/mL, 약 700 pg·h/mL, 약 600 pg·h/mL, 약 500 pg·h/mL, 약 400 pg·h/mL, 약 300 pg·h/mL, 약 200 pg·h/mL, 또는 약 100 pg·h/mL의 평균  $AUC_{0-24}$ 를 제공한다. 특정한 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 3,000 pg·h/mL 이하의 평균  $AUC_{0-24}$ 를 제공한다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 환자의  $AUC_{0-24}$  (pg·h/mL)는 환자가 누워있는 동안 1.5, 3.0, 4.5, 6.0 또는 7.5 mg의 플루티카손 프로피오네이트의 투여 후 약 50 pg·h/mL 내지 약 1,000 pg·h/mL의 약 80% 내지 약 125% 범위 내, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 10 pg·h/mL, 약 20 pg·h/mL, 약 30 pg·h/mL, 약 40 pg·h/mL, 약 50 pg·h/mL, 약 60 pg·h/mL, 약 70 pg·h/mL, 약 80 pg·h/mL, 약 90 pg·h/mL, 약 100 pg·h/mL, 약 110 pg·h/mL, 약 120 pg·h/mL, 약 130 pg·h/mL, 약 140 pg·h/mL, 약 150 pg·h/mL, 약 160 pg·h/mL, 약 170 pg·h/mL, 약 180 pg·h/mL, 약 190 pg·h/mL, 약 200 pg·h/mL, 약 210 pg·h/mL, 약 220 pg·h/mL, 약 230 pg·h/mL, 약 240 pg·h/mL, 약 250 pg·h/mL, 약 260 pg·h/mL, 약 270 pg·h/mL, 약 280 pg·h/mL, 약 290 pg·h/mL, 약 300 pg·h/mL, 약 310 pg·h/mL, 약 320 pg·h/mL, 약 330 pg·h/mL, 약 340 pg·h/mL, 또는 약 350 pg·h/mL 이하의 평균  $AUC_{0-24}$ 를 제공한다.

h/mL, 약 350 pg · h/mL, 약 360 pg · h/mL, 약 370 pg · h/mL, 약 380 pg · h/mL, 약 390 pg · h/mL, 약 400 pg · h/mL, 약 410 pg · h/mL, 약 420 pg · h/mL, 약 430 pg · h/mL, 약 440 pg · h/mL, 약 450 pg · h/mL, 약 460 pg · h/mL, 약 470 pg · h/mL, 약 480 pg · h/mL, 약 490 pg · h/mL, 약 500 pg · h/mL, 약 510 pg · h/mL, 약 520 pg · h/mL, 약 530 pg · h/mL, 약 540 pg · h/mL, 약 550 pg · h/mL, 약 560 pg · h/mL, 약 570 pg · h/mL, 약 580 pg · h/mL, 약 590 pg · h/mL, 약 600 pg · h/mL, 약 610 pg · h/mL, 약 620 pg · h/mL, 약 630 pg · h/mL, 약 640 pg · h/mL, 약 650 pg · h/mL, 약 660 pg · h/mL, 약 670 pg · h/mL, 약 680 pg · h/mL, 약 690 pg · h/mL, 약 700 pg · h/mL, 약 710 pg · h/mL, 약 720 pg · h/mL, 약 730 pg · h/mL, 약 740 pg · h/mL, 약 750 pg · h/mL, 약 760 pg · h/mL, 약 770 pg · h/mL, 약 780 pg · h/mL, 약 790 pg · h/mL, 약 800 pg · h/mL, 약 810 pg · h/mL, 약 820 pg · h/mL, 약 830 pg · h/mL, 약 840 pg · h/mL, 약 850 pg · h/mL, 약 860 pg · h/mL, 약 870 pg · h/mL, 약 880 pg · h/mL, 약 890 pg · h/mL, 약 900 pg · h/mL, 약 910 pg · h/mL, 약 920 pg · h/mL, 약 930 pg · h/mL, 약 940 pg · h/mL, 약 950 pg · h/mL, 약 960 pg · h/mL, 약 970 pg · h/mL, 약 980 pg · h/mL, 약 990 pg · h/mL, 약 1000 pg · h/mL, 약 1010 pg · h/mL, 약 1020 pg · h/mL, 약 1030 pg · h/mL, 약 1040 pg · h/mL, 약 1050 pg · h/mL, 약 1060 pg · h/mL, 약 1070 pg · h/mL, 약 1080 pg · h/mL, 약 1090 pg · h/mL, 약 1100 pg · h/mL, 약 1110 pg · h/mL, 약 1120 pg · h/mL, 약 1130 pg · h/mL, 약 1140 pg · h/mL, 약 1150 pg · h/mL, 약 1160 pg · h/mL, 약 1170 pg · h/mL, 약 1180 pg · h/mL, 약 1190 pg · h/mL, 약 1200 pg · h/mL, 약 1210 pg · h/mL, 약 1220 pg · h/mL, 약 1230 pg · h/mL, 약 1240 pg · h/mL, 약 1250 pg · h/mL, 약 1260 pg · h/mL, 약 1270 pg · h/mL, 약 1280 pg · h/mL, 약 1290 pg · h/mL, 약 1300 pg · h/mL이다.

[0172] 일부 실시양태에서, 환자의  $AUC_{0-24}$  (pg·h/mL)는 환자가 서있는 동안 1.5, 3.0, 4.5, 6.0 또는 7.5 mg의 플루티카손 프로피오네이트의 투여 (섭식 또는 공복 상태에서의 AM 투여) 후 약 50 pg · h/mL 내지 약 1,000 pg · h/mL의 약 80% 내지 약 125% 범위 내, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 10 pg · h/mL, 약 20 pg · h/mL, 약 30 pg · h/mL, 약 40 pg · h/mL, 약 50 pg · h/mL, 약 60 pg · h/mL, 약 70 pg · h/mL, 약 80 pg · h/mL, 약 90 pg · h/mL, 약 100 pg · h/mL, 약 110 pg · h/mL, 약 120 pg · h/mL, 약 130 pg · h/mL, 약 140 pg · h/mL, 약 150 pg · h/mL, 약 160 pg · h/mL, 약 170 pg · h/mL, 약 180 pg · h/mL, 약 190 pg · h/mL, 약 200 pg · h/mL, 약 210 pg · h/mL, 약 220 pg · h/mL, 약 230 pg · h/mL, 약 240 pg · h/mL, 약 250 pg · h/mL, 약 260 pg · h/mL, 약 270 pg · h/mL, 약 280 pg · h/mL, 약 290 pg · h/mL, 약 300 pg · h/mL, 약 310 pg · h/mL, 약 320 pg · h/mL, 약 330 pg · h/mL, 약 340 pg · h/mL, 약 350 pg · h/mL, 약 360 pg · h/mL, 약 370 pg · h/mL, 약 380 pg · h/mL, 약 390 pg · h/mL, 약 400 pg · h/mL, 약 410 pg · h/mL, 약 420 pg · h/mL, 약 430 pg · h/mL, 약 440 pg · h/mL, 약 450 pg · h/mL, 약 460 pg · h/mL, 약 470 pg · h/mL, 약 480 pg · h/mL, 약 490 pg · h/mL, 약 500 pg · h/mL, 약 510 pg · h/mL, 약 520 pg · h/mL, 약 530 pg · h/mL, 약 540 pg · h/mL, 약 550 pg · h/mL, 약 560 pg · h/mL, 약 570 pg · h/mL, 약 580 pg · h/mL, 약 590 pg · h/mL, 약 600 pg · h/mL, 약 610 pg · h/mL, 약 620 pg · h/mL, 약 630 pg · h/mL, 약 640 pg · h/mL, 약 650 pg · h/mL, 약 660 pg · h/mL, 약 670 pg · h/mL, 약 680 pg · h/mL, 약 690 pg · h/mL, 약 700 pg · h/mL, 약 710 pg · h/mL, 약 720 pg · h/mL, 약 730 pg · h/mL, 약 740 pg · h/mL, 약 750 pg · h/mL, 약 760 pg · h/mL, 약 770 pg · h/mL, 약 780 pg · h/mL, 약 790 pg · h/mL, 약 800 pg · h/mL, 약 810 pg · h/mL, 약 820 pg · h/mL, 약 830 pg · h/mL, 약 840 pg · h/mL, 약 850 pg · h/mL, 약 860 pg · h/mL, 약 870 pg · h/mL, 약 880 pg · h/mL, 약 890 pg · h/mL, 약 900 pg · h/mL, 약 910 pg · h/mL, 약 920 pg · h/mL, 약 930 pg · h/mL, 약 940 pg · h/mL, 약 950 pg · h/mL, 약 960 pg · h/mL, 약 970 pg · h/mL, 약 980 pg · h/mL, 약 990 pg · h/mL, 약 1000 pg · h/mL, 약 1010 pg · h/mL, 약 1020 pg · h/mL, 약 1030 pg · h/mL, 약 1040 pg · h/mL, 약 1050 pg · h/mL, 약 1060 pg · h/mL, 약 1070 pg · h/mL, 약 1080 pg · h/mL, 약 1090 pg · h/mL, 약 1100 pg · h/mL, 약 1110 pg · h/mL, 약 1120 pg · h/mL, 약 1130 pg · h/mL, 약 1140 pg · h/mL, 약 1150 pg · h/mL, 약 1160 pg · h/mL, 약 1170 pg · h/mL, 약 1180 pg · h/mL, 약 1190 pg · h/mL, 약 1200 pg · h/mL, 약 1210 pg · h/mL, 약 1220 pg · h/mL, 약 1230 pg · h/mL, 약 1240 pg · h/mL, 약 1250 pg · h/mL, 약 1260 pg · h/mL, 약 1270 pg · h/mL, 약 1280 pg · h/mL, 약 1290 pg · h/mL, 약 1300 pg · h/mL이다.

[0173] 일부 실시양태에서, 환자의  $AUC_{0-24}$  (pg·h/mL)는 환자가 누워있는 동안 6 mg의 플루티카손 프로피오네이트의 투여 후 약 250 pg · h/mL 내지 약 475 pg · h/mL의 약 80% 내지 약 125% 범위 내, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 150 pg · h/mL, 약 160 pg · h/mL, 약 170 pg · h/mL, 약 180 pg · h/mL, 약 190 pg · h/mL, 약 200 pg · h/mL, 약 210 pg · h/mL, 약 220 pg · h/mL, 약 230 pg · h/mL, 약 240 pg · h/mL, 약 250 pg · h/mL, 약 260 pg · h/mL, 약 270 pg · h/mL, 약 280 pg · h/mL, 약 290 pg · h/mL, 약 300 pg · h/mL, 약 310 pg · h/mL, 약 320 pg · h/mL, 약 330 pg · h/mL, 약 340 pg · h/mL, 약 350 pg · h/mL, 약 360 pg · h/mL, 약 370 pg · h/mL, 약 380 pg · h/mL, 약 390 pg · h/mL, 약 400 pg · h/mL, 약 410 pg · h/mL, 약 420 pg · h/mL, 약 430 pg ·

h/mL, 약 440 pg · h/mL, 약 450 pg · h/mL, 약 460 pg · h/mL, 약 470 pg · h/mL, 약 480 pg · h/mL, 약 490 pg · h/mL, 약 500 pg · h/mL, 약 510 pg · h/mL, 약 520 pg · h/mL, 약 530 pg · h/mL, 약 540 pg · h/mL, 약 550 pg · h/mL, 약 560 pg · h/mL, 약 570 pg · h/mL, 약 580 pg · h/mL, 약 590 pg · h/mL, 약 600 pg · h/mL이다.

[0174] 일부 실시양태에서, 환자의  $AUC_{0-24}$  (pg·h/mL)는 환자가 서있는 동안 6 mg의 플루티카손 프로피오네이트의 투여 후 약 250 pg · h/mL 내지 약 475 pg · h/mL의 약 80% 내지 약 125% 범위 내, 예를 들어 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 150 pg · h/mL, 약 160 pg · h/mL, 약 170 pg · h/mL, 약 180 pg · h/mL, 약 190 pg · h/mL, 약 200 pg · h/mL, 약 210 pg · h/mL, 약 220 pg · h/mL, 약 230 pg · h/mL, 약 240 pg · h/mL, 약 250 pg · h/mL, 약 260 pg · h/mL, 약 270 pg · h/mL, 약 280 pg · h/mL, 약 290 pg · h/mL, 약 300 pg · h/mL, 약 310 pg · h/mL, 약 320 pg · h/mL, 약 330 pg · h/mL, 약 340 pg · h/mL, 약 350 pg · h/mL, 약 360 pg · h/mL, 약 370 pg · h/mL, 약 380 pg · h/mL, 약 390 pg · h/mL, 약 400 pg · h/mL, 약 410 pg · h/mL, 약 420 pg · h/mL, 약 430 pg · h/mL, 약 440 pg · h/mL, 약 450 pg · h/mL, 약 460 pg · h/mL, 약 470 pg · h/mL, 약 480 pg · h/mL, 약 490 pg · h/mL, 약 500 pg · h/mL, 약 510 pg · h/mL, 약 520 pg · h/mL, 약 530 pg · h/mL, 약 540 pg · h/mL, 약 550 pg · h/mL, 약 560 pg · h/mL, 약 570 pg · h/mL, 약 580 pg · h/mL, 약 590 pg · h/mL, 약 600 pg · h/mL이다.

[0175] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 적어도 저녁 식사 약 2시간 후 (스낵 없음) 환자가 누워있는 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 적어도 저녁 식사 약 4시간 후 (스낵 없음) 환자가 누워있는 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 저녁 식사 후 약 2시간 내에 (스낵 없음) 환자가 누워있는 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 저녁 식사 약 4시간 내에 (스낵 없음) 환자가 누워있는 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 환자가 누워있는 동안 제약 조성물의 투여 후, 환자는 수면에 든다. 일부 실시양태에서, 환자가 누워있는 동안 제약 조성물의 투여 후, 환자는 적어도 1시간 동안 일어나지 않는다.

[0176] 일부 실시양태에서, 환자는 제약 조성물을 구강에 조성물을 삼키는데 충분한 시간 길이 (예를 들어, 약 1초, 약 2초, 약 3초, 약 4초, 약 5초, 약 6초, 약 7초, 약 8초, 약 9초, 또는 약 10초) 동안 둔다. 다른 실시양태에서, 환자는 제약 조성물을 구강에 제약 조성물이 타액 중에 용해되게 하는데 충분한 시간 길이 동안 둔다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 제약 조성물에 필요한 시간 길이가, 부분적으로, 투여 형태에 좌우될 것임을 인지할 것이다. 예를 들어, 경구 봉해 조성물은 타액 중에서 약 60초 (예를 들어, 약 50초, 약 40초, 약 30초, 약 20초, 또는 약 10초) 내에 봉해되어 현탁액을 형성하고, 이어서 이것이 삼켜진다. 제약 조성물이 로젠지 또는 롤리팝인 실시양태에서, 로젠지 또는 롤리팝은 환자의 구강 내에 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분, 약 5분, 약 6분, 약 7분, 약 8분, 약 9분, 또는 약 10분 동안 유지될 수 있다.

[0177] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 1일 1 내지 5회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 적어도 1일 1회, 적어도 1일 2회, 적어도 1일 3회, 적어도 1일 4회, 또는 적어도 1일 5회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 1주 내지 10년 또는 그 초과 동안 적어도 1일 1 내지 5회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 9주, 적어도 10주, 적어도 15주, 적어도 20주, 적어도 30주, 적어도 40주, 적어도 50주, 적어도 52주, 적어도 60주, 적어도 70주, 적어도 80주, 적어도 90주 또는 적어도 100주 또는 그 초과 동안 적어도 1일 1회, 적어도 1일 2회, 적어도 1일 3회, 적어도 1일 4회, 또는 적어도 1일 5회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 무기한 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 적어도 약 6주, 적어도 약 8주, 적어도 약 10주, 또는 적어도 약 12주 동안 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 유도기 및/또는 유지기 동안 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 유도기 동안 적어도 약 6주, 적어도 약 8주, 적어도 약 10주, 또는 적어도 약 12주 동안 1일 2회 투여된다.

[0178] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 0.75 mg, 1.5 mg, 3.0 mg, 4.5 mg, 또는 6.0 mg으로 적어도 1일 1회, 적어도 1일 2회, 적어도 1일 3회, 적어도 1일 4회, 또는 적어도 1일 5회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 동일한 용량으로 1일 다수회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 동일한 용량으로 적어도 1일 2회, 적어도 1일 3회, 적어도 1일 4회, 또는 적어도 1일 5회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 동일한 용량으로 1주 내지 10년 또는 그 초과 동안 1일 2 내지 5회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 환자에게 적어도 동일한 용량으로 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 9주, 적어도 10주, 적어도 15주, 적어도 20주, 적어도 30주, 적어도 40주, 적어도 50주, 적어도 52주, 적어도 60주, 적어도 70주, 적어도 80주, 적어도 90주 또는 적어도 100주 또는 그 초과 동안 또는 무기한으로 적어도 1일 2회, 적어도 1일 3회, 적어도 1일 4회,

또는 적어도 1일 5회 투여된다.

- [0179] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 1일 2회 상이한 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 1일 2회 투여되고, 오전 용량이 저녁 용량보다 더 많다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 1일 2회 투여되고, 오전 용량이 저녁 용량보다 더 적다.
- [0180] 일부 실시양태에서, 환자는 요법에 따라 상이한 용량의 제약 조성물을 투여받는다. 예를 들어, 요법은 적어도 유도기, 치료기, 철회기, 또는 유지기로 나뉠 수 있다. 일부 실시양태에서, 요법은 적어도 1개의 이들 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 요법은 이들 기 중 1개 이상의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 요법은 이들 기를 모두 포함한다.
- [0181] 일부 실시양태에서, 요법은 유도기 및 철회기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 요법은 필요에 따라 다수 사이클의 유도기 및 철회기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 요법은 무기한으로 반복되는 다수 사이클의 유도기 및 철회기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유도 기간은 증상의 재발을 발생시키지 않는다.
- [0182] 요법기는 임의의 적절한 지속기간일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유도기는 약 1 내지 약 10주, 약 12주, 약 15주, 약 20주, 약 30주, 약 40주, 또는 약 50주 지속된다. 일부 실시양태에서, 유도기는 약 14주 지속된다. 일부 실시양태에서, 철회기는 약 1 내지 약 10주, 약 15주, 약 20주, 약 30주, 약 40주, 약 50주, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 약 10년 또는 무기한 지속된다. 일부 실시양태에서, 철회기는 증상이 재발할 때까지 지속된다. 일부 실시양태에서, 철회기는 약 14주 지속된다. 일부 실시양태에서, 유지기는 약 1 내지 약 15주, 약 20주, 약 30주, 약 40주, 약 50주, 약 1년, 약 2년, 약 5년, 약 10년 또는 그 초과로 지속된다. 일부 실시양태에서, 유지기는 약 28주 지속된다. 일부 실시양태에서, 유지기는 무기한의 지속기간이다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 환자는 1개 이상의 요법기에서 다른 것과 비교하여 보다 많은 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1개 이상의 요법기에서 동일한 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 모든 요법기에서 동일한 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 1개 이상의 기 동안 어떠한 용량도 투여받지 않는다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 환자는 유도 스테이지 동안 유지 스테이지와 비교하여 더 많은 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 스테이지 동안 유지 스테이지와 비교하여 더 적은 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 또는 유지 스테이지 동안 어떠한 용량도 투여받지 않는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 및 유지 스테이지 둘 다 동안 어떠한 용량도 투여받지 않는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 및 유지 스테이지 동안 동일한 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 및 유지 스테이지 동안 실질적으로 동일한 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 스테이지 동안 3.0 mg BID 및 유지 스테이지 동안 1.5 mg BID 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 스테이지 동안 3.0 mg BID 및 유지 스테이지 동안 1.5 mg HS 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 스테이지 동안 1.5 mg BID 및 유지 스테이지 동안 3.0 mg BID 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 스테이지 동안 1.5 mg HS 및 유지 스테이지 동안 3.0 mg BID 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 및 유지 스테이지 둘 다 동안 1.5 mg BID 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 및 유지 스테이지 동안 1.5 mg HS 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 및 유지 스테이지 동안 3.0 mg BID 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 스테이지 동안 6.0 mg BID, 및 유지 스테이지 동안 3.0 또는 1.5 mg BID 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 스테이지 동안 6.0 mg BID, 및 유지 스테이지 동안 3.0 또는 1.5 mg HS 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 스테이지 동안 1.5 또는 3.0 mg BID, 및 유지 스테이지 동안 6.0 mg BID 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 스테이지 동안 1.5 또는 3.0 mg HS, 및 유지 스테이지 동안 6.0 mg BID 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 및 유지 스테이지 둘 다 동안 6.0 또는 3.0 mg BID 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 및 유지 스테이지 동안 6.0 또는 3.0 mg HS 투여받는다. 일부 실시양태에서, 환자는 유도 및 유지 스테이지 동안 6.0 mg BID 투여받는다.
- [0185] 일부 실시양태에서, 환자는 강력한 시토크롬 P4503A4 억제제를 공-투여받지 않는다. 일부 실시양태에서, 환자는 리토나비르 또는 케토코나졸을 공-투여받지 않는다.
- [0186] 특정 실시양태에서, 환자는 인간이지만, 다른 실시양태에서는 비-인간 포유동물, 예컨대 가정용 애완동물 (예를 들어, 개 또는 고양이), 또는 가축 또는 농장 동물 (예를 들어, 말, 소, 양, 또는 돼지)일 수 있다.
- [0187] 환자 집단
- [0188] 염증성 위장 장애를 앓고 있는 것으로 진단받았거나 또는 추정되는 임의의 환자는 본 개시내용의 제약 조성물을

투여받을 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 성인이다. 일부 실시양태에서, 환자는 청소년이다. 일부 실시양태에서, 환자는 소아이다. 일부 실시양태에서, 환자는 영아이다.

[0189] 일부 실시양태에서, 염증성 위장 장애는 EoE이다. 환자는 관련 기술분야의 임의의 적절한 측정을 사용하여 진단될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 증상, 조직학, 및/또는 양성자 펌프 억제제에 관한 실패 기록에 기초하여 EoE로 진단된다. 일부 실시양태에서, 환자는 본 개시내용의 제약 조성물의 투여 전에 PPI 요법을 제공받았다. 일부 실시양태에서, 환자는 본 개시내용의 제약 조성물의 투여 전에 PPI 요법을 제공받지 않았다. 일부 실시양태에서, 환자는 고용량 (예를 들어 40 mg) PPI 8주 후 개선시키는데 실패하였다. PPI 요법에 대한 반응의 결여는 고용량 PPI에 의한 치료 8주 후 적어도 1개의 생검 위치에서 피크 호산구 카운트  $\geq 15/\text{HPF}$ 로서 정의될 수 있다. 일부 실시양태에서, PPI 요법의 실패는 본 개시내용의 제약 조성물의 투여 전에 문서화된다. 일부 실시양태에서, PPI 요법의 실패는 본 개시내용의 제약 조성물의 투여에 후속하여 문서화된다. 일부 실시양태에서, 이전 PPI 요법에 반응하지 않은 환자는 본원에 개시된 방법에 따른 (또는 그에 사용하기 위한) 경구 코르티코스테로이드를 고용량, 예컨대 6.0 mg, 7.5 mg, 또는 그 초과로 (예를 들어, 약 9.0 mg 내지 약 20 mg, 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 및 약 19 mg 포함) 투여받는다.

[0190] 일부 실시양태에서, EoE로 진단된 환자는 식도 협착을 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 환자는 본원에 개시된 방법에 따른 (또는 그에 사용하기 위한) 경구 코르티코스테로이드를 고용량, 예컨대 6.0 mg, 7.5 mg, 또는 그 초과로 (예를 들어, 약 9.0 mg 내지 약 20 mg, 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 및 약 19 mg 포함) 투여받는다.

[0191] 일부 실시양태에서, EoE로 진단된 환자는 중증 음식물 알레르기 (예를 들어, 락토스 또는 전분 알레르기)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 환자는 본원에 개시된 방법에 따른 (또는 그에 사용하기 위한) 경구 코르티코스테로이드를 고용량, 예컨대 6.0 mg, 7.5 mg, 또는 그 초과로 (예를 들어, 약 9.0 mg 내지 약 20 mg, 그 사이의 모든 값 및 하위범위를 포함한 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 및 약 19 mg 포함) 투여받는다.

[0192] 일부 실시양태에서, 환자는 조직학적 분석에 의해 EoE로 진단되었다. 일부 실시양태에서, 환자는 적어도 1개의 생검에서  $\geq 15$  HPF당 (400x 배율) 피크 호산구 카운트를 갖는 것으로 진단된다. 일부 실시양태에서, 환자에서 채취한 최소 6개의 생검이 존재한다. 일부 실시양태에서, 적어도 3개의 생검은 각각의 근위 및 말단 식도에서 채취된다.

[0193] 일부 실시양태에서, 환자는 그의 EEsAI, 전반적 EoE, EREFS, PROSE, 및/또는 내시경검사 (예를 들어 EndoFlip)를 통한 식도 특징의 측정에 의해 EoE를 갖는 것으로 진단된다. 일부 실시양태에서, 환자는  $>30$ 의 7-일 회상 EEsAI 점수에 기초하여 EoE를 갖는 것으로 진단된다. 일부 실시양태에서, 환자는  $\geq 5$ 의 7-일 회상 전반적 EoE 점수에 기초하여 EoE를 갖는 것으로 진단된다. 일부 실시양태에서, 환자는 내시경 특징을 점수화한 EREFS 점수 (표 3 참조)에 기초하여 EoE를 갖는 것으로 진단된다. 일부 실시양태에서 EoE는 표 3에 개시된 5가지 특징 중 임의의 것에서 등급 0을 초과하여 점수화된 환자에서 진단된다.

[0194] 일부 실시양태에서, 환자는 음식 박힘 에피소드, 내시경검사를 필요로 하는 음식 박힘 에피소드, 음식물 회피, 구토, 역류, 및/또는 연하곤란을 포함하나 이에 제한되지는 않는 증상에 기초하여 EoE를 갖는 것으로 진단된다. 일부 실시양태에서, 환자는 연하곤란 (삼킴 곤란)에 기초하여 EoE를 갖는 것으로 진단된다. 일부 실시양태에서, 환자는 2주 내에 주당 적어도 3회의 연하곤란을 경험한 것에 기초하여 EoE를 갖는 것으로 진단된다.

[0195] 본 개시내용의 제약 조성물에 의한 투여에 대한 환자 결과 및 반응은 관련 기술분야의 임의의 적절한 수단 (예를 들어 내시경검사, 조직학, 설문지)을 사용하여 모니터링 또는 측정될 수 있다.

[0196] 치료 개시 후 증상 및/또는 조직학적 반응의 개선을 나타내는 환자는 반응자로 카테고리화된다. 일부 실시양태에서,  $< 15$  피크 호산구/HPF를 나타내는 환자는 반응자로 카테고리화된다. 일부 실시양태에서,  $< 6$  피크 호산구/HPF를 나타내는 환자는 반응자로 카테고리화된다. 일부 실시양태에서,  $< 6$  피크 호산구/HPF를 나타내고 어떠한 증상 악화도 없는 (예를 들어 기준선과 비교하여 주간 EEsAI 점수; 확장을 필요로 하는 협착의 어떠한 증가도 없음) 환자는 반응자로 카테고리화된다. 일부 실시양태에서,  $< 6$  피크 호산구/HPF를 나타내고 음식 박힘 에피소드가 없는 환자는 반응자로 카테고리화된다. 일부 실시양태에서, 반응자는 염증성 내시경 완화의 증거

예컨대 백색 분비물 및/또는 주름의 부재를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 반응자는 협착 및 고리 또는 중등도 내지 중증 고리의 부재를 포함한 섬유화 완화의 증거를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 반응자는 개선된 혈관분포도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 반응자는 개선된 바이오마커 (예를 들어 IL-5, IgE 수준)를 나타낸다.

[0197] 일부 실시양태에서, 반응자로 카테고리화된 환자는 요법의 유지 스테이지로 진입한다. 일부 실시양태에서, 반응자로 카테고리화된 환자는 카테고리화 후에 본 개시내용 제약 조성물의 상이한 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 반응자는 카테고리화 후에 보다 많은 용량을 제공받는다. 일부 실시양태에서, 반응자는 카테고리화 후에 보다 적은 용량을 제공받는다. 일부 실시양태에서, 반응자는 카테고리화 후에 동일한 용량을 제공받는다. 일부 실시양태에서, 반응자는 카테고리화 후에 실질적으로 동일한 용량을 제공받는다.

[0198] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물이 유도기 및 유지기에 투여되고, 유도기 동안 적어도 1개의 식도 생검에서 피크 호산구 카운트의 개선이 관찰되고/거나 적어도 환자 평균 주간 EESAI 점수의 어떠한 악화도 관찰되지 않으면 환자는 반응자로 분류되고, 여기서 유지기는 유도기와 적어도 동등하거나, 그보다 많거나, 또는 그보다 적은 용량을 포함한다.

[0199] 상기 개시된 바와 같은 반응자의 정의를 충족시키지 않는 환자는 비-반응자로 카테고리화된다. 조직학적 점수 및/또는 증상이 악화된 환자는 재발자로 카테고리화된다. 일부 실시양태에서, 치료 동안의 임의의 시점에 조직학적 점수 및/또는 증상이 악화된 환자는 재발자로 카테고리화된다. 일부 실시양태에서, 내시경검사를 필요로 하는 음식 박힘 및/또는 임상적으로-유의한 증상의 악화를 경험한 환자는 재발자로 카테고리화된다. 일부 실시양태에서, 비-반응자 또는 재발자로 카테고리화된 환자는 카테고리화 후에 본 개시내용 제약 조성물의 상이한 용량을 투여받는다. 일부 실시양태에서, 비-반응자 또는 재발자는 카테고리화 후에 보다 많은 용량을 제공받는다. 일부 실시양태에서, 비-반응자 또는 재발자는 카테고리화 후에 보다 적은 용량을 제공받는다. 일부 실시양태에서, 비-반응자 또는 재발자는 카테고리화 후에 동일한 용량을 제공받는다. 일부 실시양태에서, 비-반응자 또는 재발자는 카테고리화 후에 실질적으로 동일한 용량을 제공받는다.

[0200] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물이 유도기 및 유지기에 투여되고, 유도기 동안 적어도 1개의 식도 생검에서 피크 호산구 카운트의 어떠한 개선도 관찰되지 않고/거나 환자 평균 주간 EESAI 점수의 악화가 관찰되면 환자는 반응자로 분류되고, 여기서 유지기는 유도기와 적어도 동등하거나, 그보다 많거나, 또는 그보다 적은 용량을 포함한다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 유도기 및 유지기 둘 다에서의 투여 후 EoE에 대한 경구 코르티코스테로이드의 효과를 측정하기 위해 임상 시험에 대한 대상체의 적합성을 평가하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 임상 시험에의 대상체의 동원은 환자의 호산구 카운트 및 선행 치료에 대해 평가된다. 일부 실시양태에서, 임상 시험을 위해 선택된 환자는 약 6 초과, 약 10 초과, 약 15 초과, 또는 약 20 초과의 HPF당 피크 호산구 카운트를 갖는다. 일부 실시양태에서, 임상 시험을 위해 선택된 환자는 약 15 초과의 HPF당 피크 호산구 카운트를 갖는다. 일부 실시양태에서, 임상 시험을 위해 선택된 환자는 선행 치료에 실패하였다. 일부 실시양태에서, 선행 치료는 EoE의 1종 이상의 증상을 실질적으로 개선시키는데 효과적이지 않은, 적어도 약 8주에 걸친 PPI의 투여였다.

[0202] 목적-한정 생성물

[0203] 상기와 일치하게, 본 개시내용은 환자에서 EoE를 치료하는 방법에 사용하기 위한 경구 코르티코스테로이드를 제공하며, 여기서 경구 코르티코스테로이드는 환자가 눕기 직전에 또는 환자가 누워있는 동안 투여된다. 실시양태에서, 치료 유효량의 경구 코르티코스테로이드는 환자의 식도와 접촉한다. 용어 "치료 유효량"은 생체내에서 유의한 생물학적 활성을 도출할 수 있고, 한 실시양태에서 본원에 개시된 임의의 매트릭을 사용하여 특정된 바와 같이 EoE를 치료할 수 있는 양을 의미할 수 있다. 본원에 개시된 경구 코르티코스테로이드의 용량은 치료 유효량의 경구 코르티코스테로이드를 환자에게 적합하게 전달한다.

[0204] 경구 코르티코스테로이드, 치료 방법 및 환자는 모두 본원에 기재된 바와 같을 수 있다. 실제로, 개시된 조성물, 치료 방법, 투약, 투여 및 환자 집단에 대해 본원에 기재된 바와 같은 특색 중 임의의 것 및 모두는 개시된 목적-한정 생성물과 관련하여 사용될 수 있다. 이러한 특색의 임의의 및 모든 조합은, 이러한 특색의 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고, 개시된 발명에 의해 명시적으로 포괄된다.

[0205] 따라서, 실시양태에서, 누워있는 것은 양와위, 복와위, 또는 측면 횡와위 자세일 수 있다.

[0206] 경구 코르티코스테로이드는 목표 수면 시간 약 30분 이하 전에 투여될 수 있다. 경구 코르티코스테로이드는 적어도 식사 약 30분 후에 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 환자는 경구 코르티코스테로이드의 투여 후 적어도

약 30분 동안 섭취하거나 음용하지 않을 수 있다.

- [0207] 경구 코르티코스테로이드는 1일 1회 투여될 수 있다. 이는 1일 2회 투여될 수 있고, 제1 1일 용량은 환자가 서 있는 동안 투여된다.
- [0208] 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 경구 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트일 수 있고, 약 1.5 mg 내지 약 7.5 mg, 및 바람직하게는 약 1.5, 3.0, 4.5, 6.0 또는 7.5 mg의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0209] 한 실시양태에서, 환자는 락토스 알레르기 또는 전분 알레르기를 가질 수 있다.
- [0210] 경구 코르티코스테로이드는 그의 용량의 약 20% 이하, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만 또는 약 1% 미만의 전신 생체이용률을 가질 수 있다.
- [0211] 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 500 pg/mL 이하의 평균 최대 혈장 농도 (C<sub>max</sub>)를 제공할 수 있다.
- [0212] 경구 코르티코스테로이드는 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 3,000 pg\*h/mL 이하의 평균 AUC<sub>0-24</sub>를 제공할 수 있다.
- [0213] 실시양태에서 경구 코르티코스테로이드는 부테소니드, 플루티카손, 플루니솔리드, 시클레소니드, 모메타손, 텍소코르톨 또는 베클로메타손, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 에스테르, 다형체 또는 전구약물일 수 있다.
- [0214] 한 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 액체 조성물로서 제제화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이는 고체 조성물로서 제제화될 수 있다. 이는 경구 투여 전 용액 또는 현탁액을 형성하도록 제제화될 수 있다. 이는 경구 투여 시 용액, 현탁액 또는 겔을 형성하도록 제제화될 수 있다. 액체 조성물로서 제제화될 경우, 경구 코르티코스테로이드는 용액, 현탁액 또는 슬러리의 형태로 존재할 수 있다. 고체 조성물로서 제제화될 경우, 경구 코르티코스테로이드는 겔, 로젠지, 롤리팝, 발포성 정제, 분말, 과립 또는 경구 봉해 조성물 형태로 존재할 수 있다. 경구 봉해 조성물은 정제, 웨이퍼, 필름 또는 동결건조된 매트릭스 형태로 존재할 수 있다.
- [0215] 한 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 약 1.5 mg 내지 약 7.5 mg의 양의 경구 코르티코스테로이드, 코르티코스테로이드와 조합된 제약상 허용되는 담체, 및 급속 분산 미세과립을 포함하는 경구 봉해 정제로 제제화되며, 여기서 경구 봉해 정제는 USP <701> 봉해 시험을 사용하여 시험 시 60초 내에 봉해된다.
- [0216] 한 실시양태에서, 환자는 약 1.5 mg 내지 약 7.5 mg의 경구 코르티코스테로이드의 경구 투여 후 약 200 pg/mL 이하의 경구 코르티코스테로이드의 C<sub>max</sub>를 가질 수 있다.
- [0217] 경구 코르티코스테로이드의 최대 혈장 농도에 도달하기까지의 평균 시간 (T<sub>max</sub>)은 약 12시간 내지 약 15시간의 약 80% 내지 약 125% 범위일 수 있다.
- [0218] 한 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트일 수 있고, C<sub>max</sub>는 6 mg의 플루티카손 프로피오네이트 또는 3 mg의 플루티카손 프로피오네이트의 투여 후 약 15 pg/mL 내지 약 40 pg/mL의 약 80% 내지 약 125% 범위 내일 수 있다.
- [0219] 실시양태에서, 경구 코르티코스테로이드의 매일 투여 12주 후, 식도 염증은 호산구 카운트의 감소, 연하곤란-부재일의 증가, 연하곤란 에피소드의 감소, EREFS 점수의 개선, 개선된 식도 순응도의 EndoFLIP 기록, 바이오마커의 평가, 음식 박힘 에피소드의 감소, EEsAI 점수 (환자, 의사, 내시경검사, 병리상태 점수), EoE-QOL-A, 시각적 연하곤란 설문지 (VDQ), 회피 변형 및 느린 섭취 (AMS) 점수, 또는 조직학의 개선에 의해 측정되는 바와 같이 감소될 수 있다.
- [0220] 한 실시양태에서, 환자의 호산구 카운트는 적어도 약 50%만큼 감소될 수 있다.
- [0221] 조합 요법
- [0222] 1종 이상의 치료제는 "공투여", 즉 대상체에게 협응 방식으로 개별 제약 조성물로서 또는 단일 제약 조성물로 혼합되어 함께 투여될 수 있다. "공투여"에 의해, 1종 이상의 치료제는 또한 본 발명의 제약 조성물과 동시에 투여될 수 있거나, 또는 상이한 시간 및 상이한 빈도를 포함하여 개별적으로 투여될 수 있다. 1종 이상의 치료제는 임의의 공지된 경로에 의해, 예컨대 경구로, 정맥내로, 근육내로, 비강으로, 피하로, 질내로, 직장내 등으로 투여될 수 있고; 치료제는 또한 임의의 통상적인 경로에 의해 투여될 수 있다.

