



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0165963
(43) 공개일자 2024년11월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 17/06 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032947
(22) 출원일자(국제) 2023년03월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/064902
(87) 국제공개번호 WO 2023/183901
국제공개일자 2023년09월28일
(30) 우선권주장
63/269,943 2022년03월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자
콜리스, 엘런, 존
미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 월섬 스트리트 223
호사그라하라, 비나약
미국 02474 매사추세츠 알링턴 페전트 애비뉴 253
스리바스타바, 바스카르
미국 02459 매사추세츠 뉴턴 엘진 스트리트 111
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

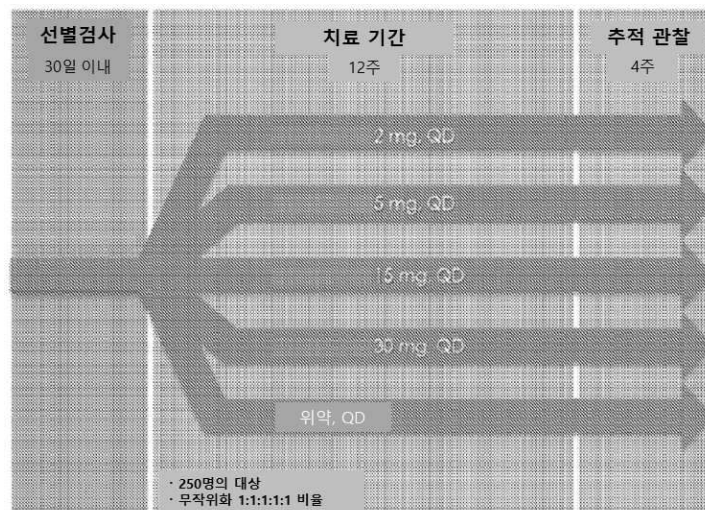
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 TYK2 억제제 및 이의 용도

(57) 요약

TYK2의 억제, 및 건선 및 건선성 관절염을 포함하는 염증성 장애의 치료를 위한 투여 프로토콜에서 화합물, 이의 조성물, 및 이를 사용하는 방법이 기재되어 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 19/02 (2018.01)

(30) 우선권주장

63/371,033 2022년08월10일 미국(US)

63/490,664 2023년03월16일 미국(US)

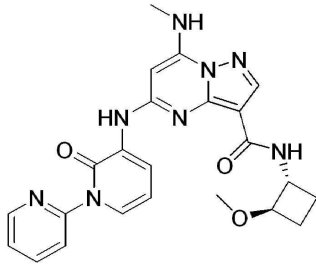
명세서

청구범위

청구항 1

건선 또는 건선성 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 치료 유효량의 화합물 1

[화합물 1]



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 투여는 약 1일 내지 약 7일, 약 1주 내지 약 3주, 약 3주 내지 약 6주, 약 6주 내지 약 9주, 약 9주 내지 12주, 약 12주 내지 약 15주, 또는 약 15주 내지 약 18주의 기간 동안 매일 이루어지는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 건선 면적 중증도 지수[psoriasis area severity index, PASI]가 약 50% 내지 75%의 평균 감소에 도달하는, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 75% 내지 100%의 평균 감소에 도달하는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 의사의 전반적인 평가[Physician Global Assessment, PGA]가 0 또는 1에 도달하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 의사의 전반적인 평가[PGA]가 0에 도달하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 피부관련 삶의 질 지수[Dermatology Life Quality Index, DLQI] 점수는 약 1 내지 약 3, 약 3 내지 약 6, 약 6 내지 약 9, 약 9 내지 약 12, 약 12 내지 약 15, 약 15 내지 약 18, 약 18 내지 약 21, 약 21 내지 약 24, 약 24 내지 약 27, 또는 약 27 내지 약 30의 양만큼 감소되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 5보다 큰 양만큼 감소되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 6 내지 약 9의 양만큼 감소되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 체표면적[Body Surface Area, BSA]은 약 1 내지 약 10, 약 10 내지 약 20, 약 20 내지 약 30, 약 30 내지 약 40, 약 40 내지 약 50, 약 50 내지 약 60, 약 60 내지 약 70, 약 70 내지 약 80, 약 80 내지 약 90, 또는 약 90 내지 약 100의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 통증 수치 평가 척도[numeric rating scale, NRS]가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 감소에 도달하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 감소에 도달하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 1% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100%에 도달하는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 판상 건선을 앓는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 판상 건선은 중등증 내지 중증 판상 건선인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 건선 및 건선성 관절염을 둘 다 앓는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 건선성 관절염을 앓는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 방법은 적어도 미국 류마티스 학회[American College of Rheumatology, ACR] 20 반응을 달성하는, 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 방법은 1일 차에 체표면적[BSA] 건선 침범이 3% 이상인 대상 중 12주 차에 압통 관절 수, 종창 관절 수, 건선성 관절염에 대한 환자의 전반적인 평가, 건선성 관절염 통증에 대한 환자의 전반적인 평가, 건선성 관절염에 대한 의사의 전반적인 평가, 건강 평가 설문 장애 지수[Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI] 점수, 가락염 수, 리드 골부착부위염 지수, 최소 질환 활성화도, 건선성 관절염 질환 활성화도 지수[Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, DAPSA], 또는 건선 면적 중증도 지수[PASI]-75의 개선, 또는 12주 차에 0 또는 1의 의사의 전반적인 정적 평가 및 기준선에서 적어도 2점 개선을 달성하는 방법.

청구항 20

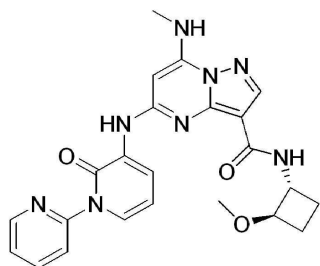
제17항에 있어서, 상기 방법은 순환 시토킨 및/또는 염증성 생체표지자의 개선, 36개 항목의 짧은 형식의 건강

설문조사, 만성 질환인 피로에 대한 기능적 평가, 고감도 C-반응성 단백질[high-sensitivity C-Reactive Protein, hsCRP]을 사용하는 질환 활성화도 점수 28, 치료 12주 차의 건선성 질환 활성화도 점수, 치료 12주 차의 건선성 관절염 반응 기준, 건선 면적 중증도 지수[PASI]의 25% 이상 평균 감소, 또는 치료 12주 차의 건선 침범이 있는 BSA의 개선, 또는 치료 12주 차의 건선에 대한 의사의 전반적인 평가의 개선을 달성하는 방법.

청구항 21

환자의 인터페론 감마(interferon gamma, IFN γ) 생성을 억제하는 방법으로서, 상기 환자에게 치료 유효량의 화합물 1

[화합물 1]



또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 환자는 건선을 앓는, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 환자는 건선성 관절염을 앓는, 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 건선은 중등증 내지 중증인, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 건선성 관절염은 중등증 내지 중증인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 혈장 내 화합물 1은 약 3시간 내지 약 6시간 내에 T_{max} 에 도달하는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 혈장 내 화합물 1은 약 17시간 내지 약 37시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 환자에게 최대 약 200 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 환자에게 약 20 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 환자에게 약 2 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 또는 약 30 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 환자에게 일일 단회 투여로서 투여되는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 환자에게 일일 다회 투여로 투여되는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 환자에게 2주 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 환자에게 4주 동안 매일 투여되는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 상기 환자에게 경구로 투여되는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 인간인, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 투여 전 PASI가 적어도 약 12인, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 투여 전 PGA가 적어도 약 3인, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 투여 전 BSA가 적어도 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100%인, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건선은 홍피성, 농포성, 주로 물방울 모양 건선, 또는 약물 유발 건선을 포함하지 않는, 방법.

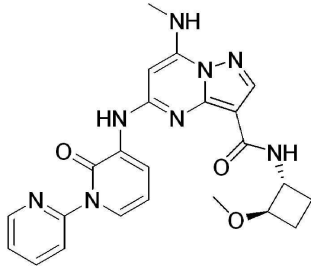
청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 혈청 C_{max} 가 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 100 ng/ml, 약 100 ng/ml 내지 약 125 ng/ml, 약 125 ng/ml 내지 약 150 ng/ml, 약 150 ng/ml 내지 약 175 ng/ml, 약 175 ng/ml 내지 약 200 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 약 225 ng/ml, 약 225 ng/ml 내지 약 250 ng/ml, 약 250 ng/ml 내지 약 275 ng/ml, 또는 약 275 ng/ml 내지 약 300 ng/ml에 도달하는, 방법.

청구항 42

중등증 내지 중증 판상 건선의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 화합물 1을

[화합물 1]

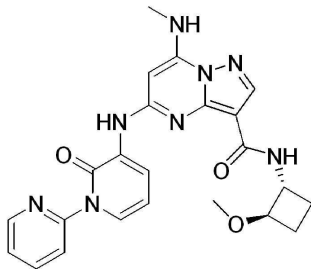


약 5 mg 내지 약 30 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 43

건선 또는 건선성 관절염의 치료에 있어서 화합물 1

[화합물 1]



또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

발명의 설명

기술 분야

우선권 주장

본 출원은, 각각이 그 전체가 참조로 포함되는 2022년 3월 25일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/269,943호, 2022년 8월 10일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/371,033호, 및 2023년 3월 16일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/490,664호에 대한 우선권을 주장한다.

기술분야

본 발명은 비수용체 티로신 단백질 인산화효소 2[tyrosine-protein kinase 2, TYK2] 억제제, 예컨대 N-((1R,2R)-2-메톡시시클로부틸)-7-(메틸아미노)-5-((2-옥소-2H-[1,2'-비피리딘]-3-일)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드(화합물 1)를 투여하는 방법, 및 염증성 장애(예를 들어, 건선 및 건선성 관절염)를 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

단백질 인산화효소는 세포 내에서 다양한 신호 전달 과정의 제어를 담당하는 구조적으로 관련된 효소들의 큰 계열을 구성한다. 단백질 인산화효소는 구조 및 촉매 기능의 보존으로 인해 공통 조상 유전자에서 진화한 것으로 여겨진다. 거의 모든 인산화효소는 유사한 250~300개의 아미노산 촉매 도메인을 함유한다. 인산화효소는 이들이 인산화하는 기질(예를 들어, 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등)에 의해 계열로 분류될 수 있다.

일반적으로, 단백질 인산화효소는 뉴클레오타이드 삼인산에서 신호 전달 경로에 관여하는 단백질 수용체로의 인산 전달을 수행하여 세포 내 신호 전달을 매개한다. 이들 인산화 발생은 표적 단백질의 생물학적 기능을 조절하거나 조정할 수 있는 분자 온/오프 스위치 역할을 한다. 이들 인산화 발생은 궁극적으로 다양한 세포 외 자극 및 다른 자극에 대한 반응으로 촉발된다. 이러한 자극의 예에는 환경 및 화학적 스트레스 신호(예를 들어, 삼투압 충격, 열 충격, 자외선 방사, 박테리아 내독소, 및 H₂O₂), 시토킨[예를 들어, 인터루킨-1(interleukin-1, IL-

1), 인터루킨-8(IL-8), 인터루킨-12(IL-12), 인터루킨-23(IL-23), 및 종양 괴사 인자 α [tumor necrosis factor, TNF- α], 및 성장 인자(예를 들어, 과립구 대식세포 집락 자극 인자[granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, GM-CSF], 및 섬유아세포 성장 인자[fibroblast growth factor, FGF])가 포함된다. 세포 외 자극은 세포 성장, 이동, 분화, 호르몬 분비, 전사 인자 활성화, 근육 수축, 포도당 대사, 단백질 합성 제어, 및 세포 주기 조절과 관련된 하나 이상의 세포 반응에 영향을 미칠 수 있다.