- [0223] 2종 이상의 의약이 조합되어 사용되는 경우에, 각각 의약의 투여량은 독립적으로 사용될 때의 의약의 투여량과 통상적으로 동일하지만, 의약이 다른 의약의 대사를 방해하는 경우에, 각각 의약의 투여량은 적절하게 조정된다. 각각의 의약은 동시에 또는 적절한 시간 간격으로 개별적으로 투여될 수 있다.
- [0224] 본원에 개시된 제약 조성물은 식도의 염증, 성문의 염증, 후두개의 염증, 편도의 염증, 구인두의 염증, 호산구성 식도염 (EoE), 위식도 역류 질환 (GERD), 비-미란성 역류 질환 (NERD), 미란성 식도염, 바렛 식도, 호산구성 위장염, 과다호산구성 증후군, 부식성 (가성) 화학성 식도염, 방사선-유도된 식도염, 화학요법-유도된 식도염, 일시적 약물-유도된 식도염 (또한 의약 식도염으로도 공지됨), 지속성 약물-유도된 식도염, 식도의 크론병 및 가막성 식도염을 포함하나 이에 제한되지는 않는 위장관의 염증성 상태를 치료, 예방, 지연 및/또는 개선시키기 위해 사용되는 다양한 요법과 공투여될 수 있다.
- [0225] 1종 이상의 치료제는 그를 필요로 하는 대상체에게 치료 효과를 발휘하는 임의의 화합물, 분자 또는 물질일 수 있다.
- [0226] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 1종 이상의 코르티코스테로이드와 공투여된다. 적합한 코르티코스테로이드는 히드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손 등 또는 미네랄코르티코이드 효력제 (예를 들어, 알도스테론), 부테소니드, 플루티카손, 플루니솔리드, 시클레소니드, 모메타손, 베클로메타손, 텍소코르톨 및 그의 염 또는 에스테르 및 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 1종 이상의 양성자 펌프 억제제 (PPI)와 공투여된다. 적합한 PPI는 오메프라졸, 란소프라졸, 텍슬란소프라졸, 라베프라졸, 판토프라졸 및 에소메프라졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서 PPI는 고용량으로 투여된다.
- [0228] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 항진균제와 공투여된다. 적합한 항진균제는 유사분열 억제제 항진균제, 피리미딘 유사체 항진균제, 폴리엔 항진균제, 벤즈이미다졸 항진균제, 이미다졸 항진균제, 폴리엔 항진균제, 트리아졸 항진균제, 티아졸 항진균제, 알릴아민 항진균제, 에키노칸딘 항진균제, 및 임의의 상기 카테고리 속하지 않는 관련 기술분야에서 인식되는 다른 "비카테고리화된" 항진균제 (예를 들어, 톨나프테이트 및 시클로피록스)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 본 개시내용의 고체 제약 조성물에 포함될 수 있는 적합한 항진균제는 아바편진, 아모롤핀, 아니둘라편진, 비포나졸, 부테나핀, 부토코나졸, 칸디신, 카스포편진, 시클로피록스, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 필리핀, 플루코나졸, 플루시토신, 그리세오폴빈, 이사부코나졸, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미카편진, 미코나졸, 미코나졸 니트레이트, 나프티핀, 나타마이신, 니스타틴, 옥시코나졸, 포사코나졸, 프라미코나졸, 라부코나졸, 리모시딘, 세르타코나졸, 술코나졸, 테르비나핀, 테르코나졸, 티오코나졸, 톨나프테이트, 운데실렌산 및 보리코나졸을 포함한다.
- [0229] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 항바이러스제와 공투여된다. 본 개시내용에 사용될 수 있는 항바이러스제는 인터페론, 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제, 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제, 프로테아제 억제제, 인테그라제 억제제, 융합 억제제, 성숙 억제제, 구아노신 유사체, 피리딘 유사체, 피리미딘 유사체, 및 임의의 상기 부류에 속하지 않는 관련 기술분야에서 인식되는 다른 "비카테고리화된" 항바이러스 약물 (예를 들어, 포스카르넷 및 밀테포신)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 본 개시내용의 고체 제약 조성물에 포함될 수 있는 적합한 항바이러스제는 아바카비르, 아시클로비르 (또한 아시클로비르로 공지됨), 아데포비르, 아만타딘, 암독소비르, 암프레나비르, 아플라비록, 아프리시타빈, 아르비들, 아타자나비르, 베비리마트, BMS-488043, 보세프레비르, 브리부딘, 시도포비르, DCM205, 도코산올, 텔라비르딘, 디다노신, 다루나비르, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 엘부시타빈, 엠트리시타빈, 엠푸비르티드, 에피갈로카테킨 갈레이트, 에트라비린, 팜시클로비르, 포삼프레나비르, 간시클로비르, 글로보이드난 A, 그리피트신, 이발리주맙, 이독수리딘, 인디나비르, 라미부딘, 로피나비르, 로비리드, 마라비록, 넬피나비르, 네비라핀, 오셀타미비르, PEG화 인터페론 알파-2a, PEG화 인터페론 알파-2b, 펜시클로비르, 페라미비르, 플렉릭사포르, PRO 140, 라시비르, 탈테그라비르, 리토나비르, 리바비린, 리만타딘, 릴피비린, 사퀴나비르, 스탬피딘, 스타부딘, 테노포비르, 티프라나비르, TNX-355, 트리플루리딘, 트로만타딘, 발라시클로비르, 발간시클로비르, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 비베콘, 잘시타빈, 자나미비르 및 지도부딘을 포함한다.
- [0230] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물은 1종 이상의 면역억제제와 공투여된다. 적합한 면역억제제는 시클로스포린, 타크롤리무스, 프레드니솔론, 히드로코르티손, 시롤리무스, 에베롤리무스, 아자티오프린, 미코페놀산, 메토트렉세이트, 바실릭시맙, 다클리주맙, 리툽시맙, 항흉선세포 글로불린 및 항림프구 글로불린을 포함

하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0231] 키트
- [0232] 개시내용은 또한 위장 염증성 장애의 치료를 위한 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본 개시내용의 제약 조성물 (플루티카손 프로피오네이트, ODT)을 단위 투여 형태로 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본 개시내용의 제약 조성물을 1.5 mg 또는 3.0 mg 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본 개시내용의 제약 조성물의 유지 투여량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본 개시내용의 제약 조성물의 유도 투여량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본 개시내용의 제약 조성물의 유도 및 유지 투여량 둘 다를 포함한다. 키트는 기재된 시약의 사용을 지시하는 라벨 또는 인쇄된 지침서를 추가로 포함할 수 있다. 키트는 시험될 치료를 추가로 포함할 수 있다.
- [0233] 참조로 포함
- [0234] 인용된 모든 공개, 특허 및 특허 공개는 모든 목적상 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0235] 본 출원은 하기 공개 및 출원: 2010년 10월 1일에 출원된 US 8,771,729; 2014년 9월 5일에 출원된 US 2016/0206627, 2013년 9월 6일에 출원된 US 61/874,450, 2014년 8월 21일에 출원된 WO 2015/034678, 및 2014년 9월 5일에 출원된 WO 2015/035114을 모든 목적상 그 전문을 참조로 포함한다.
- [0236] 본 개시내용은 하기 비제한적 실시예에 의해 추가로 예시된다.
- [0237] 실시예
- [0238] 실시예 1- 플루티카손 프로피오네이트 경구 용해 정제의 무작위화, 이중-맹검 용량-범위설정 연구
- [0239] 본 2b상 연구는 14세 내지 75세의 호산구성 식도염 (EoE)을 갖는 320명의 환자를 등록시킬 것이다. 연구에 적격이기 위해, 환자는 8주 이상의 고용량 (즉, 40 mg BID 에소메프라졸) 양성자 펌프 억제제 (PPI)의 실패가 입증된 후에 EoE의 진단 (> 15 HPF당 피크 호산구)의 진단을 가져야 한다. PPI 요법은 단지 대상체가 연구에 등록될 당시에 PPI 요법을 받은 경우에만 연구 동안 계속될 수 있다. 연구 동안 PPI 요법의 새로운 개시도 그의 변경도 모두 허용되지 않는다. 대상체는 또한 증후성이어야 하고, 위약 준비에 들어가기 위해 7-일 회상 전반적 EoE 증상 점수  $\geq 5$  및 7-일 회상 EEsAI 점수  $> 20$ , 및 1일 다이어리에 기초하여 증가된 EEsAI 점수를 가져야 한다.
- [0240] 1차 목적: 호산구성 식도염 (EoE)을 갖는 청소년 및 성인에서 플루티카손 프로피오네이트 경구 봉해 정제 (APT-1011)의 효능을 평가하기 위함.
- [0241] 2차 목적: EoE를 갖는 청소년 및 성인에서 APT-1011 (플루티카손 프로피오네이트, ODT)의 안전성을 평가하기 위함. APT-1011의 용량-반응을 정의하기 위함. EoE를 갖는 환자에서 APT-1011의 약동학 (PK)을 평가하기 위함. 재발까지의 시간 및 재치료의 효과를 포함한, 치료-철회의 영향을 평가하기 위함. 치료 효능의 유지 및 장기 안전성을 평가하기 위함. EoE 내시경 참조 점수 (ERES)를 사용하여 내시경 소견에 대한 영향을 평가하기 위함.
- [0242] 연구 근거 및 설계: 1.5 mg HS 내지 3.0 mg BID의 용량이 APT-1011의 노출-반응 및 최소 유효 용량을 정의하기 위해 탐구될 것이다. 이것은 매칭되는 위약과 비교하여 1.5 mg HS, 1.5 mg BID 또는 3.0 mg BID로서 투여된 APT-1011의 3가지 1일 용량 (1.5 mg, 3 mg 및 6 mg)의 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 용량-범위설정 연구이다. 치료 철회, 재치료 및 장기 유지의 영향이 또한 평가될 것이다.

[0243] 임상 시험에 사용된 APT-1011 (플루티카손 프로피오네이트, ODT)의 제제는 하기 표에 열거된다.

| 성분                      | 플루티카손 ODT |         |        |         |
|-------------------------|-----------|---------|--------|---------|
| ODT                     | 1.5 mg    |         | 3 mg   |         |
|                         | (%/정제)    | (mg/정제) | (%/정제) | (mg/정제) |
| 마이크로화 플루티카손 프로피오네이트 USP | 0.50      | 1.50    | 1.0    | 3.00    |
| 콜로이드성 이산화규소 NF          | 0.30      | 0.90    | 0.30   | 0.90    |
| 규화 미세결정질 셀룰로스 NF        | 10.00     | 30.00   | 10.00  | 30.00   |
| 크로스포비돈 NF               | 7.50      | 22.50   | 7.50   | 22.50   |
| 수크랄로스 NF                | 0.40      | 1.20    | 0.40   | 1.20    |
| 분무 건조 만니톨 USP           | 30.30     | 90.90   | 29.80  | 89.40   |
| 급속 분산 과립                | 50.00     | 150.00  | 50.00  | 150.0   |
| 소듐 스테아릴 푸마레이트 NF        | 1.00      | 3.00    | 1.00   | 3.00    |
| 총                       | 100.00    | 300.0   | 100.00 | 300.0   |

[0244]

| 성분                      | 플루티카손 ODT |         |         |         |
|-------------------------|-----------|---------|---------|---------|
| ODT                     | 0.75mg    |         | 4.5mg   | 6.0mg   |
|                         | (%/정제)    | (mg/정제) | (mg/정제) | (mg/정제) |
| 마이크로화 플루티카손 프로피오네이트 USP | 0.25      | 0.75    | 4.50    | 6.00    |
| 콜로이드성 이산화규소 NF          | 0.30      | 0.90    | 0.90    | 0.90    |
| 규화 미세결정질 셀룰로스 NF        | 10.00     | 30.0    | 30.00   | 30.00   |
| 크로스포비돈 NF               | 7.50      | 22.50   | 22.50   | 22.50   |
| 수크랄로스 NF                | 0.40      | 1.20    | 1.20    | 1.20    |
| 분무 건조 만니톨 USP           | 30.05     | 90.15   | 86.40   | 84.90   |
| 급속 분산 과립                | 50.00     | 150.00  | 150.00  | 150.0   |
| 소듐 스테아릴 푸마레이트 NF        | 1.50      | 4.50    | 4.50    | 4.50    |
| 총                       | 100.00    | 300.0   | 300.0   | 300.0   |

[0245]

[0246] 투여: 3개의 투여 군에 대해, APT-1011은 1.5 mg 및 3.0 mg의 용량 농도로 맹검 정제로서 제공될 것이다. 제4 투여 군에 대해서는 매칭되는 위약이 존재할 것이다. 정제는 BID - 조식 30분 전에 및 HS (취침시간)에 투여될 것이다. 1.5 mg 투여 군에서, 대상체는 조식 30분 전에 위약 정제 및 HS (취침시간)에 1.5 mg APT-1011을 받을 것임을 주목한다. 맹검을 유지하기 위해, 모든 정제는 "조식 전" 및 "취침시간" 투여에 대해 라벨링될 것이다.

[0247] 스크리닝: 대상체는 2-4주에 상부 내시경검사 (EGD)로 스크리닝될 것이다. 다른 포함 기준을 충족하고  $\geq 15$  HPF당 피크 호산구를 가지며 전반적 증상 점수  $> 5$  및 7-일 회상 EEsAI 점수  $> 20$ 을 갖는 대상체는 위약 준비에 들어갈 수 있다. 1일 다이어리에 기초하여 증가된 EEsAI 점수,  $> 80\%$  1일 다이어리 준수 및  $> 90\%$  연구 약물 순응을 갖고 모든 다른 포함 기준을 충족하는 대상체가 무작위화될 것이다. 대상체는 3가지 활성 용량 및 위약에 1:1:1:1로 무작위화될 것이다.

[0248] 연구는 도 1 및 2에 제시된 바와 같은 3개의 파트에서 수행될 것이다. 파트 1 및 파트 2는 치료-철회 설계를 나타낸다. 파트 1에서, 치료 효능이 평가된다. 파트 2에서, 재발까지의 시간 및 적극 치료와 위약 사이의 재

발물의 차이를 포함한, 철회의 영향이 평가된다.

- [0249] 파트 1: 치료 (제1일 내지 제14주). 대상체는 연령 (< 18세 및 ≥ 18세) 및 연구 동안의 병용 PPI 사용 ("예" 또는 "아니오")에 의해 계층화될 것이고; 이어서 4개의 투여 군 중 1개로 무작위로 배정될 것이다 (비: 1:1:1:1).
- [0250] 모든 대상체는 일상 방문을 위해 매월 올 것이고, 스케줄링되지 않은 방문의 경우 방문 사이에 증상이 악화되어야 한다. 대상체는 12주 동안 치료될 것이고, 조직학적 및 내시경상의 개선을 평가하기 위해 EGD를 받을 것이다. 증상 개선은 계속적으로 평가될 것이다. < 6 HPF당 피크 호산구의 조직학적 반응, 및 증상의 악화 (예를 들어 기준선과 비교하여 주간 EEsAI 점수의 증가) 또는 음식 박힘의 에피소드의 부재를 달성하는 대상체로 정의되는 EoE 반응자는 제14주에 파트 2에 재무작위화될 것이다. 반응의 정의를 충족하지 않는 대상체로 정의되는 비-반응자는 제28주까지 개방-표지 (OL) 3 mg BID를 받을 것이며, 제28주에 EGD를 받을 것이다. OL 기간 종료시 EoE 반응자는 파트 3에 들어가기에 적격일 것이다. OL 치료에 대한 비-반응자는 2-주 추적 기간에 들어갈 것이다.
- [0251] 파트 2: 치료-철회 (제14주 내지 제28주). 파트 1로부터의 EoE 반응자는 그의 용량을 계속하거나 위약을 받도록 3:1 무작위화로 무작위화될 것이다. 소수일 것으로 예상되는 위약 반응자는 위약을 계속 유지할 것이다. 증상의 악화 (예를 들어 기준선 주간 EEsAI 점수로의 복귀 또는 증상 악화의 호소) 또는 음식 박힘을 경험하는 대상체는 스케줄링되지 않은 방문에서 내시경검사를 받을 것이다. 내시경검사가 요구되는 음식 박힘 또는 확장이 요구되는 협착을 갖는 대상체는 2-주 추적 기간에 들어갈 것이고, 연구에서 나올 것이다. 재발한 것으로 여겨지는 대상체는 그의 이전 용량으로 복귀할 것이며, 예외로 이전에 위약을 받은 자는 3 mg BID를 받을 것이다. 연구 약물에 대해 재발한 대상체는 또한 연구 맹검해제를 피하기 위해 또한 3 mg BID를 받을 것이다. 재발자는 파트 3에 들어갈 것이다. 제12주, 제26주 및 제52주에서의 연구 내 모든 대상체는 내시경검사를 받을 것이다. 제28주에서의 EoE 반응자는 파트 3으로 계속될 것이다. 파트 2의 종료시 비-반응자는 이들이 파트 3에 들어가는 경우에 3 mg BID를 받을 것이다.
- [0252] 파트 3: 유지 (제28주 내지 제54주). 개방-표지 3 mg BID에 반응하는 파트 1로부터의 비-반응자는 파트 3에서 이 용량이 계속될 것이다. 이 군은 파트 2에 참여하지 않을 것임을 주목한다. 파트 2로부터의 EoE 반응자는 동일한 용량이 계속될 것이다. 파트 2로부터의 재발자 및 비-반응자는 파트 3에서 3 mg BID를 받을 것이다. 파트 3에서 재발한 (예를 들어 내시경검사가 요구되는 음식 박힘 또는 임상적으로 유의한 증상 악화를 경험한) 대상체는 스케줄링되지 않은 내시경검사를 받고, 2-주 추적에 들어가고, 연구에서 나올 것이다. 모든 계속되는 대상체는 제52주에 내시경검사를 받을 것이고, 제54주에 그의 최종 치료중 방문을 완료할 것이다.
- [0253] 추적: (마지막 투여 2-주 후). 모든 대상체는 추적에 들어가기 전 3주 이내에 최종 내시경검사를 가져야 한다. 예외는 동의 철회 또는 내시경검사에 대한 금기를 포함한다. 추적에 들어가는 이유는 제54주 완료, 내시경검사가 요구되는 음식 박힘을 포함한, 조기 철회가 요구되는 유해 사건, 개방-표지 3 mg BID에 대한 반응 실패 또는 파트 3에서의 재발을 포함한다.
- [0254] 약동학: APT-1011의 모든 용량은 1일 2회 조식 30분 전 및 취침시간에 투여될 것이며, 예외로 1.5 mg 용량은 취침시간 HS에 투여되거나 조식 30분 전에 투여될 것이다. 집단 PK 분석은 연속 및 희박 혈장 농도 데이터의 조합에 기초하여 수행될 것이다.
- [0255] 집단 PK: 희박 PK 샘플은 반복 투여의 모든 대상체 (+/- 3일 대상체 제외)로부터 수집될 것이다. 반복-투여 기간의 제4주, 제1일 (+/- 3일)에, PK 샘플은 오전 투여 전 15분 이내에, 및 오전 투여 0.5, 1.5 및 3시간 후에 수집될 것이다. 야간 투여 시간 (예를 들어 취침시간)은 실제 PK 샘플링 시간과 함께 기록될 것이다.
- [0256] 파트 1에서 수행될 집중 PK 하위세트: 선택된 장소에서, 24명의 평가가능한 대상체 (용량 군당 6명의 대상체)는 제1주, 제1일에 단일 용량 후 및 제4주, 제1일 (+/- 3일)에 반복-용량 투여 후 집중 연속 PK 샘플링을 받을 것이다. 제1주, 제1일 오전에, 대상체는 APT-1011의 단일 용량을 받을 것이고, PK 샘플은 AM 용량 전 15분 이내에 및 용량 투여 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 및 48시간 후에 수집될 것이다. 주: 48-시간 샘플은 단일 용량 후 및 반복-용량 기간의 시작 전에 수집되어야 한다. 이 샘플은 대상체가 반복-용량 외래환자 기간 동안 의약을 받기 위해 복귀하는 경우에 방문에서 수집될 것이다.
- [0257] 반복-용량 기간은 제1주 제3일에 48-시간 PK 샘플의 수집 후에 시작될 것이다. 반복-용량 기간의 제4주, 제1일 (+/- 3일)에 PK 샘플은 AM 용량 전 15분 이내에 및 AM 용량 0.5, 1, 2, 4, 8 및 12시간 후, PM 용량 직전에 수집될 것이다. 주: AM 용량 12-시간 후 PK 샘플은 '임의적'이다. 12-시간 PK 샘플은 PM 용량 직전에 수집되어

야 한다. 투여 시간 (전날 밤 취침시간 및 오전 후)은 실제 PK 샘플링 시간과 함께 기록될 것이다.

- [0258] 연구 지속기간: 이 연구는 12개월의 예상되는 동원 기간을 갖는다. 연구 (파트 1, 파트 2 및 파트 3)에 들어가고 이를 완료하는 대상체는 최대 15개월 동안 연구에 있을 것이다.
- [0259] 연구 집단: 연구는 참가 기준을 충족하는, EoE로 진단된 대략 320명의 청소년 및 성인 대상체를 등록시킬 것이고, 투여 군당 80명의 대상체의 4개의 투여 군 (위약 포함) 중 1개로 대상체를 무작위화할 것이다.
- [0260] 포함 기준: 14세 내지 75세 사이의 남성 및 여성 대상체. 환자는 재발한 환자를 포함하여 EoE의 진단 또는 추정 진단을 가져야 하고, 증상 및 조직학; 초기 진단 전 8주 이상의 고용량 (예를 들어 40 mg BID) 양성자 펌프 억제제 (PPI)에 의한 치료 실패의 과거 기록 또는 후속 기록에 의해 확인되어야 한다. PPI 요법에 대한 반응의 결여는 고용량 치료의 8주 후에 적어도 1개의 생검 위치에서  $\geq 15$  HPF당 피크 호산구 카운트로 정의된다. PPI 요법은 단지 대상체가 스크리닝 내시경검사로부터의 생검 시에 PPI 요법을 받은 경우에만 연구 동안 계속될 수 있다. 연구 동안 PPI 요법의 새로운 개시도 그의 변경도 모두 허용되지 않는다.
- [0261] 대상체는 생검 식도 부위 (각각 근위 및 원위 식도로부터의  $\geq 3$ 개의 생검; 최소 6개의 총 생검) 중 적어도 1개에서  $\geq 15$  고배율 시야 (HPF, 400x 배율)당 피크 식도 점막 호산구 카운트에 의해 정의되는 호산구성 식도염의 증거를 가져야 한다. 생검은 스크리닝 방문 전 30일 이내에 수득되어야 하고, 슬라이드는 스크리닝 방문 후 30일 이내 또는 무작위화 2주 전에 기관 병리학자가 받아야 한다. 적격성은 단지 기관 병리학자의 평가에만 기초할 것이다.
- [0262] 대상체는 0 내지 10 (0은 증상 부재를 나타내고 10은 가장 중증의 증상을 나타냄)의 척도로 측정하였을 때, 7-일 회상 전반적 EoE 점수  $\geq 5$ 를 가져야 한다.
- [0263] 대상체는 위약 준비에 들어가기 위해 7-일 회상 EEsAI 점수  $> 20$ 을 가져야 한다. 무작위화를 위해, 1일 다이어리에 기초하여 증가된 EEsAI 점수 및 2주 이내에 1주에 적어도 3건의 연하곤란 (삼킴 곤란)의 임상 증상이 요구된다.
- [0264] 배제 기준: 코르티코스테로이드에 대한 알려진 금기, 과민성 또는 불내성; 연구자의 판단으로 연구 절차를 방해할 수 있거나 또는 대상체가 연구를 고수하고 완료하는 능력을 방해할 수 있는 임의의 신체적, 정신적 또는 사회적 상태, 질병의 병력 또는 실험실 이상; 임의의 유형의 구강 또는 식도 점막 감염의 존재; 식도 점막에 영향을 미치거나 또는 EoE 이외의 식도 운동성을 변경하는, 미란성 식도염, 3 cm 초과 열공 헤르니아 및 바렛 식도를 포함한, 임의의 상태; 30일 이내에 전신, 경구 또는 비경구 코르티코스테로이드의 사용, 또는 이 연구에의 참가에 요구되는 식도 생검 또는 스크리닝전 기간 동안 수행된 경우의 EGD 전 30일 이내에 고효력 피부 국소 코르티코스테로이드의 흡입 또는 연장 사용; 오전 (0700 내지 0800시, 또는 가능한 한 그러한 범위에 근접한 때) 혈청 코르티솔 수준  $\leq 5 \mu\text{g/dL}$  ( $138 \text{ nmol/L}$ );  $250 \mu\text{g}$  코신티로핀을 사용하는 부신피질자극 호르몬 (ACTH) 자극 검사에서 60분에서의 혈장 코르티솔 수준  $< 18 \mu\text{g/mL}$  ( $497 \text{ nmol/L}$ ) (치료 동안 그레이프프루트 주스의 소비가 금지됨); 지난 6개월 이내에 생물학적 면역조절제의 사용; 지난 3개월 이내에 칼시뉴린 억제제, 퓨린 유사체 (아자티오프린, 6-메르캅토피린)의 사용; EGD 또는 식도 생검에 대한 금기 또는 표준 9 mm 내시경에 의한 EGD가 불가능한 식도의 협소화; 스크리닝 방문 전 1개월 이내 또는 스크리닝 방문과 무작위화 방문 사이에 위장 출혈; 현재 만성 감염, 면역억제 또는 면역결핍; 크론병, 복강 질환, 또는 호산구성 위장염을 포함한 위장관의 다른 염증성 질환의 병력 또는 존재; 현재 알콜 또는 약물 남용; 임신 또는 모유수유 중인 여성 대상체; 추적 기간을 포함한 연구 동안 고도로 효과적인 피임 방법을 따르는데 동의하지 않는 성적 활성 가임 여성 (청소년의 경우 금욕이 허용됨); 외과적 폐경기 또는 FSH에 의해 확인된 폐경기를 갖는 여성 대상체는 연구 동안 피임 또는 임신 검사가 요구되지 않음; 스크리닝 방문의 30일 이내에 임상시험용 약물을 수반하는 임상 연구에의 참여.
- [0265] 방법론/연구 절차는 표 4-7에 제시된다.
- [0266] 1차 효능 종점: EoE 반응에 대한 2개의 공동-1차 효능 종점이 존재한다.
- [0267] 제12주에 모든 생검 식도 위치에서의 피크 호산구 카운트  $< 6$  /HPF를 갖는 대상체의 백분율 및 평균 주간 EEsAI 점수의 기준선으로부터의 변화. EoE 내시경 반응 및 평균 주간 EEsAI 점수의 악화 부재는 파트 2에 들어가기 위한 기준일 것이다.
- [0268] 2차 효능 종점: EoE 반응은 또한 제26주에 치료-철회의 영향을 평가하기 위해 위약과의 비교로 평가될 것이다. EoE 반응은 또한 제52주에 용량 및 하위군에 의해 평가될 것이다. EoE 완화 및 반응은 또한 파트 1에 대한 비-반응자에서의 OL 치료의 12주 후에 평가될 것이다.

- [0269] 지속 EoE 반응은 제24주 및 제52주에 동일한 용량을 유지하는 대상체에 대해 평가될 것이다: 재발 및 치료 실패의 평가; 각각의 내시경 종점에서의 비-반응; 파트 2에서의 위약에 대한 재발; 용량 및 연구 파트에 의해 응급 내시경 음식 박힘제거가 요구되는 대상체의 백분율; 식도 확장이 요구되는 대상체의 백분율.
- [0270] 재치료의 효과는 치료군에 의해 제52주에 파트 2 재발자에서의 EoE 반응을 평가함으로써 평가될 것이다.
- [0271] EoE 반응이 평가된 모든 주요 시점에서 HPF당 피크 호산구  $< 1$  및  $< 15$ 를 갖는 대상체의 퍼센트
- [0272] EoE 반응이 평가된 모든 주요 시점에서 평균 주간 EEsAI 점수  $< 20$ 을 갖는 대상체의 퍼센트
- [0273] 내시경 변화는 다음 5가지의 내시경 특색에 기초한 EREFS 점수에 기초할 것이다: 부종, 주름, 분비물, 고리, 협착 및 전체 질환 활성의 의사 평가 (부재, 경도, 중등도, 중증): 제12주, 제26주 및 제52주 뿐만 아니라 파트 1로부터의 비-반응자의 OL 치료의 종료시 기준선 (스크리닝 방문)으로부터 '개선', '변화 부재' 및 '악화'의 전체 평가를 갖는 대상체의 백분율; 준비, 기준선, 제12주, 제26주 및 제52주 전에 평가될 7-일 전반적 EoE 점수의 기준선으로부터의 변화.
- [0274] 약동학적 종점: 정상-상태 집단 PK (회박 PK 및 집중 PK) 분석; 단일-용량 PK 분석.
- [0275] 탐색적 종점: 수행된 모든 생검에 대한 EoE의 콜린 조직학적 점수, 기준선으로부터의 변화가 평가될 것임; 용량 및 하위군에 의한 제12주, 제26주, 제52주 및 OL 치료의 제12주에서의 EoE-QOL-A에 기초한 삶의 질의 평가; 이전 방문과 비교한 환자의 증상의 평가. 이 질문은 제8주, 제12주, 제18주, 제26주, 제30주 및 제52주에 평가될 것이다.
- [0276] 안전성: 안전성은 모든 치료-발현성 유해 사건 (TEAE), 철회로 이어지는 TEAE 및 심각한 유해 사건 (SAE)을 모니터링하고 기록함으로써 평가될 것이다. 모든 TEAE는 유해 사건 (AE)의 MedDRA 버전 14.0 분류에 기초하여 코드화될 것이고, 연구자에 의해 중증도 (경도, 중등도, 중증) 및 연구 약물에 대한 관련성 (관련 또는 비 관련)에 의해 분류될 것이다. 용량 변화의 2일 이내에 발생하는 TEAE는 이전 용량에 기인할 것이다. 이 귀인 시간은 용량의 반감기에 기초하여 변경될 수 있다. 신체 검사는 대상체의 기준선 상태를 기록하고 AE에 관련된 변화를 강조하기 위해 수행될 것이다. 활력 징후는 또한 모든 방문에서 평가될 것이고, 임상적으로 유의한 편차가 보고될 것이다.
- [0277] 평가 스케줄에 나타난 바와 같이 혈액학, 혈액 화학, 요분석, 심전도 (ECG)를 포함한 상용 실험실 시험은 연구 전체에 걸쳐 수행될 것이다. 실험실 시험 또는 ECG에서의 임상적으로 유의한 변화가 요약될 것이다.
- [0278] 코르티솔 문제: 비정상적 AM 코르티솔, 소변 글루코스 또는 혈청 글루코스는 분석 대상을 따라야 할 필요가 있을 것이다. CRF는 알려진 글루코코르티코이드 AE, 예컨대 달덩이 얼굴, 여드름, 다모증, 기분 동요, 불면증 또는 우울증의 존재 또는 부재를 포착해야 한다. ICF는 스트레스 스테로이드가 유의한 의학적 질병 동안 요구될 수 있다는 것을 강조하여야 한다. ACTH 자극 검사 (코신티로핀 250 mcg)는 모든 대상체에 대해 기준선 및 제12주, 조기 철회 및 제52주에 수행되어야 한다. ACTH 검사는 혈장 코르티솔  $> 5$  mcg/dL (138 nmol/L)을 갖는 모든 대상체에서 수행되어야 한다. 양성 검사를 갖는 모든 대상체는 배제되어야 한다. 치료 종료시의 임의의 양성 결과는 부신 기능의 회복에 따라야 한다. HPA 억제 또는 양성 ACTH 자극 검사를 중단하는 대상체의 수가 요약될 것이다. 의뢰자는 각각의 장소 및 연구자에게 안전성 추적에 대한 가이드라인을 제공할 것이고, 연구의 과정 동안 부신피질기능항진증 또는 HPA 축 억제의 증거를 입증하는 모든 대상체에서의 부신 기능의 회복을 기록할 것이다. 18세 미만의 대상체는 성장 파라미터, 예컨대 키, 체중, 체질량 지수 (BMI) 및 상응하는 z-점수에 대해 평가될 것이다. 관심 안전성 종점은 다음과 같다: 치료 발현성 유해 사건 (TEAE), 철회로 이어지는 TEAE 및 치료-발현성 심각한 유해 사건 (SAE)의 빈도, 뿐만 아니라 혈청 코르티솔 수준  $\leq 5$   $\mu$ g/dL (138 nmol/L) 또는 양성 ACTH 자극 검사 (60분에서의 혈청 코르티솔  $< 18$   $\mu$ g/mL (497 nmol/L))를 갖는 대상체의 백분율. HPA 축 억제를 중단하는 대상체의 수가 기록될 것이다.
- [0279] 통계적 방법: 샘플 크기 결정: 파트 1의 경우, 샘플 크기 결정은 EOE 반응에 관한 각각의 투여 군 사이의 계획된 비교에 기초한다: 1) 제12주에 모든 생검 식도 위치에서의 피크 호산구 카운트  $< 6$  호산구/HPF를 갖는 대상체의 백분율; 및 2) EEsAI 점수의 기준선으로부터의 변화. 이 연구의 경우, 치료의 12주 후에, 모든 생검 식도 위치에서의 피크 호산구 카운트  $< 6$  /HPF를 갖는 위약 치료된 대상체의 백분율은 위약에 대해 15% 및 활성 부문에 대해 60%로 예상 델타가 45일 것으로 가정된다. 평균 주간 EEsAI 점수, 제12주에서의 증상에 대한 EoE 반응의 경우, 본 발명자들은 위약 비율 35%와 활성 부문에서의 예상 효능 65%로 예상 델타 30%를 가정한다. 동일한 무작위화에 기초하여, 대상체의 대략 60%가 연구의 파트 2에 들어갈 것이다. 샘플 크기가 파트 1에서의 30%의

델타를 검출하기에 충분하도록 보장하기 위해 및 20%의 활성 및 80%의 위약이 증후성 재발을 발생시킴을 가정하는 분석을 위해 충분한 대상체가 파트 2에 들어가는 것을 보장하기 위해, 최소 320명의 대상체가 등록될 것이다 (부문당 80명). 부문당 320명에서, 20%의 전체 탈락율을 가정하면, 본 발명자들은 활성 부문당 대략 35명의 대상체가 제52주에 지속 완화의 평가에 대해 평가가능할 것이라고 가정한다.

[0280] 효능에 대한 1차 분석 집단은 모든 무작위화 대상체로 정의되는 치료 의향 (ITT) 집단이다. 안전성에 대한 분석 집단은 연구 약물의 적어도 1회 용량을 받는 모든 대상체로 정의되는 안전성 집단이다. 단일-용량 PK 집단은 3개의 APT-1011 투여 군 중 1개에 무작위화되고, APT-1011의 그의 제1 용량을 취하고, 최종 단일-용량 집단 PK 분석에 포함되는 적어도 1개의 PK 샘플을 갖는, 파트 1의 ITT 집단에서의 모든 대상체로 정의될 것이다. 정상-상태 PK 집단은 3개의 APT-1011 부문 중 1개에 무작위화되고, 정상-상태 PK 샘플링 기간에 상응하는 APT-1011의 그의 용량을 취하고, 최종 정상-상태 집단 PK 분석에 포함되는 적어도 1개의 PK 샘플을 갖는, 파트 1의 ITT 집단에서의 모든 대상체로 정의될 것이다. 파트 1, 2 및 3 및 OL 치료를 완료하는, 프로토콜 분석에 따른 추가의 집단은 통계적 분석 계획 (SAP)에서 정의될 수 있다. 기준선 및 집단통계학적 정보는 연속 및 서수 변수 (예를 들어, 연령, 체중, 키)에 대한 기술 통계학 및 범주형 변수 (예를 들어, 성별, 인종)에 대한 카운트 및 백분율을 사용하여 요약될 것이다.

[0281] 파트 1에 대한 1차 효능

[0282] 파트 1에 대한 2개의 공동-1차 효능 중점이 존재한다: 제12주에 모든 생검 식도 위치에서의 피크 호산구 카운트 < 6 /HPF를 갖는 대상체의 백분율; 및 제12주에 평균 주간 EEsAI 점수의 기준선으로부터의 변화. 연구에 대해 0.05에서의 전체 유의성 수준을 보존하기 위해, 각각의 2개의 공동-1차 효능 중점은 0.05 수준에서 평가될 것이다.

[0283] 각각의 공동-1차 중점에 대해, 관심 1차 치료 비교는 각각의 APT-1011 투여 군 대 위약의 비교이다. APT-1011 대 위약의 효능 가설은 하기 순서로 시험될 것이다:

[0284]  $H_0$ : APT-1011 3.0 mg BID의  $\mu$  = 위약의  $\mu$

[0285]  $H_0$ : APT-1011 1.5 mg BID의  $\mu$  = 위약의  $\mu$

[0286]  $H_0$ : APT-1011 1.5 mg HS의  $\mu$  = 위약의  $\mu$

[0287] 여기서 하나의 공동-1차 효능 중점에 대한  $\mu$ 는 제12주에 모든 생검 식도 위치에서의 피크 호산구 카운트 < 15 /HPF를 갖는 대상체의 비율을 나타내고, 다른 공동-1차 효능 중점에 대한  $\mu$ 는 제12주에 평균 주간 EEsAI 점수의 기준선으로부터 변화를 나타낸다.

[0288] 통계적 시험은 각각의 2개의 공동-1차 효능 중점에 관하여 APT-1011 3.0 mg BID 대 위약의 비교로 시작할 것이다. 두 비교가 0.05 수준에서 통계적으로 유의한 경우에, 다음 더 낮은 용량이 두 공동-1차 효능 중점에 대해 위약에 비교하여 시험될 것이다. 질차는 제1 쌍별 비교가 공동-1차 효능 중점 중 하나 또는 둘 다에 대해 비-통계적으로 유의한 결과를 생성한 후에 중지된다. APT-1011과 위약 사이의 치료 차이의 통계적 시험은 선행 순서 가설에 의해 수행될 것이기 때문에, 다중도에 대한 유의성 수준의 조정은 요구되지 않는다.

[0289] 제12주에 모든 생검 식도 위치에서의 피크 호산구 카운트 < 6 /HPF를 갖는 대상체의 비율에 관한 각각의 APT-1011 부문과 위약 사이의 쌍별 비교는 2개의 무작위화 계층화 인자: 연령 군 및 PPI 사용; 및 또한 지리적 영역 (북미; 비-북미)을 조정하는 코크란-멘텔-헨젤 (CMH) 시험을 사용하여 수행될 것이다. 제12주에 평균 주간 EEsAI 점수의 기준선으로부터의 변화에 관한 각각의 APT-1011 부문과 위약 사이의 쌍별 비교는 공분산 분석 (ANCOVA)으로부터의 상응하는 최소 제곱 평균을 고정 효과로서의 모델 내 치료, 2개의 무작위화 계층화 인자 및 지리적 영역 및 공변량으로서의 기준선 SQ 점수와 비교함으로써 수행될 것이다. 방법은 다중 비교를 조정하는데 사용될 것이다. 샘플 크기는 이에 따라 증가되었다.

[0290] 위약에 비해 APT-1011 용량 군 중 적어도 1개의 우위가 2개의 공동-1차 중점에 대해 입증되는 경우에, 용량-반응 관계가 적절한 통계적 모델에서의 설명적 변수 중 총 1일 용량과 함께 2개의 공동-1차 중점에 대해 평가될 것이다.

[0291] OL 치료에 대한 효능

[0292] 3.0 mg BID를 사용한 OL 치료를 받는 파트 1로부터의 비-반응자에 대해 파트 1에서와 유사한 접근법이 취해질

것이다.

- [0293] 파트 2에 대한 효능
- [0294] 파트 2에 대한 하나의 1차 효능 종점인, 파트 2에서의 이중-맹검 치료의 종료시 또는 그 전에 재발한 대상체의 백분율이 존재하며, 이는 EEsAI 점수의 기준선으로의 복귀 또는 "내 증상이 악화되었고 내가 연구에 들어갔을 때와 거의 동일하다"는 구두 호소증상 및 파트 2의 제26주에 평가의 종료시 또는 그 전에 적어도 1개의 생검 식도 위치에서의 피크 호산구 카운트  $\geq 15$  /HPF로 정의된다. 연구에 대해 0.05에서의 전체 유의성 수준을 보존하기 위해, 파트 2에서의 효능 종점에 대한 통계적 시험은 단지 위약에 비해 적어도 1개의 APT-1011 투여 군을 위한 통계적 유의성이 2개의 파트 1 공동-1차 효능 종점에 대해 입증된 경우에만 수행될 것이다. APT-1011 3.0 mg QD 대 위약의 효능 가설은 하기와 같다:
- [0295]  $H_0$ : APT-1011 3.0 mg QD의  $\mu$  = 위약의  $\mu$
- [0296] 여기서  $\mu$ 는 파트 2에서의 12-주 이중-맹검 치료의 종료시 또는 그 전에 재발한 대상체의 비율을 나타낸다. 시험은 2개의 무작위화 계층화 인자 (파트 1로부터), 지리적 영역 및 대상체가 파트 2에서의 이중-맹검 치료로 무작위화되기 전에 받은 선행 치료를 조정하는 CMH 시험을 사용하여 0.05 유의성 수준에서 수행될 것이다. 선행 치료는 파트 1에서의 무작위화 대상체에 대한 위약, APT-1011 1.5 mg QD, 1.5 mg BID 및 3.0 mg BID이다.
- [0297] 파트 3에 대한 효능
- [0298] 지속 EoE 반응은 파트 1 및 파트 2에서 EoE 반응을 달성하였고 제52주 평가를 완료하는 대상체의 하위군에서 평가될 것이다.
- [0299] 2차 및 탐색적 효능
- [0300] 각각의 APT-1011 투여 군을 위약과 비교하는 통계적 시험은 2차 효능 종점에 대해 수행될 것이지만, 상응하는 p-값은 추측된 것이라기 보다는 기술적인 것으로 간주될 것이다. 2차 종점은 1차 효능 종점에 대해 상기 기재된 바와 동일한 방식으로, 즉, 범주형 종점에 대해서는 CMH 시험을 사용하고 기준선으로부터의 변화 또는 백분율 변화 종점에 대해서는 ANCOVA를 사용하여 분석될 것이며, 예외로 파트 2에서의 이중-맹검 치료의 개시 후 재발까지의 시간의 종점에 대해서는 카플란-마이어 방법을 사용하여 분석될 것이다. 탐색적 효능 종점의 통계적 시험은 수행되지 않을 것이다.
- [0301] 안전성
- [0302] TEAE의 발생률은 기관계 분류 및 선호 용어에 의해 요약될 것이다. 최대 중증도 및 연구 약물에 대한 관계에 의한 개별 요약이 제공될 것이다. 연구로부터의 철회로 이어지는 TEAE 및 치료-발현성 SAE의 발생률이 또한 요약될 것이다. 용량 군이 변화된 대상체에서, TEAE는 이들이 변화의 2일 이내에 발생하는 경우에 이전 용량에 기인할 것이다. 귀인 기간은 용량의 반감기에 따라 변경될 수 있다. 혈액학, 화학, 요분석, ECG, 코르티솔, 활력 징후, 청소년에 대한 성장-관련 평가 및 골 무기질 밀도를 포함한, 임상 시험에서의 잠재적 임상 관심사항의 임상적으로 유의한 변화가 요약될 것이다. 안전성 종점에 대한 통계적 시험은 수행되지 않을 것이다. 필요한 경우에 시프트 테이블이 수행될 수 있다.
- [0303] 약동학 및 약역학 분석
- [0304] 이 연구에서, APT-1011의 모든 용량은 1일 2회 (조식 전 및 취침시간) 투여될 것이고, 예외로 1일 1.5 mg이 취침시간 QD 투여될 것이고 위약이 조식 후에 투여될 것이다. 집단 PK 분석은 연속 및 희박 혈장 농도 데이터의 조합에 기초하여 수행될 것이다. APT-1011에 대한 이전 연속 PK 데이터는 기초 PK 모델의 개발을 용이하게 하기 위해 본 분석에 포함될 수 있다.
- [0305] 집단 PK 분석은 비선형 혼합-효과 소프트웨어, NONMEM, 버전 7.2.0 이상 (아이콘 디벨롭먼트 솔루션즈, 메릴랜드주 엘리코트 시티) 또는 다른 적절한 비선형 혼합-효과 모델링 소프트웨어를 사용하여 수행될 것이다. 구조적 PK 모델은 고정-효과 파라미터로서 CL/F 및 V/F를 포함할 것이다. 추가로, 파라미터 추정치에서의 대상체-사이 (대상체간) 가변성 및 데이터에서의 무작위 잔류 오차는 적절한 오차 모델에 의해 추정될 것이다. 최적의 기초 모델은 표준 기준, 예컨대 최소 객관적 기능 값 및 진단 플롯에 따라 선택될 것이다. 이 연구에서의 비교적 적은 수의 대상체를 고려하여, 공변량 분석은 계획되지 않는다. 생분석 및 임상 데이터베이스 (예를 들어, 투여 시간 및 샘플링 시간)으로부터의 관련 정보가 집단 PK 입력 파일(들)의 생성을 위해 추출 및 통합될 것이다. 임의의 누락 정보를 포착하기 위해 모든 가능한 노력이 이루어질 것이다. 누락 데이터 및 임의의 누락 테

이터를 취급하기 위해 따르는 절차와 관련하여 수득된 임의의 추가의 정보는 임상 연구 보고에 기록되고 논의될 것이다. 최종 모델이 구축된 후에, 2차 파라미터, 예컨대 AUC 및 Cmax가 FP 전신 노출의 정도를 특징화하기 위해 계산될 것이다. 추가의 시뮬레이션은, 필요한 경우, 향후 연구를 위한 의사 결정을 알리기 위해 수행될 수 있다. 일반적으로, 시뮬레이션 단계는 목적하는 샘플링 시간 및 투여 요법에 의해 모조 대상체를 사용하여 데이터 파일을 생성하는 것을 포함할 것이며, 대조군 파일에서 최종 모델 출력 파라미터를 사용하여 목적하는 반복 횟수로 시뮬레이션을 실행할 것이다. PK 파라미터의 적절한 진단 플롯, 목록 및 요약은 포함된 최종 집단 모델로부터의 출력이 생성될 것이다. 추가로, 임의의 PK 시뮬레이션의 그래프 및 표 제시가 생성될 것이다.