[0007] 많은 질환이 인산화효소 매개 발생에 의해 촉발되는 비정상적인 세포 반응과 연관된다. 이들 질환은 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 질환, 신경 및 신경퇴행성 질환, 일부 암, 심혈관 질환, 알레르기 및 천식, 알츠하이머병, 및 호르몬 관련 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

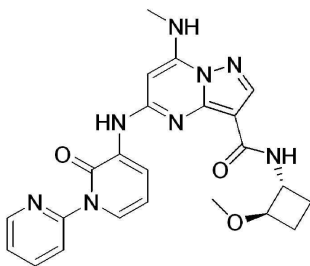
[0008] TYK2는 I형 인터페론 수용체 및 IL-12 및 IL-23 수용체를 포함한 다수의 시토킨 수용체의 하류에서 STAT 단백질의 인산화를 촉매한다. 시토킨 리간드에 의한 TYK2 의존 수용체의 활성화는 STAT 의존 전사를 활성화하고 수용체 및 수용체가 발현되는 세포 유형에 특이적인 세포의 기능적 반응을 활성화한다. TYK2에 의해 조절되는 시토킨 신호 전달 경로는 여러 면역 매개 장애에서 중요한 역할을 한다. 시토킨 IL-12는 전신 홍반 루푸스와 같은 전신 자가면역 장애에서 주요 효과기 분자인 인터페론 감마를 생성하는 1형 도움 T세포[Type 1 T-helper cell, Th1]의 발달에 필수적이다. 시토킨 IL-23은 Th17 세포 및 선천성 림프계 세포의 확장 및 생존에 핵심적이고, 둘 다 자가면역에서 중요한 병원성 역할을 하는 것이 입증되었다. IL-23 자극은 Th17 세포에 의한 IL-17A, IL-17F, 및 IL-22를 포함하는 중요한 염증유발 시토킨의 생성을 유도하고, 이들 염증 유발 시토킨은 모두 건선, 건선성 관절염, 및 강직성 척추염과 같은 병태의 발병에 중요한 효과기 분자이다. TYK2의 억제제는 다양한 면역 경로 및 세포 유형의 I형 인터페론 유도 조절, IL-23/Th17/Th22 축, 및 IL-12 매개 Th1 기능에 미치는 효과를 통해 다수의 면역 매개 장애에 영향을 미칠 것으로 예상된다.

[0009] 따라서, 치료제로서 유용한 TYK2 억제제를 찾아야 할 수요가 남아 있다. 본 개시는 이러한 수요를 충족하고 다른 관련 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0010] 특정 TYK2 억제제는 염증성 장애(예를 들어, 건선, 건선성 관절염, 또는 궤양성 대장염이나 크론병과 같은 염증성 장 질환[inflammatory bowel disease, IBD])를 치료하기 위해 환자에게 경구 투여하는 데 적합한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 일 양태에서, 건선, 건선성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 또는 염증성 장 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 이를 치료하는 방법은 치료 유효량의 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 화합물 1은 다음 구조를 갖는다.

[0011] [화합물 1]



[0012]

[0013] 화합물 1의 IUPAC 명칭은 N-((1R,2R)-2-메톡시시클로부틸)-7-(메틸아미노)-5-((2-옥소-2H-[1,2'-비피리딘]-3-일)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드이다.

[0014] 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[psoriasis area severity index, PASI]가 최대 약 50%(예를 들어, 약 30%, 약 47%, 또는 약 48%)의 평균 감소에 도달할 수 있고, 또는 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 25% 내지 약 50%의 평균 감소에 도달할 수 있다. 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 50% 내지 75%, 또는 약 75% 내지 100%의 평균 감소에 도달할 수 있다.

[0015] 일부 구현예에서, 의사의 전반적인 평가[Physician Global Assessment, PGA]가 0 또는 1에 도달할 수 있고, 또는 의사의 전반적인 평가 점수[PGA]가 0에 도달할 수 있다.

[0016] 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[Dermatology Life Quality Index, DLQI] 점수는 약 1 내지 약 3, 약

3 내지 약 6, 약 6 내지 약 9, 약 9 내지 약 12, 약 12 내지 약 15, 약 15 내지 약 18, 약 18 내지 약 21, 약 21 내지 약 24, 약 24 내지 약 27, 또는 약 27 내지 약 30의 양만큼 감소될 수 있다.

- [0017] 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 5보다 큰 양만큼, 또는 약 6 내지 약 9의 양만큼 감소될 수 있다.
- [0018] 일부 구현예에서, 환자의 체표면적[Body Surface Area, BSA]은 약 1 내지 약 10, 약 10 내지 약 20, 약 20 내지 약 30, 약 30 내지 약 40, 약 40 내지 약 50, 약 50 내지 약 60, 약 60 내지 약 70, 약 70 내지 약 80, 약 80 내지 약 90, 또는 약 90 내지 약 100의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소될 수 있다.
- [0019] 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[numeric rating scale, NRS]가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 감소에 도달할 수 있다.
- [0020] 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 감소에 도달할 수 있다.
- [0021] 일부 구현예에서, IL-12/18-유도 IFN γ 생성의 억제가 약 1% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100%에 도달할 수 있다.
- [0022] 일부 구현예에서, 환자는 판상 건선을 앓을 수 있고, 판상 건선은 중등증 내지 중증 판상 건선일 수 있다.
- [0023] 일부 구현예에서, 환자는 건선 및 건선성 관절염을 앓을 수 있다. 환자는 건선성 관절염을 앓을 수 있다.
- [0024] 일부 구현예에서, 방법은 적어도 미국 류마티스 학회[American College of Rheumatology, ACR] 20 반응을 달성할 수 있다.
- [0025] 일부 구현예에서, 방법은 1일 차에 체표면적[BSA] 건선 침범이 3% 이상인 대상 중 12주 차에 압통 관절 수, 종창 관절 수, 건선성 관절염에 대한 환자의 전반적인 평가, 건선성 관절염 통증에 대한 환자의 전반적인 평가, 건선성 관절염에 대한 의사의 전반적인 평가, 건강 평가 설문 장애 지수[Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI] 점수, 가려움 수, 리드 골부작부위염 지수, 최소 질환 활성화도, 건선성 관절염 질환 활성화도 지수[Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, DAPSA], 또는 건선 면적 중증도 지수[PASI]-75의 개선, 또는 12주 차에 0 또는 1의 의사의 전반적인 정적 평가[static Physician's Global Assessment, sPGA] 및 기준선에서 적어도 2점 개선을 달성할 수 있다.
- [0026] 일부 구현예에서, 방법은 순환 시토킨 및/또는 염증성 생체표지자의 개선, 36개 항목의 짧은 형식의 건강 설문조사, 만성 질환인 피로에 대한 기능적 평가, 고감도 C-반응성 단백질[high-sensitivity C-Reactive Protein, hsCRP]을 사용하는 질환 활성화도 점수 28, 치료 12주 차의 건선성 질환 활성화도 점수, 치료 12주 차의 건선성 관절염 반응 기준, 건선 면적 중증도 지수[PASI]의 25% 이상 평균 감소, 또는 치료 12주 차의 건선 침범이 있는 BSA의 개선, 또는 치료 12주 차의 건선에 대한 의사의 전반적인 평가의 개선을 달성할 수 있다.
- [0027] 또 다른 양태에서, 인터페론 감마(interferon gamma, IFN γ) 생성을 억제하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은 전술하고 본원의 다른 곳에서 기재한 것들과 같은 PASI의 개선과 연관된다.
- [0028] 일부 경우, 본 개시의 특정 약동학 매개변수를 달성하는 화합물 1을 투여하는 개시된 방법 및 용도는 건선 및 건선성 관절염을 치료하는 데 있어 특정 이점을 갖는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 혈장 내 화합물 1은 약 3시간 내지 약 6시간 내에 T_{max} 에 도달하거나 혈장 내 화합물 1은 약 17시간 내지 약 37시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다.
- [0029] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 최대 약 200 mg(예를 들어, 약 20 mg 내지 약 100 mg)의 용량으로 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 약 2 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 또는 약 30 mg의 용량으로 투여된다.
- [0030] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 일일 단회 투여로서 또는 일일 다회 투여로 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 2주 내지 4주 동안 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 예를 들어 환자의 건선 또는 건선성 관절염이 개선될 때까지 적어도 2주 또는 적어도 4주 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자를 치료하기 위해 만성적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는

이의 약학적으로 허용되는 염은 환자(예를 들어, 인간)에게 경구로 투여된다.

[0031] 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PASI가 적어도 약 12일 수 있다.

[0032] 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PGA가 적어도 약 3일 수 있다.

[0033] 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 BSA가 적어도 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100%일 수 있다.

[0034] 일부 구현예에서, 건선은 홍피성, 농포성, 주로 물방울 모양 건선, 또는 약물 유발 건선을 포함하지 않는다.

[0035] 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 100 ng/ml, 약 100 ng/ml 내지 약 125 ng/ml, 약 125 ng/ml 내지 약 150 ng/ml, 약 150 ng/ml 내지 약 175 ng/ml, 약 175 ng/ml 내지 약 200 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 약 225 ng/ml, 약 225 ng/ml 내지 약 250 ng/ml, 약 250 ng/ml 내지 약 275 ng/ml, 내지 약 275 ng/ml 내지 약 300 ng/ml에 도달할 수 있다.

[0036] 또 다른 양태에서, 치료 유효량의 화합물 1을 약 5 mg 내지 약 30 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함하는, 중등증 내지 중증 판상 건선의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법이 제공된다.

[0037] 또 다른 양태에서, 건선 또는 건선성 관절염의 치료에 있어서 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 제공된다.

[0038] 본 개시의 이들 양태 및 다른 양태는 다음의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용을 참조하면 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 실시예 4에 대한 시험 개략도를 도시한다.

도 2는 실시예 5에 대한 시험 개략도를 도시한다.

도 3은 데우크라바시티닙 및 화합물 1에 대한 PK 모델링을 기반으로 JAK1/3 IC_{50} 에 대한 최대 약물 농도(C_{MAX})의 비교 선택성을 도시하는 그래프를 나타낸다. 참고: 화합물 1 데이터는 TYK2에 대한 PBMC pSTAT IC_{50} 이고, JAK에 대한 값은 50,000 ng/mL 초과이다.

도 4는 직접 비교 시험에서 평가되지 않은 1a상 데이터를 기반으로 모델링된 TYK2 억제제의 비교 수준을 도시하는 그래프를 나타낸다. 참고: 25 ng/mL의 hWB IC_{50} 에 대한 화합물 1 데이터, 경사 기울기 1.

도 5는 IFN 감마 억제에 기반한 화합물 1 1a상 약력학 데이터를 도시하는 그래프이다.

도 6은 4주 차에 세 개의 투여 코호트 전체 환자에서(17명의 환자가 평가됨) 화합물 1이 표피 두께를 감소시키고 K16 생체표지자의 발현을 경감시킨 것을 도시하는 이미지 및 데이터이다.

도 7은 28일 동안 화합물 1로의 치료가 병변 피부에서 주요 시토킨 및 건선 유전자 시그니처의 RNA 발현 수준을 감소시킨 것을 도시하는 그래프를 나타낸다. 피부 생검에서의 mRNA의 정량화는 RT-PCR에 의한 여러 건선 관련 유전자(예컨대 KRT16, IL17A, IL17F, 및 IL22)의 발현이 감소하였고 미세배열 분석을 통한 병변 피부에서의 건선과 이전에 연관된 피부 전사체의 발현이 최대 50% 개선된 것을 나타내었다(위약 치료와 비교하여 $p < 0.001$).

도 8은 TYK2 JH2 도메인(상부)에 결합된 화합물 1의 X선 결정학적 결과와 JAK1 JH2 도메인(하부)에 결합된 화합물 1의 분자 도킹 시험을 도시하는 개략도이다.

도 9는 래트 항원 보강제 관절염[adjuvant-induced arthritis, AIA] 효능 모델에서 화합물 1이 용량 관련 방식으로 질환 활성을 억제하는 것을 도시하는 그래프를 나타낸다. 0일 차에, 보강제를 주사하였다. 9일 차에, 기준선 발목 직경을 측정하였다. 12~20일 차에, 매일 발목 직경 측정을 수행하였다. 20일 차에, 최종 부검 및 발 무게 측정을 수행하였다. 화합물 1을 20일 내내 매일 투여하였다. 화합물 1 노출을 19일 차에 평가하였다. $IC_{50/90}$ 기준선(상부 패널)은 래트 전혈 TYK2 의존 IFN α 유도 IP10 검정에서의 억제 농도를 나타낸다. TYK2 의존 IL12 유도 INF γ 생성의 농도 의존 억제는 또한 래트에서 관찰되었다(미도시).

도 10은 항CD40을 투여한 마우스에 투여한 화합물 1의 안정 상태 노출(혈장 농도)(상부 패널) 및 마우스의 결합 무게 및 결합 조직학(하부 패널)을 도시하는 그래프를 나타낸다.

도 11은 건강한 지원자(P0, QD) 시험 101 및 시험 104에서 측정된 화합물 1의 약동학을 도시하는 그래프를 나타낸다. 중앙값 T_{max} 에서의 최고 평균 혈장 농도는 1일 차와 14일 차에 4~6시간이었다. C_{max} 및 AUC_{0-24h} 는 5~75 mg에서 대략 용량 비례 방식으로 증가하였다. 경구 $T_{1/2}$ 은 16.5~30.7시간에서 용량에 걸쳐 일관되었다. C_{max} 및 AUC에 대한 측정 비율은 각각 2.2~2.9배 및 2.5~3.2배였다.

도 12는 시험 101(실시에 1)의 20 mg 및 35 mg 코호트, 시험 102(실시에 2)의 5 mg 코호트 및 시험 104의 50 mg 코호트에서 수득된 안정 상태 노출에 기반한 화합물 1의 안정 상태 혈장 농도를 도시하는 그래프를 나타낸다. $IC_{50/90}$ 기준선은 인간 전혈 TYK2 의존 IFN α 유도 IP10 검정에서의 억제 농도를 나타낸다. 35 및 50 mg 용량은 24시간 동안 IC_{90} 을 충족한다.

도 13은 실시에 4 시험의 mITT 분석 세트에서 12주 차에 PASI 75에 도달한 환자의 비율을 도시하는 그래프이다.

도 14는 실시에 4 시험에서 12주 차에 PASI 75, PASI 90, 및 PASI 100에 도달한 환자의 비율을 도시하는 그래프이다.

도 15는 실시에 4 시험에서 12주 차에 PGA 0/1에 도달한 환자의 비율을 도시하는 그래프이다.

도 16a는 기준선 및 12주 차에 실시에 4 시험에서 환자에 대한 평균 DLQI 점수를 도시하는 그래프이다. 도 16b: 12주 차에 DLQI의 기준선에서의 변화.

도 17a~17e는 0, 1, 2, 4, 8, 12 및 16주 차의 혈액학적 매개변수 및 CPK를 도시하는 그래프이다. 도 17a, 호중구 수(ANC). 도 17b, 림프구 수(ALC). 도 17c, 혈색소. 도 17d, 혈소판. 도 17e, 크레아틴 인산화효소(CPK).

도 18a~18e는 간 및 신장 매개변수를 도시하는 그래프이다. 도 18a, 알라닌 아미노전달효소[alanine aminotransferase, ALT]. 도 18b, 아스파르트산 아미노전달효소[aspartate aminotransferase, AST]. 도 18c, 빌리루빈(총). 도 18d, 크레아틴. 도 18e, 추정 사구체 여과율[estimated glomerular filtration rate, eGFR].

도 19a~19e는 지질 매개변수를 도시하는 그래프이다. 도 19a, 콜레스테롤(총). 도 19b, 트리글리세리드. 도 19c, HDL 콜레스테롤. 도 19d, LDL 콜레스테롤. 도 19e, LDL/HDL 비율.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 티로신 인산화효소 2[tyrosine kinase 2, TYK2]는 IL-23, IL-12 및 I형 인터페론 수용체를 통한 신호 전달의 필수 매개체이고, 건선 및 건선성 관절염에서 검증된 치료 표적이다. 화합물 1은 정교한 선택성을 갖는 알로스테릭 TYK2 억제제이고, 세 건의 위약 대조 I상 시험에서 시험되었다. 시험 1 및 2: 2주 동안 단회 투여(5~200 mg, 여섯 개 그룹 각각 N = 5 또는 6; 위약, N = 6); 및 다회 투여(매일 20 mg~100 mg, 네 개 그룹 각각 N = 6; 위약, 두 개 그룹 각각 N = 4)으로 치료된 건강한 지원자[Healthy volunteer, HV]; 시험 3: 4주 동안 매일 치료된 중등증 내지 중증 건선 환자(5, 10 또는 30 mg, 총 N = 21; 위약, N = 5).

[0041] 화합물 1은 또한 중등증 내지 중증 건선에서 무작위화, 이중 맹검, 위약 대조 2b상 시험에서 시험되었다(실시에 4: 2 mg QD, N = 50; 5 mg QD, N = 52; 15 mg QD, N = 53, 30 mg QD, N = 52; 위약, N = 52). 화합물 1은 또한 활성 건선성 관절염[active psoriatic arthritis, PsA]을 앓는 대상에서 2b상, 무작위화, 다기관, 이중 맹검, 위약 대조, 다회 투여 시험에서 시험되었다(실시에 5: 5 mg QD, 15 mg QD, 및 30 mg QD).

[0042] 본원에 개시된 화합물 1은 건선, 건선성 관절염 및 다른 염증성 및 자가면역 질환의 치료에 사용되는 경구용 알로스테릭 선택적 TYK2 억제제이다. 현재 승인된 TYK2 억제제는 없고, 화합물 1은 현재 임상 개발 중인 가장 선택적인 TYK2 억제제이다. 또한, 화합물 1의 선택성 및 일일 일회(QD) 투여로 더 긴 기간 동안 더 높은 수준의 TYK2 억제를 제공하는 잠재력은 개발 중인 다른 TYK2 억제제에 비해 임상적 및 궁극적으로 상업적 이점을 부여할 수 있다. TYK2는 염증성 및 자가면역 질환에서 만성 염증을 조절하는 세포 내 신호 전달 단백질의 일종인 인산화효소의 야누스 인산화효소[Janus kinase, JAK] 계열의 구성원이다. JAK 억제제는 염증성 및 자가면역 질환을 치료하는 데 효과적일 수 있지만, 이는 또한 다양한 시토킨 경로를 조절함으로써 표적상 안전성 문제를 일으킬 수 있다. 그 결과, JAK 억제제는 수많은 염증성 및 자가면역 질환에 대한 확립된 경구 치료제가 되었지만, 감염 위험 증가 및 기타 부작용으로 인해 이들의 임상 유용성이 제한되어 미국 식품의약국[Food and Drug Administration, FDA]이 라벨링의 일부로서 박스형 경고와 용량 제한을 의무화하였다. 의도된 인산화효소 기능을 직접적이고 특이적으로 억제하는 선택적 JAK 억제제와 투여 프로토콜을 설계하는 것은 JAK 촉매 도메인상의 약물 표적화를 위한 촉매(오르토스테릭 또는 JH1) 부위 사이의 구조적 유사성으로 인해 어렵다. 알로스테릭

TYK2 억제제의 선택성에 대한 인간 유전자 데이터 및 증가하는 임상 증거에 기반하여, TYK2의 선택적 알로스테릭 억제제의 본 접근법은, 다양한 염증성 및 자가면역 질환의 치료를 위한 더 광범위한 JAK 억제와 연관된 안전성 우려를 잠재적으로 피하면서, 강력한 효능을 달성하는 최적의 균형을 제공한다.

[0043] 세 건의 I상 시험에 걸쳐, 화합물 1의 흡수는 빨랐고(중양값 최대 관찰 농도에 이르는 시간[time to maximum observed concentration, T_{max}] 3~6시간), 노출 증가는 대략 용량에 비례했으며, 반감기($t_{1/2}$)는 17~37시간이었다. 약력학[pharmacodynamic, PD]은 전혈 샘플을 사용하여 시토킨 유도 생체 외 검증에서 시험되었다. 화합물 1을 사용한 치료는 인터페론 감마(interferon gamma, $IFN\gamma$) 생성의 빠른 억제를 유도하였고, 노출 증가는 $IFN\gamma$ 억제 증가와 상관관계가 있다. 심각한 이상 사례[erious adverse event, SAE]나 사망은 관찰되지 않았다. 관찰된 이상 사례[Adverse event, AE]에는 여드름성 피부염, 구진 발진, 아프타성 궤양, 두통 및 설사가 포함되었다. 2등급 이상의 이상 사례에 대한 공통 용어 기준[Common Terminology Criteria for Adverse Event, CTCAE]을 갖는 한 명 초과 대상에서 발생한 실험실 이상에는 호중구 감소증, 림프구 감소증, 크레아틴 포스포인산화효소[creatine phosphokinase, CPK] 수준 상승, 및 비공복 트리글리세리드 상승이 포함되었다. 건선 환자에서의 탐색적 유효성은 시험된 모든 용량에 대한 개선을 입증하였다(건선 면적 중증도 지수[psoriasis area severity index, PASI]의 평균 감소율은 각각 5 mg, 10 mg, 및 30 mg에 대해 30%, 47%, 및 48%; 반면 위약에 대해 26%). 본원에 기재된 TYK2 억제제는 본원에 기재된 용량 및 일정으로 경구 투여에 의해 제공된다.

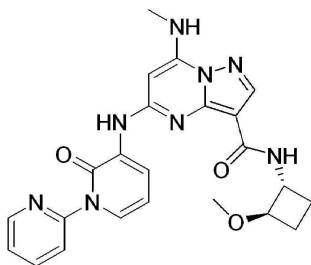
[0044] 판상 건선의 2b상 시험에서, PASI 75에 도달한 환자 비율은 위약에 대해 5.8%, 2 mg 용량에서 18.0%, 5 mg 용량에 대해 44.2%, 15 mg 용량에 대해 67.9%, 및 30 mg 용량에 대해 67.3%였다. 도 13을 참조하고, 추가 결과 및 논의는 아래 실시예 4에 나와 있다.

[0045] 다음의 개시에서, 다양한 구현예의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정 구체적인 세부 사항이 제시된다. 그러나, 당업자는 본원에 기재된 방법 및 용도가 이들 세부 사항 없이도 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 경우, 널리 공지된 구조는 구현예의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 피하기 위해 도시되거나 상세히 설명되지 않았다. 문맥에서 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전체에서, 단어 '포함하다' 및 '이'의 변형, 예컨대 '포함한다' 및 '포함하는'은 개방형의 포함 의미, 즉 '포함하지만 이에 제한되지 않는'으로서 해석되어야 한다. 추가로, 본원에 제공된 제목은 단지 편의를 위한 것이고 청구된 발명의 범위나 의미를 해석하는 것은 아니다.