[0306] 데이터가 허용하는 한, FP에 대한 전신 노출과 코르티솔 수준의 변화 사이의 관계를 평가하는 탐색적 분석이 또한 상기 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 잠재적인 탐색적 PK/PD 분석이 향후 연구에 대한 안전 및 유효 용량의 선택을 용이하게 하기 위해 사용될 것이다.

[0307] 표 4

| 평가 스케줄: 스크리닝 내지 파트 1   |            |           |                     |                |                |                |                 |                           |                    |
|--|------------|-----------|---------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------|--------------------|
| 평가 및 절차  | 방문         |           |                     |                |                |                |                 |                           |                    |
|  | 스크리닝       | 준비        | 무작위화                | 제4주            | 제8주            | 제12주           | 제14주            | 스케줄링되지 않은 방문 <sup>c</sup> | 조기 철회 <sup>b</sup> |
|  | 일          |           |                     |                |                |                |                 |                           |                    |
|  | -56 내지 -29 | -28 내지 -1 | 1                   | 28 ± 3         | 56 ± 3         | 84 ± 3         | 98 ± 3          |                           |                    |
| 사전 동의 서명   | X          |           |                     |                |                |                |                 |                           |                    |
| 포함/배제 기준   | X          |           | X <sup>d</sup>      |                |                |                |                 |                           |                    |
| 인구통계, 의료, 수술 병력, 투약 병력   | X          |           |                     |                |                |                |                 |                           |                    |
| 비용 의약(들)   | X          | X         | X                   | X              | X              | X              |                 | X                         | X                  |
| 신체 검사  | X          |           | X                   | X              | X              | X              |                 | X                         | X                  |
| 활력 징후  | X          | X         | X                   | X              | X              | X              |                 | X                         | X                  |
| 화학; 혈액학; LFT   | X          |           | X                   | X              | X              | X              |                 | X                         | X                  |
| 혈청 코르티솔 (AM 공복) <sup>e</sup>   | X          |           | X                   | X              | X              | X              | 결과 <sup>f</sup> | 임의적                       | X                  |
| 요분석  | X          |           | X                   | X              | X              | X              |                 | X                         | X                  |
| 심전도 - 표준 12-리드   | X          |           | X                   |                |                | X              |                 |                           | X                  |
| 집단 약동학   |            |           | X <sup>g</sup> 투여 전 | X <sup>g</sup> | X <sup>g</sup> | X <sup>g</sup> | X <sup>g</sup>  |                           |                    |
| 집중 PK  |            |           | X <sup>h</sup> 투여 전 | X <sup>h</sup> |                |                |                 |                           |                    |
| 다중 식도 생검을 사용한 EGD <sup>a,i</sup> EndoFLIP이 하위연구의 일부로서 내시경검사 시에 선택된 장소에서 수행될 것임 | X          |           |                     |                |                | X              |                 | X <sup>m</sup>            |                    |

[0308]

| 평가 스케줄: 스크리닝 내지 파트 1                      |            |             |      |        |        |        |        |                           |                    |
|---|------------|-------------|------|--------|--------|--------|--------|---------------------------|--------------------|
| 평가 및 절차                                   | 방문         |             |      |        |        |        |        |                           |                    |
|   | 스크리닝       | 준비          | 무작위화 | 제4주    | 제8주    | 제12주   | 제14주   | 스케줄링되지 않은 방문 <sup>c</sup> | 조기 철회 <sup>b</sup> |
|   | 일          |             |      |        |        |        |        |                           |                    |
|   | -56 내지 -29 | -28 내지 -1   | 1    | 28 ± 3 | 56 ± 3 | 84 ± 3 | 98 ± 3 |                           |                    |
| 가임 여성에 대한 소변 임신 검사 단지 스크리닝에서 만 폐경기 여성 FSH | X          |             | X    | X      | X      | X      |        |                           | X                  |
| ACTH 자극 검사 (250 µg) <sup>k</sup>          | X          |             |      |        |        | X      |        | 임의적 <sup>k</sup>          | X                  |
| 유해 사건                                     | X          | X           | X    | X      | X      | X      | X      | X                         | X                  |
| 전반적 EoE 점수                                | X          |             | X    |        |        | X      |        |                           |                    |
| 7일 EEsAI                                  | X          |             | X    | X      | X      | X      | X      |                           | X                  |
| 1일 EEsAI                                  |            | X           | X    | X      | X      | X      | X      |                           | X                  |
| EoE-QOL-A 및 전반적 EoE 증상                    | X          |             | X    |        | X      | X      |        |                           | X                  |
| 폴 연령 <sup>m</sup>                         | X          |             |      |        |        |        |        |                           |                    |
| 연구 약물 분배                                  |            | X 모든 위약 BID | X    | X      | X      | X      |        |                           |                    |
| 약물 만남 및 계량관리 (연구 약물 순응도 평가)               |            |             | X    | X      | X      | X      | X      |                           | X                  |
| 1일 다이어리 순응도 평가                            |            |             | X    |        |        |        |        |                           |                    |

[0309]

[0310]

[0311]

[0312]

[0313]

[0314]

[0315]

[0316]

[0317]

[0318]

a. 내시경검사는 개별 방문에서 수행될 수 있다. 조직학의 결과는 무작위화 및 제14주에 요구될 것이다.

b. 환자는 환자를 철회시킬 필요성의 결정 7일 이내에 사무실에 나타나야 한다. 이것이 SAE 또는 다른 예기치 않은 상황으로 인해 가능하지 않은 경우에, 방문은 환자 또는 가족 구성원과의 전화 방문으로 완료될 수 있다. 환자가 장소에 올 수 없는 이유에 대한 기록이 환자 기록에 있어야 한다.

c. 스케줄링되지 않은 방문에 대한 이유는 PI의 재량으로 절차를 안내할 것이다.

d. 환자가 다른 기준 이외에 1일 EEsAI에 기초하여 포함/배제 기준을 여전히 충족하는지 확인한다.

e. 가능한 한 0800시에 근접하게 채취. 환자는 혈청 코르티솔 평가 전 8-시간의 기간 동안 공복이어야 한다. 혈액은 정확한 시기에 맞추기 위해 스케줄링된 방문의 +/- 2일에 AM 혈청 코르티솔에 대해 채취될 수 있다. 그 방문에 대해 스케줄링된 다른 혈액 채취도 동시에 수행될 수 있다.

f. 비정상적 혈청 코르티솔 수준이 최종 치료중 방문시 보고되는 경우에, 추가의 모니터링 및 ACTH 검사가 요구될 수 있다.

g. 샘플은 집중 PK 하위세트에서의 대상체를 제외한 모든 대상체에서 제4주에, AM 용량 전 15분 이내 및 AM 용량 후 0.5, 1.5 및 3시간에 수득될 것이다. PM 용량 (취침시간 전) 및 AM 용량의 시간은 실제 PK 샘플링과 함께 기록될 것이다.

h. 용량 군당 대략 6명의 대상체가 제2주 및 제4주 사이에 선택된 장소에서 집중 PK를 받을 것이다: PK 샘플은 AM 용량 전 15분 이내에 및 AM 용량 0.5, 1, 2, 4, 8 및 12시간 후, PM 용량 직전에 수집될 것이다. 주: AM 용량 12-시간 후 PK 샘플은 '임의적'이다. 12-시간 PK 샘플은 PM 용량 직전에 수집되어야 한다. PM 용량 (취침시간 전) 및 AM 용량의 시간은 실제 PK 샘플링과 함께 기록될 것이다.

i. 스크리닝 방문 전 최대 30일까지 수행될 수 있다 (스크리닝 방문 전 이들 30일 이내에 전신 또는 흡입, 비

강내 또는 고효력 피부 국소 코르티코스테로이드의 부재 하에). 이전 조직학이 허용가능하지 않은 것으로 간주되는 경우에, 스크리닝 기간 동안 EGD 및 생검을 수행하기 위해 추가의 스크리닝 방문이 스케줄링되어야 한다. 기관 병리학자로부터의 결과는 무작위화 전에 이용가능하여야 한다. EREFS는 또한 임의의 표준 관리 내시경검사에 대한 내시경검사 보고로부터 이용가능하거나 수행될 수 있어야 한다.

[0319] j. 환자가 효능의 결여 또는 다른 이유로 인해 연구로부터 철회되는 경우에, 연구자는 임상적으로 지시된 경우 EGD를 수행할 수 있다.

[0320] k. 모든 대상체는 기준선 및 EOT에서 또는 조기 철회에서 250 µg ACTH 자극 검사를 받는다. ACTH 시뮬레이션 검사는 또한 연구 동안에 임의적 방문에서 혈청 코르티솔 수준이 2회의 혈액 채취에 의해 ≤5 µg/dL (138 nmol/L)로서 확인된 대상체에 대해 또는 잠재적 임상 우려를 갖는 시상하부-뇌하수체-부신 (HPA) 축 억제를 평가하기 위해 이들이 고코르티솔의 징후 및 증상을 갖는 경우에 수행될 것이다.

[0321] 1. 골 연령은 모든 청소년 (무작위화시 < 18세)에 대해 수행되고; 예외는 PI의 재량으로, 그의 선형 성장을 완료한 여성 대상체 또는 18세까지 그의 선형 성장을 완료하지 않은 남성 대상체를 포함한다.

[0322] 표 5

| 평가 스케줄: 파트 2  |              |         |         |         |                 |                                 |                       |
|---|--------------|---------|---------|---------|-----------------|---------------------------------|-----------------------|
| 평가 및 절차   | 방문           |         |         |         |                 |                                 |                       |
|   | 제14주<br>무작위화 | 제18주    | 제22주    | 제26주    | 제28주            | 스케줄링되지<br>않은<br>방문 <sup>c</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> |
|   | 일            |         |         |         |                 |                                 |                       |
|   | 98 ± 3       | 126 ± 3 | 154 ± 3 | 192 ± 3 | 220 ± 3         |                                 |                       |
| 파트 1에서의 EoE 반응자<br>계속되는 금기 부재<br>>80% 다이어리 준수<br>>90% 약물 순응         | X            |         |         |         |                 |                                 |                       |
| 비용 의약(들)  | TR<br>제12주   | X       | X       | X       | X               | X                               | X                     |
| 신체 검사   | TR<br>제12주   | X       |         | X       |                 | X                               | X                     |
| 활력 징후   | TR<br>제12주   | X       | X       | X       | X               | X                               | X                     |
| 화학; 혈액학; LFT  | TR<br>제12주   | X       | X       | X       |                 | X                               | X                     |
| 혈청 코르티솔 (AM 공복) <sup>e</sup>  | TR<br>제12주   | X       | X       | X       | 결과 <sup>f</sup> | 임의적                             | X                     |
| 요분석   | TR<br>제12주   | X       | X       | X       |                 | X                               | X                     |
| 심전도 - 표준 12-리드  | TR<br>제12주   |         |         | X       |                 |                                 | X                     |
| 집단 약동학 (필요한가?)  |              |         |         |         |                 |                                 |                       |
| 다중 식도 생검을 사용한 EGD <sup>a</sup><br>하위연구의 일부로서의 선택된<br>장소에서의 EndoFLIP | TR<br>제12주   |         |         |         | 결과              | X                               |                       |
| ACTH 자극 검사 (250 µg) <sup>k</sup>                                    | TR<br>제12주   |         |         | X       | 결과              | 임의적 <sup>k</sup>                | X                     |
| 유해 사건   | X            | X       | X       | X       | X               | X                               | X                     |
| 7-일 EEsAI   | X            | X       | X       | X       | X               | X                               | X                     |
| 1일 EEsAI  | X            | X       | X       | X       |                 |                                 | X                     |
| 전반적 EoE 점수  | X            |         |         | X       |                 |                                 | X                     |
| EoE-QOL-A 및 전반적 EoE<br>증상   | X            |         |         | X       |                 |                                 | X                     |
| 연구 약물 분배  | X            | X       | X       | X       |                 |                                 |                       |
| 약물 반납 및 계량관리<br>(연구 약물 순응도 평가)                                      |              | X       | X       | X       | X               |                                 | X                     |

[0323]

[0324] 표 6

| 평가 스케줄: OL 치료  |             |         |         |         |                 |                           |                    |
|--|-------------|---------|---------|---------|-----------------|---------------------------|--------------------|
| 평가 및 절차  | 방문          |         |         |         |                 |                           |                    |
|  | 제14주        | 제18주    | 제22주    | 제26주    | 제28주            | 스케줄링되지 않은 방문 <sup>c</sup> | 조기 철회 <sup>b</sup> |
|  | 일           |         |         |         |                 |                           |                    |
|  | 98 ± 3      | 126 ± 3 | 154 ± 3 | 192 ± 3 | 220 ± 3         |                           |                    |
| 파트 1에서의 EoE 비-반응자 >80% 다이어리 준수 >90% 연구 약물 순응                     | X           |         |         |         |                 |                           |                    |
| 비용 의약(들)   | 파트 1로부터의 TR | X       | X       | X       |                 | X                         | X                  |
| 신체 검사  | 파트 1로부터의 TR | X       | X       | X       |                 | X                         | X                  |
| 활력 징후  | 파트 1로부터의 TR | X       | X       | X       |                 | X                         | X                  |
| 화학; 혈액학; LFT   | 파트 1로부터의 TR | X       | X       | X       |                 | X                         | X                  |
| 혈청 코르티솔 (AM 공복) <sup>e</sup>                                     | 파트 1로부터의 TR | X       | X       | X       | 결과 <sup>f</sup> | 임의적                       | X                  |
| 요분석  | 파트 1로부터의 TR | X       | X       | X       |                 | X                         | X                  |
| 심전도 - 표준 12-리드   | 파트 1로부터의 TR |         |         | X       |                 |                           | X                  |
| 집단 약동학 (필요한가?)   |             |         |         |         |                 |                           |                    |
| 집중 PK (필요한가?)  |             |         |         |         |                 |                           |                    |
| 다중 식도 생검을 사용한 EGD <sup>a</sup><br>하위연구의 일부로서의 선택된 장소에서의 EndoFLIP | 파트 1로부터의 TR |         |         |         |                 | X                         |                    |
| 가임 여성에 대한 소변 임신 검사   | X           | X       | X       | X       |                 |                           | X                  |
| ACTH 자극 검사 (250 µg) <sup>k</sup>                                 |             |         |         | X       |                 | 임의적 <sup>k</sup>          | X                  |
| 유해 사건  | X           | X       | X       | X       | X               | X                         | X                  |
| 7-일 EEsAI  | X           | X       | X       | X       | X               | X                         | X                  |
| 1일 EEsAI   | X           | X       | X       | X       |                 |                           | X                  |
| 전반적 EoE 점수   | X           |         |         | X       |                 |                           | X                  |

[0325]

| 평가 스케줄: OL 치료               |        |         |         |         |         |                           |                    |
|-----------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------------------------|--------------------|
| 평가 및 절차                     | 방문     |         |         |         |         |                           |                    |
|                             | 제14주   | 제18주    | 제22주    | 제26주    | 제28주    | 스케줄링되지 않은 방문 <sup>c</sup> | 조기 철회 <sup>b</sup> |
|                             | 일      |         |         |         |         |                           |                    |
|                             | 98 ± 3 | 126 ± 3 | 154 ± 3 | 192 ± 3 | 220 ± 3 |                           |                    |
| EoE-QOL-A 및 전반적 EoE 증상      | X      |         |         | X       |         |                           | X                  |
| 연구 약물 분배                    | X      | X       | X       | X       |         |                           |                    |
| 약물 만남 및 계량관리 (연구 약물 순응도 평가) |        | X       | X       | X       | X       |                           | X                  |

[0326]

[0327] 표 7

| 평가 스케줄: 파트 3                           |                             |         |                                 |         |                 |                                 |                       |                               |
|--|-----------------------------|---------|---------------------------------|---------|-----------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 평가 및 절차                                | 방문                          |         |                                 |         |                 |                                 |                       |                               |
|  | 제28주<br>무작위화<br>또는 용량<br>배정 | 제32주    | 제36주,<br>제40주,<br>제44주,<br>제48주 | 제52주    | 제54주            | 스케줄링되지<br>않은<br>방문 <sup>o</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> | 조기<br>철회한<br>임의의<br>대상체<br>추적 |
|  | 일                           |         |                                 |         |                 |                                 |                       |                               |
|  | 220 ± 3                     | 126 ± 3 | 154 ± 3                         | 192 ± 3 | 220 ± 3         |                                 |                       | 마지막<br>투여 2주<br>후             |
| 파트 3에 대한<br>포함 기준 <sup>o</sup>         | X                           |         |                                 |         |                 |                                 |                       |                               |
| 비용 의약(들)                               | TR 제26주                     | X       | X                               | X       |                 | X                               | X                     | X                             |
| 신체 검사                                  | TR 제26주                     | X       | X                               | X       |                 | X                               | X                     | X                             |
| 활력 징후                                  | TR 제26주                     | X       | X                               | X       |                 | X                               | X                     | X                             |
| 화학; 혈액학;<br>LFT                        | TR 제26주                     | X       | X                               | X       |                 | X                               | X                     | X                             |
| 혈청 코르티솔<br>(AM 공복) <sup>e</sup>        | TR 제26주                     | X       | X                               | X       | 결과 <sup>f</sup> | 임의적                             | X                     | X                             |
| 요분석                                    | TR 제26주                     | X       | X                               | X       |                 | X                               | X                     | X                             |
| 심전도 - 표준<br>12-리드                      | TR 제26주                     |         |                                 | X       |                 |                                 | X                     | X                             |
| 집단 약동학<br>(필요한가?)                      |                             |         |                                 |         |                 |                                 |                       |                               |
| 다중 식도<br>생검을 사용한<br>EGD <sup>h,i</sup> | TR 제26주                     |         |                                 | X       | 결과              | X                               |                       |                               |
| 가임 여성에<br>대한 소변<br>임신 검사               | X                           | X       | X                               | X       |                 |                                 | X                     | X                             |
| ACTH 자극<br>검사 (250 µg) <sup>k</sup>    |                             |         |                                 | X       | 결과              | 임의적 <sup>k</sup>                | X                     |                               |
| 유해 사건                                  | X                           | X       | X                               | X       | X               | X                               | X                     |                               |
| 7-일 EEsAI                              | X                           | X       | X                               | X       | X               | X                               | X                     |                               |
| 1일 EEsAI                               | X                           | X       | X                               | X       | X               | X                               | X                     |                               |
| 전반적 EoE<br>점수                          | X                           |         |                                 | X       |                 |                                 | X                     |                               |
| EoE-QOL-A 및<br>전반적 EoE<br>증상           | X                           |         |                                 | X       |                 |                                 | X                     |                               |
| 연구 약물 분배                               | X                           | X       | X                               | X       |                 |                                 |                       |                               |

[0328]

| 평가 스케줄: 파트 3                |                             |         |                                 |         |         |                                 |                       |                               |
|-----------------------------|-----------------------------|---------|---------------------------------|---------|---------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 평가 및 절차                     | 방문                          |         |                                 |         |         |                                 |                       |                               |
|                             | 제28주<br>무작위화<br>또는 용량<br>배정 | 제32주    | 제36주,<br>제40주,<br>제44주,<br>제48주 | 제52주    | 제54주    | 스케줄링되지<br>않은<br>방문 <sup>o</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> | 조기<br>철회한<br>임의의<br>대상체<br>추적 |
|                             | 일                           |         |                                 |         |         |                                 |                       |                               |
|                             | 220 ± 3                     | 126 ± 3 | 154 ± 3                         | 192 ± 3 | 220 ± 3 |                                 |                       | 마지막<br>투여 2주<br>후             |
| 약물 반납 및<br>계량관리<br>(순응도 평가) |                             | X       | X                               | X       | X       |                                 | X                     | X                             |

[0329]

[0330] <sup>a-m</sup> 이전 각주 참조

[0331] <sup>o</sup>. 대상체는 파트 3에 대한 포함 기준을 충족함

[0332] 반응자로서 파트 2 완료 - 동일한 용량 계속

[0333] 비-반응자로서 파트 2 완료 - 3 mg BID에 배정

- [0334] 위약에 대한 재발 - 파트 3에서 이전 용량으로 복귀
- [0335] 위약에 대한 파트 2에서의 재발 - 파트 3에서 3 mg BID에 배정
- [0336] 반응자로서 OL 치료 완료 - 3 mg BID 계속
- [0337] 비-반응자로서 OL 치료 완료 - 연구를 나오고 추적 기간에 들어감
- [0338] 실시예 2 - 호산구성 식도염을 갖는 성인 및 청소년 환자에서의 플루티카손 프로피오네이트 경구 봉해 정제의 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 시험: 1/2a상 안전성 및 내약성 연구
- [0339] 배경기술 & 목적: 호산구성 식도염 (EoE)은 조직 호산구증가증의 존재 및 식도 기능장애의 증상을 특징으로 하는 만성 면역-매개 질환이다. 이것은 플루티카손 프로피오네이트 (FP) 신규 경구 봉해 정제 (ODT)인 APT-1011의 제1 임상 연구이며, 청소년 및 성인 EoE 환자에서 위약 (PBO)과 비교하여 APT-1011의 2가지 투여 요법의 내약성 및 안전성을 평가하였다.
- [0340] 방법: 대상체를 APT-1011 1.5 mg BID [BID] (n=8), APT-1011 3.0 mg QD [QD] (n=8), 또는 PBO (n=8)를 받도록 1:1:1로 무작위화하였다. 환자는 중앙 호산구 카운트의 변화를 평가하기 위해 기준선 (BL) 및 치료 종료 [EOT] (제8주)에서 식도 생검과 함께 식도-위-십이지장 내시경검사 (EGD)를 받았다. 2차 종점은 EoE 내시경 참조 점수 (EREFS) 및 질환 중증도의 환자 전반적 평가 (PatGA)에 의해 측정된 바와 같은 내시경 특색의 개선을 포함하였다. 안전성이 또한 평가되었다.
- [0341] 결과: 24명의 대상체 (9명의 청소년 환자, 각각의 치료 부문에 3명 포함)는 8-주 이중-맹검 기간을 완료하였다. 기준선 및 EOT 중앙 식도 호산구 카운트 (세포/mm<sup>2</sup> 고배율 시야), 중앙 EREFS 점수, 뿐만 아니라 PBO, BID 및 QD 군에 대한 중앙 PatGA가 제시된다 (표 8). EOT에서, 중앙 식도 호산구 카운트는 APT-1011 (2가지 요법)이 제공된 환자의 생검에서 BL로부터 유의하게 감소하였지만, 위약이 제공된 환자의 것에서는 그렇지 않았다. APT-1011이 제공된 환자의 두 군에서 (BL과 비교하였을 때) 1개의 중앙 EREFS의 유의한 감소가 존재하였지만, 위약의 경우에는 그렇지 않았다. APT-1011 BID가 제공된 환자에서 질환 중증도의 환자 전반적 평가의 유의한 개선이 존재하였지만 (QD가 제공된 군에서의 경향), 위약의 경우에는 그렇지 않았다. 표 8은 중앙 (및 IQR) 식도 호산구 카운트, 뿐만 아니라 중앙 EREFS 점수를 제시한다. < 0.05의 P-값은 유의한 것으로 간주된다.
- [0342] 표 8
- |                         | 호산구 카운트         | EREFS 점수        | PatGA           |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| PBO BL                  | 459 (286 - 609) | 6.5 (4.5 - 7.5) | 4.0 (4.0 - 6.5) |
| APT-1011 1.5 mg BID BL  | 379 (289 - 563) | 6.0 (2.5 - 9.0) | 3.0 (2.0 - 6.0) |
| APT-1011 3.0 mg QD BL   | 378 (224 - 458) | 6.0 (4.5 - 7.5) | 4.5 (2.0 - 6.5) |
| PBO EOT                 | 323 (200 - 523) | 5.0 (3.0 - 7.0) | 3.5 (3.0 - 5.0) |
| APT-1011 1.5 mg BID EOT | 0 (0 - 60)      | 2.0 (0.5 - 3.0) | 0.5 (0 - 2.5)   |
| APT-1011 3.0 mg QD EOT  | 23 (0 - 109)    | 2.5 (2.0 - 3.5) | 2.0 (1.0 - 3.0) |
| p-값 PBO (BL vs EOT)     | 0.3261          | 0.5347          | 0.1167          |
| p-값 BID (BL vs EOT)     | 0.0002          | 0.0088          | 0.0104          |
| p-값 QD (BL vs EOT)      | 0.0111          | 0.0019          | 0.0563          |
- [0343]
- [0344] 치료 발현성 유해 사건 (TEAE)의 비율은 75% (PBO), 75% (APT-1011) (QD)였다. 모든 TEAE는 위약 군에서 1명의 대상체에 의한 각각 1건의 중등도 피로 및 중등도 우울증을 제외하고는 경도 강도를 가졌다.
- [0345] 결론: APT-1011에 의한 8-주 치료는 잘 허용된다. 성인 및 청소년 EoE 환자에서의 APT-1011의 사용은 식도 호산구증가증의 유의한 감소 및 EoE-연관 내시경 소견의 중증도의 개선으로 이어졌다.
- [0346] 실시예 3 - 호산구성 식도염 (EoE)을 갖는 청소년 및 성인에서의 APT-1011의 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조, 용량-범위설정 및 유지 연구
- [0347] 1차 목적: 호산구성 식도염 (EoE)을 갖는 청소년 및 성인에서 APT-1011의 효능을 평가하기 위함.
- [0348] 2차 목적: EoE를 갖는 청소년 및 성인에서 APT-1011의 안전성을 평가하기 위함; APT-1011의 용량-반응을 정의하기 위함; 3상을 위한 용량(들)을 선택하기 위함; EoE를 갖는 성인 및 청소년의 하위세트에서 APT-1011의 개별 약동학을 평가하기 위함; EoE를 갖는 환자에서 APT-1011의 집단 약동학 (PopPK)을 평가하기 위함; 효능의 유지 및 장기 안전성을 평가하기 위함; EoE 내시경 참조 점수 (EREFS) (Hirano 2015; van Rhijn 2014)를 사용하여

내시경 소견에 대한 영향을 평가하기 위함; 7-일 EEsAI 및 전반적 EoE 증상 점수의 기준선으로부터 변화를 평가하기 위함.

- [0349] 안전성 목적: FP의 급성 및 만성 투여의 안전성 프로파일 및 HP 축에 대한 그의 효과를 결정하기 위함.
- [0350] 탐색적 목적: EoE 조직학 점수화 시스템 (EoEHSS) 점수 (Collins 2016)의 기준선으로부터의 변화를 평가함; 성인 호산구성 식도염 삶의 질 설문지 (EoE-QoL-A) (Taft 2011)를 통해 삶의 질을 평가하기 위함; 이전 방문(들)과 비교하여 증상을 평가함 (7가지 척도); PK/PD (코르티솔) 및 노출-반응 (효능) 관계를 평가하기 위함.
- [0351] 연구 근거: 1.5 mg HS 내지 3.0 mg BID의 용량이 APT-1011의 노출-반응 및 임의의 임상적으로 유의한 시상하부-뇌하수체-부신 (HPA) 축 효과 미만으로 남아있는 최소 유효 용량을 정의하기 위해 탐구될 것이다.
- [0352] 연구 설계
- [0353] 이것은 EoE를 갖는 320명의 성인 및 청소년 대상체에서 매칭되는 위약과 비교하여 1.5 mg HS, 1.5 mg BID 및 3.0 mg BID로서 투여된 APT-1011의 3가지 총 1일 용량 (1.5, 3 및 6 mg)의 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 용량-범위설정 연구이다. 효능의 유지 및 장기 안전성이 또한 평가될 것이다.
- [0354] 적격 대상체는 14세 내지 75세일 것이고, 8주 이상의 고용량 (즉, 1일 2회 투여) 양성자 펌프 억제제 (PPI)의 실패가 입증된 후에 EoE ( $\geq 15$  HPF당 피크 호산구)의 진단을 가질 것이다. PPI 요법의 적절한 시험을 갖지 않은 대상체는 이것이 이 연구에 대한 스크리닝 전에 수행되어야 한다. PPI 요법은 단지 대상체가 사전 동의에 서명할 당시에 PPI 요법을 받은 경우에만 연구 동안 계속될 수 있다. 연구 동안 PPI 요법의 새로운 개시도 그의 변경도 모두 허용되지 않는다. 대상체는 또한 연하곤란에 의해 증후성이어야 하고, 7-일 회상 전반적 EoE 증상 점수  $> 3$  및 지난 7일 내에 적어도 3건의 연하곤란 에피소드를 갖고, 2-주 기준선 증상 평가에 들어가기 위한 연구에 대한 배제사항이 부재한다. 대상체는 무작위화에 적격이기 위해 1일 다이어리에서 기준선 증상 평가의 2주 각각에 대해 1주에 적어도 3건의 연하곤란 에피소드를 보고하여야 한다.
- [0355] 파트 1에서, 대상체는 연령 ( $< 18$ 세 및  $\geq 18$ 세) 및 연구 동안의 병용 PPI 사용 ("예" 또는 "아니오")에 의해 계층화될 것이고; 이어서 4개의 투여 군 중 1개로 무작위로 배정될 것이다 (비: (1.7):1:1:1).
- [0356] 모든 대상체는 일상 방문을 위해 매일 올 것이고, 스케줄링되지 않은 방문의 경우 방문 사이에 증상이 악화되어야 한다.
- [0357] 연구는 여러 파트로 수행될 것이다:
- [0358] 스크리닝:
- [0359] 상부 내시경검사 (EGD)을 포함한 1-4주
- [0360] 기준선 증상 평가: 2주
- [0361] 전반적 EoE 증상 점수  $> 3$ 을 갖고, 지난 7일 내에 적어도 3건의 연하곤란 에피소드를 보고하고, 연구에 대한 배제사항이 부재하여 기준선 증상 평가에 들어갈 수 있다.
- [0362] 무작위화: 1일 다이어리에서 기준선 증상 평가의 2주 각각에 대해 1주에 적어도 3건의 연하곤란 에피소드를 보고하고,  $> 75\%$  1일 다이어리 준수를 갖고,  $\geq 15$  HPF당 피크 호산구를 갖고, 모든 다른 포함 및 배제 기준을 충족하는 대상체가 무작위화될 것이다. 대상체는 위약 대 활성 용량에 대해 1.7:3으로 무작위화될 것이다. 반응 적응성 무작위화는 각각의 중간 분석에서 업데이트될 활성 용량 중에서 사용될 것이다.
- [0363] 대상체는 연령 및 현재 PPI 사용에 의해 계층화될 것이다.
- [0364] 전체 프로토콜은 도 3 및 4에 제시된다. 파트 1은 EoE 반응의 유도를 나타내고, 파트 2 및 3은 유지를 평가할 것이다.
- [0365] 개방-표지 치료는 파트 1에서의 비-반응자에게 제공될 것이다.
- [0366] 파트 1: 치료 (제1일 내지 제14일)
- [0367] 대상체는 12주 동안 치료될 것이고, 조직학 및 내시경 개선을 평가하기 위해 EGD를 받을 것이다. 증상 개선은 계속적으로 평가될 것이다.  $\leq 6$  HPF당 피크 호산구의 조직학적 반응, 및 증상의 악화 부재 (즉 기준선과 비교하여 1일 다이어리에 기초한 연하곤란의 증가 부재) 또는 음식 박힘의 에피소드의 부재를 달성하는 대상체로 정의되는 EoE 반응자는 제14주에 파트 2에 유지에 들어갈 것이다. 이 파트는 활성 부문 내에 적응성 샘플 크기

및 반응 적응성 무작위화를 포함시킬 것이다. 중간 분석은 160명의 대상체가 무작위화된 후에 빈번하게 수행될 것이며, 여기서 무작위화 확률은 변경되고 조기 중지 기준이 평가될 것이다.

- [0368] 개방-표지 (OL) 치료 (제14주 내지 제28주)
- [0369] 제14주에 비-반응자 (조직학적 반응을 갖지 않고/거나 그의 연하곤란의 악화를 갖는 대상체)는 제28주까지 개방-표지 (OL) 3 mg BID를 받을 것이며, 제28주에 EGD를 받을 것이고, 이어서 이들이 OL 기간 종료시 (상기와 동일한 정의)에서 반응자인 경우에, 이들은 파트 3에 들어가기에 적격일 것이다. OL 치료에 대한 비-반응자는 2-주 추적 기간에 들어갈 것이고, 이어서 연구에서 나올 것이다.
- [0370] 파트 2: 유지 (제14주 내지 제28주)
- [0371] 파트 1로부터의 EoE 반응자 (조직학적 반응 및 연하곤란의 악화 부재)는 파트 1에서와 같이 그의 동일한 용량을 계속할 것이다. 소수일 것으로 예상되는 위약 반응자는 위약을 계속 유지할 것이다. 연하곤란 또는 음식 박힘의 악화는 스케줄링되지 않은 방문에서 내시경검사를 촉발할 것이다. 내시경검사 후에, 모든 "재발자"는 내시경검사가 요구되는 음식 박힘 또는 확장이 요구되는 협착을 갖는 자를 제외하고 즉시 파트 3에 들어갈 것이다. 내시경검사가 요구되는 음식 박힘 또는 확장이 요구되는 협착을 갖는 대상체는 2-주 추적 기간에 들어갈 것이고, 연구에서 나올 것이다. 제26주에 연구 내 모든 대상체는 내시경검사를 받을 것이다. 제28주에 EoE 반응자는 파트 3으로 계속될 것이다. 파트 2의 종료시 비-반응자 또는 조기 재발자는 이들이 파트 3에 들어갈 때 3 mg BID를 받을 것이다.
- [0372] 파트 3: 유지 (제28주 내지 제54주)
- [0373] 개방-표지 3 mg BID에 반응하는 파트 1로부터의 비-반응자는 파트 3에서 이 용량을 계속 받을 것이다. 이 군은 파트 2에 참여하지 않을 것임을 주목한다.
- [0374] 파트 2로부터의 EoE 반응자는 동일한 용량을 계속 받을 것이다.
- [0375] 파트 2로부터의 비-반응자 및 조기 재발자는 파트 3에서 개방-표지 3 mg BID를 받을 것이다.
- [0376] 파트 3에서 재발한 (내시경검사가 요구되는 음식 박힘 또는 임상적으로 유의한 재발성 증상) 대상체는 스케줄링되지 않은 내시경검사를 받을 것이고, 2-주 추적에 들어갈 것이고, 연구에서 나올 것이다.
- [0377] 모든 계속되는 대상체는 제52주에 내시경검사를 받을 것이고, 제54주에 그의 최종 치료중 방문을 완료할 것이다.
- [0378] 추적 (마지막 투여 2주 후)
- [0379] 모든 대상체는 추적에 들어가기 전 3주 이내에 최종 내시경검사를 받았어야 한다. 예외는 다음을 포함한다: 동의 철회 또는 내시경검사에 대한 금기. 추적에 들어가기 위한 이유: 제54주에 완료; 내시경검사가 요구되는 음식 박힘을 포함한 조기 철회가 요구되는 유해 사건; 개방-표지 3 mg BID에 대한 반응 실패; 파트 3에서의 재발.
- [0380] 약동학: 이 연구에서, APT-1011의 1.5 mg BID 및 3.0 mg BID 용량이 적어도 조식 30분 후 및 취침시간 (적어도 저녁 식사 2시간 후)에 투여될 것이다. 1.5 mg 용량이 취침시간 (적어도 저녁 식사 2시간 후)에 투여될 것이다. 1.5 mg 용량을 받는 대상체는 오전에 적어도 조식 30분 후에 위약을 받을 것이다. 음식물 또는 음료는 투여 후 적어도 1시간 동안 허용되지 않을 것이다.
- [0381] 대상체의 하위세트로부터의 집중 PK 샘플링 및 나머지 대상체로부터의 희박 PK 샘플링의 조합이 환자 집단에서 FP 노출을 특징화하기 위해 수집될 것이다. 비 구획 분석 (NCA)이 집중 PK 데이터에 대해 수행될 것이고, 집단 PK 분석은 집중 연속 및 희박 혈장 농도 데이터의 조합에 기초하여 수행될 것이다.
- [0382] 집중 PK: 집중 PK 연속 샘플링은 사전-특정된 PK 장소에서 성인 대상체의 하위세트 (용량 군당 8명) 및 청소년 대상체의 하위세트 (용량 군당 대략 5명)에서 기준선 및 정상-상태에서 수행될 것이다. 이들 대상체는 제1일에 1일 용량 (둘 다 정제)을 취할 것이다. 플루티카손 혈장 농도의 결정을 위한 혈액 샘플은 제1일 및 제4주에 투여전 및 오전 투여 0.5, 1, 2, 4, 8 및 12시간 후에 수집될 것이다. 정상-상태 샘플은 대상체가 제4주에 12시간 동안 머무를 수 없는 경우에 제8주 또는 제12주 방문에 수집될 것이다. 12-시간 기간에 걸친 집중 PK 샘플의 수집은 BID 투여 스케줄 및 이들 EoE 환자에 대한 입원환자 체류를 피하기 위한 필요성에 관련된다.
- [0383] 희박 PK: 희박 PK 샘플은 모든 성인 및 청소년 대상체로부터 수집될 것이다 (집중 PK 하위세트에서의 대상체는 배제). 기준선 투여전 샘플은 제1일에 투여 전에 취해질 것이다. 반복 투여의 제4주, 제8주 및 제12주에 대상

체는 가정에서 그의 AM 용량을 취할 것이고, 그의 스케줄링된 방문 동안 2개의 샘플이 취해질 것이다. 하나의 샘플은 장소에 도착하였을 때 취해질 것이고, 또 다른 샘플은 장소를 떠나기 직전 1 내지 1.5시간 후에 취해질 것이다. 이전 저녁 투여 시간 (전날 밤 취침시간) 및 오전 투여 시간 (계획된 방문 일)이 기록될 것이다. 실제 PK 샘플링 시간이 또한 기록될 것이다. 장소는 하루에 걸쳐 장소 방문을 변경하도록 권장될 것이다. 장소 방문의 가변성으로 인해, 희박 PK 샘플은 전형적으로 12-시간 투여후 기간의 대부분을 커버하도록 취해질 것이다.

[0384] 연구 지속기간: 이 연구는 대략 12-18개월의 예상되는 동원 기간을 갖는다. 연구 (파트 1, 파트 2 및 파트 3)에 들어가고 이를 완료하는 대상체는 최대 14개월 동안 연구에 있을 것이다.

[0385] 연구 집단: 연구는 참가 기준을 충족하는, EoE로 진단된 160 내지 320명 범위의 성인 대상체를 포함하는 적응성 샘플 크기를 사용한다. 연구는 대략 25% 여성 및 5% 고령 대상체를 등록시킬 것으로 예상된다.

[0386] 포함 기준:

[0387] 사전 동의 시에  $\geq 14$ 세 내지  $\leq 75$ 세의 남성 및 여성 대상체.

[0388] 사전 동의서 (ICF) (부모 또는 후견인이 적용가능할 때 서명하여야 함) 및 승낙서 (현지 법에 따라 18세 미만의 청소년 또는 법적 연령의 성년에 대해 요구됨)에 서명하여야 하고, 모든 연구 절차를 고수할 의향이 있고 고수할 수 있다.

[0389] EoE의 진단 또는 추정상 진단은 증상 및 조직학에 의해 확인되어야 하고; 8주 이상의 고용량 양성자 펌프 억제제 (PPI)에 대한 치료 실패의 과거 기록에 의해 확인되어야 한다 (즉, 20 mg BID 오메프라졸 또는 20-40 mg BID의 승인된 처방 PPI. 유지 또는 OTC 용량은 너무 낮음). 초기 진단 전 PPI 실패의 기록 또는 스크리닝 시 PPI 실패의 기록. PPI 요법에 대한 반응의 결여는 8주의 고용량 치료 후 적어도 1개의 생검 위치에서 피크 호산구 카운트  $\geq 15$  /HPF로 정의된다. PPI 요법은 단지 대상체가 스크리닝 내시경검사로부터 생검 시에 PPI 요법을 받은 경우에만 연구 동안 계속될 수 있다. PPI 요법을 받는 대상체는 이를 내시경검사 후에 중지할 수 있거나 또는 이것이 기준선 준비 기간 전인 한 용량을 감소시킬 수 있다. 이 용량이 변화된 후에 대상체는 그 후 안정한 용량을 유지해야 한다. PPI가 중지되면 그것은 재시작되지 않을 수 있다. PPI 요법의 새로운 개시는 연구 동안 허용되지 않는다.

[0390] 생검 식도 부위 (각각의 근위 및 원위 식도로부터의  $\geq 3$ 개의 생검; 최소 6개의 총 생검) 중 적어도 1개에서 고배율 시야 (HPF, 400x 배율 ( $0.3 \text{ mm}^2$ ))당 피크 식도 점막 호산구 카운트  $\geq 15$ 에 의해 정의되는 호산구성 식도염의 증거를 가짐. 추가의 중간 식도 생검은 연구자의 판단으로 취해질 수 있다. 생검은 수득되어야 하고, 스크리닝 방문 후 30일 이내에 또는 무작위화 2주 전에 및 기준선 기간을 시작하기 전에 기관 병리학자가 받아야 한다. 적격성은 단지 기관 병리학자의 평가에만 기초할 것이다. 임의적 생검은 현지 ICF에 명시된 경우에 현지 사용을 위해 현지에서 취해지고 처리될 수 있다. 대상체는 7-일 회상 전반적 EoE 점수  $> 3$ 을 가져야 하고; 대상체는 각각의 주의 기준선 증상 평가를 위해 1주에 적어도 3건의 연하곤란 에피소드를 보고하여야 하고; 연구 관련 치료 요법, 절차 및 방문 스케줄을 고수할 의향이 있고 고수할 수 있다.

[0391] 배제 기준: 코르티코스테로이드에 대한 알려진 금기, 과민성 또는 불내성. 연구자의 판단으로 연구 절차를 방해할 수 있거나 또는 대상체가 연구를 고수하고 완료하는 능력을 방해할 수 있는 임의의 신체적, 정신적 또는 사회적 상태, 질병의 병력 또는 실험실 이상. 임의의 유형의 경구 또는 식도 점막 감염의 존재. 정상 섭식을 막는 임의의 구강 또는 치아 상태. 식도 점막에 영향을 미치거나 또는 EoE 이외의 식도 운동성을 변경하는, 미란성 식도염 (LA 등급 B 또는 그 초과), 3 cm 초과 열공 헤르니아, 바렛 식도 및 무이완증을 포함한, 임의의 상태. 30일 이내에 전신, 경구 또는 비경구 코르티코스테로이드의 사용, 또는 이 연구에의 참가에 요구되는 식도 생검; 스크리닝전 기간 동안 수행된 경우의 EGD 전 30일 이내에 고효력 피부 국소 코르티코스테로이드의 흡입 또는 연장 사용. 30일 이내의 삼킨/국소 스테로이드의 사용. 스크리닝의 30일 이내에 제거식 또는 기본식의 개시. 식이 요법은 연구 동안 시작되지 않을 수 있다. 오전 (0700 내지 0800시, 또는 가능한 한 그러한 범위에 근접한 때) 혈청 코르티솔 수준  $\leq 5 \text{ } \mu\text{g/dL}$  ( $138 \text{ nmol/L}$ ).  $250 \text{ } \mu\text{g}$  코신티트로핀을 사용하는 부신피질자극호르몬 (ACTH) 자극 검사에서 60분에서의 혈청 코르티솔 수준  $< 18 \text{ ug/mL}$  ( $497 \text{ nmol/L}$ ). 치료 동안 그레이프프루트 주스의 소비가 금지된다. 지난 6개월 이내에 생물학적 면역조정제의 사용. 지난 3개월 이내에 칼시뉴린 억제제, 퓨린 유사체 (아자티오프린, 6-메르캅토프린)의 사용. 식도위십이지장 내시경검사 (EGD) 또는 식도 생검에 대한 금기 또는 표준 9 mm 내시경에 의한 EGD가 불가능한 식도의 협소화. 스크리닝 방문 전 1개월 이내 또는 스크리닝 방문과 무작위화 방문 사이에 공공연한 위장 출혈. 현재 만성 감염, 면역억제 또는 면역결핍. 크

론병, 복강 질환, 또는 호산구성 위장염을 포함한 위장관의 다른 염증성 질환의 병력 또는 존재. 현재 알콜 또는 약물 남용. 임신 또는 모유수유 중인 여성 대상체. 추적 기간을 포함한 연구 동안 고도로 효과적인 피임 방법을 따르는데 동의하지 않는 성적 활성 가임 여성. 청소년의 경우 금욕이 허용된다. 외과적 폐경기 또는 FSH에 의해 확인된 폐경기를 갖는 여성 대상체는 연구 동안 피임 또는 임신 검사가 요구되지 않는다. 스크리닝 방문의 30일 이내에 임상시험용 약물을 수반하는 임상 연구에의 참여.

[0392] 연구 약물 투여: 3개의 투여 군의 경우, APT-1011 (폴루티카손 프로피오네이트, ODT)는 1.5 mg 및 3.0 mg의 용량 농도로 맹검 정제로서 제공될 것이다. 제4 투여 군의 경우 매칭되는 위약이 존재할 것이다. 정제는 BID - 조식 30분 후 및 적어도 저녁 식사 2시간 후에 HS (취침시간) 투여될 것이다. 1.5 mg 투여 군에서, 대상체는 조식 30분 후에 위약 정제, 및 1.5 mg APT-1011 HS를 받을 것임을 주목한다. 맹검을 유지하기 위해, 모든 정제는 "조식 후" 및 "취침시간" 투여에 대해 라벨링될 것이다. 대상체는 연구 약물 투여 후 1시간 동안 섭식 또는 음용하여서는 안된다. 취침시간 용량은 모든 음료 및 스낵 및 치아 닦기 후 및 취침에 들어가기 직전에 투여되어야 한다.

[0393] 제12주에서의 1차 효능 종점:

[0394] EoE 반응에 대한 2개의 공동-1차 효능 종점이 존재한다: 모든 생검 식도 위치에서의 피크 호산구 카운트  $\leq$  6 /HPF 및 이전 14일에 걸친 연하곤란 에피소드의 기준선으로부터의 변화

[0395] 2차 효능 종점:

[0396] 이전 14일에 걸친 연하곤란-부재 일수의 기준선으로부터의 변화; EoE 지속 반응은 공동-1차 종점과 함께 제26주 및 제52주에 평가될 것이고; 7-일 전반적 EoE 점수의 기준선으로부터의 변화는 기준선 증상 평가 전, 기준선, 제12주, 제26주 및 제52주에 평가될 것이다. 7-일 전반적 EoE 증상 점수는 각각의 방문에서 평가될 것이다. 제12주, 제26주 및 제52에서의 EREFS 점수의 기준선으로부터의 변화. 내시경 변화는 다음 5가지의 내시경 특색에 기초한 EREFS 점수에 기초할 것이다: 부종, 주름, 분비물, 고리, 협착. EoE 반응이 평가되는 모든 주요 시점에서 HPF당 피크 호산구  $< 1$  및  $< 15$ 를 갖는 대상체의 퍼센트, 7-일 EEsAI 점수의 기준선으로부터의 변화 및 평균 주간 EEsAI 점수  $< 20$ 을 갖는 대상체의 퍼센트 및 하위점수의 기준선으로부터의 변화가 제12주, 제26주 및 제52에 평가될 것이다. 7-일 EEsAI는 각각의 방문에서 평가될 것이다.

[0397] 재발 및 치료 실패의 평가

[0398] (a) 각각의 내시경 시점에서의 비-반응

[0399] (b) 용량 및 연구 파트에 의해 응급 내시경 음식 박힘이 요구되는 대상체의 백분율

[0400] (c) 식도 확장이 요구되는 대상체의 백분율.

[0401] OL 치료: EoE 반응 (상기 공동-1차)은 또한 파트 1에 대한 비-반응자에서의 OL 치료의 12주 후에 평가될 것이다.

[0402] 약동학적 종점

[0403] 하기 PK 파라미터는 데이터가 허용하는 한 비구획 방법을 사용하여 집중적으로-샘플링된 PK 대상체에 대해 계산될 것이다: C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>0-12</sub>, CL<sub>ss</sub>/F 및 축적 비.

[0404] 경구 클리어런스 (CL/F) 및 분포 부피 (V/F)를 포함한 집단 약동학적 파라미터는 데이터가 허용하는 한 추정될 것이다. 추가의 파라미터는 적절한 경우에 최종 구조적 약동학적 모델에 기초하여 추정될 것이다.

[0405] 탐색적 종점:

[0406] 수행된 모든 생검에 대한 EoE 조직학 점수화 시스템. 기준선으로부터의 변화가 평가될 것이다. 용량 및 하위군에 의한 제12주, 제26주, 제52주 및 OL 치료의 제12주에서의 EoE-QoL-A에 기초한 삶의 질의 평가. 이전 방문과 비교한 환자의 증상의 평가. 이 질문은 제8주, 제12주, 제18주, 제26주, 제36주 및 제52주에 평가될 것이다. PK/PD (코르티솔) 및 노출-반응 (효능) 관계의 평가.

[0407] 안전성 종점: 안전성은 모든 치료-발현성 유해 사건 (TEAE), 철회로 이어지는 TEAE 및 심각한 유해 사건 (SAE)을 모니터링하고 기록함으로써 평가될 것이다. 모든 TEAE는 유해 사건 (AE)의 MedDRA 버전 14.0 분류에 기초하여 코드화될 것이고, 연구자에 의해 중증도 (경도, 중등도, 중증) 및 연구 약물에 대한 관련성 (관련 또는 비관련)에 의해 분류될 것이다. 용량 변화의 3일 이내에 발생하는 TEAE는 이전 용량에 기인할 것이다. 신체 검

사는 대상체의 기준선 상태를 기록하고 AE에 관련된 변화를 강조하기 위해 수행될 것이다. 활력 징후는 또한 모든 방문에서 평가될 것이고, 임상적으로 유의한 편차가 보고될 것이다.

- [0408] 평가 스케줄에 나타난 바와 같이 혈액학, 혈액 화학, 요분석, 심전도 (ECG)를 포함한 상용 실험실 시험은 연구 전체에 걸쳐 수행될 것이다. 실험실 시험 또는 ECG에서의 임상적으로 유의한 변화가 요약될 것이다.
- [0409] 코르티솔 문제: 비정상적 AM 코르티솔, 소변 글루코스 또는 혈청 글루코스는 분석 대상을 따라야 할 필요가 있을 것이다. CRF는 알려진 글루코코르티코이드 AE, 예컨대 달덩이 얼굴, 여드름, 다모증, 기분 동요, 불면증 또는 우울증의 존재 또는 부재를 포착해야 한다. ICF는 스트레스 스테로이드가 유의한 의학적 질병 동안 요구될 수 있다는 것을 강조하여야 한다. ACTH 자극 검사 (코신티로핀 250 mcg)는 모든 대상체에 대해 기준선 및 제12주, 조기 철회 및 제52주에 수행되어야 한다. ACTH 검사는 AM 혈청 코르티솔 > 5 mcg/dL (138 nmol/L)을 갖는 모든 대상체에서 수행되어야 한다. 양성 검사를 갖는 모든 대상체는 배제되어야 한다. 치료 종료시의 임의의 양성 결과는 부신 기능의 회복에 따라야 한다. HPA 억제 또는 양성 ACTH 자극 검사를 중단하는 대상체의 수가 요약될 것이다. 18세 미만의 대상체는 성장 파라미터, 예컨대 키, 체중, 체질량 지수 (BMI) 및 상응하는 z-점수에 대해 평가될 것이다. 또한 그의 선형 성장을 완료하지 않은 18세 미만의 청소년에서 태너 스테이지 및 골연령이 결정될 것이다.
- [0410] 관심 안전성 종점은 다음과 같다: 치료 발현성 유해 사건 (TEAE), 철회로 이어지는 TEAE 및 치료-발현성 심각한 유해 사건 (SAE)의 빈도, 뿐만 아니라 혈청 코르티솔 수준  $\leq 5 \mu\text{g/dL}$  ( $\leq 138 \text{ nmol/L}$ ) 또는 양성 ACTH 자극 검사 (60분에서의 혈청 코르티솔 < 18 ug/mL (497 nmol/L))를 갖는 대상체의 백분율. HPA 축 억제를 중단하는 대상체의 수가 기록될 것이다.
- [0411] 통계적 방법
- [0412] 샘플 크기 결정
- [0413] 파트 1은 160 내지 320명의 성인 환자를 범위로 하는 적응성 샘플 크기를 포함한다. 빈번한 중간 분석은 적어도 160명의 대상체가 무작위화된 후에 수행될 것이며, 여기서 성공 및 무익성 기준이 평가된다. 공동-1차 결과에 대한 치료 효능의 증거가 충분히 낮은 경우에, 시험은 무익성에 대해 초기에 중지될 수 있다. 치료 효능을 입증하기에 충분한 증거를 수득할 예측 확률이 매우 높은 경우에, 시험은 예상된 성공에 대한 증거를 중지할 수 있으며, 이때 모든 등록 환자가 12주의 추적을 완료하였을 때 결정 분석이 수행된다 (Broglia 2014). 시뮬레이션은 예상된 샘플 크기, 유형 1 오류, 및 다양한 가정 치료 프로파일 (SAP에 제공됨) 하의 통계적 검정력을 계산하는데 사용된다.
- [0414] 대상체의 대략 60%가 연구의 파트 2에 들어갈 것으로 예상된다. 파트 1에서 적극 치료를 받는 최소 102명의 환자를 고려하면, 적어도 61명의 환자가 파트 2에 들어갈 것으로 예상된다. 대략 17명의 위약 반응자가 파트 2에 들어갈 것으로 예상된다. 위약 반응자의 70% 및 적극 치료를 받는 자의 대략 20%가 제26주 전에 재발할 수 있을 것으로 예상된다. 적극 치료를 받는 대략 82명의 대상체가 파트 3에 들어갈 것으로 예상된다.
- [0415] 추가로, 파트 3으로의 20% 탈락율을 가정하면, 적극 치료 부문에서 적어도 66명의 대상체 (용량당 22명)가 제52주에 지속 완화의 평가에 대해 평가가능할 것으로 예상되고, 대조군에서는 적어도 4명의 환자가 예상된다. 이것은 각각 활성 용량 대 대조군에 대해 80% 대 20%의 지속 완화율을 비교하기 위한 73%의 최소 예상 검정력, 및 풀링된 적극 치료 완화를 대 대조군을 비교하기 위한 80%의 최소 예상 검정력을 제공한다. 그러나, 파트 3의 1차 초점은 사실상 기술적일 것이다.
- [0416] 통계적 방법론
- [0417] 요약 통계는 적용가능한 경우 용량 군 및 하위군, 또는 OL 치료를 포함한 연구의 각각의 파트에 의해 표 형태로 제시될 것이다.
- [0418] 효능에 대한 1차 분석 집단은 모든 무작위화 대상체로 정의되는 치료 의향 (ITT) 집단이다. 안전성에 대한 분석 집단은 연구 약물의 적어도 1회 용량을 받는 모든 대상체로 정의되는 안전성 집단이다. 단일-용량 PK 집단은 3개의 APT-1011 투여 군 중 1개에 무작위화되고, APT-1011의 그의 제1 용량을 취하고, 최종 단일-용량 집단 PK 분석에 포함되는 적어도 1개의 PK 샘플을 갖는, 파트 1의 ITT 집단에서의 모든 대상체로 정의될 것이다. 정상-상태 PK 집단은 3개의 APT-1011 부문 중 1개에 무작위화되고, 정상-상태 PK 샘플링 기간에 상응하는 APT-1011의 그의 용량을 취하고, 최종 정상-상태 집단 PK 분석에 포함되는 적어도 1개의 PK 샘플을 갖는, 파트 1의 ITT 집단에서의 모든 대상체로 정의될 것이다. 파트 1, 2 및 3 및 OL 치료를 완료하는, 프로토콜 분석에 따른

추가적 집단은 통계적 분석 계획 (SAP)에서 정의될 수 있다.

- [0419] 기준선 및 집단통계학적 정보는 연속 및 서수 변수 (예를 들어, 연령, 체중, 키)에 대한 기술 통계학 및 범주형 변수 (예를 들어, 성별, 인종)에 대한 카운트 및 백분율을 사용하여 요약될 것이다.
- [0420] 약동학 및 약역학 분석
- [0421] 이 연구에서, 1.5 mg BID 및 3.0 mg BID 용량이 적어도 조식 30분 후 및 취침시간 (적어도 저녁 식사 2시간 후)에 투여될 것이다. 1.5 mg HS 용량이 취침시간 (적어도 저녁 식사 2시간 후)에 투여될 것이다. 1일 1.5 mg HS를 받는 대상체는 또한 적어도 조식 30분 후에 위약을 받을 것이다.
- [0422] 집중적으로 샘플링된 대상체로부터의 PK 데이터를 사용하여, FP에 대한 PK 파라미터는 가능한 경우에 비구획 방법에 의해, 하기와 같이 계산될 것이다:
- [0423] C<sub>max</sub>: 개별 연구 참가자 혈장 농도 시간 플롯의 검사에 의해 관찰되는, 최대 관찰 농도.
- [0424] T<sub>max</sub>: 관찰된 농도 시간 데이터로부터 직접적으로 얻은, 최대 관찰 농도의 시간.
- [0425] AUC<sub>0-12</sub>: 선형 및 대수 사다리꼴 방법의 조합 (리니어 업/로그 다운 방법)에 의해 계산되는, 투여후 0시간으로부터 12시간까지의 혈장 농도 시간 곡선하 면적.
- [0426] CL<sub>ss</sub>/F: 정상-상태에서의 겉보기 클리어런스
- [0427] 축적 비: 정상 상태에서의 AUC<sub>0-12</sub> 및 단일 투여 후 AUC<sub>0-12</sub>로부터 계산된 축적 비
- [0428] 개별 및 평균 혈장 농도 시간 곡선 (선형 및 반-로그 둘 다)이 생성될 것이다. 농도 데이터 및 PK 파라미터의 요약 통계에 대한 상세한 방법론은 SAP에 기록될 것이다.
- [0429] 집단 PK 분석은 연속 및 희박 혈장 농도 데이터의 조합에 기초하여 수행될 것이다. APT-1011에 대한 이전 연속 PK 데이터 (연구 PR-023 및 음식물-영향)가 기초 PK 모델의 개발을 용이하게 하기 위해 이 분석에 포함될 수 있다.
- [0430] 경구 클리어런스 (CL/F) 및 분포 부피 (V/F)를 포함한 집단 PK 파라미터는 데이터가 허용하는 한 추정될 것이다. 추가적 파라미터는 적절한 경우에 최종 구조적 PK 모델에 기초하여 추정될 것이다.
- [0431] PK 파라미터의 적절한 진단 플롯, 목록 및 요약을 포함한 최종 집단 모델로부터의 출력이 생성될 것이다. 추가로, 임의의 PK 시뮬레이션의 그래프 및 표 제시가 생성될 것이다. 별개의 PopPK 보고가 생성되고 임상 연구 보고에 연결될 것이다.
- [0432] 데이터가 허용하는 한, FP에 대한 전신 노출과 코르티솔 수준의 변화 사이의 관계를 평가하는 탐색적 분석이 또한 상기 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 추가적 탐색적 노출-반응 분석이 향후 연구 및 임상 용도에 대한 안전 및 유효 용량의 선택을 용이하게 하기 위해 공동-1차 종점 또는 그의 성분에 기초하여 수행될 수 있다.

표 9

| 평가 스케줄: 스크리닝 내지 파트 1   |            |           |                        |                |                |                |        |                                  |                       |  |
|--|------------|-----------|------------------------|----------------|----------------|----------------|--------|----------------------------------|-----------------------|--|
| 평가 및<br>절차   | 방문         |           |                        |                |                |                |        |                                  |                       |  |
|  | 스크리닝       | 기준선<br>증상 | 무작위화                   | 제4주            | 제8주            | 제12주           | 제14주   | 스케줄링되<br>지 않은<br>방문 <sup>c</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> |  |
|  | 일          |           |                        |                |                |                |        |                                  |                       |  |
|  | -42 내지 -14 | -14 내지 -1 | 1                      | 28 ± 3         | 56 ± 3         | 84 ± 3         | 98 ± 3 |                                  |                       |  |
| 사전 동의 서명   | X          |           |                        |                |                |                |        |                                  |                       |  |
| 배제 기준 부재<br>전반적 EOE 증상 점수<br>>3<br>이전 7일 내 ≥3건의<br>연하곤란 에피소드 |            | X         |                        |                |                |                |        |                                  |                       |  |
| 포함/배제 기준   | X          | X         | X <sup>d</sup>         |                |                |                |        |                                  |                       |  |
| 인구통계, 의료,<br>수술 병력, 투약<br>병력                                 | X          |           |                        |                |                |                |        |                                  |                       |  |
| 병용 의약(들)   | X          | X         | X                      | X              | X              | X              |        |                                  |                       |  |
| 신체 검사  | X          |           | X                      | X              | X              | X              |        | X                                | X                     |  |
| 연령 <18세인 경우<br>테너 스테이지                                       |            | X         |                        |                |                |                |        |                                  |                       |  |
| 활력 징후  | X          | X         | X                      | X              | X              | X              |        | X                                | X                     |  |
| 화학; 혈액학  | X          |           | X                      | X              | X              | X              |        | X                                | X                     |  |
| 혈청 코르티솔 (AM<br>공복) <sup>e</sup>                              | X          |           | X                      | X              | X              | X              |        | 결과 <sup>f</sup><br>임의적           | X                     |  |
| 요분석  | X          |           | X                      | X              | X              | X              |        | X                                | X                     |  |
| 심전도 - 표준 12-리드   | X          |           | X                      |                |                | X              |        |                                  | X                     |  |
| 집단 약동학   |            |           | X <sup>g</sup><br>투여 전 | X <sup>g</sup> | X <sup>g</sup> | X <sup>g</sup> |        |                                  |                       |  |

| 평가 스케줄: 스크리닝 내지 파트 1                |            |           |                   |                |                |     |      |      |                                  |                       |           |        |        |        |        |
|-------------------------------------|------------|-----------|-------------------|----------------|----------------|-----|------|------|----------------------------------|-----------------------|-----------|--------|--------|--------|--------|
| 평가 및<br>절차                          | 방문         |           | 스크리닝<br>기준선<br>증상 | 무작위화           | 제4주            | 제8주 | 제12주 | 제14주 | 스케줄링된<br>지 않은<br>방문 <sup>c</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> |           |        |        |        |        |
|                                     | 일          |           |                   |                |                |     |      |      |                                  |                       |           |        |        |        |        |
|                                     | -42 내지 -14 | -14 내지 -1 |                   |                |                |     |      |      |                                  |                       | 1<br>투여 전 | 28 ± 3 | 56 ± 3 | 84 ± 3 | 98 + 3 |
| 집중 PK                               |            |           |                   | X <sup>h</sup> | X <sup>h</sup> |     |      |      |                                  |                       |           |        |        |        |        |
| 다중 식도 생검을<br>사용한 EGD <sup>a1</sup>  | X          |           |                   |                |                |     | X    |      |                                  | X <sup>m</sup>        |           |        |        |        |        |
| 가임 여성에 대한<br>소변 임신 검사<br>단지         | X          |           |                   | X              | X              | X   | X    |      |                                  | X                     |           |        |        |        |        |
| 스크리닝에서만<br>폐경기 여성 FSH               |            |           |                   |                |                |     |      |      |                                  |                       |           |        |        |        |        |
| ACTH 자극 검사<br>(250 µg) <sup>k</sup> | X          |           |                   |                |                |     | X    |      | 임의적 <sup>k</sup>                 | X                     |           |        |        |        |        |
| 유해 사건                               | X          | X         | X                 | X              | X              | X   | X    | X    | X                                | X                     |           |        |        |        |        |
| 전반적 EoE 점수                          | X          | X         | X                 | X              |                |     | X    | X    | X                                | X                     |           |        |        |        |        |
| 7-일 EESAI                           | X          | X         | X                 | X              | X              | X   | X    | X    | X                                | X                     |           |        |        |        |        |
| 1일 다이아리                             |            | X         | X                 | X              | X              | X   | X    | X    |                                  | X                     |           |        |        |        |        |
| 이전 방문과<br>비교한 증상                    |            |           |                   |                | X              |     | X    |      |                                  | X                     |           |        |        |        |        |
| EoE-QoL-A                           | X          |           |                   | X              |                | X   | X    |      |                                  | X                     |           |        |        |        |        |
| 콜 연령 <sup>l</sup>                   |            | X         |                   |                |                |     |      |      |                                  |                       |           |        |        |        |        |
| 연구 약물 분배                            |            |           |                   | X              | X              | X   | X    |      |                                  |                       |           |        |        |        |        |
| 약물 반납 및<br>계량관리 (연구<br>약물 순응도 평가)   |            |           |                   | X              | X              | X   | X    | X    |                                  | X                     |           |        |        |        |        |

| 평가 스케줄: 스크리닝 내지 파트 1 |                 |                |      |        |        |        |        |                                  |                       |  |
|----------------------|-----------------|----------------|------|--------|--------|--------|--------|----------------------------------|-----------------------|--|
| 평가 및<br>절차           | 방문              |                | 방문   |        | 방문     |        | 방문     |                                  | 방문                    |  |
|                      | 스크리닝            | 기준선<br>증상      | 무작위화 | 제4주    | 제8주    | 제12주   | 제14주   | 스케줄링되<br>지 않은<br>방문 <sup>c</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> |  |
| 1일 다이어리<br>순응도 평가    | -42 내지 -14<br>일 | -14 내지 -1<br>일 | 1    | 28 ± 3 | 56 ± 3 | 84 ± 3 | 98 ± 3 |                                  |                       |  |
|                      |                 |                | X    |        |        |        |        |                                  |                       |  |

[0436]

[0437] <sup>a</sup> 내시경검사는 개별 방문에서 수행될 수 있다. 조직학의 결과는 무작위화 및 제14주에 요구될 것이다.

[0438] <sup>b</sup> 환자는 환자를 철회시킬 필요성의 결정 7일 이내에 사무실에 나타나야 한다. 이것이 SAE 또는 다른 예기치 않은 상황으로 인해 가능하지 않은 경우에, 방문은 환자 또는 가족 구성원과의 전화 방문으로 완료될 수 있다. 환자가 장소에 올 수 없는 이유에 대한 기록이 환자 기록에 있어야 한다.

[0439] <sup>c</sup> 스케줄링되지 않은 방문에 대한 이유는 PI의 재량으로 절차를 안내할 것이다.

[0440] <sup>d</sup> 환자가 조직학을 포함한 다른 포함/배제 기준 이외에 이전 14일 동안 1일 다이어리에 기초하여 1주에 >3건의 연하곤란 에피소드에 기초하여 포함/배제 기준을 여전히 충족하는지 확인한다.

[0441] <sup>e</sup> 가능한 한 0800시에 근접하게 채취. 환자는 혈청 코르티솔 평가 전 8-시간의 기간 동안 공복이어야 한다. 혈액은 정확한 시기에 맞추기 위해 스케줄링된 방문의 +/- 2일에 AM 혈청 코르티솔에 대해 채취될 수 있다. 그 방문에 대해 스케줄링된 다른 혈액 채취도 동시에 수행될 수 있다.

- [0442] <sup>f</sup> 비정상적 혈청 코르티솔 수준이 최종 치료중 방문시 보고되는 경우에, 추가의 모니터링 및 ACTH 검사가 요구될 수 있다. 안전성 섹션 참조.
- [0443] <sup>g</sup> 희박 PK 샘플은 집중 PK 하위세트에서의 대상체를 제외한 모든 대상체로부터 수득될 것이다. 기준선, 투여전 샘플은 최초 투여 전, 제1일에 수집될 것이다. 반복 투여의 제4주, 제8주 및 제12주에 대상체는 가정에서 그의 오전 용량을 취할 것이고, 그의 스케줄링된 방문 동안 2개의 샘플이 취해질 것이다. 하나의 샘플은 장소에 도착하였을 때 취해질 것이고, 또 다른 샘플은 장소를 떠나기 직전, 1 내지 1.5시간 후에 취해질 것이다. 이전 저녁 투여 시간 (전날 밤 취침시간) 및 오전 투여 시간 (계획된 방문 일)이 기록될 것이다. 실제 PK 샘플링 시간이 또한 기록될 것이다.
- [0444] <sup>h</sup> 용량 군당 대략 8명의 성인 대상체 및 5명의 청소년이 선택된 장소에서 집중 PK 샘플링을 받을 것이다. 두 용량 (AM 및 HS 정제)을 취한 후, 집중 PK 샘플이 제1일 및 제4주에 수집될 것이다. 각각의 이들 방문에서, PK 샘플은 투여전 (AM 용량 전 15분 이내) 및 AM 용량 후 0.5, 1, 2, 4, 8 및 12시간에 수집될 것이다. 제4주에 대해 계획된 PK 샘플은 대상체가 제4주에 12시간 동안 머무를 수 없는 경우에 제8주 또는 제12주 방문에서 수집될 수 있다.
- [0445] <sup>i</sup> 스크리닝 방문 전 최대 30일까지 수행될 수 있다 (스크리닝 방문 전 이들 30일 이내에 전신 또는 흡입, 비강 내 또는 고효력 피부 국소 코르티코스테로이드의 부재 하에). EREFS가 수행될 수 있고, 3개의 생검이 식도의 적어도 2개의 수준으로부터 취해질 수 있다.
- [0446] <sup>j</sup> 환자가 효능의 결여 또는 다른 이유로 인해 연구로부터 철회되는 경우에, 연구자는 임상적으로 지시된 경우 EGD를 수행할 수 있다.
- [0447] <sup>k</sup> 모든 대상체는 기준선 및 EOT에서 또는 조기 철회에서 250 µg ACTH 자극 검사를 받는다. ACTH 시뮬레이션 검사는 또한 연구 동안에 임의적 방문에서 혈청 코르티솔 수준이 2회의 혈액 채취에 의해 ≤5 µg/dL (138 nmol/L)로서 확인된 대상체에 대해 또는 잠재적 임상 우려를 갖는 시상하부-뇌하수체-부신 (HPA) 축 억제를 평가하기 위해 이들이 고코르티솔의 징후 및 증상을 갖는 경우에 수행될 것이다.
- [0448] <sup>l</sup> 골 연령은 모든 청소년 (무작위화시 < 18세)에 대해 수행되고; 예외는 PI의 재량으로, 그의 선형 성장을 완료한 여성 대상체 또는 18세까지 그의 선형 성장을 완료하지 않은 남성 대상체를 포함한다.

표 10

| 평가 스케줄: 파트 2                        |              |         |         |         |         |                                  |                       |
|-------------------------------------|--------------|---------|---------|---------|---------|----------------------------------|-----------------------|
| 평가 및<br>절차                          | 방문           |         |         |         |         |                                  |                       |
|                                     | 제14주<br>무작위화 | 제18주    | 제22주    | 제26주    | 제28주    | 스케줄링되<br>지 않은<br>방문 <sup>c</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> |
|                                     |              |         |         |         |         |                                  |                       |
|                                     |              |         |         |         |         |                                  |                       |
| 일                                   |              |         |         |         |         |                                  |                       |
|                                     | 98 ± 3       | 126 ± 3 | 154 ± 3 | 192 ± 3 | 220 ± 3 |                                  |                       |
| 파트 1에서의 EoE 반응자<br>계속되는 금기 부재       | X            |         |         |         |         |                                  |                       |
| 비용 의학(들)                            | 데이터 전달       | X       | X       | X       | X       | X                                | X                     |
| 신체 검사                               | 데이터 전달       | X       |         | X       | X       | X                                | X                     |
| 활력 징후                               | 데이터 전달       | X       | X       | X       | X       | X                                | X                     |
| 화학: 혈액학                             | 데이터 전달       | X       | X       | X       | X       | X                                | X                     |
| 혈청 코르티솔 (AM 공복) <sup>e</sup>        | 데이터 전달       | X       | X       | X       | X       | 결과 <sup>f</sup>                  | X                     |
| 요분석                                 | 데이터 전달       | X       | X       | X       | X       | X                                | X                     |
| 심전도 - 표준 12-리드                      | 데이터 전달       |         |         | X       |         |                                  | X                     |
| 다중 식도 생검을 사용한<br>EGD <sup>a,1</sup> | 데이터 전달       |         |         |         |         | 결과                               | X                     |
| 가임 여정에 대한 소변 임신<br>검사               | 데이터 전달       | X       | X       | X       |         | X                                | 임의적                   |
| ACTH 자극 검사 (250μg) <sup>k</sup>     | 데이터 전달       |         |         | X       | X       | 결과                               | X                     |
| 유해 사건                               | 데이터 전달       | X       | X       | X       | X       | X                                | X                     |
| 7-일 EESAI                           | 데이터 전달       | X       | X       | X       | X       | X                                | X                     |
| 1일 다이아리                             | 데이터 전달       | X       | X       | X       | X       |                                  | X                     |
| 전반적 EoE 점수                          | 데이터 전달       |         |         | X       |         |                                  | X                     |
| 이전 방문과 비교한 증상                       | 데이터 전달       | X       |         | X       |         |                                  |                       |
| EoE-QoL-A                           | 데이터 전달       |         | X       | X       |         |                                  | X                     |
| 연구 약물 분배                            | X            | X       | X       | X       |         |                                  |                       |

[0449]

[0450]

| 평가 스케줄: 파트 2                   |              |         |         |         |         |                                  |                       |   |
|--------------------------------|--------------|---------|---------|---------|---------|----------------------------------|-----------------------|---|
| 평가 및<br>절차                     | 방문           |         |         |         |         |                                  |                       |   |
|                                | 제14주<br>무작위화 | 제18주    | 제22주    | 제26주    | 제28주    | 스케줄링되<br>지 않은<br>방문 <sup>c</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> |   |
|                                | 일            |         |         |         |         |                                  |                       |   |
|                                | 98 ± 3       | 126 ± 3 | 154 ± 3 | 192 ± 3 | 220 ± 3 |                                  |                       |   |
| 약품 반납 및 계량관리 (연구<br>약품 순응도 평가) |              | X       | X       | X       | X       |                                  |                       | X |

[0451]

| 평가 및<br>절차                      | 평가 스케줄: OL 치료 |         |         |         |                 |                                  |                       |
|---------------------------------|---------------|---------|---------|---------|-----------------|----------------------------------|-----------------------|
|                                 | 방문            |         |         |         |                 |                                  |                       |
|                                 | 제14주          | 제18주    | 제22주    | 제26주    | 제28주            | 스케줄링되<br>지 않은<br>방문 <sup>c</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> |
|                                 | 일             |         |         |         |                 |                                  |                       |
|                                 | 98 ± 3        | 126 ± 3 | 154 ± 3 | 192 ± 3 | 220 ± 3         |                                  |                       |
| 파트 I에서의 EoE 비-반응자               | X             |         |         |         |                 |                                  |                       |
| 병용 의약(들)                        | 테이터 전달        | X       | X       | X       |                 | X                                | X                     |
| 신체 검사                           | 테이터 전달        | X       | X       | X       |                 | X                                | X                     |
| 활력 징후                           | 테이터 전달        | X       | X       | X       |                 | X                                | X                     |
| 화학: 혈액학                         | 테이터 전달        | X       | X       | X       |                 | X                                | X                     |
| 월경 코르티솔 (AM 공복) <sup>e</sup>    | 테이터 전달        | X       | X       | X       | 결과 <sup>f</sup> | 임의적                              | X                     |
| 요분식                             | 테이터 전달        | X       | X       | X       |                 | X                                | X                     |
| 심전도 - 표준 12-리드                  | 테이터 전달        |         |         | X       |                 |                                  | X                     |
| 다중 식도 생검을 사용한 EGD <sup>g</sup>  | 테이터 전달        |         |         |         |                 | X                                |                       |
| 가임 여성에 대한 소변 임신<br>검사           | 테이터 전달        | X       | X       | X       |                 |                                  | X                     |
| ACTH 자극 검사 (250μg) <sup>h</sup> | 테이터 전달        |         |         | X       |                 | 임의적 <sup>k</sup>                 | X                     |
| 유해 사건                           | 테이터 전달        | X       | X       | X       | X               | X                                | X                     |
| 7일 EESAI                        | 테이터 전달        | X       | X       | X       | X               | X                                | X                     |
| 1일 다이아리                         | 테이터 전달        | X       | X       | X       |                 |                                  | X                     |
| 전반적 EoE 점수                      | 테이터 전달        |         |         | X       |                 |                                  | X                     |
| 이전 방문과 비교한 증상                   | 테이터 전달        | X       |         | X       |                 |                                  | X                     |
| EoE-QoL-A                       | 테이터 전달        |         |         | X       |                 |                                  |                       |
| 연구 약물 분배                        | X             | X       | X       | X       |                 |                                  |                       |
| 약물 반감 및 계량관리 (연구<br>약물 순응도 평가)  |               | X       | X       | X       | X               |                                  | X                     |

표 11

| 평가 및<br>결과                  | 평가 스케줄: 파트 3                    |         |         |         |         |                                  |                       |                         |                |  |
|-----------------------------|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|----------------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------|--|
|                             | 제28주<br>무작위화<br>또는 용량 배정        |         |         |         |         | 방문                               |                       |                         |                |  |
|                             | 제36주                            | 제44주    | 제52주    | 제54주    | 일       | 스케줄링되<br>지 않은<br>방문 <sup>c</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> | 조기 철회한<br>임의의 대상체<br>추적 |                |  |
| 파트 3에 대한 포함 기준 <sup>a</sup> | 220 ± 3                         | 126 ± 3 | 154 ± 3 | 192 ± 3 | 220 ± 3 |                                  |                       |                         | 미지막 투여<br>2주 후 |  |
|                             | X                               |         |         |         |         |                                  |                       |                         |                |  |
|                             | 태이터 전달                          | X       | X       | X       |         | X                                | X                     | X                       |                |  |
|                             | 신체 검사                           | 태이터 전달  | X       | X       | X       | X                                | X                     | X                       |                |  |
|                             | 혈액 검사                           | 태이터 전달  | X       | X       | X       | X                                | X                     | X                       |                |  |
|                             | 화학; 혈액학                         | 태이터 전달  | X       | X       | X       | X                                | X                     | X                       |                |  |
|                             | 혈청 코르티솔 (AM 공복) <sup>e</sup>    | 태이터 전달  | X       | X       | X       | 결과 <sup>f</sup>                  | 임의적                   | X                       |                |  |
|                             | 요분석                             | 태이터 전달  | X       | X       | X       | X                                | X                     | X                       |                |  |
|                             | 심전도 - 표준 12-리드                  | 태이터 전달  |         |         | X       | X                                | X                     | X                       |                |  |
|                             | 다중 식도 생검을 사용한 EGD <sup>a</sup>  | 태이터 전달  |         |         | X       | X                                |                       |                         |                |  |
|                             | 가임 여성에 대한 소변 임신<br>검사           | 태이터 전달  | X       | X       | X       | 임의적                              | X                     | X                       |                |  |
|                             | ACTH 자극 검사 (250µg) <sup>k</sup> | 태이터 전달  |         |         | X       | 결과                               | 임의적 <sup>k</sup>      | X                       |                |  |
|                             | 유해 사건                           | 태이터 전달  | X       | X       | X       | X                                | X                     | X                       |                |  |
|                             | 7-일 EEs AI                      | 태이터 전달  | X       | X       | X       | X                                | X                     | X                       |                |  |
|                             | 1일 다이아리                         | 태이터 전달  | X       | X       | X       | X                                | X                     | X                       |                |  |
|                             | 전반적 EOE 점수                      | 태이터 전달  |         |         | X       |                                  | X                     | X                       |                |  |
|                             | 이전 방문과 비교한 증상                   | 태이터 전달  | X       |         | X       |                                  |                       |                         |                |  |
|                             | EOE-QoL-A                       | 태이터 전달  |         |         | X       |                                  |                       | X                       |                |  |
|                             | 연구 약물 분배                        | X       | X       | X       | X       |                                  |                       |                         |                |  |

[0453]

[0454]

| 평가 및<br>결과                      | 평가 스케줄: 파트 3             |         |         |         |         |                                 |                       |                         |  |  |
|---------------------------------|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|--|--|
|                                 | 제28주<br>무작위화<br>또는 용량 배정 | 제36주    | 제44주    | 제52주    | 제54주    | 스케줄링된<br>지점은<br>방문 <sup>c</sup> | 조기<br>철회 <sup>b</sup> | 조기 철회한<br>임의의 대상체<br>추적 |  |  |
|                                 |                          | 220 ± 3 | 126 ± 3 | 154 ± 3 | 192 ± 3 | 220 ± 3                         |                       | 마지막 투여<br>2주 후          |  |  |
| 약물 민감도 및 계량관리 (연구<br>약물 순응도 평가) |                          | X       | X       | X       | X       | X                               | X                     | X                       |  |  |

[0455]

[0456]

각주: a-m은 이전 각주 참조

[0457]

<sup>o</sup> 대상체는 파트 3에 대한 포함 기준을 충족한다:

[0458]

반응자로서 파트 2를 완료함 - 동일한 용량을 계속함; 비-반응자로서 파트 2를 완료함 - 3 mg BID에 배정됨; 위약에 대해 재발함 - 파트 3에 들어갈 때 파트 1로부터의 이전 용량으로 복귀함; 파트 2에서 위약에 대해 재발함 - 파트 3에서 3 mg BID에 배정됨;

[0459]

반응자로서 OL 치료를 완료함 - 3 mg BID를 계속함; C

[0460]

실시에 4 - 호산구성 식도염에서의 플루티카손 (FLUTE): 호산구성 식도염을 갖는 대상체에서의 APT-1011의 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조, 용량 범위설정 및 유지 연구

[0461]

1차 목적: 연구의 1차 목적은 호산구성 식도염 (EoE)을 갖는 성인 ( $\geq 18$ 세)에서 APT-1011의 효능 (조직학적 반응)을 평가하기 위함.