[0046] 본 명세서 전체에서 '일 구현예', '일부 구현예', 또는 '구현예'에 대한 참조는 구현예와 관련하여 설명된 특정 특징, 구조, 또는 특성이 적어도 하나의 구현예에 포함되는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체의 다양한 곳에서 문구 '일 구현예에서', '일부 구현예에서', 또는 '구현예에서'가 나타나는 것이 반드시 모두 동일한 구현예를 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정 특징, 구조, 또는 특성은 하나 이상의 구현예에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 내용이 명확히 달리 지시하지 않는 한 복수 언급 대상을 포함한다. 또한, 용어 '또는'은 내용이 명확히 달리 지시하지 않는 한 일반적으로 '및/또는'을 포함하는 그의 의미로 사용된다는 점에 유의해야 한다.

[0047] 일 양태에서, 건선, 건선성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 또는 염증성 장 질환[inflammatory bowel disease, IBD]의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법은 환자에게 치료 유효량의 화합물 1

[0048] [화합물 1]



[0049]

[0050] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0051] 일부 구현예에서, 투여는 약 1일 내지 약 7일, 약 1주 내지 약 3주, 약 3주 내지 약 6주, 약 6주 내지 약 9주, 약 9주 내지 12주, 약 12주 내지 약 15주, 또는 약 15주 내지 약 18주의 기간 동안 매일 이루어진다.

[0052] 일부 구현예에서, 방법은 건선 및/또는 건선성 관절염의 치료에 관한 것이다.

- [0053] 일부 구현예에서, 방법은 판상 건선, 예를 들어 중등증 내지 중증 판상 건선의 치료에 관한 것이다.
- [0054] 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 25% 이상의 평균 감소에 도달한다.
- [0055] 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 35% 이상의 평균 감소에 도달한다.
- [0056] 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 45% 이상의 평균 감소에 도달한다.
- [0057] 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 25% 내지 50%의 평균 감소에 도달한다.
- [0058] 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 50% 내지 75%의 평균 감소에 도달한다.
- [0059] 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 75% 내지 100%의 평균 감소에 도달한다.
- [0060] 일부 구현예에서, 의사의 전반적인 평가[Physician Global Assessment, PGA]가 0, 1, 또는 2에 도달한다.
- [0061] 일부 구현예에서, 의사의 전반적인 평가[PGA]가 0 또는 1에 도달한다.
- [0062] 일부 구현예에서, 의사의 전반적인 평가[PGA]가 0에 도달한다.
- [0063] 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[Dermatology Life Quality Index, DLQI] 점수는 약 1 내지 약 3, 약 3 내지 약 6, 약 6 내지 약 9, 약 9 내지 약 12, 약 12 내지 약 15, 약 15 내지 약 18, 약 18 내지 약 21, 약 21 내지 약 24, 약 24 내지 약 27, 또는 약 27 내지 약 30의 양만큼 감소된다.
- [0064] 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 5보다 큰 양만큼 감소될 수 있다.
- [0065] 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 6 내지 약 9의 양만큼 감소될 수 있다.
- [0066] 일부 구현예에서, 환자의 체표면적[Body Surface Area, BSA]은 약 1 내지 약 10, 약 10 내지 약 20, 약 20 내지 약 30, 약 30 내지 약 40, 약 40 내지 약 50, 약 50 내지 약 60, 약 60 내지 약 70, 약 70 내지 약 80, 약 80 내지 약 90, 또는 약 90 내지 약 100의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다.
- [0067] 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[numeric rating scale, NRS]가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 감소에 도달한다.
- [0068] 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 감소에 도달한다.
- [0069] 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 1% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100%에 도달한다.
- [0070] 일부 구현예에서, 환자는 건선 및 건선성 관절염을 둘 다 앓는다.
- [0071] 일부 구현예에서, 환자는 건선을 앓지만 건선성 관절염은 앓지 않는다.
- [0072] 일부 구현예에서, 건선은 중등증 내지 중증이다.
- [0073] 일부 구현예에서, 건선성 관절염은 중등증 내지 중증이다.
- [0074] 일부 구현예에서, 환자는 건선성 관절염을 앓는다.
- [0075] 일부 구현예에서, 방법은 적어도 미국 류마티스 학회[American College of Rheumatology, ACR] 20 반응을 달성한다.
- [0076] 일부 구현예에서, 방법은 약 12주의 치료 후에 ACR 20 반응을 초래한다. 일부 구현예에서, 방법은 ACR 50 반응을 초래한다. 일부 구현예에서, 방법은 ACR 70 반응을 초래한다. 일부 구현예에서, 방법은 약 12주의 치료 후에 ACR 50 또는 ACR 70 반응을 초래한다. 일부 구현예에서, 방법은 18주 후에 ACR 20 반응을 초래한다. 일부 구현예에서, 방법은 18주 후에 ACR 50 반응을 초래한다. 일부 구현예에서, 방법은 18주 후에 ACR 70 반응을 초래한다. 일부 구현예에서, ACR 반응은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30주 후에 측정된다. ACR20은 압통 관절 수(68) 및 종창 관절 수(66)에서 20% 개선 및 다음 다섯 가지 기준 중 세 가지 기준에서 20% 개선 둘 다로서 정의되는 복합 측정이다. 건선성 관절염에 대한 환자의 전반적인 평가, 건선성 관절염에 대한 의사의 전반적인 평가, 환자 통증 척도, 장애 병력 설문(즉, HAQ-DI) 및 급성기 반응물질[즉, 적혈구 침강 속도[erythrocyte sedimentation rate, ESR]

또는 hsCRP]. 일부 구현예에서, 급성기 반응물의 개선은 hsCRP에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 이러한 개선은 치료를 시작하기 전 환자의 기준선 점수에 대해 측정된다.

[0077] 일부 구현예에서, 방법은 1일 차에 체표면적[BSA] 건선 침범이 3% 이상인 대상 중 12주 차에 압통 관절 수[tender joint count, TJC], 종창 관절 수[swollen joint count, SJC], 건선성 관절염에 대한 환자의 전반적인 평가, 건선성 관절염 통증에 대한 환자의 전반적인 평가, 건선성 관절염에 대한 의사의 전반적인 평가, 건강 평가 설문 장애 지수[Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI] 점수, 가락염 수, 리드 골부 착부위염 지수, 최소 질환 활성화도, 건선성 관절염 질환 활성화도 지수[Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, DAPSA], 또는 건선 면적 중증도 지수[PASI]-75의 개선, 또는 12주 차에 0 또는 1의 의사의 전반적인 정적 평가 및 기준선에서 적어도 2점 개선을 달성한다.

[0078] 일부 구현예에서, 방법은 압통 관절 수의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 종창 관절 수의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 건선성 관절염에 대한 환자의 전반적인 평가의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 건선성 관절염에 대한 환자의 전반적인 평가에서 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 이상, 또는 약 1~5, 2~8, 2~15, 2~25, 3~9, 5~10, 5~20, 5~30, 7~12, 8~15, 10~20, 15~25, 20~30, 25~45, 또는 30~50의 개선을 제공한다. 일부 구현예에서, 방법은 건선성 관절염 통증에 대한 환자의 전반적인 평가의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 건선성 관절염 통증에 대한 환자의 전반적인 평가에서 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 이상, 또는 약 1~5, 2~8, 2~15, 2~25, 3~9, 5~10, 5~20, 5~30, 7~12, 8~15, 10~20, 15~25, 20~30, 25~45, 또는 30~50의 개선을 제공한다. 일부 구현예에서, 방법은 건선성 관절염에 대한 의사의 전반적인 평가의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 건선성 관절염에 대한 의사의 전반적인 평가에서 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 이상, 또는 약 1~5, 2~8, 2~15, 2~25, 3~9, 5~10, 5~20, 5~30, 7~12, 8~15, 10~20, 15~25, 20~30, 25~45, 또는 30~50의 개선을 제공한다. 일부 구현예에서, 방법은 건강 평가 설문 장애 지수[HAQ-DI] 점수의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 가락염 수의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 리드 골부 착부위염 지수의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 최소 질환 활성화도의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 건선성 관절염 질환 활성화도 지수[DAPSA]의 개선을 달성한다. 5~14의 DAPSA 점수는 질환 활성화도가 낮은 상태를 나타낸다. 4 미만의 점수는 완화를 나타낸다. 따라서, 일부 구현예에서, 방법은 DAPSA 점수가 5~14, 4, 또는 4 미만에 도달한다. 일부 구현예에서, 방법은 건선 면적 중증도 지수[PASI]-75의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 약 12주의 치료 후에 건선 면적 중증도 지수[PASI]-75의 개선을 달성하되, 환자는 치료 1일 차에 체표면적[BSA] 건선 침범이 3% 이상이다. 일부 구현예에서, 방법은 예를 들어 약 12주의 치료 후에 0 또는 1의 의사의 전반적인 정적 평가 및 기준선에서 적어도 2점 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 개선은 6주의 치료 후에 달성된다. 일부 구현예에서, 개선은 18주의 치료 후에 달성된다. 일부 구현예에서, 개선은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30주 후에 측정된다.

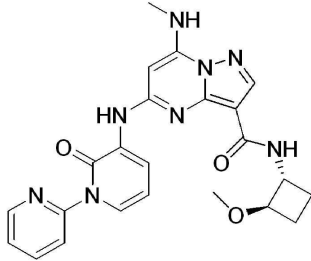
[0079] 일부 구현예에서, 방법은 순환 시토킨 및/또는 염증성 생체표지자의 개선, 36개 항목의 짧은 형식의 건강 설문조사, 만성 질환인 피로에 대한 기능적 평가, 고감도 C-반응성 단백질[high-sensitivity C-Reactive Protein, hsCRP]을 사용하는 질환 활성화도 점수 28, 치료 12주 차의 건선성 질환 활성화도 점수[Psoriatic Disease Activity Score, PASDAS], 치료 12주 차의 건선성 관절염 반응 기준[Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC], 건선 면적 중증도 지수[PASI]의 25% 이상 평균 감소, 또는 치료 12주 차의 건선 침범이 있는 BSA의 개선, 또는 치료 12주 차의 건선에 대한 의사의 전반적인 평가의 개선을 달성한다.

[0080] 일부 구현예에서, 방법은 순환 시토킨 및/또는 염증성 생체표지자의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 생체표지자는 K16을 포함한다. 일부 구현예에서, 생체표지자는 KRT16, IL17A, IL17F, 또는 IL22 발현을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 본원에 기재된 바와 같이 36개 항목의 짧은 형식의 건강 설문조사의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 만성 질환인 피로에 대한 기능적 평가의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 고감도 C-반응성 단백질[hsCRP]을 사용하는 질환 활성화도 점수 28의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 치료 12주 차의 건선성 질환 활성화도 점수의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 치료 12주 차의 건선성 관절염 반응 기준의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 1일 차에 BSA 건선 침범이 3% 이상인 대상 중 예를 들어, 치료 12주 차에 PASI의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 1일 차에 BSA 건선 침범이 3% 이상인 대상 중 12주 차에 건선 침범이 있는 BSA의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 방법은 예를 들어, 12주 차에 건선에 대한 의사의 전반적인 평가의 개선을 달성한다. 일부 구현예에서, 개선은 6주의 치료 후에 달성된다. 일부 구현예에서, 개선은 18주의 치료 후에 달성된다. 일부 구현예에서, 개선은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30주 후에 측정된다.

[0081] 일 양태에서, 환자의 인터페론 감마(IFN γ) 생성을 억제하는 방법은 환자에게 치료 유효량의 화합물 1

[화합물 1]



[0083]

[0084] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0085] 일부 구현예에서, 환자는 건선을 앓는다.

[0086] 일부 구현예에서, 환자는 건선성 관절염을 앓는다.

[0087] 일부 구현예에서, 건선은 중등증 내지 중증이다.

[0088] 일부 구현예에서, 건선성 관절염은 중등증 내지 중증이다.