- [0462] 2차 목적: 연구의 2차 목적은 하기와 같다: APT-1011의 용량-반응을 정의하기 위함; 3상에 대한 APT-1011의 용량(들)을 선택하기 위함; 조직학 및 내시경 소견에 대한 APT-1011의 효과를 평가하기 위함; APT-1011의 효능의 유지 및 장기 안전성을 평가하기 위함; APT-1011의 집단 약동학 (PopPK)을 평가하기 위함; 연하곤란 에피소드에 대한 APT-1011의 효과를 평가하기 위함.
- [0463] 탐색적 목적: 연구의 탐색적 목적은 하기와 같다:
- [0464] 연하곤란 및 EoE의 다른 증상에 대한 APT-1011의 효과를 평가하기 위함; 삶의 질을 평가하기 위함; 시간 경과에 따른 증상학을 평가하기 위함; 약동학 (PK)/약역학 (PD) 관계를 평가하기 위함 (1차 중점으로서 코르티솔을 사용함); 조직학적 반응 및 증상 반응에 대한 용량-반응 관계를 평가하기 위함; 점수화 구조 및 EoE의 환자 보고 결과 증상 (PROSE)으로부터의 다양한 중점을 유도하기 위함; 신뢰성, 구축 타당성, 변화에 대한 감수성을 포함한, PROSE의 측정 특성을 평가하기 위함; 임상적으로 의미있는 변화를 해석하기 위한 가이드라인을 생성하고 PROSE에 대한 치료 반응에 대한 컷-오프 또는 반응자 정의를 유도하기 위함.
- [0465] 연구 설계
- [0466] 이것은 EoE로 진단된 100명의 성인 대상체 ( $\geq 18$ 세)에서 APT-1011의 4가지 총 1일 용량 대 위약의 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 용량-범위설정 연구이다.
- [0467] 단일-맹검 준비/기준선 증상 평가 동안, 대상체는 조식 30분 후 및 호라 숨니 (HS; 취침시간) 위약을 받을 것이다. 연구 약물의 4가지 용량은 다음과 같이 투여될 것이다: 조식 30분 후 위약 및 1.5 mg 호라 숨니 (HS; 취침시간) APT-1011, 1.5 mg 1일 2회 (BID) (조식 30분 후 및 취침시간; 3 mg의 총 1일 용량) APT-1011, 조식 30분 후 위약 및 3 mg HS (취침시간), 및 3 mg BID (조식 30분 후 및 취침시간; 6 mg의 총 1일 용량) APT-1011, 및 조식 30분 후 및 HS (취침시간) 투여되는 매칭되는 위약.
- [0468] 100명의 대상체는 연구의 파트 1 내로 위약 또는 활성 용량 중 하나를 받도록 1:1:1:1로 무작위화될 것이다. 하기 기재된 바와 같이, 대상체가 파트 2에서 받는 치료는 제12주에 그의 조직학적 반응 상태에 좌우된다.
- [0469] 무작위화는 통합 대화식 웹 응답 시스템 (IWRS)을 사용하여 이중-맹검 방식으로 이루어질 것이고, 스크리닝식도 협착의 병력 또는 현재 식도 협착의 존재 또는 부재 및 집단통계학에 의해 포착된 대상체의 EoE를 치료하기 위해 이전에 받은 임의의 코르티코스테로이드 치료에 대한 이전 양성 스테로이드 반응의 병력에 의해 계층화될 것이다.
- [0470] APT-1011의 효능 (지속 EoE 반응 및 환자-보고 결과를 포함), 안전성 및 PK가 조사될 것이다.
- [0471] FLUTE는 여러 파트 (스크리닝 [4주], 이어서 4-주 단일-맹검 위약 준비 및 기준선 증상 평가, 및 2개의 치료 파트 [파트 1 및 파트 2])에서 수행될 것이고, 추적 방문이 연구 약물의 최종 용량 2주 후에 이루어질 것이다. 스크리닝은 최대 28일이 소요될 것이다. 적격성을 결정하기 위한 식도위십이지장 내시경검사 (EGD) (포함 기준 #7: 근위 및 원위 시편 둘 다 [각각 3개]를 포함한 적어도 5-6개의 생검에서  $\geq 15$ 의 피크 호산구/HPF에 의해 정의된 바와 같은 EOE의 증거)는 스크리닝 기간 동안 완료될 것이고, 생검은 이 포함 기준에 언급된 시간까지 기관 병리학자가 받아야 한다. 4-주 기준선 증상 평가에 들어가기 위해, 대상체는 전반적 EoE 점수  $>3$  (포함 기준 #5)을 포함한 모든 적격성 기준을 충족하여야 하며, 이 상 동안 확인되어야 할 기준들은 예외이다 (포함 기준 #7: 근위 및 원위 시편 둘 다 [각각 3개]를 포함한 적어도 5-6개의 생검에서  $\geq 15$  피크 호산구/고배율 시야 [HPF]에 의해 정의된 바와 같은 EOE의 증거; 포함 기준 #8: 1일 다이어리에서, 4-주 기준선 증상 평가의 마지막 2주 동안 1주에  $\geq 3$ 일의 연하곤란 에피소드의 보고; 포함 기준 #9: 4-주 기준선 증상 평가 동안 각각의 7일 중 적어도 5일에서 에피소드 항목의 완료; 및 배제 기준 #23: 250  $\mu\text{g}$  코신티로핀을 사용하는 부신피질자극 호르몬 [ACTH] 자극 검사에서 60분에서의 혈청 코르티솔 수준  $<18 \mu\text{g/dL}$  (497 nmol/L) [즉, ACTH 자극 검사에서의 양성 결과]). 대상체는 4-주 위약 준비/기준선 증상 평가의 시작에서 그의 전자 다이어리와 함께 위약이 분배될 것이다.
- [0472] 4-주 기준선 증상 평가 동안, 기준선 증상 중증도가 결정될 것이고, 다이어리 항목을 준수하는 대상체의 능력이 평가될 것이다. 대상체는 무작위화될 그의 식도 생검에  $\geq 15$ 의 피크 호산구/HPF를 가져야 한다. 진단이 이루어질 수 있다는 것을 보장하기 위해, 근위 및 원위 둘 다 (각각 3개)로부터의 적어도 5-6개의 생검이 취해져야 한다. EGD에서 식도 협착의 병력 또는 현재 식도 협착의 존재 또는 부재와 함께, 집단통계학에 의해 포착된 대상체의 EoE를 치료하기 위해 이전에 받은 임의의 코르티코스테로이드 치료에 대한 이전 양성 스테로이드 반응의 병력이 무작위화시 계층화 변수일 것이다.

- [0473] 이들 적격성 기준의 확인 후에, 적격 대상체는 상기 기재된 바와 같이 무작위화될 수 있다.
- [0474] 치료 동안, 모든 대상체는 스케줄링된 방문을 위해 및 유의한 유해 사건 또는 음식 박힘을 포함한 증상의 악화로 인해 스케줄링되지 않은 방문을 위해 대략 매월 장소에 복귀할 것이다.
- [0475] 조직학적 반응, 조직학적 비-반응 및 치료 실패의 정의.
- [0476] 반응 또는 비-반응 상태는 파트 1 (제12주) 및 파트 2 (제26주 및 제52주)에 대한 치료의 계획된 종료 2주 전에 평가될 것이다.
- [0477] 조직학적 반응자는 피크 호산구/HPF 수  $\leq 6$  (1차 결정자로서)의 조직학적 반응을 달성하는 대상체로 정의될 것이다. HPF는 40x 렌즈 및 22mm 접안렌즈를 갖는 현미경에서 0.235 제곱 밀리미터의 표준 면적으로 정의될 것이다.
- [0478] 조직학적 비-반응자는 조직학적 반응을 갖지 않는 (즉, 피크 호산구/HPF 수  $\leq 6$ 의 조직학적 반응을 달성하지 않는) 대상체로 정의될 것이다.
- [0479] 연구 동안 언제든지 식도 팽창을 동반한 또는 동반하지 않은 음식 박힘이 발생하는 대상체는 치료 실패로 간주되고, 조기 종결 평가를 완료하고, 치료후 2주 추적 기간 후에 연구에서 나올 것이다. 제12주 평가 전 또는 연구 중 더 이후에 증상 악화로 인해 연구로부터 자발적으로 철회하는 대상체는 또한 치료 실패로 간주될 것이다. 증상 악화로 인해 철회하기를 희망하는 대상체에서 EGD를 수행하기 위해 많은 노력이 기울어져야 한다. 이들은 또한 조기 종결 평가를 완료하고, 치료후 2주 추적 기간 후에 연구에서 나올 것이다.
- [0480] 파트 1: 유도 (제1일 내지 제14일)
- [0481] 파트 1 동안, 대상체는 14주 동안 연구 약물에 의해 치료될 것이다 (도 5). 제12주에, 대상체는 내시경 및 조직학적 상태를 평가하기 위한 EGD를 포함한, 반응 평가를 받을 것이다.
- [0482] 조직학적 반응자 및 조직학적 비-반응자 (제12주에)는 파트 2에 들어갈 것이다.
- [0483] 파트 2: 유지 (제14주 내지 제52주)
- [0484] 파트 2에서, 제12주에 조직학적 반응자로서 분류된 모든 대상체는 제14주에 시작하여 추가의 14주 동안 이들이 파트 1에 대해 무작위화된 투여 군에 따라 계속 치료될 것이다 (도 5). 대상체는 파트 1의 완료 후 최대 9개월 동안 이 용량을 계속 받을 수 있다.
- [0485] 제12주에 조직학적 비-반응자인 대상체는 파트 2에서 단일-맹검 3 mg BID를 받을 것이다.
- [0486] 제26주에, 대상체는 조직학적 반응을 평가하기 위한 EGD를 포함한, 반응 평가를 받을 것이다. 증상이 또한 평가될 것이다. 제26주 전 14일은 무작위화 전 14일과 비교될 것이다. 조직학적 비-반응자인 대상체는 제28주에 치료를 중지하고, 2주 추적에 들어가고, 연구에서 나올 것이다. 조직학적 반응자는 동일한 용량을 계속 받을 것이다.
- [0487] 제52주에 연구를 완료하는 대상체는 내시경 및 조직학적 상태를 평가하기 위한 EGD를 포함한, 반응 평가를 받을 것이다. 증상이 또한 평가될 것이다. 제52주 전 14일이 무작위화 전 14일과 비교될 것이다.
- [0488] 대상체는 연구 약물의 최종 용량 2주 후에 추적 방문을 완료할 것이다.
- [0489] 추적 방문
- [0490] 대상체는 하기 이유 중 1개 이상으로 추적 방문을 완료할 것이다: 대상체는 제52주에 (EGD 후) 치료를 완료하였음; 대상체는 EGD가 요구되는 음식 박힘을 포함한, 조기 중단이 요구되는 유해 사건 (AE)을 경험하였음; 단일-맹검 3 mg BID를 받는 대상체를 포함한, 제26주에 조직학적 비-반응을 갖는 대상체; 연구 동안 자발적으로 철회하는, 증상 악화를 갖는 대상체. 추적 방문은 대상체가 연구 약물의 최종 용량을 취한지 2주 후에 이루어질 것이다. 모든 대상체는 대상체가 동의를 철회하지 않는 한 또는 EGD에 대한 금기를 갖지 않는 한, 추적 방문을 완료하기 전 3주 이내에 최종 EGD를 받아야 한다.
- [0491] 약동학
- [0492] 회박 PK 샘플링은 연구 집단에서의 플루티카손 프로피오네이트 (FP) 노출을 특정화하기 위해 수행될 것이다. PopPK 분석은 회박 혈장 농도 데이터에 대해 수행될 것이다.

- [0493] 약동학 샘플은 맹검을 유지하기 위해 모든 5개의 투여 군에서의 대상체로부터 수집될 것이다. 위약 투여 군에서의 대상체로부터 수집된 샘플은 분석되지 않을 것이다. 활성 용량에서의 대상체로부터 수집된 샘플은 PopPK 결과에 대해 분석될 것이다.
- [0494] 이 희박 PK 샘플링을 위해, 투여전 샘플은 제1일에 수집될 것이다. 제4주, 제8주 및 제12주에, 대상체는 방문일에 스케줄링된 바와 같이 "조식 후" 용량을 취할 것이고 (대부분 아마도 가정에서), 다음 2개의 샘플이 그의 스케줄링된 방문 동안 취해질 것이다: 장소에 도착하였을 때 및 제1 샘플 대략 1 내지 1.5시간 후 (장소를 떠나기 직전). 장소는 하루에 걸쳐 대상체 방문을 기록하도록 권장될 것이다. 이러한 가변성으로 인해, 희박 PK 샘플은 투여후 12-시간 기간의 대부분을 나타내도록 예상된다.
- [0495] 계획된 대상체 수
- [0496] 대략 100명의 대상체가 식도 협착의 병력 또는 현재 식도 협착의 존재 또는 부재 및 대상체의 EoE를 치료하기 위해 이전에 받은 임의의 코르티코스테로이드 치료에 대한 이전 양성 스테로이드 반응의 병력에 의해 계층화된 1:1:1:1:1 방식으로 파트 1 내로 무작위화될 것이다.
- [0497] 둘 다의 성별이 등록되도록 권장될 것이지만, 등록된 대상체의 대략 25%가 여성일 것으로 예상된다. 대상체가 최대 75세까지 허용될 것이지만, 등록된 대상체의 5%가 노인 ( $\geq 65$ 세)일 것으로 예상된다.
- [0498] 중간 분석은 계획되지 않는다.
- [0499] 포함 기준:
- [0500] 대상체는 모든 하기 기준을 충족하여야 한다:
- [0501] 4-주 기준선 증상 평가에 들어가지 전에는: 사전 동의 시에  $\geq 18$ 세 내지  $\leq 75$ 세 사이의 남성 또는 여성; 사전 동의서 (ICF)에 서명하고, 모든 연구 절차를 고수할 의향이 있고 고수할 수 있음; EoE의 진단 또는 추정상 진단; EoE의 진단은 증상, 조직학, 및  $\geq 8$ 주의 고용량 양성자 펌프 억제제 (PPI)에 의한 치료 실패의 과거 기록에 의해 확인되어야 한다. FLUTE의 목적을 위해, 고용량 PPI는 20 mg BID 오메프라졸 또는 20 내지 40 mg BID의 임의의 판매 PPI로 정의되고; PPI의 유지 용량은 허용가능하지 않다. PPI 요법에 대한 반응의 결여는 고용량 PPI 치료의 8주 후에 근위 및 원위 시편 둘 다를 포함한 적어도 5개의 생검에서  $\geq 15$ 의 피크 호산구/HPF로 정의된다.
- [0502] 초기 진단 전 PPI 실패의 기록 또는 스크리닝 시 PPI 실패의 기록이 요구된다. 대상체는 사전-스크리닝될 수 있지만, 이들이 고용량 PPI의 8-주 시험에 실패할 것을 요구하는 EoE에 대한 진단 기준을 충족하지 않는다면 FLUTE에의 참여에 동의하거나, ICF에 서명하거나, 참여할 것이 제안되어서는 안되며, 예외로 8주 동안 PPI를 취한 자들은 이 기록을 위해 연구 내에서 EGD를 사용할 것이다. 연구자 및 잠재적 대상체는 연구의 임의의 고려 사항과 관계없이 PPI 시험을 완료하기로 결정하여야 한다. 현재 연구 내에서 8주 시험을 하기에는 시간이 불충분하다. 대상체가 이 점으로 인한 오류 및 스크린 실패에 동의한다면, 이들은 프로토콜에 기재된 바와 같이 재-스크리닝될 수 있다. 대상체가 스크리닝 7일 전에  $\geq 3$ 건의 연하곤란 에피소드 (음식물 넘김 곤란)의 병력을 보고하고; 기준선에서 7-일 회상 전반적 EoE 증상 점수  $>3$ 을 갖는다 (EoE 점수는 무작위화 전 각각의 방문 1, 2 및 3에서  $>3$ 으로 유지되어야 함). 이것은 스크리닝 방문 동안 서류상으로 수행될 것이고; 연구 관련 치료 요법, 절차 및 방문 스케줄을 고수할 의향이 있고 고수할 수 있다.
- [0503] 무작위화 전: 무작위화 전에 결정되어야 함: 근위 및 원위 시편 둘 다 (각각 3개)를 포함한 적어도 5-6개의 생검에서  $\geq 15$  피크 호산구/HPF에 의해 정의된 바와 같은 EoE의 증거를 가짐; 적격성 기준을 충족하기 위해 FLUTE 외에 수행되는 EGD 및 생검은 허용되지 않는다. 임의적 생검은 현지 ICF에 명시된 경우에 현지 사용을 위해 현지에서 취해지고 처리될 수 있다. 생검은 4-주 기준선 증상 평가 전에 수득되어야 한다. 조직학적 관점에서의 적격성은 단지 기관 병리학자의 평가에만 기초할 것이다.
- [0504] 무작위화 전에 결정되어야 함: 1일 다이어리에서, 4-주 기준선 증상 평가의 마지막 2주 동안 각각의 마지막 7일에서 적어도 3건의 연하곤란 에피소드 (음식물 넘김 곤란)를 보고함;
- [0505] 무작위화 전에 결정되어야 함: 4-주 기준선 증상 평가의 마지막 14일 동안 각각의 7일 중 적어도 5일에서 에피소드 항목의 완료.
- [0506] 배제 기준:

- [0507] 대상체는 임의의 하기 이유로 FLUTE에 들어가지 않을 것이다:
- [0508] 4-주 기준선 증상 평가에 들어가기 전에: 코르티코스테로이드에 대한 알려진 금기, 과민성 또는 불내성을 가짐; 연구자의 판단으로 연구 절차를 방해할 수 있거나 또는 대상체가 연구를 고수하고 완료하는 능력을 방해할 수 있는 임의의 신체적, 정신적 또는 사회적 상태, 또는 질병의 병력 또는 실험실 이상을 가짐; 임의의 유형의 구강 또는 식도 점막 감염의 존재; 정상 섭식을 막는 임의의 구강 또는 치아 상태; 식도 점막에 영향을 미치거나 또는 EoE 이외의 식도 운동성을 변경하는, 미란성 식도염 (위식도 역류 질환의 로스앤젤레스 분류에 따른 등급 B 또는 그 초과), 3 cm 초과 열공 헤르니아, 바렛 식도 및 무이완증을 포함한, 임의의 상태; 스크리닝 전 60 일 이내에 전신 (경구 또는 비경구) 코르티코스테로이드의 사용, 스크리닝 전 30일 이내에 흡입/삼킨 코르티코스테로이드의 사용, 또는 스크리닝 전 30일 이내에 고효력 피부 국소 코르티코스테로이드의 연장 사용; 스크리닝 전 30일 이내에 제거식 또는 기본식의 개시; 오전 (0700 내지 0800시, 또는 가능한 한 그러한 범위에 근접한 때) 혈청 코르티솔 수준  $\leq 5 \mu\text{g/dL}$  ( $138 \text{ nmol/L}$ ); 스크리닝 24주 전에 생물학적 면역조절제의 사용; 스크리닝 12주 전에 칼시뉴린 억제제 또는 퓨린 유사체 (아자티오프린, 6-메르캅토피리딘)의 사용; 스크리닝 12주 전에 강력한 시토크롬 P450 (CYP) 3A4 억제제 (예를 들어, 리토나비르 및 케토코나졸)의 사용; EGD 또는 식도 생검에 대한 금기 또는 그의 위험을 실질적으로 증가시키는 인자를 갖거나 또는 표준 9 mm 내시경에 의한 EGD가 불가능 식도의 협소화를 가짐; 스크리닝 전 이전 12주에 팽창이 요구되는 식도 협착의 병력을 가짐; 한정적 내시경검사 전 4주 이내에 알레르기성 비염에 대한 임의의 상태 예컨대 GERD를 위한 PPI, H2 길항제, 제산제 또는 항히스타민제의 투여 요법을 개시하거나, 중단하거나 또는 변화시킨 대상체. 이들 약물은 연구 전체에 걸쳐 일정하게 유지되어야 한다. B형 간염, C형 간염 또는 인간 면역결핍 바이러스에 의한 감염 (스크리닝 동안 시험되어야 함);
- [0509] 하기 파라미터는 B형 간염 및 C형 간염 감염을 결정하기 위해 이용될 것이다: B형 간염 표면 항원 [HBsAg], 총 B형 간염 코어 항체 [항 HBc] 또는 C형 간염 바이러스 항체에 대해 양성. 그러나, B형 간염 표면 항체에 대해 양성이지만 HBsAg 및 항 HBc에 대해 음성인 대상체는 적격일 것이다.
- [0510] 스크리닝 전 4주 이내 또는 스크리닝 방문과 무작위화 방문 사이에 위장 (GI) 출혈을 가짐; 현재 ( $>30$ 일) 만성 감염, 면역억제 또는 면역결핍을 가짐; 크론병, 복강 질환, 또는 호산구성 위장염을 포함한 GI 관의 다른 염증성 질환의 병력 또는 존재를 가짐; 연구자의 견해에서 현재 알콜 또는 약물 남용을 가짐; 임신, 모유수유 중이거나 또는 연구 동안 임신할 계획을 갖는 여성 대상체; 스크리닝시 혈청 임신 검사 및 가임 여성에서의 4-주 기준선 증상 평가 동안 소변 임신 검사는 음성이어야 한다. 추적 방문까지 고도로 효과적인 피임 방법을 따르는 데 동의하지 않는 성적 활성 가임 여성; 전신 피임제의 경우, 사용은 스크리닝 전  $\geq 28$ 일 동안 안정하여야 한다. 외과적 폐경기 또는 여포 자극 호르몬/황체형성 호르몬에 의해 확인된 폐경기를 갖는 여성 대상체는 연구 동안 피임 또는 임신 검사가 요구되지 않는다. 스크리닝 30일 (또는 5회 반감기, 이 중 더 긴 기간) 이내에 임상시험용 제품을 수반하는 임상 연구에의 참여;
- [0511] 무작위화 전
- [0512]  $250 \mu\text{g}$  코신티로핀을 사용하는 부신피질자극 호르몬 (ACTH) 자극 검사에서 60분에서의 혈청 코르티솔 수준  $< 18 \mu\text{g/mL}$  ( $497 \text{ nmol/dL}$ ) (즉, ACTH 자극 검사에서 양성 결과).
- [0513] 시험 제품, 용량 및 투여 방식:
- [0514] APT-1011은 그의 활성 성분으로서 FP를 포함하는 경구 봉해 정제이다.
- [0515] 이 프로토콜의 목적을 위해, 용어 연구 약물은 투여된 임의의 맹검 의약을 지칭하는 것으로 사용된다 (즉, 임의의 투여량의 APT-1011 또는 위약).
- [0516] 대상체는 연구 약물을 경구로 물 또는 다른 액체 없이 취하도록 지시될 것이다. 정제는 구강에 놓여지고, 혀와 구강 천장 사이에서 조작되고, 대상체의 혀 상에서 완전히 봉해되도록 허용되어야 한다. 깨물거나 씹지 않고 완전히 봉해되었을 때 삼켜져야 한다. 투여 후에 물 또는 액체로 행구는 것도 허용되어서는 안된다.
- [0517] 투여는 오전에 ("조식 후"; 조식  $\geq 30$ 분 후) 및 취침시간 ("취침시간;" 저녁 식사  $\geq 2$ 시간 후) 이루어질 것이다. 연구 약물의 "취침시간" 용량은 수면 직전에 침대에 누워있는 동안에 투여될 것이다. 모든 섭식, 음용 및 치아 닦기는 투여 전에 완료되어야 한다.
- [0518] 연구 약물은 연구의 모든 파트에서 BID (조식 30분 후 및 취침시간) 투여될 것이다. 위약 준비 동안, 대상체는 위약을 BID 받을 것이다. HS 군에서, 대상체는 오전에 조식 30분 후 위약을 받고 취침시간에 그의 용량을 받을

것이다. 무작위화 후 위약 대상체는 위약을 BID 받을 것이다.

- [0519] 1.5 mg BID APT-1011, 3 mg BID APT-1011 및 위약 투여 군에서의 대상체는 "조식 후" 및 "취침시간" 용량에 대해 동일한 연구 약물을 취할 것이다. 1.5 mg HS 및 3 mg HS APT 1011 군에서의 대상체는 "조식 후" 위약 및 "취침시간" 1.5 mg 또는 3 mg APT 1011을 취할 것이다.
- [0520] 대상체는 투여 후  $\geq 1$ 시간 동안 고체 또는 액체의 경구 섭취를 삼가해야 한다.
- [0521] 평가를 위한 기준:
- [0522] 효능은 조직학적으로 (HPF당 호산구), 내시경으로 (호산구성 식도염 내시경 참조 점수 [EREFs]), 임상적으로 탐색적 종점 (각각의 연하곤란 에피소드에 대해 및 각각의 일의 종료시에 완료된 PROSE를 통해), 및 하기 추가의 환자-보고 결과로서 평가될 것이다: 전반적 EoE 증상 점수, 환자 전반적 중증도 인상 (PGIS) 및 환자 전반적 변화 인상 (PGIC), 7-일 회상 호산구성 식도염 활성 지수 (EEsAI) 총 및 하위점수, 및 대상체의 증상 평가. 건강 관련 삶의 질 (HRQoL)은 성인 호산구성 식도염 삶의 질 설문지 (EoE-QoL-A)에 의해 탐색적 종점으로서 평가될 것이다.
- [0523] 1차 효능 종점: 하기 1차 효능 종점이 EoE 반응을 평가하기 위해 제12주에 평가될 것이다:
- [0524] 조직학: 근위 및 원위 식도 (각각 ~3개)로부터의 적어도 5-6개의 생검을 평가한 후 피크 호산구/HPF 수  $\leq 6$ 을 갖는 대상체의 백분율 (여기서 HPF 면적은 235 제곱 마이크로미터임 (40 배율 렌즈와 22 mm 접안렌즈)).
- [0525] 2차 효능 종점: 하기 2차 효능 종점이 평가될 것이다:
- [0526] EoE 지속 반응: 제12주에 1차 종점을 충족하고 제26주 및 제52주에 1차 종점을 유지한 대상체의 백분율;
- [0527] 제12주, 제26주 및 제52주에서의 기준선 EREFs로부터의 변화;
- [0528] 내시경 변화는 하기 내시경 특색에 기초한 EREFs 평가에 따를 것이다: 부종, 고리, 분비물, 주름, 협착 및 여러 기타 특색 (크레이프 페이퍼 식도, 좁은 구경 식도 및 식도 부식).
- [0529] 제12주, 제26주 및 제52주에서의 피크 호산구/HPF 수  $<1$  및  $<15$ 를 갖는 대상체의 백분율;
- [0530] 하기 연구 방문: 제4주, 제8주, 제12주, 제18주, 제22주, 제26주, 제28주, 제36주, 제44주 및 제52주 전 7-일 기간 동안 평가될, 무작위화 전에 평가된 기준선 전반적 EoE 증상 점수로부터의 변화;
- [0531] 연하곤란: 관심 시점 (제12주, 제26주 및 제52주) 전 14-일 기간과 비교하여 기준선 (무작위화 전 14-일 기간)에서의 연하곤란 에피소드 횟수의 변화
- [0532] 제12주, 제26주 및 제52주에서의 기준선 7-일 회상 EEsAI 총 점수로부터의 변화;
- [0533] 제12주, 제26주 및 제52주에서의 기준선 7-일 회상 EEsAI 하위점수로부터의 변화;
- [0534] 제12주, 제26주 및 제52주에서의 평균 7-일 회상 EEsAI 총 점수  $<20$ 을 갖는 대상체의 백분율;
- [0535] 무작위화 전에 평가된 기준선 PGIS로부터 제4주, 제8주, 제12주, 제14주, 제18주, 제22주, 제26주, 제28주, 제36주, 제44주 및 제52주에서 평가된 것으로의 변화;
- [0536] 제4주, 제8주, 제12주, 제14주, 제18주, 제22주, 제26주, 제28주, 제36주, 제44주 및 제52주에서의 PGIC.
- [0537] 다음을 포함한, 치료 실패 및 재발의 평가:
- [0538] 제12주, 제26주 및 제52주에서의 용량별 조직학적 비-반응자의 백분율;
- [0539] 제14주 전, 제14주 내지 제28주, 및 제28주 내지 제52주에서의 용량별 응급 내시경 음식 막힘제거가 요구되는 대상체의 백분율;
- [0540] 투여 군 및 연구의 파트별 식도 확장이 요구되는 대상체의 백분율.
- [0541] 탐색적 효능 종점: 하기 탐색적 효능 종점이 평가될 것이다:
- [0542] 연하곤란: 관심 시점 (제12주, 제26주 및 제52주) 전 14일 기간과 비교하여 기준선 (무작위화 전 14-일 기간)에서의 연하곤란 에피소드 횟수의 변화.
- [0543] 하기 연구 방문: 제12주, 제26주 및 제52주 전 14일 기간 동안 연하곤란-부재 일수의 기준선으로부터의 변화;

- [0544] EoE 지속 반응 (연하곤란): 제12주에 연하곤란 2차 종점을 충족하고 제26주 및 제52주에 연하곤란-관련 반응을 유지한 모든 대상체의 백분율;
- [0545] PK/PD (코르티솔) 및 노출-반응 (효능) 관계의 평가;
- [0546] 제4주, 제8주, 제12주, 제14주, 제18주, 제22주, 제26주, 제28주, 제36주, 제44주, 제52주에서의 이전 방문, 및 조기 종결 방문 (적용가능한 경우)과 비교한 대상체의 증상 평가;
- [0547] 용량 및 하위군별 모든 대상체에 대한 무작위화, 제12주, 제26주, 제52주에서의 EoE-QoL-A에 기초한 HRQoL의 평가;
- [0548] 단일-맹검 (대상체에 대한) 치료를 받는 대상체 (파트 2에서)는 개별적으로 표로 만들어질 것이다.
- [0549] 제12주에 조직학적 비-반응자로서 분류되었고 제26주 및 제52주에 모든 생검 식도 위치에서 피크 호산구/HPF 수  $\leq 6$ 을 갖는 대상체의 백분율;
- [0550] 제12주에 비-반응자로서 분류된 대상체에 대해 제26주 및 제52주 전 14일 기간 동안 기준선 연하곤란 에피소드로부터의 변화;
- [0551] 제12주에 조직학적 비-반응자로서 분류되었고 제26주 및 제52주에 1차 종점을 충족하는 대상체의 백분율;
- [0552] 점수화 구조 및 다양한 종점이 DEDI로부터 유도될 것이다.
- [0553] PROSE의 정신 측정 특성이 평가될 것이다;
- [0554] PROSE에 대한 의미있는 변화를 평가하기 위한 앵커 및 분포 분석.
- [0555] 유해 사건
- [0556] FLUTE의 임의의 부분 동안 대상체가 경험한 임의의 AE 또는 동시 질병은 상세히 기재되어야 하고 연구자에 의해 완전히 평가되어야 한다. 연구자는 인과율 및/또는 임상 유의성에 상관없이, 연구 동안 관찰되거나 보고된 모든 AE를 기록할 책임이 있다.
- [0557] 안전성은 모든 치료-발현성 유해 사건 (TEAE), 철회로 이어지는 TEAE 및 심각한 유해 사건 (SAE)을 모니터링하고 기록함으로써 평가될 것이다. 모든 TEAE는 규제 활동을 위한 의학 사전 버전 14.0 분류를 사용하여 코드화될 것이고, 중증도 (경도, 중등도 또는 중증)에 의해 분류될 것이다. 연구 약물에 대한 관련성 (관련 또는 비관련)은 단지 연구자에 의해서만 SAE에 대해 보고될 것이다. 용량 변화의 3일 이내에 발생하는 치료-발현성 유해 사건은 이전 용량에 기인할 것이다.
- [0558] 최소로 흡수된 코르티코스테로이드 APT-1011 (플루티카손 프로프리오네이트 ODT)은 식도에서 국소로 작용할 것으로 예상된다. 이 때문에, 대상체가 투여 직후에 물을 삼키면 효능 감소의 가능성이 있다. 플루티카손의 사용은 단지 드물게 경구 칸디다증과 연관되었기 때문에, 이것이 부주의하게 삼킨 물과 연관될 수도 있으므로 양치를 할 필요는 없을 것이다.
- [0559] 그러나 구강 및 식도 칸디다증은 특별한 관심 AE로 간주될 것이다. 대상체는 이들 AE에 대한 치료 동안 연구에 남아있을 수 있다. 연구자는 이들 대상체에 대한 투여 후에 30분 양치를 허용할 수 있다. 대상체는 헝겊 물을 삼키지 않도록 지시되어야 한다.
- [0560] 부신피질기능항진증의 증상 (하기 참조)이 또한 특별한 관심 AE이다.
- [0561] 실험실 시험
- [0562] 혈액학, 혈액 화학, 요분석 및 심전도 (ECG)를 포함한 상용 실험실 시험 및 평가는 연구 전체에 걸쳐 수행될 것이다. 실험실 시험 또는 ECG에서의 임상적으로 유의한 변화가 요약될 것이다.
- [0563] 신체 검사 및 활력 징후
- [0564] 신체 검사는 대상체의 기준선 상태를 기록하고 AE에 관련된 변화를 강조하기 위해 수행될 것이다. 활력 징후가 또한 평가될 것이고, 임상적으로 유의한 편차가 보고될 것이다.
- [0565] 코르티솔-관련 소견
- [0566] 모든 대상체는 스크리닝 기간 동안 오전 혈청 코르티솔 수준의 수령 후 4-주 기준선 증상 평가 동안 250  $\mu\text{g}$

ACTH 자극 검사를 받을 것이다. 이 시험은 또한 제12주 (방문 6), 제26주 (방문 10) 및 제52주 (방문 14)에 투여될 것이다.

- [0567] 모든 방문 (스케줄링된 또는 스케줄링되지 않은)에서, 코르티코스테로이드와 관련된 잠재적 변화, 뿐만 아니라 부신피질기능항진증의 증상에 특별한 주의를 기울여야 할 것이다. 대상체가 연구 동안 수술 또는 외상을 겪는다면, 부적절한 부신 반응의 증거에 대해 대상체를 관찰하는데 특별한 주의를 기울여야 한다.
- [0568] 부신피질기능항진증 또는 부신 억제에 의심되는 경우에, 이들 소견을 확인하거나 배제하기 위해 적절한 정밀검사가 수행되어야 한다. 구체적으로, 잠재적 임상 우려의 시상하부-뇌하수체 부신 (HPA) 축 억제를 모니터링하기 위해, 스크리닝 후 하기 중 어느 것이 발생하는 경우에 250 µg ACTH 자극 검사가 또한 수행될 것이다:
- [0569] 연구 동안 완료된 상용 실험실 시험 동안, 대상체는 대상체에 대한 마지막 치료중 방문 및 적용가능한 경우, 조기 종결 방문을 포함하여, 오전 혈청 코르티솔 수준  $\leq 5$  µg/dL (138 nmol/L) (2회의 혈액 채취에 의해 확인됨)을 갖는다;
- [0570] 대상체는 부신피질기능항진증의 증상을 보고한다;
- [0571] 대상체는 HPA 축 억제로 인해 중단된다.
- [0572] ACTH 자극 검사에 대한 양성 결과는 250 µg 코신티로핀을 사용한 치료 후 60분에서의 혈청 코르티솔 수준  $<18$  µg/dL (497 nmol/L)로 정의된다. 이 결과는 그것이 스크리닝/4주 기준선 증상 평가에서 발생하고, 이 후에 발생하는 경우에 부신 기능의 회복을 통해 추적을 요구하는 경우에 배제된다. HPA 축 억제에 대한 치료는 전체 프로토콜에서 논의된다. 의뢰자는 연구의 과정 동안 부신피질기능항진증 또는 HPA 축 억제의 증거를 입증하는 모든 대상체에서의 안전성 추적 및 부신 기능의 회복의 기록에 대한 가이드라인을 제공할 것이다.
- [0573] 심전도
- [0574] 심전도 징후가 평가될 것이고, 임상적으로 유의한 편차가 보고될 것이다.
- [0575] 안전성 종점: 관심 안전성 종점은 다음과 같다:
- [0576] TEAE의 빈도;
- [0577] 중단으로 이어지는 TEAE;
- [0578] 치료-발현성 SAE;
- [0579] 혈청 코르티솔 수준  $\leq 5$  µg/dL ( $\leq 138$  nmol/L) 또는 양성 ACTH 자극 검사 (60분에서의 혈청 코르티솔  $<18$  µg/mL [ $\leq 497$  nmol/L])를 갖는 대상체의 백분율;
- [0580] HPA 축 억제로 중단되는 대상체 수가 기록될 것이다.
- [0581] 구강 및 식도 칸디다증의 빈도.
- [0582] 약동학 변수: 하기 PopPK 파라미터는 데이터가 허용하는 한 회박 샘플링을 사용하여 추정될 것이다: 경구 클리어런스; 분포 부피. 추가의 PopPK 파라미터는 적절한 경우에 최종 구조적 PK 모델에 기초하여 추정될 것이다.
- [0583] 통계적 방법:
- [0584] 샘플 크기 결정: 파트 1은 100명의 대상체의 범위를 갖는 샘플 크기를 포함할 것이며, 여기서 20명의 환자는 1.5 mg HS, 1.5 mg BID, 3 mg HS, 3 mg BID 및 위약 (1:1:1:1:1)에 무작위화된다. 이들 무작위화 비에 기초하여, 파트 1에서의 모든 대상체의 대략 80%는 APT-1011 투여 요법으로 치료될 것이고, 파트 1에서의 모든 대상체의 대략 20%는 위약으로 치료될 것이다.
- [0585] 분석 집단:
- [0586] 모든 등록된 집단은 ICF에 서명하고 연구 내로 등록된 모든 대상체를 포함한다. 안전성 집단은 연구 약물의  $\geq 1$ 회 용량을 받는 모든 대상체를 포함한다. 치료 의향 (ITT) 집단은 연구 약물의  $\geq 1$ 회 용량을 받고, 용량후  $\geq 1$ 회의 효능 평가를 갖는 모든 대상체를 포함한다. 연구에 등록되고 연구 약물을 받지만 치료를 완료하는데 실패한 대상체는 탈락으로 간주될 것이다. 회박 PK 하위군은 회박 PK 평가를 위해  $\geq 1$ 개의 정량화가능한 PK 샘플이 수집된 모든 대상체를 포함한다.
- [0587] 추가의 분석 집단 (예를 들어, 프로토콜에 따라 파트 1, 파트 2, 제26주 및 제52주를 완료한 대상체를 포함한

집단)이 통계적 분석 계획에서 정의될 수 있다.

[0588] 통계적 방법론:

[0589] 대상체 특징: 기준선 및 집단통계학적 정보는 연속 및 서수 변수 (예를 들어, 연령 및 체중)에 대한 기술 통계학 및 범주형 변수 (협착의 존재 또는 부재, 스테로이드에 대한 이전 반응, 성별 및 인종)에 대한 카운트 및 백분율을 사용하여 요약될 것이다.

[0590] 파트 1에 대한 1차 효능 분석

[0591]  $p_0$ 이 위약에 대한 조직학적 반응을 충족하는 환자의 비율이도록 하고,  $p_j$ 가 용량  $j$ 에 대한 조직학적 반응을 충족하는 환자의 비율이도록 하고, 여기서  $j=1,2,3,4$ 는 각각 1.5 mg HS, 1.5 mg BID, 3 mg HS 및 3 mg BID 용량에 상응한다. 4가지 활성 용량에 상응하는 4가지 가설이 존재하며, 이는 각각의 분석에 대한 유형 I 오류를 보존하기 위해 게이트키퍼 전략을 사용하여 시험될 것이다.

[0592] 1) 1차 가설 #1

[0593]  $H_0: p_4 \leq p_0$

[0594]  $H_1: p_4 = p_0$

[0595] 비율의 카이-제곱 검정을 사용하여 1차 가설 #1, 즉 3mg BID 대 위약을 시험할 것이다. 상응하는  $p$ -값이 0.05 이하인 경우에, 귀무 가설은 거부될 것이고, 후속적으로 하기 가설이 시험될 것이다:

[0596] 2) 1차 가설 #2

[0597]  $H_0: p_3 \leq p_0$

[0598]  $H_1: p_3 = p_0$

[0599] 비율의 카이-제곱 검정을 사용하여 1차 가설 #2, 즉 3mg HS 대 위약을 시험할 것이다. 상응하는  $p$ -값이 0.05 이하인 경우에, 귀무 가설은 거부될 것이고, 후속적으로 하기 가설이 시험될 것이다:

[0600] 3) 1차 가설 #3

[0601]  $H_0: p_2 \leq p_0$

[0602]  $H_1: p_2 = p_0$

[0603] 비율의 카이-제곱 검정을 사용하여 1차 가설 #3, 즉 1.5mg BID 대 위약을 시험할 것이다. 상응하는  $p$ -값이 0.05 이하인 경우에, 귀무 가설은 거부될 것이고, 후속적으로 하기 가설이 시험될 것이다:

[0604] 4) 1차 가설 #4

[0605]  $H_0: p_1 \leq p_0$

[0606]  $H_1: p_1 = p_0$

[0607] 비율의 카이-제곱 검정을 사용하여 1차 가설 #4, 즉 1.5mg HS 대 위약을 시험할 것이다. 상응하는  $p$ -값이 0.05 이하인 경우에, 귀무 가설은 거부될 것이다.

[0608] 게이트-키퍼 전략은 단지 보다 높은 용량이 통계적 유의성을 충족하는 경우에 1.5mg HS 또는 1.5mg BID의 형식적 가설 검정을 허용한다는 것을 주목한다.

[0609] 파트 2에 대한 효능 분석

[0610] 지속 EoE 반응은 파트 1 및 파트 2 둘 다를 완료하고 제26주 및 제52주 평가를 완료한 대상체에서 평가될 것이다. 이것은 1차 종점에 의해 평가될 것이다. 효능의 다른 측정은 제26주에 평가될 것이다. 효능은 파트 2에서 치료되는 파트 1로부터의 조직학적 비-반응자에 대해 요약될 것이다. 효능의 다른 측정은 제52주에 평가될 것이다.

[0611] 2차 및 탐색적 효능 분석

- [0612] 각각의 APT-1011 투여 군을 위약과 비교하는 통계적 시험은 2차 효능 중점에 대해 수행될 것이지만, 상응하는 p-값은 추측된 것이라기 보다는 기술적인 것으로 간주될 것이다.
- [0613] 2차 중점은 범주형 중점에 대해서는 코크란-멘텔-헨젤 (CMH) 시험 및 기준선으로부터의 변화 중점에 대해서는 공분산 분석을 통해 분석될 것이며, 예외로 파트 2에서의 이중-맹검 치료의 개시 후 재발까지의 시간의 중점에 대해서는 카플란-마이어 방법을 사용하여 분석될 것이다.
- [0614] 탐색적 효능 중점의 통계적 시험은 수행되지 않을 것이다.
- [0615] 안전성 분석
- [0616] TEAE의 발생률은 기관계 분류 및 선호 용어에 의해 요약될 것이다. 최대 중증도 (모든 AE) 및 연구 약물에 대한 관계 (단지 SAE)에 의한 개별 요약이 제공될 것이다. 연구로부터의 중단으로 이어지는 TEAE 및 치료-발현성 SAE의 발생률이 또한 요약될 것이다. 투여 군이 변화된 대상체에서, TEAE는 이들이 변화의 3일 이내에 발생하는 경우에 이전 용량에 기인할 것이다.
- [0617] 혈액학, 화학, 요분석, ECG, 코르티솔, 활력 징후 및 골 무기질 밀도를 포함한, 임상 시험에서의 잠재적 임상 관심사항의 임상적으로 유의한 변화가 요약될 것이다. 안전성 중점에 대한 통계적 시험은 수행되지 않을 것이다. 필요한 경우에 시프트 테이블이 생성될 수 있다. HPA 축 억제 또는 양성 ACTH 자극 검사로 인해 중단되는 대상체 수가 요약될 것이다.
- [0618] 집단 약동학
- [0619] PopPK 분석은 회박 혈장 농도 데이터에 기초하여 수행될 것이다. 그것은 비선형 혼합-효과 소프트웨어, NONMEM, 버전 7.2.0 이상 (아이콘 디벨롭먼트 솔루션즈, 메릴랜드주 엘리코트 시티) 또는 다른 적절한 비선형 혼합-효과 모델링 소프트웨어를 사용하여 수행될 것이다. 구조적 PK 모델은 고정-효과 파라미터로서 경구 클리어런스 및 분포 부피를 포함할 것이다. 추가적으로, 파라미터 추정치에서의 대상체간 가변성 및 데이터에서의 무작위 잔류 오차는 적절한 오차 모델에 의해 추정될 것이다. 최적의 기초 모델은 표준 기준, 예컨대 최소 객관적 기능 값 및 진단 플롯에 따라 선택될 것이다. 개별 PopPK 보고가 임상 연구 보고에 대한 부록으로서 생성될 것이다.
- [0620] 탐색적 PK/PD 분석
- [0621] 데이터가 허용하는 한, FP에 대한 전신 노출과 코르티솔 수준의 변화 사이의 관계를 평가하는 탐색적 PK/PD 분석이 또한 상기 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 추가의 탐색적 PK/PD 분석이 향후 연구 및 임상 용도에 대한 안전 및 유효 용량의 선택을 용이하게 하기 위해 수행될 수 있다.
- [0622] 연구 근거 및 위험-이익 분석
- [0623] 호산구성 식도염에서의 플루티카손 (FLUTE)의 목적은 임의의 임상적으로 유의한 HPA 축 효과를 최소화하면서 APT-1011의 노출-반응 및 최소 유효 용량을 정의하기 위한 APT-1011의 3가지 총 1일 용량을 조사하는 것이다. APT-1011은 EoE를 갖는 환자에 대해 하기 장점을 제공할 것으로 예상된다: 경구 투여는 정확한 용량 투여의 관점에서 일반적으로 보다 허용가능하고 보다 신뢰할만하다. 현재, FP의 유일한 이용가능한 제제는 구강 내로 분무되어 환자가 삼키는 계량 용량 흡입기이다. APT-1011의 경구 투여는 심지어 부데소니드와 같은 유사한 화합물과 비교하여 매우 낮은 생체이용률을 가지며, 이는 전신 코르티코스테로이드 독성에 대한 그의 잠재력을 추가로 감소시키면서, mg 기준으로 보다 강력할 수 있다.
- [0624] 현재 연구는 APT-1011의 제1 용량 범위설정 연구를 나타낸다. 그의 낮은 생체이용률을 고려하면, APT-1011은 임의의 유의한 전신 코르티코스테로이드 효과를 가질 가능성이 없다.

표 12 - 사건 (스크리닝, 4-주 위약 준비/기준선 증상 평가, 및 파트 1)의 스케줄

| 평가 및<br>절차                             | 방문             |  |                |                |                |  |                               |                                  |                             |
|--|----------------|--|----------------|----------------|----------------|--|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
|  | 방문 1<br>(스크리닝) | 방문 2<br>(4-주<br>기준선<br>증상<br>평가)               | 방문 3<br>(무작위화) | 방문 4<br>(제 4주) | 방문 5<br>(제 8주) | 방문 6<br>(제 12주)<br>(반응<br>평가) <sup>a</sup> | 방문 7<br>(제 14주 <sup>a</sup> ) | 스케줄링되<br>지 않은<br>방문 <sup>b</sup> | 조기<br>종결<br>방문 <sup>c</sup> |
|  | 일              |  |                |                |                |  |                               |                                  |                             |
|  | -56 내지 -28     | -28 내지<br>-1 (제-<br>28일에<br>일어나<br>는 장소<br>방문) | 1              | 28 ± 2         | 56 ± 2         | 84 ± 2                                     | 98 ± 2                        |                                  |                             |
| ICF 서명                                 | X              |  |                |                |                |  |                               |                                  |                             |
| 4-주 기준선<br>증상 평가<br>진입 확인 <sup>d</sup> |                | X  |                |                |                |  |                               |                                  |                             |
| 포함/배제 기준                               | X              | X  | X <sup>e</sup> |                |                |  |                               |                                  |                             |
| 인구통계, 의료,<br>수술, 및 투약<br>병력            | X              |  |                |                |                |  |                               |                                  |                             |
| 병용<br>약(들)                             | X              | X  | X              | X              | X              | X  | X                             | X                                | X                           |

| 평가 및<br>절차   | 방문             |  |                |                    |               |   |                              |                                  |                             |
|--|----------------|--|----------------|--------------------|---------------|---|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
|  | 방문 1<br>(스크리닝) | 방문 2<br>(4주<br>기준선<br>증상<br>평가)                | 방문 3<br>(무작위화) | 방문 4<br>(제4주)(제8주) | 방문 5<br>(제8주) | 방문 6<br>(제12주)<br>(반응<br>평가) <sup>a</sup> | 방문 7<br>(제14주 <sup>a</sup> ) | 스케줄링되<br>지 않은<br>방문 <sup>b</sup> | 조기<br>종결<br>방문 <sup>c</sup> |
|  | -56 내지 -28     | -28 내지<br>-1 (제-<br>28일에<br>일어나<br>는 장소<br>방문) | 1              | 28 ± 2             | 56 ± 2        | 84 ± 2                                    | 98 ± 2                       |                                  |                             |
| 신체 검사 <sup>f</sup>                                     | X              |  | X              | X                  | X             | X   | X                            | X                                | X                           |
| 활력 징후 <sup>g</sup>                                     | X              | X  | X              | X                  | X             | X   | X                            | X                                | X                           |
| 화학 및<br>혈액학  | X              |  | X              | X                  | X             | X   | X                            | X                                | X                           |
| 혈청 코르티솔<br>(오전 공복) <sup>h</sup>                        | X              |  | X              | X                  | X             | X   | X <sup>i</sup>               | 임의적                              | X                           |
| 요분석  | X              |  | X              | X                  | X             | X   |                              | X                                | X                           |
| 12-유도 ECG  | X              |  | X              |                    | X             | X   |                              |                                  | X                           |
| 집단 PK <sup>j</sup>                                     |                |  | X (투여전)        | X                  | X             | X   |                              |                                  |                             |
| 조각학적으로 평가될<br>다중 식도생검의 수직을<br>포함한 EGD (ERES 사용)<br>k,m | X              |  |                |                    |               | X   |                              |                                  | X <sup>n</sup>              |

| 평가 및<br>절차  | 방문             |  |                |               |               |   |                              |                                  |                             |
|---|----------------|--|----------------|---------------|---------------|---|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
|   | 방문 1<br>(스크리닝) | 방문 2<br>(4-주<br>기준선<br>증상<br>평가)               | 방문 3<br>(무작위화) | 방문 4<br>(제4주) | 방문 5<br>(제8주) | 방문 6<br>(제12주)<br>(반응<br>평가) <sup>a</sup> | 방문 7<br>(제14주 <sup>a</sup> ) | 스케줄링되<br>지 않은<br>방문 <sup>b</sup> | 조기<br>종결<br>방문 <sup>c</sup> |
|   | 일              |  |                |               |               |   |                              |                                  |                             |
| 가임 여성에 대한 임신<br>검사<br>(단지 스크리닝에서만<br>폐경기 여성 FSH) <sup>e</sup> | -56 내지 -28     | -28 내지<br>-1 (제-<br>28일에<br>일어나<br>는 장소<br>방문) | 1              | 28 ± 2        | 56 ± 2        | 84 ± 2                                    | 98 ± 2                       |                                  |                             |
|   | X (월경)         | X (소변)   | X (소변)         | X<br>(소변)     | X<br>(소변)     | X (소변)                                    | X (소변)                       | 임의적                              | X (소변)                      |
| ACTH 자극 검사<br>(250 µg)  | X <sup>p</sup> |  |                |               |               | X   |                              | 임의적 <sup>q</sup>                 | 임의적 <sup>r</sup>            |
| AE  | X              | X  | X              | X             | X             | X   | X                            | X <sup>s</sup>                   |                             |
| 전반적 EoE<br>증상 점수  | X <sup>t</sup> | X  | X              | X             | X             | X   | X                            | 임의적                              | X                           |
| 7-일 EEsAI   |                |  | X              |               |               | X   |                              |                                  | X                           |
| PGIC  |                |  |                | X             | X             | X   | X                            | 임의적                              | X                           |
| PGIS  |                | X  | X              | X             | X             | X   | X                            | 임의적 <sup>u</sup>                 | X                           |

| 평가 및<br>절차                           | 방문             |  |                |                      |                |  |                               |                                  |                             |
|--------------------------------------|----------------|--|----------------|----------------------|----------------|--|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
|                                      | 방문 1<br>(스크리닝) | 방문 2<br>(4-주<br>기준선<br>증상<br>평가)               | 방문 3<br>(무작위화) | 방문 4<br>(제 4주)(제 8주) | 방문 5<br>(제 8주) | 방문 6<br>(제 12주)<br>(반응<br>평가) <sup>a</sup> | 방문 7<br>(제 14주 <sup>a</sup> ) | 스케줄링되<br>지 않은<br>방문 <sup>b</sup> | 조기<br>종결<br>방문 <sup>c</sup> |
|                                      | -56 내지 -28     | -28 내지<br>-1 (제-<br>28일에<br>일어나<br>는 장소<br>방문) | 1              | 28 ± 2               | 56 ± 2         | 84 ± 2                                     | 98 ± 2                        |                                  |                             |
| EoE-QoL-A                            |                |  | X              |                      |                | X  |                               |                                  | X                           |
| 1일 다이아리에<br>대한 훈련                    |                | X <sup>a</sup>                                 |                |                      |                |  |                               |                                  |                             |
| 1일 다이아리                              |                | X  | X              | X                    | X              | X  | X                             |                                  | X                           |
| 연구 약물 분배                             |                | X  | X              | X                    | X              | X  | X                             |                                  |                             |
| 약물 반년 및<br>계량관리 및<br>연구 약물<br>순응도 평가 |                |  | X              | X                    | X              | X  | X                             |                                  | X                           |
| 중단에 대한<br>이유                         |                |  |                |                      |                |  |                               |                                  | X                           |

[0629]

[0630]

약어: ACTH = 부신피질자극 호르몬; AE = 유해 사건; ECG = 심전도; eCRF = 전자 사례 보고서;

[0631]

EEsAI = 호산구성 식도염 활성 지수; EGD = 식도위십이지장 내시경검사; EoE = 호산구성 식도염; EoE-QoL-A = 성인 호산구성 식도염 삶의 질 설문지; EREFs = 호산구성 식도염 내시경 참조 점수; FSH = 여포-자극 호르몬; HPA = 시상하부-뇌하수체-부신; ICF= 사전 동의서; PGIC = 환자 전반적 변화 인상; PGIS = 환자 전반적 중증도 인상; PK = 약동학(들); popPK = 집단 약동학(들); SAE = 심각한 유해 사건.

[0632]

<sup>a</sup> 사건의 파트 1 스케줄에서 제14주 동안 수집된 데이터 및 샘플은 또한 사건의 파트 2 스케줄에서의 이 방문에 대해 적용될 것이고 (적용가능한 경우), 절차는 반복되지 않을 것이다. 제12주에서의 조직학적 비-반응자는 파트 2에서 단일-맹검 3 mg BID를 받을 것이다.

[0633]

<sup>b</sup> 스케줄링되지 않은 방문에 대한 이유는 연구자의 재량으로 절차를 안내할 것이다.

[0634]

<sup>c</sup> 대상체는 중단 필요성의 결정 7일 이내에 장소에 나타나야 한다. 이것이 SAE 또는 다른 예기치 않은 상황으로 인해 가능하지 않은 경우에, 대상체 또는 가족 구성원과의 전화 방문으로 완료될 수 있다. eCRF는 대상체가

장소 방문에 대해 가능하지 않은 이유를 기록하여야 한다.

- [0635] <sup>d</sup> 섹션 4.1.4에 기재된 바와 같이, 4-주 기준선 증상 평가에 들어가기 위해, 대상체는 전반적 EoE 점수 >3 (포함 기준 #5)을 포함한 모든 포함 기준을 충족하여야 하며, 4-주 기준선 증상 평가 동안 평가되어야 할 기준들은 예외이다 (포함 기준 #7:  $\geq 15$ 의 피크 호산구/HPF에 의해 정의된 바와 같은 EoE의 증거, 포함 기준 #8: 1일 다이어리에서, 4-주 기준선 증상 평가의 마지막 14일 동안 7일에  $\geq 3$ 일의 연하곤란 에피소드의 보고, 포함 기준 #9: 기준선 증상 평가의 마지막 14일 동안 각각의 7일 중 적어도 5일에서 1일 다이어리의 작성, 및 배제 기준 #23: 250  $\mu\text{g}$  코신티로핀을 사용하는 부신피질자극 호르몬 [ACTH] 자극 검사에서 60분에서의 혈청 코르티솔 수준  $<18 \mu\text{g/dL}$  (497 nmol/L) [즉, ACTH 자극 검사에서의 양성 결과]).
- [0636] <sup>e</sup> 대상체가 적격성 기준을 충족하는지의 확인은 4-주 기준선 증상 평가 동안 확인되어야 할 하기사항을 포함한다: 포함 기준 #7:  $\geq 15$ 의 피크 호산구/HPF에 의해 정의된 바와 같은 EoE의 증거, 포함 기준 #8: 1일 다이어리에서, 4-주 기준선 증상 평가의 마지막 14일 동안 7일에  $\geq 3$ 일의 연하곤란 에피소드의 보고, 포함 기준 #9: 기준선 증상 평가의 마지막 14일 동안 각각의 7일 중 적어도 5일에서 1일 다이어리의 작성, 및 배제 기준 #23: 250  $\mu\text{g}$  코신티로핀을 사용하는 ACTH 자극 검사에서 60분에서의 혈청 코르티솔 수준  $<18 \mu\text{g/dL}$  (497 nmol/L) (즉, ACTH 자극 검사에서의 양성 결과).
- [0637] <sup>f</sup> 신체 검사는 스크리닝 (단지 제1일)에서의 키, 체중, 전반적 외관, 두경부, 눈 및 귀, 코 및 인후, 흉부, 폐, 심장, 복부, 사지 및 관절, 림프절, 피부의 평가, 및 신경계 검사를 포함할 것이다. 체질량 지수 (BMI)는 제1일에 계산될 것이다.
- [0638] <sup>g</sup> 수집되어야 할 활력 징후는 맥박, 호흡률, 온도 ( $^{\circ}\text{C}$ ; 앉은 자세로 5-분 휴식 후), 및 혈압 (연구 전체에 걸쳐 동일한 부분으로부터 측정됨)을 포함한다.
- [0639] <sup>h</sup> 0700 내지 0800시 또는 가능한 한 그러한 범위에 근접하게 채취되어야 함. 대상체는 혈청 코르티솔 평가 전 8-시간의 기간 동안 공복이어야 한다. 혈액은 정확한 시기에 맞추기 위해 스케줄링된 방문의  $\pm 3$ 일에 혈청 코르티솔 (오전 공복)에 대해 채취될 수 있다. 원하는 경우에, 그 방문에 대해 스케줄링된 다른 혈액 채취도 동시에 수행될 수 있다.
- [0640] <sup>i</sup> 비정상적 혈청 코르티솔 수준이 대상체에 대한 마지막 치료중 방문시 보고되는 경우에, 추가의 모니터링 및 ACTH 검사가 요구될 수 있다 (섹션 6.3.4 참조).
- [0641] <sup>j</sup> 희박 PK 샘플은 모든 대상체에서 수행될 것이다. 샘플은 제1일에 투여전 수집될 것이다. 제4주, 제8주 및 제12주에, 대상체는 가정에서 그의 "조식 후" 용량을 취할 것이고, 그의 스케줄링된 방문 동안 2개의 샘플이 취해질 것이다: 장소에 도착하였을 때 및 제1 샘플 1 내지 1.5시간 후 (장소를 떠나기 직전). 대상체는 이들이 오전 용량을 취한 시간을 기록하고 장소 스태프에게 알려야 한다. "조식 후" 용량의 시간 (계획된 방문 일) 및 "취침시간" 직전 용량의 시간 (계획된 방문 전날 밤)이 기록될 것이다. 실제 PK 샘플링 시간이 기록될 것이다.
- [0642] <sup>k</sup> EGD는 전형적으로 주어진 시점에 대한 다른 절차로부터 별개의 시간 동안 수행될 것으로 예상된다. 연구 방문에 대해 나타낸 EGD 및 임의의 다른 절차 둘 다는 그러한 연구 방문에 대한 범위 이내에 완료되어야 한다. 스크리닝을 위해, EGD는 ICF가 서명된 후 및 예상된 무작위화 일  $\geq 2$ 주 전에 완료되어야 한다.
- [0643] <sup>l</sup> EGD 동안, 내시경의학자는 EREFs를 작성할 것이고,  $\sim 3$ 개의 생검이 근위 및 원위 식도 둘 다로부터 취득될 것이다 (총 5-6개의 생검). 병리학자는 조직학을 평가할 것이다.
- [0644] <sup>m</sup> 적격성을 결정하기 위한 EGD는 4-주 (28일) 단일-맹검 준비/기준선 증상 평가에 들어가기 전에 수행되어야 한다. EGD 생검에 대한 병리상태는 또한 4-주 기준선 증상 평가 동안 (또는 가능한 경우 더 일찍) 평가될 수 있다.
- [0645] <sup>n</sup> 대상체가 효능의 결여 또는 다른 이유로 인해 연구로부터 중단되는 경우에, 연구자는 임상적으로 지시된 경우 EGD를 수행할 수 있다.
- [0646] <sup>o</sup> 혈청 임신 검사는 스크리닝시 수행되고, 이후에는 소변 임신 검사가 수행될 것이다. 가임 여성에서의 임신 검

사는 음성이어야 한다 (섹션 6.3.2.1 참조).

- [0647] <sup>p</sup> 모든 대상체는 적격성 평가의 일부로서 250 µg ACTH 자극 검사를 받는다. 이 평가는 스크리닝 기간 동안 오전 혈청 코르티솔 수준의 수령 후 완료될 것이다. 이것은 4-주 (28일) 단일-맹검 준비/기준선 증상 평가에 들어가기 전에 수행되어야 한다. 양성 ACTH 자극 검사 (250 µg 코신티로핀을 사용한 치료 후 60분에서의 혈청 코르티솔 수준 <18 µg/dL (497 nmol/L))는 배제될 것이다 (배제 기준 #9: 섹션 4.2.2에서의 스크리닝 24주 전에 생물학적 면역조절제의 사용 참조).
- [0648] <sup>q</sup> 250 µg ACTH 자극 검사가 하기와 같이 잠재적 임상 우려의 HPA 축 억제를 평가하기 위해 (스케줄링되지 않은 방문에서) 수행될 것이다:
- [0649] 1) 대상체가 오전 혈청 코르티솔 수준 ≤5 µg/dL (138 nmol/L)를 갖는 때마다 (2회의 혈액 채취에 의해 확인됨)
- [0650] 2) 대상체가 부신피질기능항진증의 증상을 보고할 때마다 (부록 6)
- [0651] <sup>r</sup> HPA 축 억제의 증거로 인해 연구로부터 중단되는 대상체는 조기 종결 방문에서 250 µg ACTH 자극 검사를 받을 것이다.
- [0652] <sup>s</sup> 조기 종결 방문을 위해, 연구자는 AE의 임의의 발생을 기록하여야 한다 (중단 14 ± 5일 후). HPA 문제로 중단된 대상체는 해소될 때까지 추적되어야 한다.
- [0653] <sup>t</sup> 스크리닝시 전반적 EoE 증상 점수는 서류 상에 작성될 것이다. EoE 점수는 무작위화 전 각각의 방문 1, 2 및 3에서 >3으로 유지되어야 하거나, 또는 대상체는 스크린 실패로 간주될 것이다.
- [0654] <sup>u</sup> 단지 방문이 EoE 증상 변화에 관련된 경우에만.
- [0655] <sup>v</sup> 1일 다이어리에의 기록은 계획된 무작위화 일 28일 전까지 시작하지 않을 것이다.

표 13 - 사건 파트 2의 스케줄

| 평가 및 절차                                | 방문              |                 |                  |  |                                |                              |                             |
|--|-----------------|-----------------|------------------|--|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
|  | 방문 7<br>(제 14주) | 방문 8<br>(제 18주) | 방문 9<br>(제 22주 ) | 방문 10<br>(제 26주)<br>(반응 평가) <sup>d</sup> | 방문 11<br>(제 28주 <sup>a</sup> ) | 스케줄링되지 않은<br>방문 <sup>b</sup> | 조기<br>종결<br>방문 <sup>c</sup> |
|  | 98 + 2          | 126 ± 2         | 154 ± 2          | 182 ± 2                                  | 196 + 2                        |                              |                             |
| 파트 1에서의 조직학적 반응자/비-반응자<br>(계속되는 금기 부재) | X               |                 |                  |  |                                |                              |                             |
| 병용 의약(들)                               | X               | X               | X                | X  | X                              | X                            | X                           |
| 신체 검사 <sup>d</sup>                     | X               | X               |                  | X  |                                | X                            | X                           |
| 활력 징후 <sup>e</sup>                     | X               | X               | X                | X  | X                              | X                            | X                           |
| 화학 및 혈액학                               | X               | X               | X                | X  |                                | X                            | X                           |
| 혈청 코르티솔 (오전 공복) <sup>f</sup>           | X               | X               | X                | X  | X <sup>g</sup>                 | 임의적                          | X                           |
| 요분석                                    |                 | X               | X                | X  |                                | X                            | X                           |
| 12-유도 ECG                              |                 |                 |                  | X  |                                |                              | X                           |
| 다중 수집을 포함한 EGD (EREFs 사용)              |                 |                 |                  | X  |                                | X                            | X <sup>i</sup>              |
| 가임 여성에 대한 소변 임신 검사                     | X               | X               | X                | X  | X                              | 임의적                          | X                           |
| ACTH 자극 검사 (250 µg) <sup>k</sup>       |                 |                 |                  | X  |                                | 임의적 <sup>k</sup>             | 임의적 <sup>l</sup>            |
| AE                                     | X               | X               | X                | X  | X                              | X                            | X <sup>m</sup>              |
| 전반적 EoE 증상 점수                          | X               | X               | X                | X  | X                              | 임의적                          | X                           |

| 평가 및 절차                        | 방문                          |                |                |  |                               |                                 |                             |
|--------------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|--|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|                                | 방문 7<br>(제14주)              | 방문 8<br>(제18주) | 방문 9<br>(제22주) | 방문 10<br>(제26주)<br>(반응<br>평가) <sup>a</sup> | 방문 11<br>(제28주 <sup>a</sup> ) | 스케줄링되지<br>않은<br>방문 <sup>b</sup> | 조기<br>종결<br>방문 <sup>c</sup> |
| 7-일 EEsAI                      | 98 + 2                      | 126 ± 2        | 154 ± 2        | 182 ± 2                                    | 196 + 2                       |                                 |                             |
| PGIC                           | X                           | X              | X              | X  | X                             | 임의적                             | X                           |
| PGIS                           | X                           | X              | X              | X  | X                             | 임의적 <sup>a</sup>                | X                           |
| EoE-QoL-A                      |                             |                |                | X  |                               |                                 | X                           |
| 1일 다이어리                        | X                           | X              | X              | X  |                               |                                 | X                           |
| 연구 약물 분배                       | X (투여량<br>변화가<br>필요한<br>경우) | X              | X              | X  | X                             |                                 |                             |
| 약물 반납 및 계량관리 및 연구 약물 순응도<br>평가 |                             | X              | X              | X  | X                             |                                 | X                           |
| 중단에 대한 이유                      |                             |                |                |  |                               |                                 | X                           |

[0658]

[0659] 약어: ACTH = 부신피질자극 호르몬; AE = 유해 사건; ECG = 심전도; eCRF = 전자 사례 보고서; EEsAI = 호산구성 식도염 활성 지수; EGD = 식도위십이지장 내시경검사; EoE = 호산구성 식도염; EoE-QoL-A = 성인 호산구성 식도염 삶의 질 설문지; EREFs = 호산구성 식도염 내시경 참조 점수; HPA = 시상하부-뇌하수체-부신; PGIC = 환자 전반적 변화 인상; PGIS = 환자 전반적 중증도 인상; SAE = 심각한 유해 사건.

[0660] <sup>a</sup> 사건의 파트 1 스케줄에서 제28주 동안 수집된 데이터 및 샘플은 또한 표 4-3 내 사건의 파트 2 스케줄에서의 이 방문에 대해 적용될 것이고 (적용가능한 경우), 절차는 반복되지 않을 것이다. 제26주에 조직학적 비-반응자인 대상체는 제28주에 치료를 중지하고, 2-주 추적 기간에 들어갈 것이다. 조직학적 반응자는 동일한 용량을 계속 받는다.

[0661] <sup>b</sup> 스케줄링되지 않은 방문에 대한 이유는 연구자의 재량으로 절차를 안내할 것이다.

[0662] <sup>c</sup> 대상체는 중단 필요성의 결정 7일 이내에 장소에 나타나야 한다. 이것이 SAE 또는 다른 예기치 않은 상황으로 인해 가능하지 않은 경우에, 대상체 또는 가족 구성원과의 전화 방문으로 완료될 수 있다. eCRF는 대상체가

장소 방문에 대해 가능하지 않은 이유를 기록하여야 한다.

- [0663] <sup>d</sup> 신체 검사는 체중, 전반적 외관, 두경부, 눈 및 귀, 코 및 인후, 흉부, 폐, 심장, 복부, 사지 및 관절, 림프 결, 피부의 평가, 및 신경계 검사를 포함할 것이다.
- [0664] <sup>e</sup> 수집되어야 할 활력 징후는 맥박, 호흡률, 온도 (°C; 앉은 자세로 5-분 휴식 후), 및 혈압 (연구 전체에 걸쳐 동일한 부분으로부터 측정됨)을 포함한다.
- [0665] <sup>f</sup> 0700 내지 0800시 또는 가능한 한 그러한 범위에 근접하게 채취되어야 함. 대상체는 혈청 코르티솔 평가 전 8시간의 기간 동안 공복이어야 한다. 혈액은 정확한 시기에 맞추기 위해 스케줄링된 방문의 ±3일에 혈청 코르티솔 (오전 공복)에 대해 채취될 수 있다. 원하는 경우에, 그 방문에 대해 스케줄링된 다른 혈액 채취도 동시에 수행될 수 있다.
- [0666] <sup>g</sup> 비정상적 혈청 코르티솔 수준이 대상체에 대한 마지막 치료중 방문시 보고되는 경우에, 추가의 모니터링 및 ACTH 검사가 요구될 수 있다 (섹션 6.3.4 참조).
- [0667] <sup>h</sup> EGD는 전형적으로 주어진 시점에 대한 다른 절차와 별개의 시간 동안 수행될 것으로 예상된다. 연구 방문에 대해 나타낸 EGD 및 임의의 다른 절차 둘 다는 그러한 연구 방문에 대한 범위 이내에 완료되어야 한다. 스크리닝을 위해, EGD는 ICF가 서명된 후 및 예상된 무작위화 일 ≥2주 전에 완료되어야 한다.
- [0668] <sup>i</sup> EGD 동안, 내시경의학자는 EREFs를 작성할 것이고, ~3개의 생검이 근위 및 원위 식도 둘 다로부터 취득될 것이다 (총 5-6개의 생검). 병리학자는 조직학을 평가할 것이다.
- [0669] <sup>j</sup> 대상체가 효능의 결여 또는 다른 이유로 인해 연구로부터 중단되는 경우에, 연구자는 임상적으로 지시된 경우 EGD를 수행할 수 있다.
- [0670] <sup>k</sup> 250 µg ACTH 자극 검사가 하기와 같이 잠재적 임상 우려의 HPA 축 억제를 평가하기 위해 (스케줄링되지 않은 방문에서) 수행될 것이다:
- [0671] 1) 대상체가 오전 혈청 코르티솔 수준 ≤5 µg/dL (138 nmol/L)를 가질 때마다 (2회의 혈액 채취에 의해 확인됨)
- [0672] 2) 대상체가 부신피질기능항진증의 증상을 보고할 때마다 (부록 6)
- [0673] <sup>l</sup> HPA 축 억제의 증거로 인해 연구로부터 중단되는 대상체는 조기 종결 방문에서 250 µg ACTH 자극 검사를 받을 것이다.
- [0674] <sup>m</sup> 조기 종결 방문을 위해, 연구자는 AE의 임의의 발생을 기록하여야 한다 (중단 14 ± 5일 후). HPA 문제로 중단된 대상체는 해소될 때까지 추적되어야 한다.
- [0675] <sup>n</sup> 단지 방문이 EoE 증상 변화에 관련된 경우에만.

표 14 - 사건 (파트 2 및 추적 방문)의 스케줄

| 평가 및 절차   | 방문                |                   |                   |                              |                                 |                             |                                |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
|   | 방문 11<br>(제 28 주) | 방문 12<br>(제 36 주) | 방문 13<br>(제 44 주) | 방문 14<br>(제 52 주)<br>(반응 평가) | 스케줄링되지<br>않은<br>방문 <sup>a</sup> | 조기<br>종결<br>방문 <sup>b</sup> | 추적<br>방문                       |
|   | 196 ± 2           | 252 ± 2           | 308 ± 2           | 364 ± 2                      |                                 |                             | 연구<br>약물의<br>마지막<br>투여 2주<br>후 |
| 제 26 주에서의 조직학적<br>반응자 <sup>e</sup>                                  | X                 |                   |                   |                              |                                 |                             |                                |
| 반응자 상태  |                   |                   |                   | X                            |                                 |                             |                                |
| 병용 의약(들)  | X                 | X                 | X                 | X                            | X                               | X                           | X                              |
| 신체 검사 <sup>d</sup>  |                   | X                 | X                 | X                            | X                               | X                           | X                              |
| 활력 징후 <sup>e</sup>  | X                 | X                 | X                 | X                            | X                               | X                           | X                              |
| 화학 및 혈액학  |                   | X                 | X                 | X                            | X                               | X                           | X                              |
| 혈청 코르티솔 (오전 공복) <sup>f</sup>  | X                 | X                 | X                 | X <sup>g</sup>               | 임의적                             | X                           | X                              |
| 요분석   |                   | X                 | X                 | X                            | X                               | X                           | X                              |
| 12-유도 ECG   |                   |                   |                   | X                            |                                 | X                           | X                              |
| 조직학적으로 평가될 다중<br>식도 생검의 수집을 포함한<br>EGD (EREFs 사용)<br><sub>h,i</sub> |                   |                   |                   | X <sup>k</sup>               | X                               | X <sup>j</sup>              |                                |

[0676]

[0677]

| 평가 및 절차                      | 방문                       |                  |                  |                             |                                 |                             |                                |
|------------------------------|--------------------------|------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
|                              | 방문 11<br>(제 28주)         | 방문 12<br>(제 36주) | 방문 13<br>(제 44주) | 방문 14<br>(제 52주)<br>(반응 평가) | 스케줄링되지<br>않은<br>방문 <sup>a</sup> | 조기<br>종결<br>방문 <sup>b</sup> | 주적<br>방문                       |
|                              | 임                        |                  |                  |                             |                                 |                             | 연구<br>약물의<br>마지막<br>투여 2주<br>후 |
| 가임 여성에 대한 소변<br>임신 검사        | X                        | X                | X                | X                           | 임의적                             | X                           | X                              |
| ACTH 자극 검사 (250 µg)          |                          |                  |                  | X                           | 임의적 <sup>k</sup>                | 임의적 <sup>l</sup>            |                                |
| AE                           | X                        | X                | X                | X                           | X                               | X <sup>m</sup>              |                                |
| 전반적 EoE 증상 점수                | X                        | X                | X                | X                           | 임의적                             | X                           |                                |
| 7-일 EESAI                    |                          |                  |                  | X                           |                                 | X                           |                                |
| PGIC                         | X                        | X                | X                | X                           | 임의적                             | X                           |                                |
| PGIS                         | X                        | X                | X                | X                           | 임의적 <sup>n</sup>                | X                           |                                |
| EoE-QoL-A                    |                          |                  |                  | X                           |                                 | X                           |                                |
| 1일 다이어리                      |                          | X                | X                | X                           | X                               | X                           |                                |
| 연구 약물 분배                     | X (투여군<br>변화가 필요한<br>경우) | X                | X                |                             |                                 |                             |                                |
| 약물 반감 계량관리 및 연구<br>약물 순응도 평가 | X                        | X                | X                | X                           |                                 | X                           | X                              |

| 평가 및 질자   | 방문               |                  |                  |                             |                                 |                             | 추적 방문                          |
|-----------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
|           | 방문 11<br>(제 28주) | 방문 12<br>(제 36주) | 방문 13<br>(제 44주) | 방문 14<br>(제 52주)<br>(반응 평가) | 스케줄링되지<br>않은<br>방문 <sup>a</sup> | 조기<br>종결 <sup>b</sup><br>방문 |                                |
|           | 인원               |                  |                  |                             |                                 |                             | 연구<br>인원의<br>마지막<br>투여 2주<br>후 |
|           | 196 ± 2          | 252 ± 2          | 308 ± 2          | 364 ± 2                     |                                 |                             |                                |
| 중단에 대한 이유 |                  |                  |                  |                             |                                 | X                           |                                |

약어: ACTH = 부신피질자극 호르몬; AE = 유해 사건; ECG = 심전도; eCRF = 전자 사례 보고서; EEsAI = 호산구 성 식도염 활성 지수; EGD = 식도위십이지장 내시경검사; EoE = 호산구성 식도염; EoE-QoL-A = 성인 호산구성 식도염 삶의 질 설문지; EREFs = 호산구성 식도염 내시경 참조 점수; HPA = 시상하부-뇌하수체-부신; PGIC = 환자 전반적 변화 인상; PGIS = 환자 전반적 중증도 인상; SAE = 심각한 유해 사건.

<sup>a</sup> 스케줄링되지 않은 방문에 대한 이유는 연구자의 재량으로 절차를 안내할 것이다.

<sup>b</sup> 대상체는 중단 필요성의 결정 7일 이내에 장소에 나타나야 한다. 이것이 SAE 또는 다른 예기치 않은 상황으로 인해 가능하지 않은 경우에, 대상체 또는 가족 구성원과의 전화 방문으로 완료될 수 있다. eCRF는 대상체가 장소 방문에 대해 가능하지 않은 이유를 기록하여야 한다.

<sup>c</sup> 조직학적 반응자는 동일한 용량을 계속 받을 것이다. 제26주에서의 조직학적 비-반응자는 제28주에 치료를 중지하고, 2-주 추적 기간에 들어갈 것이다.

<sup>d</sup> 신체 검사는 체중, 전반적 외관, 두경부, 눈 및 귀, 코 및 인후, 흉부, 폐, 심장, 복부, 사지 및 관절, 림프

절, 피부의 평가, 및 신경계 검사를 포함할 것이다.

- [0685] <sup>e</sup> 수집되어야 할 활력 징후는 맥박, 호흡률, 온도 (°C; 앉은 자세로 5-분 휴식 후), 및 혈압 (연구 전체에 걸쳐 동일한 부문으로부터 측정됨)을 포함한다.
- [0686] <sup>f</sup> 0700 내지 0800시 또는 가능한 한 그러한 범위에 근접하게 채취되어야 함. 대상체는 혈청 코르티솔 평가 전 8시간의 기간 동안 공복이어야 한다. 혈액은 정확한 시기에 맞추기 위해 스케줄링된 방문의 ±3일에 혈청 코르티솔 (오전 공복)에 대해 채취될 수 있다. 원하는 경우에, 그 방문에 대해 스케줄링된 다른 혈액 채취도 동시에 수행될 수 있다.
- [0687] <sup>g</sup> 비정상적 혈청 코르티솔 수준이 대상체에 대한 마지막 치료중 방문시 보고되는 경우에, 추가의 모니터링 및 ACTH 검사가 요구될 수 있다 (섹션 6.3.4 참조).
- [0688] <sup>h</sup> EGD는 전형적으로 주어진 시점에 대한 다른 절차와 별개의 시간 동안 수행될 것으로 예상된다. 연구 방문에 대해 나타난 EGD 및 임의의 다른 절차 둘 다는 그러한 연구 방문에 대한 범위 이내에 완료되어야 한다. 스크리닝을 위해, EGD는 ICF가 서명된 후 및 예상된 무작위화 일 ≥2주 전에 완료되어야 한다.
- [0689] <sup>i</sup> EGD 동안, 내시경의학자는 EREFs를 작성할 것이고, ~3개의 생검이 근위 및 원위 식도 둘 다로부터 수득될 것이다 (총 5-6개의 생검). 병리학자는 조직학을 평가할 것이다. 대상체는 제52주 방문과 연관된 EGD의 완료까지 연구 약물로 치료될 것이다.
- [0690] <sup>j</sup> 대상체가 효능의 결여 또는 다른 이유로 인해 연구로부터 중단되는 경우에, 연구자는 임상적으로 지시된 경우 EGD를 수행할 수 있다.
- [0691] <sup>k</sup> 250 µg ACTH 자극 검사가 하기와 같이 잠재적 임상 우려의 HPA 축 억제를 평가하기 위해 (스케줄링되지 않은 방문에서) 수행될 것이다:
- [0692] 1) 대상체가 오전 혈청 코르티솔 수준 ≤5 µg/dL (138 nmol/L)를 가질 때마다 (2회의 혈액 채취에 의해 확인됨)
- [0693] 2) 대상체가 부신피질기능항진증의 증상을 보고할 때마다 (부록 6)
- [0694] <sup>l</sup> HPA 축 억제의 증거로 인해 연구로부터 중단되는 대상체는 조기 종결 방문에서 250 µg ACTH 자극 검사를 받을 것이다.
- [0695] <sup>m</sup> 조기 종결 방문을 위해, 연구자는 AE의 임의의 발생을 기록하여야 한다 (중단 14 ± 5일 후). HPA 문제로 중단된 대상체는 해소될 때까지 추적되어야 한다.
- [0696] <sup>n</sup> 단지 방문이 EoE 증상 변화에 관련된 경우에만.
- [0697] 스크리닝
- [0698] 스크리닝 기간은 4주 (28일)이다. 대상체의 EoE의 1차 진단을 확인하는 보고와 함께, 연구자는 스크리닝 결과에 기초하여 대상체의 적격성 기준 (섹션 4.2.1 및 섹션 4.2.2 참조)을 평가할 것이다. 전반적 EoE 점수는 대상체가 연구를 계속하기 위해 >3이어야 한다.
- [0699] 적격성을 결정하기 위한 EGD 절차 (포함 기준 #7: ≥15의 피크 호산구/HPF에 의해 정의된 바와 같은 EoE의 증거를 가짐. 진단이 이루어질 수 있다는 것을 보장하기 위해, 근위 및 원위 시편 둘 다 [각각 ~3개]를 포함한 적어도 5-6개의 생검이 취해져야 함 참조)는 스크리닝 기간 동안 완료될 것이고, 생검은 이 포함 기준에 언급된 시간까지 기관 병리학자가 받아야 한다. EGD는 방문 2 (4-주 기준선 증상 평가) 전에 수행되어야 한다.
- [0700] ACTH 자극 검사도 또한 방문 2 (4-주 기준선 증상 평가) 전에 수행되어야 한다.
- [0701] 의료 모니터 승인 하에, 대상체는 스크린 실패에 대한 이전 이유가 더 이상 존재하지 않는 경우에 또는 대상체가 해소될 때까지 갖는 개인 또는 가족 이유로 인해 철회된 경우에 1회 재스크리닝될 수 있다. 대상체가 재스크리닝되는 경우에, 새로운 사전 동의서 (ICF)가 서명될 것이고, 새로운 번호가 배정될 것이다. 모든 시험 및 평가는 반복되어야 한다.

- [0702] 4-주 기준선 증상 평가 (위약 준비)
- [0703] 이 상에 들어가기 위해, 대상체는 다음이어야 한다:
- [0704] 전반적 EoE 점수  $>3$  (포함 기준 #5; EoE 점수는 무작위화 전 각각의 방문 1, 2 및 3에서  $>3$ 으로 유지되어야 하거나, 또는 대상체는 스크린 실패로 간주될 것임)을 포함한, 4-주 기준선 증상 평가 전에 평가하기에 가능한 모든 포함 기준을 충족하며, 4-주 기준선 증상 평가 동안 평가되어야 할 기준들은 예외이다: 포함 기준 #7:  $\geq 15$ 의 피크 호산구/HPF에 의해 정의된 바와 같은 EOE의 증거; 포함 기준 #8: 1일 다이어리에서, 4-주 기준선 증상 평가의 마지막 14일 동안 7일에  $\geq 3$ 일의 연하곤란 에피소드의 보고; 포함 기준 #9: 기준선 증상 평가의 마지막 14일 동안 각각의 7일 중 적어도 5일에서 1일 다이어리의 작성;
- [0705] 4-주 기준선 증상 평가 전에 평가될 배제 기준 (즉, 배제 기준 #23: 250  $\mu\text{g}$  코신티로핀을 사용하는 부신피질자극 호르몬 [ACTH] 자극 검사에서 60분에서의 혈청 코르티솔 수준  $<18 \mu\text{g/dL}$  (497 nmol/L) [즉, ACTH 자극 검사에서의 양성 결과]를 제외한 모두)을 충족하지 않는다.
- [0706] 대상체는 표 4-1에 언급된 절차 및 평가를 완료하기 위해 4-주 기준선 증상 평가의 시작시 장소 방문을 완료할 것이다.
- [0707] 4-주 기준선 증상 평가 동안, 기준선 증상 중증도가 결정될 것이고, 대상체가 다이어리 항목을 준수하는 능력이 평가될 것이다. (또는 가능한 경우 더 일찍) EGD 생검에 대한 병리상태가 또한 평가될 수 있다.
- [0708] 무작위화
- [0709] 적격성의 확인:
- [0710] 무작위화에 적격이기 위해, 대상체는 4-주 기준선 증상 평가 동안 확인될 것으로 예상되는 하기 포함 기준을 포함한, 모든 포함/배제 기준을 충족하여야 한다: 포함 기준 #7:  $\geq 15$ 의 피크 호산구/HPF에 의해 정의된 바와 같은 EOE의 증거; 포함 기준 #8: 1일 다이어리에서, 4-주 기준선 증상 평가의 마지막 14일 동안 7일에  $\geq 3$ 일의 연하곤란 에피소드의 보고; 포함 기준 #9: 기준선 증상 평가의 마지막 14일 동안 각각의 7일 중 적어도 5일에서 1일 다이어리의 작성 및 배제 기준 #23: 250  $\mu\text{g}$  코신티로핀을 사용하는 부신피질자극 호르몬 (ACTH) 자극 검사에서 60분에서의 혈청 코르티솔 수준  $<18 \mu\text{g/dL}$  (497 nmol/L) (즉, ACTH 자극 검사에서의 양성 결과).
- [0711] 연구자가 적격성 기준이 충족된다는 것을 확인하는 경우에, 그 또는 그녀는 대화식 웹 응답 시스템 (IWRS)을 사용하여 대상체를 무작위화할 것이다. IWRS는 조직학에 관계된 대상체의 적격성을 확인할 것이고 (즉, 포함 기준 #7:  $\geq 15$ 의 피크 호산구/HPF에 의해 정의된 바와 같은 EOE의 증거에 따라 EoE 진단의 조직학적 증거를 포함), 무작위화 번호를 연구자 및 의뢰자에게 제공한다.
- [0712] 무작위화 계획:
- [0713] 총 100명의 성인 대상체가 APT-1011의 4가지 용량 (1.5 mg HS, 1.5 mg BID, 3 mg HS 및 3 mg BID) 중 하나 또는 위약에 무작위화될 것이다. HS 치료군에서의 대상체는 맹검을 유지하기 위해 조식 30분 후 위약을 받을 것이다.
- [0714] 무작위화는 통합 IWRS를 사용하여 이중-맹검 방식으로 이루어질 것이고, 스크리닝시 식도 협착의 병력 또는 현재 식도 협착의 존재 또는 부재 및 집단통계학에 의해 포착된 대상체의 EoE를 치료하기 위해 이전에 받은 임의의 코르티코스테로이드 치료에 대한 이전 양성 스테로이드 반응의 병력에 의해 계층화될 것이다. 파트 1에서의 대상체에 대한 무작위화는 사용에 의해 계층화될 것이어서, 연구 동안 비슷한 백분율의 대상체가 각각의 5개의 투여 군에 할당될 것이다.
- [0715] 치료
- [0716] 도 5는 각각의 대상체가 받을, FLUTE 전체에 걸쳐 (반응자 상태에 기초하여) 결정된 치료의 개관을 제공한다. 증상 개선 또는 악화는 계속적으로 평가될 것이다.
- [0717] 유도 (제1일 내지 제14주)
- [0718] 파트 1 동안, 대상체는 14주 동안 그의 무작위화 치료를 받을 것이다.
- [0719] 제12주에, 대상체는 내시경 및 조직학적 상태를 평가하기 위한 EGD를 포함한, 반응 평가를 받을 것이다. 섹션 6.2에서의 과정 개관은 반응자 상태 (섹션 4.1.1에 정의된 바와 같은)를 결정하고 이를 장소에 알리기 위해 따

르게 될 것이다. 증상이 또한 평가될 것이다. 제12주 전 14일은 무작위화 전에 14일과 비교될 것이다.