[0089] 일부 구현예에서, 혈장 내 화합물 1은 약 3시간 내지 약 6시간 내에 T_{max} 에 도달한다.

[0090] 일부 구현예에서, 혈장 내 화합물 1은 약 17시간 내지 약 37시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다.

[0091] 일부 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 최대 약 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0092] 일부 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 약 20 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다.

[0093] 일부 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 약 2 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 또는 약 30 mg의 용량으로 투여된다.

[0094] 일부 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 단회 투여로서 투여된다.

[0095] 일부 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 다회 투여로 투여된다.

[0096] 일부 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 2주 동안 매일 투여된다.

[0097] 일부 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자에게 4주 동안 매일 투여된다.

[0098] 일부 구현예에서, 화합물 1은 환자에게 경구로 투여된다.

[0099] 일부 구현예에서, 환자는 인간이다.

[0100] 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PASI가 적어도 약 12이다.

[0101] 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PGA가 적어도 약 3이다.

[0102] 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 BSA가 적어도 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100%이다.

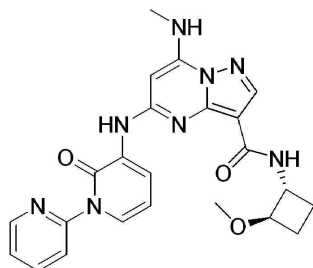
[0103] 일부 구현예에서, 건선은 홍피성, 농포성, 주로 물방울 모양 건선, 또는 약물 유발 건선을 포함하지 않는다.

[0104] 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 100 ng/ml, 약 100 ng/ml 내지 약 125 ng/ml, 약 125 ng/ml 내지 약 150 ng/ml, 약 150 ng/ml 내지 약 175 ng/ml, 약 175 ng/ml 내지 약 200 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 약 225 ng/ml, 약 225 ng/ml 내지 약 250 ng/ml, 약 250 ng/ml 내지 약 275

ng/ml, 또는 약 275 ng/ml 내지 약 300 ng/ml에 도달한다.

[0105] 일 양태에서, 중등증 내지 중증 판상 건선의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법은 치료 유효량의 화합물 1을

[0106] [화합물 1]

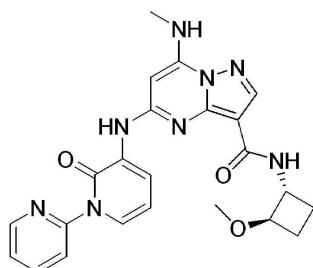


[0107]

[0108] 약 5 mg 내지 약 30 mg의 일일 용량으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0109] 일 양태에서, 화합물 1

[0110] [화합물 1]



[0111]

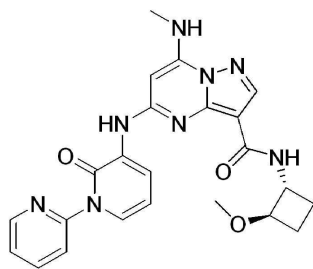
[0112] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 건선 또는 건선성 관절염의 치료에 사용될 수 있다.

[0113] 본원에 기재된 화합물은 본원에 일반적으로 기재된 화합물을 포함하고, 본원에 개시된 부류, 하위부류, 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한 다음 정의가 적용될 것이다. 본원에 기재된 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 화학 및 물리학 핸드북 75 판에 따라 식별된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반 원리는 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있고, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0114] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '약'은 주어진 값의 20% 이내를 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 '약'은 주어진 값의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이내를 지칭한다.

[0115] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '화합물 1'은 아래 화학식을 갖는 N-((1R,2R)-2-메톡시시클로부틸)-7-(메틸아미노)-5-((2-옥소-2H-[1,2'-비피리딘]-3-일)아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드를 지칭한다.

[0116] [화합물 1]



[0117]

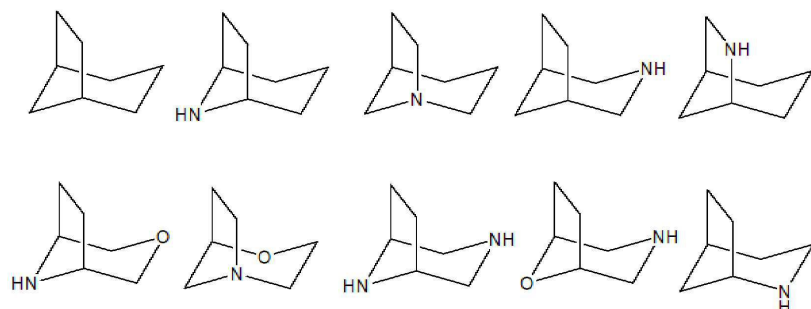
[0118] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 비결정 형태이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 결정 형태이다.

[0119]

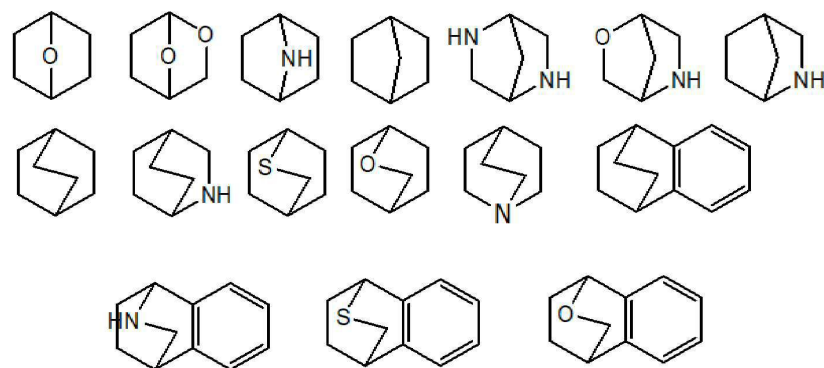
용어 '지방족' 또는 '지방족기'는, 본원에 사용된 바와 같이, 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비분지) 또는 분지, 치환 또는 비치환 탄화수소쇄, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족이 아니고, 분자의 나머지 부분에 단일 부착점을 갖는, 단환식 탄화수소 또는 이환식 탄화수소(또한 본원에서 '카르보환', '지환족' 또는 '시클로알킬'로 지칭됨)를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 지방족기는 1~6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 지방족기는 1~5개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 구현예에서, 지방족기는 1~4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 구현예에서, 지방족기는 1~3개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 구현예에서, 지방족기는 1~2개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, '지환족'(또는 '카르보환' 또는 '시클로알킬')은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족이 아니고, 분자의 나머지 부분에 단일 부착점을 갖는, 단환식 C₃-C₆ 탄화수소를 지칭한다. 적합한 지방족기는 선 또는 분지, 치환 또는 비치환 알킬, 알켄일, 알킨일 기 및 이들의 혼성체 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알켄일)알킬 또는 (시클로알킬)알켄일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0120]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 '가교된 이환식'은 적어도 하나의 다리를 갖는 임의의 이환식 고리계, 즉 포화 또는 부분 불포화 카르보환식 또는 헤테로환식을 지칭한다. IUPAC에 의해 정의된 바와 같이, '다리'는 두 개의 다리목을 연결하는 원자의 비분지쇄 또는 원자 또는 원자가 결합이고, 여기서 '다리목'은 세 개 이상의 골격 원자(수소 제외)에 결합된 고리계의 임의의 골격 원자이다. 일부 구현예에서, 가교된 이환식은 7~12개의 고리 구성원 및 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는다. 이러한 가교된 이환식은 당업계에 널리 공지되어 있고, 각각의 기가 임의의 치환가능한 탄소 또는 질소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착되는 아래에 제시된 기를 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 가교된 이환식기는 지방족기에 대해 제시된 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 가교된 이환식기의 임의의 치환가능한 질소는 임의로 치환된다. 예시적인 가교된 이환식은 다음을 포함한다.



[0121]



[0122]

[0123]

용어 '저급 알킬'은 C₁₋₄ 직선 또는 분지 알킬기를 지칭한다. 예시적 저급 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 삼차-부틸이다.

[0124]

용어 '저급 할로알킬'은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁₋₄ 직선 또는 분지 알킬기를 지칭한다.

[0125]

용어 '헤테로원자'는 산소, 황, 질소, 인, 또는 규소 중 하나 이상을 의미한다[임의의 산화 형태의 질소, 황, 인, 또는 규소, 사차화 형태의 임의의 염기성 질소 또는, 헤테로환식 고리의 치환가능한 질소, 예를 들어 (3,4-디히드로-2H-피롤린의 경우와 같이) N, (피롤리딘일의 경우와 같이) NH 또는 (N-치환 피롤리딘일의 경우와 같이) NR⁺를 포함].

- [0126] 용어 '불포화된'은, 본원에 사용된 바와 같이, 모이어티가 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.
- [0127] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '이가 C_{1-8} (또는 C_{1-6}) 포화 또는 불포화, 직선 또는 분지, 탄화수소쇄'는 본원에 정의된 바와 같이 직선 또는 분지인 이가 알킬렌, 알켄일렌, 및 알킨일렌 쇠를 지칭한다.
- [0128] 용어 '알킬렌'은 이가 알킬기를 지칭한다. '알킬렌쇄'는 폴리메틸렌기, 즉, $-(CH_2)_n-$ 이되, n 은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3이다. 치환 알킬렌쇄는 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 대체된 폴리메틸렌기이다. 적합한 치환기는 치환 지방족기에 대해 아래에 기재된 것들을 포함한다.
- [0129] 용어 '알켄일렌'은 이가 알켄일기를 지칭한다. 치환 알켄일렌쇄는 하나 이상의 수소 원자가 치환기로 대체된 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌기이다. 적합한 치환기는 치환 지방족기에 대해 아래에 기재된 것들을 포함한다.
- [0130] 용어 '할로젠'은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.
- [0131] 단독으로 또는 '아르알킬', '아르알콕시', 또는 '아릴옥시알킬'의 경우와 같이 더 큰 모이어티의 일부로서 사용된 용어 '아릴'은 총 5 내지 14개의 고리 구성원을 갖는 단환식 및 이환식 고리계를 지칭하되, 계 내 적어도 하나의 고리는 방향족이고 계 내 각각의 고리는 3 내지 7개의 고리 구성원을 함유한다. 용어 '아릴'은 용어 '아릴 고리'와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, '아릴'은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는, 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 방향족 고리계를 지칭한다. 또한 용어 '아릴'의 범위 내에는, 본원에 사용된 바와 같이, 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리에 융합된 기, 예컨대 인단일, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리딘일, 또는 테트라히드로나프틸 등이 포함된다.
- [0132] 단독으로 또는 더 큰 모이어티, 예를 들어, '헤테로아르알킬', 또는 '헤테로아르알콕시'의 일부로서 사용된 용어 '헤테로아릴' 및 '헤테로아르-'는 5 내지 10개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 또는 9개의 고리 원자를 갖고, 환식 배열에서 공유되는 6, 10, 또는 14개의 π 전자를 갖고, 탄소 원자 외에, 1 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 기를 지칭한다. 용어 '헤테로원자'는 질소, 산소, 또는 황을 지칭하고, 임의의 산화 형태의 질소 또는 황, 및 임의의 사차화 형태의 염기성 질소를 포함한다. 헤테로아릴기는 티엔일, 푸란일, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딘, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 인돌리진일, 푸린일, 나프티리딘일, 및 프테리딘일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '헤테로아릴' 및 '헤테로아르-'는 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 지환족, 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 포함하고, 여기서 달리 명시되지 않는 한, 라디칼 또는 부착점은 헤테로방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리가 융합된 고리 중 하나에 있다. 비제한적인 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티엔일, 벤조푸란일, 디벤조푸란일, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 4H-퀴놀리진일, 카르바졸릴, 아크리딘일, 펜아진일, 페노티아진일, 페녹사진일, 테트라히드로퀴놀린일, 및 테트라히드로이소퀴놀린일을 포함한다. 헤테로아릴기는 단환식 또는 이환식일 수 있다. 용어 '헤테로아릴'은 용어 '헤테로아릴 고리', '헤테로아릴기', 또는 '헤테로방향족'과 상호교환적으로 사용될 수 있고, 이들 용어 중 임의의 것은 임의로 치환된 고리를 포함한다. 용어 '헤테로아랄킬'은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬기를 지칭하되, 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.
- [0133] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '헤테로환', '헤테로시클릴', '헤테로환식 라디칼', 및 '헤테로환식 고리'는 상호교환적으로 사용되고, 위에 정의된 바와 같이, 포화되거나 부분적으로 불포화되고 탄소 원자 외에, 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 안정한 5원 내지 7원 단환식 또는 7-10원 이환식 헤테로환식 모이어티를 지칭한다. 헤테로환의 고리 원자와 관련하여 사용될 때, 용어 '질소'는 치환 질소를 포함한다. 예를 들어, 산소, 황 또는 질소에서 선택되는 0-3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에서, 질소는 (3,4-디히드로-2H-피롤릴의 경우와 같이) N, (피롤리딘일의 경우와 같이) NH, 또는 (N-치환 피롤리딘일의 경우와 같이) ^+NR 일 수 있다.
- [0134] 헤테로환식 고리는 안정한 구조를 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그것의 펜던트기에 부착될 수 있고 고리 원자 중 임의의 것은 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로환식 라디칼의 예는 테트라히드로푸란일, 테트라히드로티오펜일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피롤린일, 테트라히드로퀴놀린일, 테트라히드로이소퀴놀린일, 데카르히드로퀴놀린일, 옥사졸리딘일, 피페라진일, 디옥산일, 디옥솔란일, 디아제핀

일, 옥사제핀일, 티아제핀일, 모르폴린일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 및 퀴누클리딘일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 '헤테로환', '헤테로시클릴', '헤테로시클릴 고리', '헤테로환식기', '헤테로환식 모이어티', 및 '헤테로환식 라디칼'은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 또한 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴, 또는 지환족 고리, 예컨대 인돌린일, 3H-인돌릴, 크로만일, 페난트리딘일, 또는 테트라히드로퀴놀린일에 융합된 기를 포함한다. 헤테로시클릴기는 단환식 또는 이환식일 수 있다. 용어 '헤테로시클릴알킬'은 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬기를 지칭하되, 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0135] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '부분 불포화된'은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 모이어티를 지칭한다. 용어 '부분 불포화된'은 여러 개의 불포화 부위를 갖는 고리를 포괄하는 것으로 의도되지만, 본원에 정의된 바와 같이, 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0136] 본원에 기재된 바와 같이, 화합물은 '임의로 치환된' 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 '치환된'은, 용어 '임의로'가 선행되든 선행되지 않든, 지정된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체된다는 것을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, '임의로 치환된' 기는 기의 각각의 치환가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과와 위치가 명시된 기에서 선택되는 하나 초과와 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본원에 구상되고 기재된 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 초래하는 조합이다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 '안정한'은 그것의 생산, 검출, 및 특정 구현예에서, 그것의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 하나 이상의 목적을 위한 사용을 가능하게 하는 조건에 적용될 경우 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0137] '임의로 치환된' 기의 치환가능한 탄소 원자상의 적합한 일가 치환기는 독립적으로 할로젠; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; R° 로 치환될 수 있는 $-CH=CHPh$; R° 로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -피리딜; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)C(NR^\circ)N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-(C_{1-4}$ 직선 또는 분지 알킬렌) $O-N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직선 또는 분지 알킬렌) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ 이되, 각각의 R° 는 아래 정의된 바와 같이 치환될 수 있고 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5~6원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이고, 또는 위의 정의에도 불구하고, R° 의 두 개의 독립적인 발생은, 이들의 중간 원자(들)와 함께 취해져, 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 3~12원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성하고, 이는 아래 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0138] R° (또는 이들의 중간 원자와 함께 R° 의 두 개의 독립적인 발생을 취함으로써 형성된 고리)상의 적합한 일가 치환기는 독립적으로 할로젠, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 직선 또는 분지 알킬렌) $C(O)OR^\bullet$, 또는 $-SSR^\bullet$ 이되 각각의 $R^\bullet$ 는 비치환되거나 '할로'가 선행하는 경우 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리에서 독립적으로 선택된다. R° 의 포화 탄소 원자상의 적합한 이

가 치환기는 =O 및 =S를 포함한다.

[0139] '임의로 치환된' 기의 포화 탄소 원자상의 적합한 이가 치환기는 다음 =O, =S, =NNR^{*}₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)OR^{*}, =NNHS(O)₂R^{*}, =NR^{*}, =NOR^{*}, -O(C(R^{*}₂))₂₋₃O-, 또는 -S(C(R^{*}₂))₂₋₃S-를 포함하되, R^{*}의 각각의 독립적인 발생은 수소, 아래 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리에서 선택된다. '임의로 치환된' 기의 인접한 치환가능한 탄소에 결합된 적합한 이가 치환기는 -O(CR^{*}₂)₂₋₃O-를 포함하되, R^{*}의 각각의 독립적인 발생은 수소, 아래 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리에서 선택된다.

[0140] R^{*}의 지방족기상의 적합한 치환기는 할로젠, -R[•], -(할로R[•]), -OH, -OR[•], -O(할로R[•]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[•], -NH₂, -NHR[•], -NR[•]₂, 또는 -NO₂를 포함하되, 각각의 R[•]는 비치환되거나 '할로'가 선행하는 경우 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0141] '임의로 치환된' 기의 치환가능한 질소상의 적합한 치환기는 -R⁺, -NR⁺₂, -C(O)R⁺, -C(O)OR⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -S(O)₂R⁺, -S(O)₂NR⁺₂, -C(S)NR⁺₂, -C(NH)NR⁺₂, 또는 -N(R⁺)S(O)₂R⁺를 포함하되, 각각의 R⁺는 독립적으로 수소, 아래 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 비치환 -OPh, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이고, 또는 위의 정의에도 불구하고, R⁺의 두 개의 독립적인 발생은 이들의 중간 원자(들)와 함께 취해져, 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 비치환 3~12원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 단환식 또는 이환식 고리를 형성한다.

[0142] R⁺의 지방족기상의 적합한 치환기는 독립적으로 할로젠, -R[•], -(할로R[•]), -OH, -OR[•], -O(할로R[•]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[•], -NH₂, -NHR[•], -NR[•]₂, 또는 -NO₂이되, 각각의 R[•]는 비치환되거나 '할로'가 선행하는 경우 하나 이상의 할로젠으로만 치환되고, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소, 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0143] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '약학적으로 허용되는 염'은 적절한 의료 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 비례하는 이들 염을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염은 당업계에서 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[S. M. Berge et al.]은 본원에 참조로 포함된 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 약학적으로 허용되는 염을 상세히 기재한다. 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기에서 유래한 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는, 비독성 산 부가 염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 또는 이온 교환과 같이 당업계에 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성되는 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용되는 염은 아디프산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스파르트산염, 벤젠술폰산염, 벤조산염, 중황산염, 붕산염, 부티르산염, 캄포르산염, 캄포르술폰산염, 구연산염, 시클로헥탄프로피온산염, 디글루콘산염, 도데실황산염, 에탄술폰산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵톤산염, 글리세로인산염, 글루콘산염, 헤미황산염, 헥사논산염, 히드로요오드화물, 2-히드록시-에탄술폰산염, 락토비온산염, 젖산염, 라우르산염, 라우릴 황산염, 말산염, 말레산염, 말론산염, 메탄술폰산염, 2-나프탈렌술폰산염, 니코틴산염, 질산염, 올레산염, 옥살산염, 팔미트산염, 파모산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 인산염, 피발산염, 프로피온산염, 스테아르산염, 숙신산염, 황산염, 타르타르산염, 티오시안산염, p-톨루엔술폰산염, 운테카논산염, 발레르산염 등을 포함한다.

[0144] 적절한 염기에서 유래한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 N⁺(C₁₋₄알킬)₄ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 염 등을 포함한다. 적절한 경우, 추가

로 약학적으로 허용되는 염은 반대 이온 예컨대 할로젠화물, 수산화물, 카르복실산염, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 술폰산염 및 아릴 술폰산염을 사용하여 형성되는 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

[0145] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 이성질체[예를 들어, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기하(또는 형태) 이성질체] 형태; 예를 들어, 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 형태 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체화학 이성질체뿐만 아니라 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 기하(또는 형태) 이성질체 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명 화합물의 모든 호변 이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 추가적으로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 오직 하나 이상의 동위원소 농축 원자의 존재하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C 또는 ^{14}C 농축 탄소에 의한 탄소의 대체를 포함하는 본 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 본 발명에 따라 분석 도구로서, 생물학적 검정의 탐침으로서, 또는 치료제로서 유용하다. 특정 구현예에서, 제공된 화합물의 탄두 모이어티, R^1 은 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다. 특정 구현예에서, 제공된 화합물의 고리 B는 하나 이상의 중수소 원자로 치환될 수 있다.

[0146] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '억제제'는 측정가능한 친화도로 TYK2에 결합하고/하거나 이를 억제하는 화합물로서 정의된다. 특정 구현예에서, 억제제는 반수 최대 억제 농도[half maximal inhibitory concentration, IC_{50}] 및/또는 결합 상수가 약 50 μM 미만, 약 1 μM 미만, 약 500 nM 미만, 약 100 nM 미만, 약 10 nM 미만, 또는 약 1 nM 미만이다.

[0147] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '측정가능한 친화도' 및 '측정가능하게 억제하다'는 본원에 기재된 화합물 또는 이의 조성물 및 TYK2 단백질 인산화효소를 포함하는 샘플, 및 상기 화합물 또는 이의 조성물의 부재하에 TYK2 단백질 인산화효소를 포함하는 동등한 샘플 사이의 TYK2 단백질 인산화효소 활성의 측정가능한 변화를 의미한다.

[0148] 본원에 사용된 바와 같이, '피부관련 삶의 질 지수', 또는 DLQI는 40개 초과 상이한 피부 병태에 사용된 10개 질문으로 구성된 간단한 검증된 설문이다. 문헌[Finlay AY, Khan GK. "Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use," Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-216]을 참조하고, 그 전체 개시는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0149] 본원에 사용된 바와 같이, '신체 표면적'은 건선으로 덮인 표면적의 %를 지칭한다. '퍼센트 포인트'의 감소는 치료 후 상기 표면적의 %가 감소되는 양을 지칭한다. 예를 들어, 7퍼센트 포인트 감소는 BSA 57%에서 BSA 50%로 감소하는 것을 의미할 수 있다.

[0150] 본원에 사용된 바와 같이, '수치 평가 척도[NRS]'는 1 내지 10의 척도를 지칭하되, 증상(예를 들어, 통증 또는 가려움증)은 환자에 의해 점수화되되, 10은 상상할 수 있는 최악의 고통이고 0은 전혀 고통이 없다.

[0151] 본원에 사용된 바와 같이, ' $C_{\max}$ '는 약물이 투여된 후 그리고 두 번째 용량의 투여 전에 신체의 특정 구획 또는 시험 영역에서 약물이 달성하는 최대(또는 최고) 혈청 농도이다.