- [0720] 조직학적 반응자 및 비-반응자 (제12주에)는 파트 2에 들어갈 것이다 (섹션 4.1.6.2 참조).
- [0721] 유지 (제14주 내지 제52주)
- [0722] 파트 2에서, 제12주에 조직학적 반응자로서 분류된 모든 대상체는 이들이 파트 1에 대해 무작위화된 투여 군에 따라 계속 치료될 것이다. 대상체는 파트 1의 완료 후 최대 9개월 동안 이 용량을 계속 받을 수 있다.
- [0723] 제12주에 조직학적 비-반응자 (섹션 4.1.1 참조)인 대상체는 파트 2에서 단일-맹검 3 mg BID를 받을 것이다.
- [0724] 제26주에, 대상체는 조직학적 반응을 평가하기 위해 생검으로 EGD를 받을 것이다. 섹션 6.2에서의 과정 개관은 반응자 상태 (섹션 4.1.1에 정의된 바와 같은)를 결정하고 이를 장소에 알리기 위해 따르게 될 것이다. 증상이 또한 평가될 것이다. 조직학적 반응자로서 분류된 모든 대상체는 제52주까지 이들이 파트 1에 대해 무작위화된 투여 군에 따라 계속 치료될 것이다. 제26주 전 14일은 무작위화 전 14일과 비교될 것이다.
- [0725] 제26주에 조직학적 비-반응자 (섹션 4.1.1 참조)인 대상체는 제28주에 치료를 중지하고, 2주 추적 기간에 들어가고, 연구에서 나올 것이다.
- [0726] 제52주에 연구를 완료하는 대상체는 내시경 및 조직학적 상태를 평가하기 위한 EGD를 포함한, 반응 평가를 받을 것이다. 섹션 6.2에서의 과정 개관은 반응자 상태 (섹션 4.1.1에 정의된 바와 같은)를 결정하고 이를 장소에 알리기 위해 따르게 될 것이다. 증상이 또한 평가될 것이다. 대상체는 제52주 방문과 연관된 EGD의 완료까지 연구 약물로 치료될 것이다. 제52주 전 14일은 무작위화 전 14일과 비교될 것이다.
- [0727] 대상체는 연구 약물의 최종 용량 2주 후에 추적 방문을 완료할 것이다 (섹션 4.1.8 참조).
- [0728] 효능, 안전성 및 약동학 평가
- [0729] 수집될 기준선 및 집단통계 데이터는 연령, 성별, 체중, 인종 (백인, 흑인, 아시아인, 미국 원주민 또는 기타), 민족 (히스패닉, 비-히스패닉 또는 기타), 및 흡연 상태를 포함한다.
- [0730] 효능 및 환자-보고 결과 평가
- [0731] 식도위십이지장 내시경검사: 현재 연구의 목적상, 식도가 EGD 절차의 초점일 것으로 예상된다.
- [0732] 언제든지 가능할 때, 연구를 위해 수행된 모든 EGD에 동일한 내시경의학자가 사용되어야 한다.
- [0733] 다중 식도 생검
- [0734] 최소 3개의 생검이 EGD 동안 근위 및 원위 식도 둘 다로부터 수득될 것이다 (총  $\geq 6$ 개의 생검). 충분한 크기를 갖고 불투명한 생검을 수득하는데 주의를 기울여야 한다. 준최적 생검을 취한 경우에 추가의 시도가 이루어져야 한다. 생검은 최적 결과를 달성하기 위해 한 번에 1개씩 수득될 것이 제안된다.
- [0735] 모든 생검은 실온에서 저장되어야 한다.
- [0736] 호산구성 식도염 조직학
- [0737] 기관 병리학자는 모든 식도 생검을 평가하고 호산구/HPF의 피크 수를 카운팅할 것이다. 조직학적 관점에서, 적격성 요건은 포함 기준에 기재된다 (예를 들어 근위 및 원위 시편 둘 다 [각각 3개]를 포함한 적어도 5-6개의 생검에서  $\geq 15$  피크 호산구/HPF에 의해 정의된 바와 같은 EoE의 증거를 가짐).
- [0738] 호산구성 식도염 내시경 참조 점수
- [0739] 내시경의학자는 각각의 EGD에서 부종, 주름, 분비물, 고리, 협착, 여러 기타 특색 및 전체 질환 활성의 의사 평가 (부재; 경도; 중증도; 중증)를 평가하는, 관찰된 호산구성 식도염 내시경 참조 점수 (EREFs)27을 기록할 것이다. EREFs는 EoE의 진단 및 치료에 대한 반응 평가 둘 다를 위한 신뢰할만한 진단 도구인 것으로 제시되었다.
- [0740] 내시경의학자는 EREFs에 대한 워크시트를 작성할 것이고, 데이터는 장소 임상 요원/연구 코디네이터에 의해 적절한 eCRF로 전달될 것이다. 워크시트는 원본 문서로서 장소에 보유되어야 한다.
- [0741] 1일 다이어리
- [0742] 1일 다이어리는 연하근란의 존재 및 그의 중증도 및 연관 통증과 관련된 질문을 평가하기 위해 대상체에 의해

작성될 것이다. 다이어리는 연구 전체에 걸쳐 매일 대상체에 의해 작성될 것이다.

- [0743] 이들 데이터는 대상체에 의해 전자적으로 자기-보고되고, 전자 환자-보고 결과 (ePRO) 벤더에 자동적으로 전달되고, 이후 임상 데이터베이스에 전송될 것이다.
- [0744] 전반적 호산구성 식도염 증상 점수
- [0745] 전반적 EoE 증상 점수에 대해, 대상체는 하기에 응답할 것이다:
- [0746] 0 내지 10의 척도 (0은 증상 부재를 나타내고, 10은 가장 중증의 증상을 나타냄)에서, 당신의 호산구성 식도염 증상이 지난 7일에 걸쳐 얼마나 심했는가?
- [0747] 이들 데이터는 대상체에 의해 전자적으로 자기-보고되고, ePRO 벤더에 자동적으로 전달되고, 이후 임상 데이터베이스에 전송될 것이다.
- [0748] 7-일 회상 호산구성 식도염 증상 평가 지수
- [0749] 증상은 7-일 회상 EEsAI 설문지를 정기적으로 사용하여 평가될 것이고, 총 및 하위점수 둘 다 계산될 것이다. 하위점수는 증상, 예컨대 연하곤란, 음식물 회피 및 변형, 및 통증성 삼키기 (연하통)를 포함할 것이다.
- [0750] 7-일 회상 EEsAI 점수에 대한 앵커로서 사용된 추가의 질문이 또한 평가될 것이다. 이들 데이터는 대상체에 의해 서류상으로 자기-보고되고, 이후 장소에 의해 임상 데이터베이스로 전송될 것이다.
- [0751] 대상체 증상 평가
- [0752] 하기 환자 전반적 변화 인상 (PGIC) 질문이 대상체의 증상 평가를 조사하기 위해 요청될 것이다:
- [0753] 연구의 시작과 비교하여, 당신이 치료를 시작하기 전에, 오늘 당신의 EoE 증상은 다음과 같다: 훨씬 더 나쁨; 중간 정도로 더 나쁨; 약간 더 나쁨; 동일하게 유지됨; 약간 개선됨; 중간 정도로 개선됨; 훨씬 개선됨. EoE로 인한 모든 당신의 증상을 생각해보고 상기 옵션 중 1개를 선택하여 전체 진술을 만드시오.
- [0754] 연구의 시작과 비교하여, 당신이 치료를 시작하기 전에, 오늘 당신의 음식물 또는 환제 넘김 곤란이 다음과 같다: 훨씬 더 나쁨; 중간 정도로 더 나쁨; 약간 더 나쁨; 동일하게 유지됨; 약간 개선됨; 중간 정도로 개선됨; 훨씬 개선됨. 당신의 음식물 또는 환제 넘김 곤란을 생각해보고 상기 옵션 중 1개를 선택하여 전체 진술을 만드시오.
- [0755] 이들 데이터는 대상체에 의해 전자적으로 자기-보고되고, ePRO 벤더에 자동적으로 전달되고, 이후 임상 데이터베이스에 전송될 것이다.
- [0756] 대상체 증상 중증도 평가
- [0757] 환자 전반적 증상 중증도 인상 (PGIS)에 관한 하기 질문이 대상체의 중증도 평가를 조사하기 위해 요청될 것이다:
- [0758] 지난 주에 걸쳐 당신의 EoE 증상의 중증도를 가장 잘 설명하는 반응을 선택하시오 (1개의 반응을 체크): 없음; 경도; 중등도; 중증; 매우 중증. EoE로 인한 모든 당신의 증상을 생각해보고 상기 옵션 중 1개를 선택하여 그의 중증도의 전체 진술을 만드시오.
- [0759] 지난 주에 걸쳐 당신의 음식물 또는 환제 넘김 곤란의 중증도를 가장 잘 설명하는 반응을 선택하시오 (1개의 반응을 체크): 없음; 경도; 중등도; 중증; 매우 중증. 당신의 음식물 또는 환제 넘김 곤란을 생각해보고 상기 옵션 중 1개를 선택하여 그의 중증도의 전체 진술을 만드시오.
- [0760] 이들 데이터는 대상체에 의해 전자적으로 자기-보고되고, ePRO 벤더에 자동적으로 전달되고, 이후 임상 데이터베이스에 전송될 것이다.
- [0761] 성인 호산구성 식도염 삶의 질 설문지
- [0762] 성인 호산구성 식도염 삶의 질 설문지 (EoE-QOL-A)29는 EoE가 그의 삶의 질에 얼마나 영향을 미치는지 결정하기 위해 대상체에게 직접 제공될 수 있는 평가이다. 그것은 5-점 리커트 척도로 30개의 질문을 포함하고; 질문은 5개의 인자: 섭식/식이 영향, 사회적 영향, 감정적 영향, 질환 불안 및 질식 불안을 나타내며, 확립된 건강 관련 삶의 질 측정과 상관관계가 있는 것으로 검증되었다. 보다 높은 점수는 보다 우수한 삶의 질을 나타낸다.
- [0763] 이들 데이터는 대상체에 의해 전자적으로 자기-보고되고, ePRO 벤더에 자동적으로 전달되고, 이후 임상 데이터

베이스에 전송될 것이다.

- [0764] 효능 종점
- [0765] 1차 효능 종점: 하기 1차 효능 종점이 EoE 반응을 평가하기 위해 제12주에 평가될 것이다:
- [0766] 조직학: 근위 및 원위 식도로부터의 적어도 5-6개의 생검을 평가한 후 피크 호산구/HPF 수  $\leq 6$ 을 갖는 대상체의 백분율 (여기서 HPF 면적은 0.235 제곱 밀리미터임 (40 배율 렌즈와 22 mm 접안렌즈)).
- [0767] 2차 효능 종점
- [0768] 하기 2차 효능 종점은 평가될 것이다: EoE 지속 반응: 제12주에 1차 종점 (조직학)을 충족하고 제26주 및 제52주에 1차 종점을 유지한 대상체의 백분율; 제12주, 제26주 및 제52주에서의 기준선 EREFs로부터의 변화; 내시경 변화는 하기 내시경 특색에 기초한 EREFs 평가에 따를 것이다: 부종, 고리, 분비물, 주름, 협착 및 여러 기타 특색 (크레이프 페이퍼 식도, 좁은 구경 식도 및 식도 부식); 제12주, 제26주 및 제52주에서의 피크 호산구/HPF 수  $<1$  및  $<15$ 를 갖는 대상체의 백분율; 하기 연구 방문: 제12주, 제26주 및 제52주 전 7일 기간 동안 평가될, 기준선 전반적 EoE 증상 점수로부터의 변화; 연하곤란: 관심 시점 (제12주, 제26주 및 제52주) 전 14-일 기간과 비교하여 기준선 (무작위화 전 14-일 기간)에서의 연하곤란 에피소드의 수의 변화; 제12주, 제26주 및 제52주에서의 기준선 7-일 회상 EEsAI 총 점수로부터의 변화; 제12주, 제26주 및 제52주에서의 기준선 7-일 회상 EEsAI 하위점수로부터의 변화; 제12주, 제26주 및 제52주에서의 평균 7-일 회상 EEsAI 총 점수  $<20$ 을 갖는 대상체의 백분율; 제4주, 제8주, 제12주, 제14주, 제18주, 제22주, 제26주, 제28주, 제36주, 제44주 및 제52주에서의, 무작위화 전에 평가된 기준선 PGIS로부터의 변화; 제4주, 제8주, 제12주, 제14주, 제18주, 제22주, 제26주, 제28주, 제36주, 제44주 및 제52주에서의 PGIC. 다음을 포함한, 치료 실패 및 재발의 평가: 제14주 전, 제14주 내지 제28주, 및 제28주 내지 제52주에서의 용량별 비-반응자의 백분율; 제12주, 제26주 및 제52주에서의 용량별 응급 내시경 음식 막힘제거가 요구되는 대상체의 백분율; 투여 군 및 연구의 파트별 식도 확장이 요구되는 대상체의 백분율.
- [0769] 탐색적 효능 종점
- [0770] 하기 탐색적 효능 종점이 평가될 것이다:
- [0771] 연하곤란: 관심 시점 (제12주, 제26주 및 제52주) 전 14일 기간과 비교하여 기준선 (무작위화 전 14-일 기간)에서의 연하곤란 에피소드의 수의 변화. 하기 연구 방문: 제4주, 제8주, 제12주, 제14주, 제18주, 제22주, 제26주, 제28주, 제36주, 제44주 및 제52주 전 14일 기간 동안 연하곤란-부재 일수의 기준선으로부터의 변화; EoE 지속 반응 (연하곤란): 제12주에 연하곤란 2차 종점을 충족하고 제26주 및 제52주에 연하곤란-관련 반응을 유지한 모든 대상체의 백분율; PK/PD (코르티솔) 및 노출-반응 (효능) 관계의 평가; 제4주, 제8주, 제12주, 제14주, 제18주, 제22주, 제26주, 제28주, 제36주, 제44주, 제52주에서의 이전 방문, 및 조기 종결 방문 (적용가능한 경우)과 비교한 대상체의 증상 평가; 용량 및 하위군별 모든 대상체에 대한 기준선, 제12주, 제26주, 제52주에서의 EoE-QoL-A에 기초한 HRQoL의 평가; 단일-맹검 (대상체에 대한) 치료를 받는 대상체 (파트 2)는 개별적으로 표로 만들어질 것이다.
- [0772] 제12주에 조직학적 비 반응자로서 분류되었고 제26주 및 제52주에 모든 생검 식도 위치에서 피크 호산구/HPF 수  $\leq 6$ 을 갖는 대상체의 백분율;
- [0773] 제12주에 비 반응자로서 분류된 대상체에 대한 제26주 및 제52주 전 14일 기간 동안 기준선 연하곤란 에피소드로부터의 변화;
- [0774] 제12주에 조직학적 비-반응자로서 분류되었고 제26주 및 제52주에 1차 종점을 충족하는 대상체의 백분율;
- [0775] 점수화 구조 및 다양한 종점이 DEDI로부터 유도될 것이다.
- [0776] 분석될 집단은 통계적 분석 계획 (SAP)에 상세화될 것이다. 하위군 분석은 연령, 성별, PPI 상태 및 다른 연구 하위집단에 기초하여 수행될 수 있다.
- [0777] 실시예 5 - 무작위화 3-방식 교차 설계로 섭식 또는 공복 상태 하에 또는 취침시간에 투여된 플루티카손 프로피오네이트의 단일 용량의 약동학, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1상 연구
- [0778] 1차 목적: 오전에 섭식 또는 공복 상태 하에 투여된 후 플루티카손 프로피오네이트 (FP)의 혈장 약동학 (PK)을 평가하였다.

- [0779] 2차 목적: 취침시간 (HS) 투여 후 FP의 혈장 (PK)를 평가하였다. 공복, 섭식 또는 HS 상태 하에 투여되었을 때 건강한 남성 및 여성 성인 지원자에서의 FP의 단일 용량의 투여의 안전성/내약성을 평가하였다.
- [0780] 1차 종점: 오전 용량 투여에 대한 섭식 및 공복 상태 하의 FP 투여 후 FP Cmax, AUClast 및 Tmax를 평가하였다.
- [0781] 2차 종점: 섭식 및 공복 상태 하의 FP 투여 후 FP AUC0-24, AUCinf, AUCext,  $\lambda_z$ , t1/2, CL/F, 및 Vz/F를 평가하였다. HS 투여 하의 FP의 투여 후 FP AUC0-24, AUCinf, AUCext,  $\lambda_z$ , t1/2, CL/F, 및 Vz/F를 평가하였다. 오전 (공복 및 섭식) 또는 HS 투여 후 FP의 약동학을 적절하게 특정화하기 위해 필요에 따라 추가의 PK 파라미터를 계산하였다. 기관계 분류 (SOC)에 의해 군별화되는 치료-발현성 유해 사건 (AE), 철회로 이어지는 AE 및 심각한 유해 사건 (SAE)의 발생률을 필요에 따라 계산하였다. 임상 실험실에 대한 임상적으로 유의한 비정상적 값, AM 코르티솔 ( $\leq 138$  nmol/L), 요분석, 활력 징후 및 심전도 (ECG) 소견을 필요에 따라 측정하였다.
- [0782] 연구 설계 및 지속기간: 이 연구는 오전 (AM)에 섭식 또는 공복 상태 하에 또는 저녁 식사 4시간 후 취침시간 (HS) 전에 투여된 6 mg FP의 효과를 평가하는 무작위화, 단일-용량, 3-방식 교차 연구였다. 총 24명의 대상체를 등록시키고, 용량 사이에 7-일 휴약이 있는 3개의 기간에 걸쳐 각각의 3가지 치료를 받도록 6개의 순서 중 1개에 무작위화하였다. 3가지 치료는 하기 조건 하에 6 mg의 FP (2 x 3 mg 경구 봉해 정제)의 투여를 포함하였다:
- [0783] A. 공복: 밤새 공복 (적어도 10시간) 후 6.0 mg의 APT-1011 (예를 들어 FP) (2개의 3 mg 경구 용해 정제), 공복은 투여후 4시간 지속됨.
- [0784] B. 섭식: 고지방 조식의 시작 30분 후 6.0 mg APT-1011 (2개의 3 mg 경구 용해 정제).
- [0785] C. HS: 표준 저녁 식사 대략 4시간 후 취침시간에 6.0 mg APT-1011 (2개의 3 mg 경구 용해 정제).
- [0786] "공복" 치료 (치료 A)에 대한 대상체에게 적어도 10시간의 밤새 공복 후 6.0 mg의 APT-1011을 투여하였다. 이들 대상체는 투여후 적어도 4시간 동안 공복을 지속하였다.
- [0787] "섭식" 치료 (치료 B)에 대한 대상체에게 적어도 10시간의 밤새 공복 30분 후 고지방 조식을 시작하였다. 대상체에게 고지방 조식의 개시 30분 후 6.0 mg의 APT-1011을 투여하였다.
- [0788] "HS" 치료 (치료 C)에 대한 대상체는 취침시간 대략 4시간 전에 표준 식사를 소비하였다. 대상체에게 취침 시간 직전 (표준 식사 4시간 후)에 6.0 mg의 ATP-1011을 투여하였다. 대상체에게 누워있는 동안 FP의 용량을 투여하였다.
- [0789] 무작위화 (제1일): 대상체를 용량 사이에 7-일 휴약이 있는 3개의 기간에 걸쳐 각각의 치료의 단일 용량을 받도록 6개의 순서 중 1개 (표 15 참조)에 무작위화하였다.
- [0790] 표 15

| 순서 | N | 기간 1 | 기간 2 | 기간 3 |
|----|---|------|------|------|
| 1  | 4 | A    | B    | C    |
| 2  | 4 | B    | C    | A    |
| 3  | 4 | C    | A    | B    |
| 4  | 4 | A    | C    | B    |
| 5  | 4 | C    | B    | A    |
| 6  | 4 | B    | A    | C    |

- [0791]
- [0792] 치료 기간: 각각의 기간에 대해, 대상체는 5일 동안 입원환자였고 (제0일-제4일, 제7일-제11일, 제14일-제18일), 이때 PK 샘플을 각각의 투여 후 72시간에 걸쳐 수집하였다. 대상체는 각각의 투여 (제0일, 제7일 및 제14일) 전 저녁에 CRU에 체크-인하고, 이들이 제1일에 무작위화된 순서에 따라 치료를 받았다. APT-1011을 제1일, 제8일 및 제15일에 단일 용량으로서 투여하였다. 모든 식사 (AM 및 취침시간 4시간 전)를 모든 대상체 및 모든 기간에 대해 표준화하였다. 대상체는 30분 이내에 이들 식사를 완료하였다. FP PK를 위한 연속 혈장 샘플을 투여전 및 각각의 투여 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 42, 48, 60 및 72시간 후에

수집하였다. HS 투여된 대상체는 취침시간 투여에 대해 스케줄링된 PK 샘플과 동일한 PK 스케줄을 따랐다.

- [0793] 대상체는 각각의 치료 기간 (제4일, 제11일, 제18일)에 대한 PK 샘플링 및 안전성 평가 후 CRU로부터 퇴원하였다.
- [0794] 추적 (제25일  $\pm 2$ 일): 기간 3 후에, 대상체는 추적 기준에 대한 임상 연구 유닛으로부터의 퇴원 7일 ( $\pm 2$ 일) 이내에 클리닉으로 복귀하였다.
- [0795] 포함 기준: 여성 및 남성 대상체는 단지 모든 하기 기준이 적용된 경우에만 이 연구에 포함되기에 적격이었다:
- [0796] 1. 대상체는 의료 병력, 신체 검사, 임상 실험실 시험 및 12-리드 ECG의 평가에 기초하여 건강하였다. 경도 급성 또는 만성 의학적 질병의 병력 또는 정상 참조 범위 밖의 실험실 파라미터를 갖는 대상체는 단지 연구자가 그러한 소견이 추가의 위험을 가져올 가능성이 없고 연구 절차를 방해하지 않을 것이라는 데 동의한 경우에만 포함되었다.
- [0797] 2. 임상시험 심사 위원회 (IRB)-승인된 사전 동의는 임의의 연구-관련 활동 전에 서명되고 날짜 작성되었다.
- [0798] 3. 대상체는 18세 내지 55세였다.
- [0799] 4. 가임 여성 대상체는 음성 소변 임신 검사를 가졌거나 또는 외과적 불임이었거나, 불임으로 진단되었거나, 무작위화 전에 폐경후였다. 가임 여성은 적격이기 위해 연구 약물의 최초 투여 전 적어도 28일 동안, 연구 동안 및 연구 약물의 마지막 투여 후 적어도 30일 동안 기꺼이 적절한 산아 제한을 실시하였다.
- [0800] 5. 성적 활동에 관여된 남성 대상체는 연구 동안 콘돔 및 살정자제를 사용하는데 동의하였다.
- [0801] 6. 체질량 지수 19 내지 30  $\text{kg/m}^2$  (체중/[키]<sup>2</sup>).
- [0802] 7. 스크리닝시에 존재하는 정상 (또는 비정상적이지만 임상적으로 유의하지 않은) 실험실 값.
- [0803] 8. 대상체는 연구 요건을 이해하는 능력 및 모든 연구 절차를 준수할 의향을 가졌다.
- [0804] 9. 대상체는 최초 CRU 입원 (기간 1에 대해) 7일 전 내지 추적 동안 임의의 식이성 보충제, 허브 요법 또는 비-처방 약물 (연구자에 의해 허가된 것은 제외)을 소비하지 않았고 이를 취하는 것을 삼가하는데 동의하였다.
- [0805] 10. 대상체는 최초 CRU 입원 (기간 1에 대해) 28일 전 내지 추적 동안 임의의 처방 약물 (연구자에 의해 허가된 것은 제외)을 소비하지 않았고 이를 취하는 것을 삼가하는데 동의하였다.
- [0806] 11. 대상체는 최초 CRU 입원 (기간 1에 대해) 3일 전 내지 추적 동안 알콜-함유 음료를 소비하지 않았다.
- [0807] 12. 대상체는 각각의 기간의 CRU 입원으로부터 퇴원까지 카페인- 또는 초콜릿-함유 제품을 소비하는 것을 삼가하는데 동의하였다.
- [0808] 13. 대상체는 사전 동의서의 서명으로부터 최종 추적 방문까지 격렬한 신체 활동을 삼가하는데 동의하였다.
- [0809] 주요 배제 기준: 대상체는 하기 기준 중 임의의 것이 적용되는 경우 이 연구에 포함되기에 적격이 아니었다:
- [0810] 1. 흡입용 코르티코스테로이드의 비정기적 사용이 요구되는 천식의 병력을 가졌다.
- [0811] 2. 비강내, 흡입, 피부, 안과 또는 관절내 투여 경로를 포함하나 이에 제한되지는 않는 코르티코스테로이드 사용의 최근 (30일 이내) 이력을 가졌다.
- [0812] 3. 지난 해에 불법 약물 남용의 이력을 갖거나 또는 DSM-IV에서 확립된 기준에 기초하여 연구자의 견해에서 이러한 남용의 현재 증거를 가졌다.
- [0813] 4. 이 연구의 제1일 전 3개월 이내에 담배 제품을 사용하였다.
- [0814] 5. 소변 약물 스크린에서 양성 소견 또는 양성 코티닌 검사를 가졌다.
- [0815] 6. 남성의 경우 >14회 음주/주 또는 여성의 경우 >10회 음주/주의 평균 주간 섭취로 정의되는, 연구의 6개월 이내에 정기적 알콜 소비 이력을 가졌다. 1회 음주는 12 g 알콜 - 5 온스 (150 mL)의 와인 또는 12 온스 (360 mL)의 맥주 또는 1.5 온스 (45 mL)의 80-프루프 증류주와 동등하다. 에탄올 호흡 검사를 2회 투여하고, 이를 사용하여 스크리닝 및 제0일에 에탄올 사용의 결여를 기록하고, 양성인 경우에 배제하였다.
- [0816] 7. 스크리닝 평가에서 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), B형 간염 및/또는 C형 간염에 대해 양성이었다 (즉, 현

재 감염의 증거).

- [0817] 8. 임신 또는 수유 중인 여성 대상체.
- [0818] 9. 파트너가 임신인 것으로 알려진 남성 대상체.
- [0819] 10. 최초 CRU 입원의 28일 이내에 급성 질병을 가졌다.
- [0820] 11. 결핵의 임의의 병력 및/또는 결핵에 대한 예방을 가졌다.
- [0821] 12. 이 연구의 제1일 전 이전 7일에 혈당을 기증하였다.
- [0822] 13. 이 연구의 제1일 전 이전 56일에 500 mL 이상의 혈액을 기증하였다 (캐나다 혈액 서비스, 헤마-퀘백, 임상 연구 등).
- [0823] 14. 최초 투여의 28일 이내에 시토크롬 P450 3A (CYP3A) 효소의 유도제 또는 억제제를 취하였다.
- [0824] 15. 최초 투여의 7일 이내에 그레이프프루트 주스를 취하였다.
- [0825] 16. 대상체가 최초 CRU 입원 전 30일 이내에 임상시험용 약물 연구에 참여하였거나 또는 최초 CRU 입원 전에 임의의 이전 임상시험용 약물의 5회 미만의 반감기 휴약을 가졌다 (이 중 더 긴 기간).
- [0826] 17. 연구자의 판단으로 연구 절차를 방해할 수 있거나 또는 대상체가 연구를 고수하고 완료하는 능력을 방해할 수 있는 임의의 신체적, 정신적 또는 사회적 상태, 또는 질병의 병력 또는 실험실 이상을 가졌다.
- [0827] 18. 임상 실험실 시험이 연구자의 견해에서 임상적으로 관련된 신장 또는 간 기능부전의 존재를 나타냈다.
- [0828] 19. 임상시험용 화합물의 흡수 또는 대사/제거에 영향을 미칠 수 있는 임의의 위장, 신장 또는 간 상태의 병력을 가졌다.
- [0829] 20. 식이 선호 또는 제한으로 인해 표준 고지방식의 함량을 소비할 수 없거나 소비하지 않을 것이다.
- [0830] 21. 연구 의약 (플루티카손 프로피오네이트 또는 다른 코르티코스테로이드) 또는 그의 성분에 대한 감수성의 병력, 또는 연구자의 견해에서 참여가 금지되는 약물 또는 다른 알레르기 (예컨대 계란)의 병력을 가졌다.
- [0831] 분석
- [0832] 약동학: 유도된 혈장-PK-파라미터 기술 통계학을 치료별로 요약하였다. 공복 (참조) 및 섭식 (시험) 상태에서 FP의 PK를 평가하기 위해, 치료에 대한 고정 효과 용어 (섭식 또는 공복 상태), 기간에 대한 고정 효과 용어 (1, 2, 3), 순서에 대한 고정 효과 용어 (ABC, BCA, CAB, CBA, ACB, BAC) 및 무작위 효과로서의 순서 내의 대상체를 사용하여 로그-변환 AUC<sub>last</sub>, AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>inf</sub>, 및 C<sub>max</sub>에 대해 분산 분석 (ANOVA)을 수행하였다. 상대 생체이용률을 최소-제곱 평균의 차이 (시험 - 참조) 및 연관된 90% 신뢰 구간 (CI)을 지수화함으로써 추정하였다. 추가의 비교를 HS 투여와 섭식 및 공복 투여 사이에서 평가하였다.

[0833] 표 16

| PK 파라미터 설명  |   |
|-------------|---|
| Cmax        | 최대 관찰 혈장 농도,<br>관찰된 농도 대 시간<br>데이터로부터 직접<br>얻음          |
| Tmax        | 최대 농도의 시간 (h),<br>관찰된 농도 대 시간<br>데이터로부터 직접<br>얻음        |
| AUClast     | 0시간으로부터 마지막<br>측정가능한 혈장 농도<br>시간까지의 혈장 농도-<br>시간 곡선하 면적 |
| AUCinf      | 0-시간으로부터<br>무한대까지 외삽된<br>혈장 농도-시간 곡선하<br>면적             |
| AUCext      | 마지막 측정가능한<br>농도를 넘어 외삽된<br>AUC의 백분율                     |
| AUC0-24     | 투여후 0시간으로부터<br>24시간까지의 혈장<br>농도-시간 곡선하 면적               |
| $\lambda_z$ | 겉보기 혈장 말기 제거<br>속도 상수                                   |

[0834]

|   |               |
|---|---------------|
| $t_{1/2}$   | 제거 반감기        |
| $V_z/F$   | 겉보기 분포 부피, 말기 |
| $CL/F$  | 겉보기 전신 클리어런스  |
| 추가 PK 파라미터는 APT-1011의 PK<br>프로파일을 적절하게 특징화하기 위해 필요한<br>경우 계산될 수 있다. |               |

[0835]

[0836] FP 농도를 각각의 치료에 대한 기술 통계학 (n, 평균, SD, 변동 계수 (CV%), 중앙, 최소 및 최대)을 사용하여 요약하였다.

- [0837] 하기 PK 파라미터를 혈장 샘플로부터 비구획 방법에 의해 추정하였다. 정량화 한계 미만 농도를 모든 PK 분석에 대해 0으로 취급하였다. 2분 이상의 스케줄링된 샘플링 시간으로부터의 모든 편차를 PK 파라미터의 평가에 대해 고려하였다. FP의 농도가 임상 또는 생분석 이유로 인해 결정될 수 없었던 경우에, 이들 값은 약동학적 분석에서 제외되도록 설정하였다.
- [0838] 사다리꼴 규칙을 사용하여 곡선하 면적을 추정하고 (선형 사다리꼴 선형 내삽), 로그-선형 회귀 모델로부터 추정된 결정 계수를 최대화함으로써 말단 상을 추정하였다. 그러나, 말단 로그-선형 상이 신뢰할만하게 특징화될 수 없는 개별 농도-시간 프로파일에 대해서는 배치 파라미터를 추정하지 않았다.
- [0839] FP의 투여전 농도가 검출된 경우에, 투여전 농도가 상응하는 기간의 C<sub>max</sub> 값의 5% 이하라면, 대상체의 데이터를 조정 없이 약동학적 분석에 포함시켰다. 투여전 농도가 C<sub>max</sub> 값의 5% 초과라면, 대상체를 모든 약동학적 평가에서 탈락시켰다.
- [0840] FP의 낮은 예상 전신 생체이용률 (~1%)을 고려하면, 일부 PK 파라미터는 낮은 혈장 FP 농도 (예를 들어, BLQ인 농도)로 인해 신뢰할만하게 계산되지 않는다는 것이 가능하였다. 언제든지 가능할 때, PK 파라미터를 계산하였다.
- [0841] 유도된 혈장-PK-파라미터 기술 통계학을 치료별로 표로 만들었다. PK 파라미터에 대한 기술 통계학은 적절한 경우 산술 및 기하 평균, CV%, 산술 평균의 SD, 중앙, 최소, 최대 및 n을 포함하였다.
- [0842] FP의 PK를 평가하기 위해, 치료에 대한 고정 효과 용어, 기간에 대한 고정 효과 용어 (1, 2, 3), 순서에 대한 고정 효과 용어 (ABC, BCA, CAB, CBA, ACB, BAC) 및 무작위 효과로서의 순서 내의 대상체를 사용하여 로그-변환 AUC<sub>last</sub>, AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>inf</sub>, 및 C<sub>max</sub>에 대해 분산 분석 (ANOVA)을 수행하였다. 상대 생체이용률을 최소-제곱 평균의 차이 (시험 - 참조) 및 연관된 90% 신뢰 구간 (CI)을 지수화함으로써 추정하였다.
- [0843] 음식물 영향 분석: B (섭식)와 A (공복) 사이의 LS평균의 차이의 지수에 대한 90% 신뢰 구간을 ln-변환 파라미터에 대해 계산하였다 (기하 LS평균의 시험 대 참조 비).
- [0844] HS 대 공복 분석: C (HS)와 A (공복) 사이의 LS평균의 차이의 지수에 대한 90% 신뢰 구간을 ln-변환 파라미터에 대해 계산하였다 (기하 LS평균의 시험 대 참조 비).
- [0845] HS 대 섭식 분석: C (HS)와 B (섭식) 사이의 LS평균의 차이의 지수에 대한 90% 신뢰 구간을 ln-변환 파라미터에 대해 계산하였다 (기하 LS평균의 시험 대 참조 비).
- [0846] 통계적 분석을 SAS® (버전 9)를 사용하여 생성하였다.
- [0847] 샘플 크기: 60%의 가변성의 전체 추정치를 사용하여 결정된 54%의 추정치를 사용하고, 대상체간 가변성이 약 10% 미만인 것으로 가정한다. 이어서, 정상 평균에 대한 양측 90% 신뢰 구간에 대해, 24개의 샘플 크기는 0.98의 조건부 확률로 많아야 0.25의 반폭을 생성한다.
- [0848] 현재 연구에 대한 근거: APT-1011의 경구 투여를 사용한 EoE의 치료에 대한 접근법은 전신 노출 및 연관된 전신 약리학적 효과를 최소화하면서 FP의 국소 식도 노출을 제공하는 것이었다. 이전 연구는 약물이 조식 후 투여되었을 때 유의하게 감소된 노출을 입증하였으며; 예를 들어 고지방식 후 APT-1011의 투여는 공복 상태에서의 투여와 비교하여 전신 노출을 유의하게 감소시켰다. 추가적으로, 6 mg QD로서의 APT-1011의 투여는 3 mg BID 요법과 대략 동일한 용량-정규화, 정상-상태 전신 노출 (AUC<sub>tau</sub>/용량)을 유발하였다. 그러나, 데이터는 단일-용량 투여 후 FP AUC(0-24h)의 대상체간 가변성 (CV% 기하 평균) >55%로, 고도로 가변적이었다.
- [0849] 이전 PK 연구는 분할되어 BID 투여된 동일한 용량과 비교하여 QD 투여에서 유의하게 더 낮은 약물 수준을 입증하였다. 이에 대한 이유는 분명하지 않다.
- [0850] 현재 연구는 APT-1011 약동학에 대한 음식물의 영향을 평가하였다. 오전 용량이 공복 상태에서 또는 고지방식 개시 30분 후에 투여되는 경우에 APT-1011 노출을 비교하였다. 추가적으로, 현재 연구는 취침시간 (HS)에 단일 용량으로서 투여되는 경우에 APT-1001의 약동학을 특징화하였다.
- [0851] 이 연구는 음식물에 대한 약물의 투여 및 투여의 시점에 대한 안내를 제공한다.
- [0852] 치료
- [0853] 투여되는 치료: 연구 약물을 이 프로토콜에 기재된 절차에 따라 단지 자격이 있는 연구 요원에 의해 투여하였다. APT-1011의 모든 용량은 2개의 3 mg 경구 봉해 정제로서 투여되는 6 mg이었다. 모든 대상체는 연

구 약물 정제를 경구로 물 또는 다른 액체 없이 취하도록 지시될 것이다. 대상체는 둘 다의 연구 약물 정제를 혀의 상부 표면 상에 놓고, 1 내지 5분의 과정에 걸쳐 타액과 함께 정상 삼킴이 가능하도록 충분히 봉해될 때까지 연구 약물 정제를 혀와 구강 천장 사이에서 서서히 마사지하였다. 대상체는 연구 약물 정제를 씹거나 부수지 않도록 및 완전히 용해되기 전에는 무손상 연구-약물 정제의 어떤 부분도 삼키지 않도록 지시되었다. 대상체는 투여 후 적어도 1시간 동안 음용하지 않았고, 투여 후 적어도 4시간 동안 섭식하지 않았다.