[0152] 본원에 사용된 바와 같이, 'SDD'는 분무 건조 제형인 약학적 제형(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)을 지칭한다. 제형은 본 개시의 화합물 및 히프로멜로오스 아세트산 숙신산염[hypromellose acetate succinate, HPMCAS]을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, HPMCAS는 HPMCAS-M이되, 'M'은 (아세틸 함량 7.0% 내지 11.0%, 숙시노일 함량 10% 내지 14%)를 나타낸다. 유체 공급 원료에서 분말을 생산하기 위한 분무 건조의 사용은 분유부터 대량의 화학물질 및 의약품에 이르기까지 다양한 분야에 널리 공지되어 있다. 미국 특허 제4,187,617호 및 문헌[Mujumbar et al., 91 Drying, pages 56-73 (1991)]을 참조한다. 약물 및 농도 향상 중합체의 고체 비결정 분산액을 형성하기 위한 분무 건조의 사용 또한 공지되어 있다. 유럽 특허 출원 제0 901 786호, 제1 027 886호, 제1 027 887호, 제1 027 888호, 및 PCT 출원 제WO 00/168092호 및 제WO 00/168055호를 참조하고, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다. 전형적인 분무 건조 장치는 건조실, 건조실 내로 공급되는 용매 함유 액체를 분무하기 위한 분무 수단, 건조실 내로 향하는 가열된 건조 기체 공급원 및 건조실에서 나온 후 냉각된 건조 기체 및 기화된 용매 스트림에서 건조 생성물을 분리하기 위한 건조 생성물 수집 수단을 포함한다. 이러한 장치의 예는 Niro 모델 PSD-1, PSD-2 및 PSD-4(Niro A/S, 쇠보르그, 덴마크)를 포함한다.

[0153] 본원에 사용된 바와 같이, 본 개시의 화합물에 대한 약학적 제형에 대한 설명어로서 'TPGS' 또는 '비타민 E

TPGS'는 (a) 활성 화합물, (b) 하나 이상의 희석제(예를 들어, 미결정 셀룰로오스), (c) 하나 이상의 가용화제 [예를 들어, D- α -토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 숙신산염(비타민 E TPGS)], 및 (d) 하나 이상의 결합제(예를 들어, 포비돈)의 성분을 포함하는 약학적 제형(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)을 지칭한다. 제형은 과립화 공정(예를 들어, 습식 과립화)을 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 '과립화'는 물질 또는 물질 혼합물의 더 크거나 더 작은 과립 또는 입자를 생산하는 공정을 지칭한다. 또한 공정은 미세 과립을 제거하고 제형 내 유동성을 개선할 수 있다. 습식 과립화 및/또는 건식 과립화가 둘 다 사용될 수 있다. 건식 과립화는 그에 대해 임의의 액체를 필요로 하지 않고 과립의 조합만을 사용하여 달성된다. 슬러깅은 정제 프레스를 사용하여 제형의 낮은 유동성으로 인해 무게가 다양한 대형 정제를 형성한다. 그런 다음 생성된 슬러그를 과립기를 통해 과립으로 분해한 후 최종 과립 생성물을 위해 다시 한 번 압축한다.

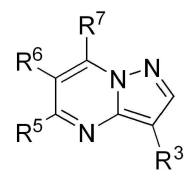
[0154] 3. 예시적인 화합물

[0155] 일 양태에 따르면, 염증성 장애(예를 들어, 건선 또는 건선성 관절염)의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법은 치료 유효량의 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은 최대 100 mg의 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 단위 또는 다회(예를 들어, 분할) 투여로 투여하는 단계를 포함한다.

[0156] 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제11,046,698호는 특정 치료적으로 유익한 화합물을 기재한다. 이러한 화합물은 화합물 1을 포함한다. 화합물 1은 제US 11,046,698호에서 I-908로서 지정되어 있고, 이의 합성, 특성, 및 다양한 질환 및 장애 치료에 있어서의 용도는 본원에 상세히 기재되어 있다. 본 개시의 방법에 사용될 수 있는 수많은 다른 TYK2 억제제는 제US 11,046,698호에 기재되어 있다. 따라서, 일부 구현예에서, TYK2 억제제는 제US 11,046,698호에 기재된 것 중 하나이다.

[0157] 특정 구현예에서, 개시된 방법에 사용하기 위한 TYK2 억제제는 아래 화학식 I

[0158] [화학식 I]



[0159] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이되, 위의 식에서

[0161] R³은 -C(O)NH₂; -C(O)NHR^{3A}; -C(O)N(R^{3A})₂; 또는 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리이되, 상기 고리는 m개의 R^{5B} 예로 치환되고,

[0162] R⁵는 수소, 또는 -L¹-R^{5A}이고,

[0163] R⁶은 수소, R^A, 또는 R^B이고,

[0164] 또는 R⁵ 및 R⁶은 이들의 중간 원자와 함께 취해져 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 4~7원 부분 불포화, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하되, 상기 고리는 R^{5A} 및 n개의 R^C 예에 의해 치환되고,

[0165] R⁷은 수소, 할로젠, -NH₂, -NHR^{7A}, 또는 -NHC(O)R^{7A}이고,

[0166] 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들의 중간 원자와 함께 취해져 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 0~3개의 헤테로원자를 갖는 4~7원 부분 불포화, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하되, 상기 고리는 p개의 R^C 예에 의해 치환되고,

[0167] L¹은 공유 결합 또는 C₁₋₄ 이가 포화 또는 불포화, 직선 또는 분지 탄화수소쇄이되, 쇠의 하나 또는 두 개의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -C(R^{5B})₂-, -CH(R^{5B})-, -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -

$S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, 또는 $-S(O)_2-$ 에 의해 대체되고,

[0168] R^{3A} 및 R^{7A} 는 각각 독립적으로 R^B 이고, 각각 q개의 R^C 예에 의해 치환되고,

[0169] R^{5A} 및 R^{5B} 의 각 예는 각각 독립적으로 R^A 또는 R^B 이고, 각각 r개의 R^C 예에 의해 치환되고,

[0170] R^A 의 각 예는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, 또는 $-N(R)S(O)_2R$ 이고,

[0171] R^B 의 각 예는 독립적으로 C_{1-6} 지방족; 페닐; 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 단환식 헤테로아릴 고리; 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 8~10원 이환식 헤테로아릴 고리; 3~7원 포화 또는 부분 불포화 카르보환식 고리; 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 3~7원 포화 또는 부분 불포화 단환식 헤테로환식 고리; 또는 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 7~12원 포화 또는 부분 불포화 이환식 헤테로환식 고리이고,

[0172] R^C 의 각 예는 독립적으로 옥소, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, 또는 $-N(R)S(O)_2R$ 또는 C_{1-6} 지방족, 페닐, 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 3~7원 포화 또는 부분 불포화 헤테로환식 고리, 및 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 헤테로아릴 고리에서 선택되는 임의의 치환된 기이고,

[0173] 각각의 R은 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 페닐, 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 1~2개의 헤테로원자를 갖는 3~7원 포화 또는 부분 불포화 헤테로환식, 및 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 갖는 5~6원 헤테로아릴 고리에서 선택되는 임의로 치환된 기이고, 또는

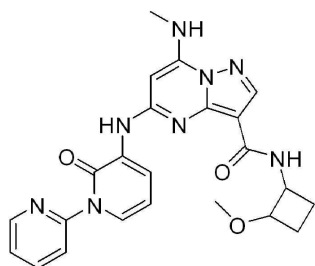
[0174] 동일한 질소상의 두 개의 R기는 이들의 중간 원자와 함께 취해져 질소, 산소, 및 황에서 독립적으로 선택되는 질소 외에 0~3개의 헤테로원자를 갖는 4~7원 포화, 부분 불포화, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하되,

[0175] 탄소에 결합된 각각의 수소는 임의로 및 독립적으로 중수소에 의해 대체될 수 있고,

[0176] m, n, p, q, 및 r의 각 예는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0177] 일부 구현예에서, 개시된 방법에 사용하기 위한 TYK2 억제제는 아래 화합물 **1a**

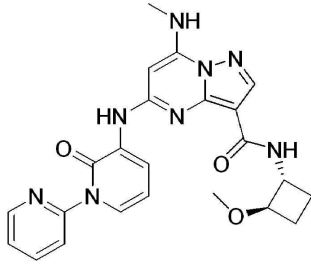
[0178] [화합물 **1a**]



[0179] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물이다.

[0181] 일부 구현예에서, 개시된 방법에 사용하기 위한 TYK2 억제제는 아래 화합물 **1**

[0182] [화합물 1]



[0183]
[0184] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물이다.

[0185] 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 일반적으로 하나 이상의 효소의 인산화효소 활성을 억제하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 및 방법에 의해 억제되는 인산화효소는 TYK2이다.

[0186] TYK2는 단백질 인산화효소의 야누스 인산화효소[JAK] 계열의 비수용체 티로신 인산화효소 구성원이다. 포유류 JAK 계열은 TYK2, JAK1, JAK2, 및 JAK3의 네 가지 구성원으로 구성된다. TYK2를 포함한 JAK 단백질은 시토킨 신호 전달에 필수적이다. TYK2는 I형 및 II형 시토킨 수용체뿐만 아니라 인터페론 I형 및 III형 수용체의 세포질 도메인과 연관되고, 시토킨 결합 시 이들 수용체에 의해 활성화된다. TYK2 활성화에 관련된 시토킨은 인터페론[예를 들어, IFN- α , IFN- β , IFN- κ , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- τ , IFN- ω , 및 IFN- ζ (또한, 리미틴으로 알려짐)], 및 인터루킨(interleukin, IL)(예를 들어, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, 온코스타틴 M, 쉼모 신경영양 인자, 카디오토로핀 1, 카디오토로핀 유사 시토킨, 및 LIF)을 포함한다. 문헌[Velasquez et al., "A protein kinase in the interferon α/β signaling pathway," *Cell* (1992) 70:313; Stahl et al., "Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6 β receptor components," *Science* (1994) 263:92; Finbloom et al., "IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of Tyk2 and Jak1 and the differential assembly of Stat1 and Stat3 complexes in human T cells and monocytes," *J. Immunol.* (1995) 155:1079; Bacon et al., "Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine phosphorylation of Jak2 and Tyk2: differential use of Janus family kinases by IL-2 and IL-12," *J. Exp. Med.* (1995) 181:399; Welham et al., "Interleukin-13 signal transduction in lymphohemopoietic cells: similarities and differences in signal transduction with interleukin-4 and insulin," *J. Biol. Chem.* (1995) 270:12286; Parham et al., "A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R," *J. Immunol.* (2002) 168:5699]. 그런 다음 활성화된 TYK2는 STAT1, STAT2, STAT4, 및 STAT6을 포함하는 신호 변환자 및 전사 활성화자[signal transducer and activator of transcription, STAT] 계열의 구성원과 같은 추가 신호 전달 단백질의 인산화를 진행한다.

[0187] IL-23에 의한 TYK2 활성화는 염증성 장 질환[IBD], 크론병, 및 궤양성 대장염과 관련이 있다. 문헌[Durr et al., "A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene," *Science* (2006) 314:1461-1463]. IL-23의 하류 효과기로서, TYK2는 또한 건선, 강직성 척추염, 및 베체트병에서 역할을 한다. 문헌[Cho et al., "Genomics and the multifactorial nature of human auto-immune disease," *N. Engl. J. Med.* (2011) 365:1612-1623; Cortes et al., "Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci," *Nat. Genet.* (2013) 45(7):730-738; Remmers et al., "Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease," *Nat. Genet.* (2010) 42:698-702]. 건선이 있는 2,622명의 개체에 대한 전장 유전체 연관성 연구는 질환 감수성과 TYK2 사이의 연관성을 확인하였다. 문헌[Strange et al., "A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1," *Nat. Genet.* (2010) 42:985-992]. TYK2의 녹아웃 또는 티르포스틴 억제제는 IL-23 및 IL-22 유도 피부염을 둘 다 현저히 감소시킨다. 문헌[Ishizaki et al., "Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation," *Intl. Immunol.* (2013), doi: 10.1093/intimm/dxt062].