- [0854] APT-1011의 낮은 생체이용률로 인해, 6 mg의 용량을 이 연구를 위해 선택하였다. 이전 데이터에 기초하여, 6 mg 용량 후 FP 농도는 제안된 생분석 검정을 사용하여 대부분의 시점에서 FP의 검출가능한 혈장 수준을 제공한다.
- [0855] 각각의 대상체에 대한 용량의 선택 및 시기
- [0856] APT-1011의 모든 용량은 동시에 2개의 3 mg 경구 봉해 정제로서 투여되는 6 mg이었다. 공복 치료 (치료 A)를 위해, 대상체에게 적어도 10시간의 밤새 공복 후 투여하였다. 표준 식사를 투여 4시간 후에 제공하였다. 섭식 치료 (치료 B)를 위해, 대상체는 적어도 10시간의 밤새 공복 후 및 투여 30분 전에 고지방, 고칼로리식을 시작하였다. 식사는 30분 이하 이내에 소비하였다.
- [0857] HS 치료를 위해, 대상체에게 표준 식사 대략 4시간 후에 석식 후 스낵 없이 APT-1011을 투여하였다. 약물을 투여한 후, 대상체는 즉시 누웠고, 적어도 1시간 동안 일어나지 않았다.
- [0858] 약동학
- [0859] 수집, 처리 및 수송 약동학 샘플: 혈액 샘플 (샘플당 6 mL)을 채취하고, 혈장에 대해 처리하였다. 혈장 수득물 (~ 3 mL)을 2개의 샘플 (각각 ~1.5 mL)로 분할하였다. 이들 샘플 중 하나 및 다른 것을 연구의 완료까지 CRU에서  $\leq -20^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하였다.
- [0860] 플루티카손 프로피오네이트 정량화를 위한 생분석 방법: 플루티카손 프로피오네이트 농도를 미국 규제 가이드라인에 따라 검증된 LC/MS/MS 방법을 사용하여 측정하였다. 방법은 항응고제/보존제로서 포타슘 옥살레이트/소듐 플루오라이드를 함유하는 혈액으로부터 수집된 혈장 1 mL로 시작하여 개발하였다. 방법은 1.00 내지 500 pg/mL의 공칭 농도 범위에 걸쳐 선형이다. 정량화 한계는 1 pg/mL<sub>20</sub>이다. 모든 대상체로부터의 샘플을 분석하였다.
- [0861] 안전성의 평가
- [0862] 안전성 평가는 하기를 포함하였다: 중증도 또는 심각성에 상관없이 보고 및 관찰 둘 다가 수행되는 유해 사건; 체중; 활력 징후 측정 (혈압, 심박수, 온도, 호흡률); ECG 소견; 임상 실험실 시험 및 요분석; 신체 검사 소견.
- [0863] 임상 실험실 시험: 임상 실험실 시험은 하기와 같았다. 혈액학, 혈액 화학, 응고 및 요분석을 스크리닝시, 제0일 (CRU 입원), 각각의 기간의 투여후 12시간, 각각의 기간의 CRU 퇴원 전, 및 추적 방문에서 수행하였다.
- [0864] 혈액학: 적혈구 (RBC) 카운트, 헤모글로빈, 적혈구용적률, 평균 적혈구 부피 (MCV), 평균 적혈구 헤모글로빈 (MCH), 평균 적혈구 헤모글로빈 농도 (MCHC), 백혈구 (WBC) 카운트 및 감별, 절대 호중구 카운트 (ANC), 및 혈소판 카운트.
- [0865] 혈액 화학/응고: 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT; SGPT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST; SGOT), 총 빌리루빈, 직접 빌리루빈, 혈액 우레아 질소 (BUN), 크레아티닌, 알칼리성 포스파타제, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 클로라이드, 글루코스, 및 알부민
- [0866] 소변 임신 검사: 스크리닝, 각각의 기간에 대한 체크-인 (즉, 제0일, 제7일, 제14일) 및 추적에서 여성 내 소변  $\beta$ -hCG 검사.
- [0867] 여포 자극 호르몬 (FSH)/ 황체형성 호르몬 (LH) 검사: 이 검사는 외과적 폐경기를 포함한 모든 폐경기 여성에서 수행하였다.
- [0868] 요분석: 요분석은 단지 덤스틱에 의해 나타난 경우에만 육안 분석 및 현미경 분석을 포함하였다. 분석은 다음을 포함하였다: 색, 탁도, 비중, pH, 글루코스, 단백질, 케톤, 유로빌리노겐, 빌리루빈, 혈액, 니트라이트, 및 백혈구 에스테라제.
- [0869] 혈청학: HIV Ag/Ab 콤보, B형 간염 (HBsAg (B) (B형 간염)) 및 C형 간염 (HCV (C)) (단지 스크리닝시에 수행됨).
- [0870] 소변 약물 스크린: 약물 스크리닝 검사를 위한 소변을 스크리닝 기간 동안 및 제0일, 제7일 및 제14일에 모든

대상체로부터 수집하였다. 샘플을 코티닌, 코카인, 테트라히드로칸나비놀, 바르비투레이트, 암페타민, 벤조디아제핀 및 오피오이드의 존재에 대해 시험하였다. 임의의 상기 물질에 대한 양성 소변 약물 스크린 시험 결과를 갖는 대상체는 이 연구로부터 배제시켰다.

[0871] 에탄올 호흡 검사: 알콜 소비는 최초 CRU 입원 3일 이내 내지 추적까지 허용되지 않았다. 에탄올 호흡 검사를 스크리닝시 및 각각의 기간의 CRU 입원시 (즉, 제0일, 제7일 및 제14일)에 수행하였다. 스크리닝시 양성 에탄올 호흡 검사 결과를 갖는 대상체는 만성 알콜중독을 갖는 대상체의 예기치 않은 등록을 피하기 위해 연구에 등록시키지 않았다. 제0일 (CRU 입원)에 양성 에탄올 호흡 검사 결과를 갖는 대상체도 또한 연구에의 추가의 참여로부터 배제시켰다.

[0872] 유해 사건

[0873] 심각한 유해 사건 (SAE)은 임의의 용량에서, 사망을 유발하거나; 생명을 위협하거나; 입원환자 입원 또는 관리상의 이유 (예를 들어, 대상체가 집으로 갈 수송편이 없음)로 인한 병원 입원을 제외한 기존 입원의 연장 또는 입원 동안 합병증이 발생하지 않는 한 연구 동안 악화되지 않은 기존 상태의 선택적 치료를 위한 입원이 요구되거나; 영구적 또는 유의한 장애/불능을 유발하거나; 또는 선천성 이상/출생 결함을 유발하는 임의의 부적당한 의학적 사건으로 정의되었다.

[0874] 결과

[0875] 도 6 및 7은 공복, 섭식 및 HS 치료 요법에서의 APT-1011 (플루티카손 프로피오네이트) 투여의 평균 혈장 농도를 보여준다. 도 8-10은 공복 (도 8), 섭식 (도 9) 및 HS (도 10) 상태에서의 APT-1011 (플루티카손 프로피오네이트) 투여의 혈장 농도의 스파게티형 플롯을 보여준다. 놀랍게도, 수면 전 누워있는 환자에 대한 HS 투여는 약물의 지속 수준을 나타낸다. 섭식 및 공복 투여에서 관찰된 바와 같은 급격한, 급속한 피크 대신에, 복와위에서의 HS 투여는 환자의 혈액 중 APT-1011의 지속 농도를 유도한다. 이것은 원위 식도에 대한 장기간 노출로 인한 것일 수 있다. 원위 식도에서의 이 긴 노출은 또한 APT-1011에 대한 전신 노출 감소라는 추가의 이점을 가지며, 이는 유해 부작용을 감소시킬 것으로 예상된다.

[0876] 총 24명의 참가자가 등록되고 22명 (92%)이 연구를 완료하였다. 시험 군별 PK 파라미터의 요약이 표 18에 제시된다. AM 투여는 공복 상태와 비교하여 섭식 하에서 더 높은 흡수율과 연관되었다. 고지방식 후, 공복 상태와 비교하여, 더 높은 피크 농도 ( $C_{max}$ : 비 [90% CI] = 120.65% [99.84%-145.79%]), 및 피크 농도까지의 더 빠른 시간 ( $T_{max}$ : 섭식 = 5.00 h; 공복 = 10.00 h)이 존재하였다. 그러나, 공복 상태와 비교하여 섭식에서 더 낮은 총 노출 ( $AUC_{last}$ : 비 [90% CI] = 76.97% [67.64%-87.59%])이 관찰되었다. HS 투여는 AM 투여 상태와 비교하여 흡수율을 늦추는 것으로 발견되었다. 구체적으로, HS에서의 피크 농도까지의 시간 ( $T_{max}$  = 14 h)은 AM 투여 ( $T_{max}$ : 공복 = 10 h, 섭식 = 5 h)의 경우보다 더 길었다. HS 투여는 섭식 요법과 비교하여 더 높은 전체 노출 ( $AUC_{inf}$ : 비 [90%CI] = 122.36% [107.02%-139.88%] 및 더 낮은  $C_{max}$  ( $C_{max}$ : 비 [90%CI] = 67.79% [56.29%-81.64%])와 연관되었다. 공복 요법과 비교하여, HS 투여는 더 낮은 전체 노출 ( $AUC_{inf}$ : 비 [90%CI] = 87.00% [75.24%-100.59%] 및 더 낮은  $C_{max}$  ( $C_{max}$ : 비 [90%CI] = 81.78% [67.93%-98.47%])를 가져왔다. 모든 투여 요법에 걸쳐, APT-1011을 사용한 플루티카손의  $C_{max}$ 는 5.97-200 pg/mL 범위였다.

[0877] 특별 관심 AE (AESI), 심각한 유해 사건 (SAE) 및 사망은 이 연구에 등록된 어떤 대상체에서도 보고되지 않았다. 어떤 대상체도 안전성 이유로 연구자에 의해 철회되지 않았다.

[0878] 총 12건의 치료-발현성 유해 사건 (TEAE)이 이 연구에 참여한 24명의 대상체 중 7명 (29%)에 의해 보고되었다. 이들 사건 중, 4건은 치료 A의 투여 후에 발생하였고, 1건은 치료 B의 투여 후에 발생하였고, 다른 7건은 치료 C의 투여 후에 발생하였다. 모든 TEAE는 중증도에 있어서 경도인 것으로 간주되었다. 대부분의 TEAE는 가능하게는 치료에 관련된 것 (92%)으로 간주되었다.

[0879] 이 연구에서 보고된 TEAE는 치료군당 1명의 대상체에 의해 낮은 발생률 (치료 A의 경우 5%, 치료 B의 경우 5% 및 치료 C의 경우 4%)로 경험되었다. 이들은 다음을 포함하였다: 치료 A의 경우 오심, 흉부 불편감, 상기도 감염 및 두통, 치료 B의 경우 흉부 불편감, 및 치료 C의 경우 변비, 경구 포진, 어지럼증, 혈관 천공 부위 멍, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 증가, 비강 출혈 및 안면 홍조.

[0880] TEAE의 발생률은 치료 A의 경우 9%, 치료 B의 경우 5% 및 치료 C의 경우 22%였다. 약물-관련 TEAE는 총 TEAE

발생률과 유사한 경향으로 보고되었다: 치료 A의 경우 9%, 치료 B의 경우 5% 및 치료 C의 경우 17%.

- [0881] 일반적으로, 비정상적 임상 실험실 값은 그의 참조 범위보다 미미하게 더 높거나 더 낮았고, 대부분 연구자에 의해 비-임상적으로 유의한 것으로 간주되었다. 그러나, 1명의 대상체는 연구후 방문에서 비정상적 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 결과를 나타냈으며, 이는 연구자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 간주되었고 정도 TEAE (증가된 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제)로서 보고되었다. 이 대상체에게 투여된 마지막 치료는 치료 C였다. 사건 결과는 연구의 종료시 미지였으며; 대상체는 추적 소실되었다.
- [0882] 전체적으로, 상이한 치료에 대한 실험실 파라미터, 활력 징후 및 ECG의 평균은 비슷하였다. 추가로, 평가된 파라미터의 스크리닝 및 연구후에서의 모든 대상체에 대한 평균은 비슷하였다.
- [0883] 게다가, 이 연구에서 대상체의 활력 징후 및 ECG에 임상적으로 유의한 이상은 존재하지 않았다.
- [0884] 전체적으로, 식미성 평가에서의 가장 흔한 대답은 "약간 좋아한다" 및 "좋아하지도 않고 싫어하지도 않는다"였다.
- [0885] 결론
- [0886] 경구 APT-1011은 건강한 대상체에 대한 AM 공복, AM 섭식 또는 HS 상태 하에 투여되었을 때 안전하고 잘 허용되었다.
- [0887] 이 1상 연구는 FP의 전신 노출이 공복, 섭식 및 취침시간 투여 하의 경구 APT-1011 투여 (총 용량 6 mg) 후 매우 낮은 것으로 확인된다는 것을 입증하였다. PK 샘플링은 제거 프로파일의 정확한 추정을 가능하게 하였다. 따라서, 24시간, 72시간 및 무한대에 걸친 전신 노출 정도의 비교를 수행하였다.
- [0888] 피크 값은 오전-공복과 HS 투여 사이에 비슷하였지만, 그러나 최대 농도는 APT-1011이 고지방식과 함께 투여되었을 때 더 신속하게 도달되었다.
- [0889]  $C_{max}$ 에 대한 개체간 가변성 (CV%)은 HS 요법에 이어서 오전-공복 및 섭식 요법에 대해 가장 높았다. 이 제제의 예상된 낮은 생체이용률 (예상된 최소 전신 노출)에 기초하여, 이러한 관찰된 가변성의 높은 수준이 예상되었다.
- [0890] 음식물 영향 및 시점 영향은 오전-공복 투여와 비교하였을 때 FP의 피크 노출에 반비례한다. 오전-공복 요법과 비교하였을 때, 최대 피크 노출은 오전-섭식 요법에 대해 20% 더 높고 HS 투여에 대해 19% 더 낮았다. 더 낮은 흡수율은 APT-1011이 취침시간에 제공되는 경우에 시사되고, 반면에 더 높은 흡수율은 오전에 고지방식과 함께 제공되는 경우에 관찰된다.
- [0891] 섭식 조건 하에 APT-1011의 더 빠른 흡수 및 취침시간에 더 느린 흡수가 존재하였지만, 이 제제를 사용한 플루티카손의 전체 흡수는 낮다 ( $<200$  pg/mL). HS 투여에 의한 더 느린 흡수는 식도에서 더 긴 지속 시간에 대한 잠재력을 시사하며; 취침시간 투여와 식도의 근위 및 원위 부분 둘 다에서의 조직학적 효능과의 관계는 EoE에서의 APT-1011의 향후 연구에서 탐구될 것이다.
- [0892] 전체적으로, 음식물 영향은  $C_{max}$ 로서 관찰되었고, AUC 비 및/또는 90%CI는 모두 80.00-125.00%의 사전-정의된 표준 범위 내에 있지 않았다.
- [0893] 또한, FP의 생체이용률에 대한 시점 영향의 완전한 부재는  $C_{max}$ 에 대한 90%CI의 하한계로서 확립될 수 없고,  $AUC_{inf}$ 는 80.00%의 사전-정의된 표준 범위 미만이었다.
- [0894] 72시간에 걸친 전신 노출의 전체 정도 ( $AUC_{last}$ )는 오전-공복 투여와 비교하였을 때 HS 제공된 경우에 8%의 비-통계적으로 유의한 감소와 비교하여 섭식 투여에 대해 약 24% 더 낮았다.
- [0895] 무한대까지의 전신 노출의 외삽된 정도 ( $AUC_{inf}$ )는 오전-공복 투여와 비교하였을 때 두 요법에 대해 더 낮았다 (섭식; 29%의 감소, 및 HS; 13%의 감소).
- [0896] 최종적으로, HS 요법은 오전-공복 요법보다 오전-섭식 요법과 비교하였을 때 노출의 더 높은 감소 ( $C_{max}$ 의 33% 감소)를 나타냈다. 또한, 72시간에 걸친 및 무한대로 외삽된 노출의 정도는 오전-섭식에 비해 취침시간에 약 20% 더 높았으며, 이는 취침시간 투여가 시간 경과에 따라 더 낮은 최대 피크로 더 지속적인 노출을 갖는다는 것을 시사한다.

[0897] 공복, 섭식 및 HS 연구에 대한 약동학적 파라미터의 요약이 표 18-21에 제공된다.

[0898] 표 18 - 혈장 FP 약동학적 파라미터의 요약

| 파라미터                               | 치료 A<br>(공복 시험)<br>N=22 <sup>b,d</sup> |                | 치료 B<br>(섭식 시험)<br>N=21 <sup>e</sup> |                | 치료 C<br>(HS 시험)<br>N=23 <sup>c,f</sup> |                |
|------------------------------------|--|----------------|--------------------------------------|----------------|--|----------------|
|                                    | 기하<br>평균                               | (기하<br>C.V. %) | 기하<br>평균                             | (기하<br>C.V. %) | 기하<br>평균                               | (기하<br>C.V. %) |
| C <sub>max</sub> (pg/mL)           | 31.1                                   | (103.6)        | 34.2                                 | (102.3)        | 23.8                                   | (111.9)        |
| T <sub>max</sub> (시간) <sup>a</sup> | 10.00                                  | (2.00-30.00)   | 5.00                                 | (1.00-10.00)   | 14.00                                  | (2.00-20.00)   |
| AUC <sub>last</sub> (pg·h/mL)      | 775.049                                | (94.6)         | 548.933                              | (111.1)        | 669.695                                | (98.3)         |
| AUC <sub>0-24</sub><br>(pg·h/mL)   | 366.607                                | (115.8)        | 361.277                              | (105.5)        | 359.541                                | (100.5)        |
| AUC <sub>inf</sub> (pg·h/mL)       | 1044.308                               | (90.1)         | 587.890                              | (107.2)        | 726.451                                | (100.2)        |
| AUC <sub>ext</sub> (%)             | 7.13                                   | (77.9)         | 5.82                                 | (51.5)         | 4.91                                   | (47.5)         |
| λ <sub>Z</sub> (시간 <sup>-1</sup> ) | 0.0362                                 | (32.5)         | 0.0370                               | (23.7)         | 0.0474                                 | (21.2)         |
| t <sub>1/2</sub> (시간)              | 19.14                                  | (32.5)         | 18.72                                | (23.7)         | 14.61                                  | (21.2)         |
| CL/F (L/시간)                        | 5745.43                                | (90.1)         | 10205.99                             | (107.2)        | 8259.33                                | (100.2)        |
| V <sub>Z</sub> /F (L)              | 158611.12                              | (99.9)         | 275613.92                            | (126.6)        | 174108.33                              | (106.1)        |

[0899]

[0900] <sup>a</sup> 중앙값 및 범위가 제시됨

[0901] <sup>b</sup> AUC<sub>inf</sub>, AUC<sub>ext</sub>, CL/F, VZ/F, λ<sub>Z</sub>, 및 T<sub>half</sub>에 대해 n=17

[0902] <sup>c</sup> AUC<sub>inf</sub>, AUC<sub>ext</sub>, CL/F, VZ/F, λ<sub>Z</sub>, 및 T<sub>half</sub>에 대해 n=21

[0903] <sup>d</sup> 대상체 001, 002, 004-018, 및 020-024

[0904] <sup>e</sup> 대상체 001, 003-007, 009-018, 및 020-024

[0905] <sup>f</sup> 대상체 001, 003-024

[0906] 표 19 - FP의 통계적 분석의 요약 - 음식물 영향

| 파라미터                | 대상체내<br>C.V. (%) | 기하 LS평균 <sup>a</sup>                     |  | 비 (%)  | 90% 신뢰 한계 (%) |        |
|---------------------|------------------|--|--|--------|---------------|--------|
|                     |                  | 치료 B<br>(섭식 시험)<br>(n=21) <sup>b,d</sup> | 치료 A<br>(공복 시험)<br>(n=21) <sup>c,e</sup> |        | 하한            | 상한     |
| C <sub>max</sub>    | 37.1             | 37.7                                     | 31.3                                     | 120.65 | 99.84         | 145.79 |
| AUC <sub>0-24</sub> | 23.1             | 402.404                                  | 367.351                                  | 109.54 | 97.12         | 123.55 |
| AUC <sub>last</sub> | 24.9             | 607.477                                  | 789.234                                  | 76.97  | 67.64         | 87.59  |
| AUC <sub>inf</sub>  | 24.9             | 650.820                                  | 915.302                                  | 71.10  | 61.46         | 82.26  |

[0907]

[0908] <sup>a</sup> 단위는 C<sub>max</sub>에 대해 pg/mL이고, AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>last</sub> 및 AUC<sub>inf</sub>에 대해 pg·h/mL임

[0909] <sup>b</sup> AUC<sub>inf</sub>에 대해 n=20

[0910] <sup>c</sup> AUC<sub>inf</sub>에 대해 n=16

[0911] <sup>d</sup> 대상체 001, 004-007, 009-018, 및 020-024

<sup>e</sup> 대상체 001, 004-018, 및 020-024

표 20 - FP의 통계적 분석의 요약 - 공복 대 HS 요법

| 파라미터                | 대상체내<br>C.V. (%) | 기하 LS평균 <sup>a</sup>                     |  | 비 (%)  | 90% 신뢰 한계 (%) |        |
|---------------------|------------------|--|--|--------|---------------|--------|
|                     |                  | 치료 C<br>(HS 시험)<br>(n=22) <sup>b,d</sup> | 치료 A<br>(공복 시험)<br>(n=21) <sup>c,e</sup> |        | 하한            | 상한     |
| C <sub>max</sub>    | 37.1             | 25.6                                     | 31.3                                     | 81.78  | 67.93         | 98.47  |
| AUC <sub>0-24</sub> | 23.1             | 389.137                                  | 367.351                                  | 105.93 | 94.14         | 119.19 |
| AUC <sub>last</sub> | 24.9             | 729.171                                  | 789.234                                  | 92.39  | 81.39         | 104.87 |
| AUC <sub>inf</sub>  | 24.9             | 796.317                                  | 915.302                                  | 87.00  | 75.24         | 100.59 |

<sup>a</sup> 단위는 C<sub>max</sub>에 대해 pg/mL이고, AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>last</sub> 및 AUC<sub>inf</sub>에 대해 pg · h/mL임

<sup>b</sup> AUC<sub>inf</sub>에 대해 n=20

<sup>c</sup> AUC<sub>inf</sub>에 대해 n=16

<sup>d</sup> 대상체 001, 003-018, 및 020-024

<sup>e</sup> 대상체 001, 004-018, 및 020-024

표 21 - FP의 통계적 분석의 요약 - 섭식 대 HS 요법

| 파라미터                | 대상체내<br>C.V. (%) | 기하 LS평균 <sup>a</sup>                     |  | 비 (%)  | 90% 신뢰 한계 (%) |        |
|---------------------|------------------|--|--|--------|---------------|--------|
|                     |                  | 치료 C<br>(HS 시험)<br>(n=22) <sup>b,c</sup> | 치료 B<br>(섭식 시험)<br>(n=21) <sup>b,d</sup> |        | 하한            | 상한     |
| C <sub>max</sub>    | 37.1             | 25.6                                     | 37.7                                     | 67.79  | 56.29         | 81.64  |
| AUC <sub>0-24</sub> | 23.1             | 389.137                                  | 402.404                                  | 96.70  | 85.93         | 108.83 |
| AUC <sub>last</sub> | 24.9             | 729.171                                  | 607.477                                  | 120.03 | 105.72        | 136.28 |
| AUC <sub>inf</sub>  | 24.9             | 796.317                                  | 650.820                                  | 122.36 | 107.02        | 139.88 |

<sup>a</sup> 단위는 C<sub>max</sub>에 대해 pg/mL이고, AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>last</sub> 및 AUC<sub>inf</sub>에 대해 pg · h/mL임

<sup>b</sup> AUC<sub>inf</sub>에 대해 n=20

<sup>c</sup> 대상체 001, 003-018, 및 020-024

<sup>d</sup> 대상체 001, 004-007, 009-018, 및 020-024

실시에 6 - 서있는 환자와 비교하여 누워있는 환자에 대한 경구 투여 후 경구 코르티코스테로이드의 해부학적 접촉의 선험조영 연구.

경구 코르티코스테로이드 (예를 들어, 플루티카손 프로피오네이트)는 방사성동위원소를 부착시킴으로써 방사성 표지될 것이고, 코르티코스테로이드는 제약 조성물로, 예컨대 경구 봉해 정제로서 제제화될 것이다. 방사성표지된 경구 코르티코스테로이드는 환자가 누워있는 동안에 환자에게 투여될 것이다. 독립적으로, 방사성표지된 경구 코르티코스테로이드는 환자가 서있는 동안에 환자에게 투여될 것이다.

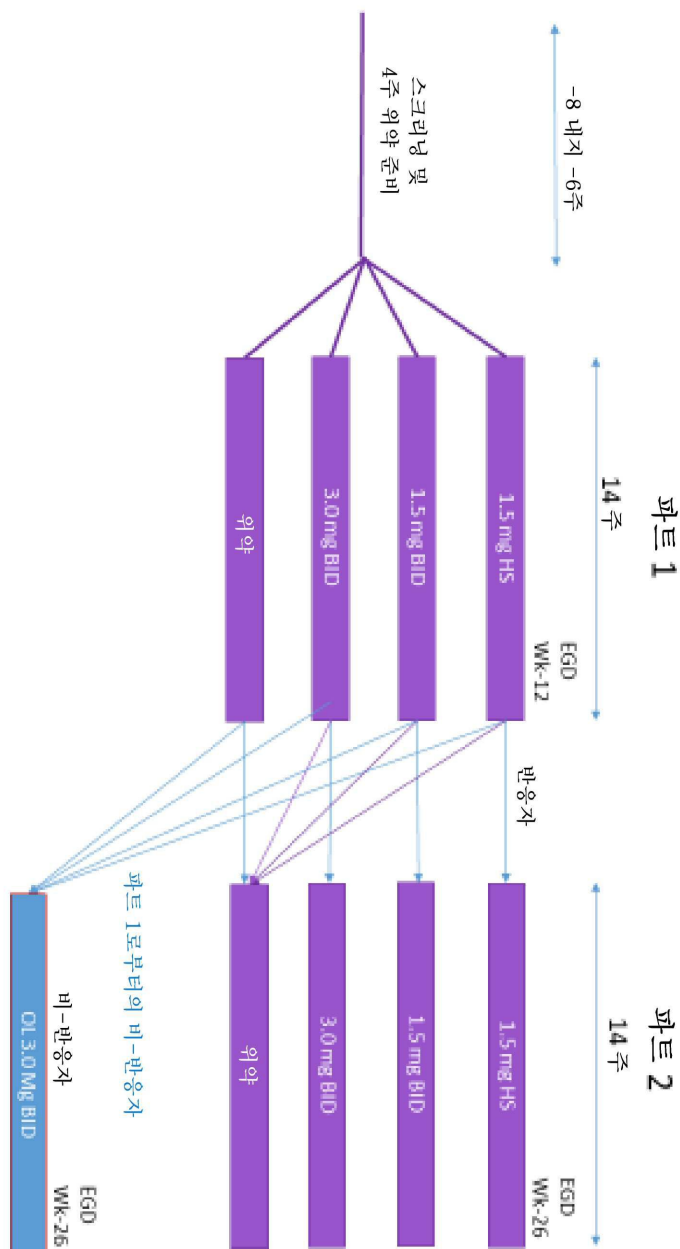
방사성동위원소는 감마 방사선을 방출한다. 외부 검출기 (감마 카메라)는 식도를 횡단하는 방사성표지된 코르

티코스테로이드로부터 방출된 감마 방사선을 포착하며, 이는 이미지로 전환된다. 누워있는 환자 대 서있는 환자에 대한 원위 및 근위 식도에서의 코르티코스테로이드의 위치 및 상대량이 상기 이미지로부터 측정될 수 있다.

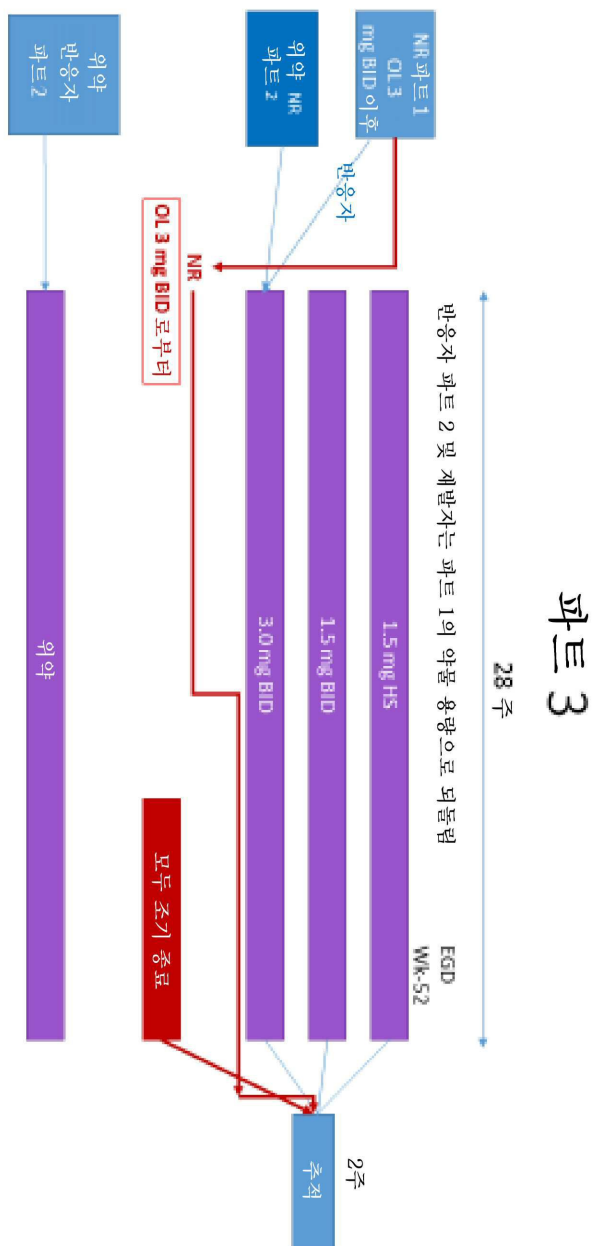
[0929] 섭광조영 연구의 결과는 경구 코르티코스테로이드가 누워있는 환자에게 투여될 때 근위 및 원위 식도에 유사한 양의 코르티코스테로이드가 접촉하는 반면에 서있는 환자는 원위 식도와 비교하여 근위 식도에서 더 높은 양의 코르티코스테로이드를 갖는다는 것을 나타낼 것이다.

도면

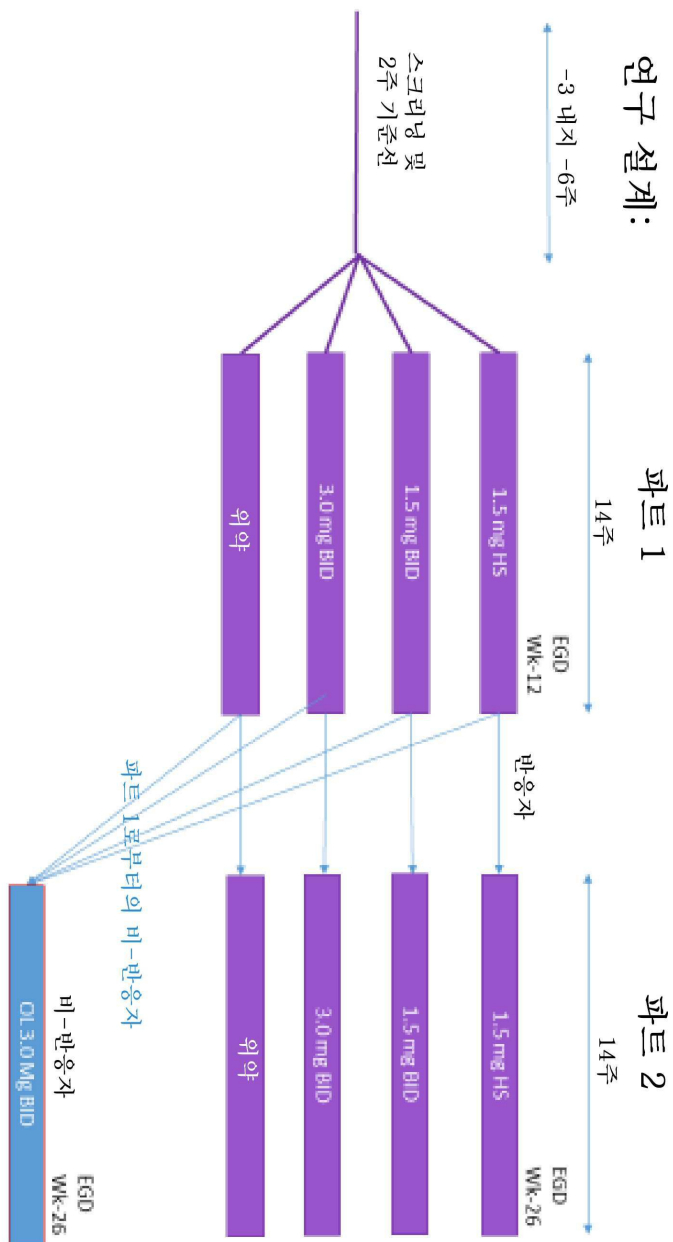
도면1



도면2



도면3

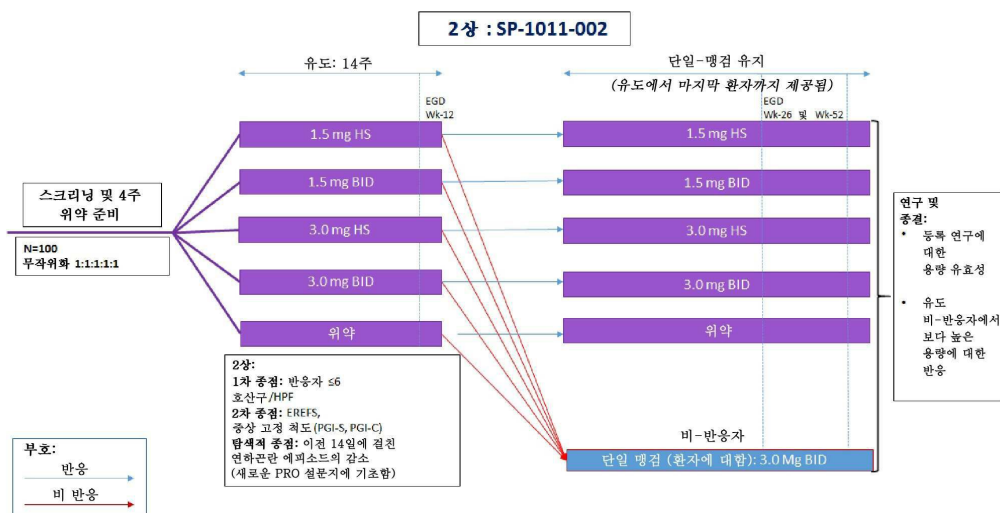


도면4



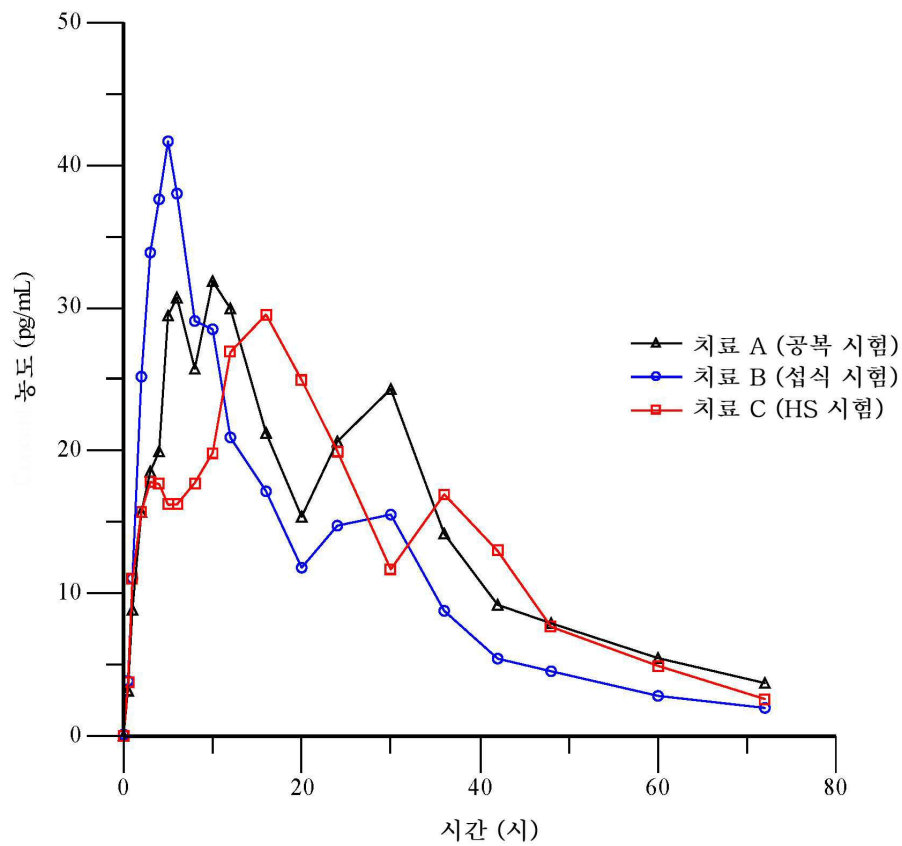
약어: BID = 1일 2회; EGD = 식도위십이지장 내시경; EREFs = 호산구성 식도염 내시경 참고 점수; HS = 호라 숨니 (수면전); PGI-C = 환자 전반적 변화 인상; PGI-S = 환자 전반적 중증도 인상; PRO = 환자 보고 결과; wk = 주.

도면5

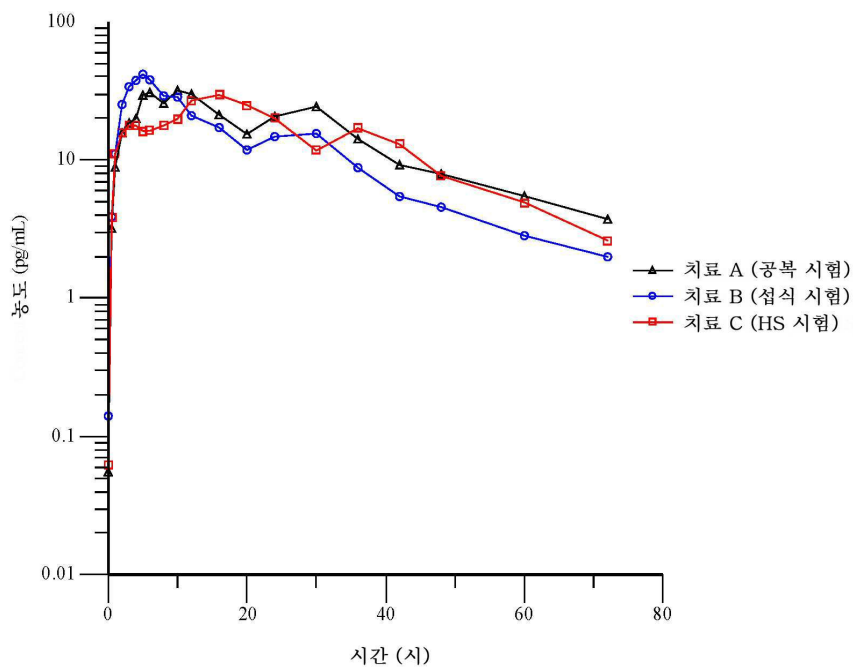


약어: BID = 1일 2회; EGD = 식도위십이지장 내시경; EREFs = 호산구성 식도염 내시경 참고 점수; HS = 호라 숨니 (수면전); PGI-C = 환자 전반적 변화 인상; PGI-S = 환자 전반적 중증도 인상; PRO = 환자 보고 결과; wk = 주.

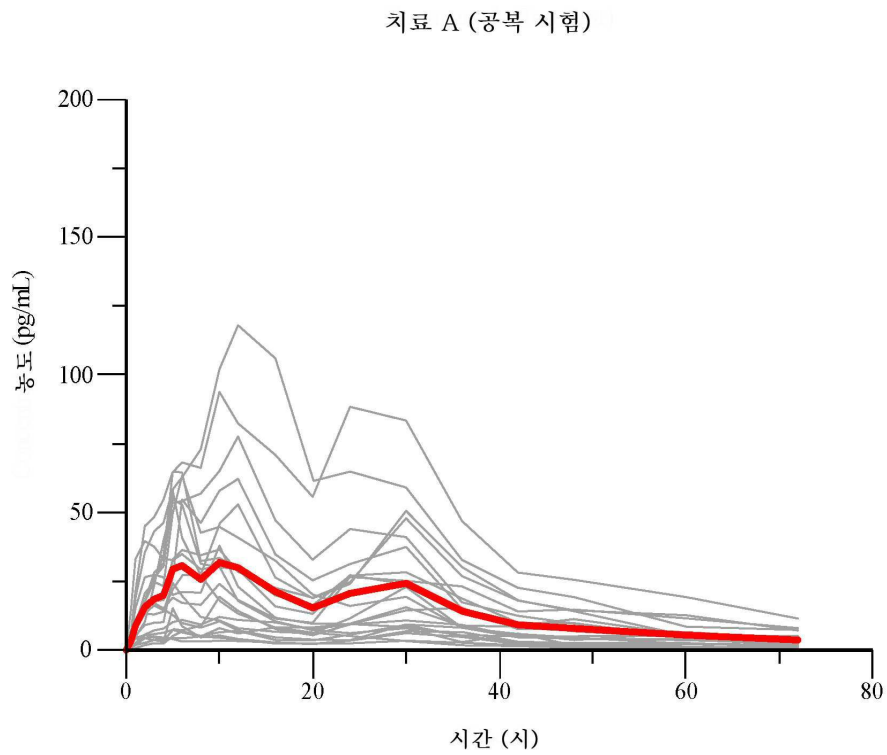
도면6



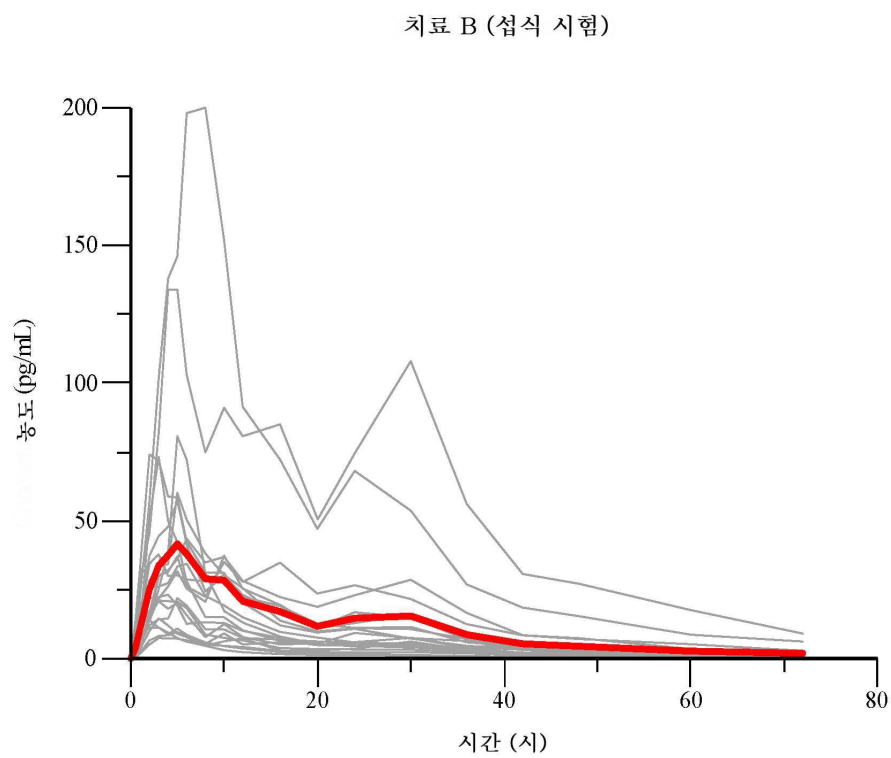
도면7



도면8



도면9



도면10

치료 C (HS 시험)