[0188] TYK2는 또한 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환[chronic obstructive pulmonary disease, COPD], 폐암, 및 남성 섬유증과 같은 호흡기 질환에서 역할을 한다. 술잔 세포 과형성[Goblet cell hyperplasia, GCH] 및 점액 과분비는 IL-13에 의해 유도된 TYK2의 활성화에 의해 매개되고, 이는 차례로 STAT6을 활성화한다. 문헌[Zhang et al., "Docking protein Gab2 regulates mucin expression and goblet cell hyperplasia through TYK2/STAT6

pathway," FASEB J. (2012) 26:1-11].

- [0189] TYK2 활성 감소는 인간 류마티스 관절염의 모델인 콜라겐 항체 유도 관절염에서 관절을 보호하게 된다. 기계적으로, TYK2 활성 감소는 T_H1/T_H17 관련 시토킨 및 기질 금속단백질분해효소, 및 다른 염증의 주요 표지자의 생성을 감소시켰다. 문헌[Ishizaki et al., "Tyk2 deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice," *Intl. Immunol.* (2011) 23(9):575-582].
- [0190] TYK2 녹아웃 마우스는, 대조군과 비교하여, 척수 내 CD4 T세포의 침윤이 없는, 실험적 자가면역 뇌척수염(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE, 다발성 경화증[multiple sclerosis, MS]의 동물 모델)에서 완전한 저항성을 나타냈고, 이는 TYK2가 MS에서 병원성 CD4 매개 질환 발병에 필수적이라는 것을 시사한다. 문헌[Oyamada et al., "Tyrosine Kinase 2 Plays Critical Roles in the Pathogenic CD4 T Cell Responses for the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis," *J. Immunol.* (2009) 183:7539-7546]. 이는 TYK2 발현 증가와 MS 감수성을 연관시킨 이전 시험을 뒷받침한다. 문헌[Ban et al., "Replication analysis identifies TYK2 as a multiple sclerosis susceptibility factor," *Eur J. Hum. Genet.* (2009) 17:1309-1313]. TYK2에서의 기능 상실 돌연변이는 신경세포의 탈수초화 감소 및 재수초화 증가로 이어지고, 이는 추가로 MS 및 다른 CNS 탈수초화 장애의 치료에서 TYK2 억제제의 역할을 시사한다.
- [0191] TYK2는 IL-12 및 IL-23 둘 다에 공통적인 유일한 신호 전달 매개체이다. TYK2 녹아웃은 마우스에서 메틸화된 BSA 주사 유도 발바닥 두께, 이미퀴모드 유도 건선 유사 피부 염증, 및 텍스트란 황산 나트륨 또는 2,4,6-트리니트로벤젠 술폰산 유도 대장염을 감소시켰다.
- [0192] 다양한 I형 IFN 신호 전달 유전자와 전신 홍반 루푸스[systemic lupus erythematosus, SLE, 자가면역 장애]의 공동 연계 및 연관성 연구는 TYK2에 대한 기능 상실 돌연변이와 SLE에 걸린 구성원이 있는 가족에서 SLE 유병률 감소 사이의 강력하고 유의미한 상관관계를 보여주었다. 문헌[Sigurdsson et al., "Polymorphisms in the Tyrosine Kinase 2 and Interferon Regulatory Factor 5 Genes Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus," *Am. J. Hum. Genet.* (2005) 76:528-537]. SLE를 앓는 개체와 그렇지 않은 코호트의 전장 유전체 연관성 연구는 TYK2 유전자좌와 SLE 사이의 매우 유의미한 상관관계를 보여주었다. 문헌[Graham et al., "Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with Systemic Lupus Erythematosus," *PLoS Genetics* (2011) 7(10):e1002341].
- [0193] TYK2는 종양 감시를 유지하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 나타났고 TYK2 녹아웃 마우스는 세포독성 T세포 반응이 손상되고 종양 발달이 가속화되는 것으로 나타났다. 그러나, 이들 효과는 자연 살해[natural killer, NK] 및 세포독성 T림프구의 효율적인 억제와 관련이 있었고, 이는 TYK2 억제제가 자가면역 장애 또는 이식 거부 치료에 매우 적합할 것임을 시사한다. JAK3과 같은 다른 JAK 계열 구성원도 면역계에서 유사한 역할을 하지만, TYK2는 더 적고 더 밀접하게 관련된 신호 전달 경로에 관여하여 표적 이탈 효과가 더 적기 때문에 더 우수한 표적으로 제안되었다. 문헌[Simma et al. "Identification of an Indispensable Role for Tyrosine Kinase 2 in CTL-Mediated Tumor Surveillance," *Cancer Res.* (2009) 69:203-211].
- [0194] 그러나, 문헌[Simma et al.]에 의해 관찰된 종양 감시 감소와 역설적으로, T세포 급성 림프모구 백혈병[T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL]에서의 연구는 T-ALL이 IL-10을 통해 TYK2를 거쳐 STAT1 매개 신호 전달에 크게 의존하여 항아포토시스 단백질 BCL2의 상향 조절을 통해 암 세포 생존을 유지함을 나타낸다. 다른 JAK 계열 구성원이 아닌, TYK2의 녹다운은 세포 성장을 감소시켰다. 암 세포 생존을 촉진하는 TYK2에 대한 특정 활성화 돌연변이는 FERM 도메인(G36D, S47N, 및 R425H), JH2 도메인(V731I), 및 인산화효소 도메인(E957D 및 R1027H)에 대한 돌연변이를 포함한다. 그러나, 활성화 돌연변이(E957D)와 더불어 인산화효소 사멸 돌연변이(M978Y 또는 M978F)를 특징으로 하는 TYK2 효소는 형질전환 실패를 초래함에 따라, TYK2의 인산화효소 기능이 암 세포 생존 증가에 필요하다는 것 또한 확인되었다. 문헌[Sanda et al. "TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia," *Cancer Disc.* (2013) 3(5):564-577].
- [0195] 따라서, TYK2의 선택적 억제는 성인 T세포 백혈병 사례의 70%와 같은 IL-10 및/또는 BCL2 중독 종양 환자에게 적합한 표적으로서 제안되어 왔다. 문헌[Fontan et al. "Discovering What Makes STAT Signaling TYK in T-ALL," *Cancer Disc.* (2013) 3:494-496].
- [0196] TYK2 매개 STAT3 신호 전달은 또한 아밀로이드- β (amyloid- β , A β) 펩티드에 의해 유발되는 신경 세포 사멸을 매개하는 것으로 나타났다. A β 투여 후 STAT3의 TYK2 인산화 감소는 신경 세포 사멸을 감소시키고, STAT3의 인산화 증가가 알츠하이머 환자의 사후 뇌에서 관찰되었다. 문헌[Wan et al. "Tyk/STAT3 Signaling Mediates β -

Amyloid-Induced Neuronal Cell Death: Implications in Alzheimer's Disease," J. Neurosci. (2010) 30(20):6873-6881].

- [0197] JAK-STAT 신호 전달 경로의 억제제는 또한 모발 성장 및 원형 탈모증과 연관된 탈모의 역전과 관련이 있다. 문헌 [Xing et al., "Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition," Nat. Med. (2014) 20: 1043-1049; Harel et al., "Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth," Sci. Adv. (2015) 1(9):e1500973].
- [0198] 따라서, TYK2의 활성을 억제하는 화합물, 특히 JAK2에 대한 선택성이 있는 화합물이 유익하다. 이러한 화합물은 JAK2의 억제와 연관된 부작용 없이 본원에 기재된 병태 중 하나 이상을 유리하게 치료하는 약리학적 반응을 제공해야 한다.
- [0199] TYK2 억제제가 당업계에서 공지되어 있지만, 보다 효과적이거나 유리한 약학적으로 관련된 특성을 갖는 신규 억제제를 제공할 필요성이 지속적으로 존재한다. 예를 들어, 더 높은 활성, 다른 JAK 인산화효소(특히 JAK2)에 대한 선택성, 및 흡수, 분포, 대사, 배설, 및/또는 독성[absorption, distribution, metabolism, excretion, and/or toxicity, ADME] 특성을 갖는 화합물이다. 따라서, 일부 구현예에서, TYK2의 억제제는 JAK2에 대한 선택성을 나타낼 수 있다.
- [0200] TYK2 또는 이의 돌연변이체의 억제제로서 본원에 기재된 화합물의 활성은 시험관 내, 생체 내 또는 세포주에서 검정될 수 있다. 시험관 내 검정은 활성화된 TYK2, 또는 이의 돌연변이체의 인산화 활성 및/또는 그에 따른 기능적 결과, 또는 ATP 분해효소 활성의 억제를 결정하는 검정을 포함한다. 대안적인 시험관 내 검정은 억제제가 TYK2에 결합하는 능력을 정량화한다. 억제제 결합은 결합 전에 억제제를 방사성 표지하고, 억제제/TYK2 복합체를 분리하고 결합된 방사성 표지의 양을 결정함으로써 측정될 수 있다. 또는, 억제제 결합은 새로운 억제제가 공지된 방사성 리간드에 결합된 TYK2와 함께 인큐베이션되는 경쟁 실험을 실행함으로써 확인될 수 있다. TYK2 억제제를 검정하는 데 유용한 대표적인 시험관 내 및 생체 내 검정은 예를 들어, 이들 각각이 그 전체가 본원에 참조로 포함되는, 기재되고 개시된 것들을 포함한다. TYK2 또는 이의 돌연변이체의 억제제로서 본원에 기재된 화합물을 검정하기 위한 상세한 조건은 아래 실시예 및 본원에 참조로 포함되는 제US 11,046,698호에 제시되어 있다.
- [0201] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '치료', '치료하다', 및 '치료하는'은 본원에 기재된 바와 같이, 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 발병을 지연시키거나, 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 시행될 수 있다. 다른 구현예에서, 치료는 증상의 부재하에 시행될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 발병 전에(예를 들어, 증상의 병력 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 요인에 비추어) 감수성 있는 개체에게 시행될 수 있다. 증상이 해결된 후에도 예를 들어 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 치료를 계속할 수 있다.
- [0202] 제공된 화합물은 TYK2의 억제제이고 따라서 TYK2 또는 이의 돌연변이체의 활성과 연관된 하나 이상의 장애를 치료하는 데 유용하다. 따라서, 특정 구현예에서, TYK2 매개 장애를 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0203] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 'TYK2 매개' 장애, 질환, 및/또는 병태는 본원에 사용된 바와 같이 TYK2 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 공지된 임의의 질환 또는 다른 유해한 병태를 의미한다. 따라서, 또 다른 구현예는 TYK2 또는 이의 돌연변이체가 역할을 하는 것으로 공지된 하나 이상의 질환을 치료하거나 질환의 중증도를 완화하는 것에 관한 것이다. 이러한 TYK2 매개 장애는 자가면역 장애, 염증성 장애, 증식성 장애, 내분비 장애, 신경 장애 및 이식과 연관된 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0204] 일부 구현예에서, 자가면역 장애, 염증성 장애, 증식성 장애, 내분비 장애, 신경 장애, 및 이식과 연관된 장애에서 선택되는 하나 이상의 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0205] 일부 구현예에서, 장애는 자가면역 장애이다. 일부 구현예에서, 장애는 1형 당뇨병, 피부 홍반 루푸스, 전신 홍반 루푸스, 다발성 경화증, 건선(예를 들어, 판상 건선), 베체트병, POEMS 증후군, 크론병, 궤양성 대장염, 및 염증성 장 질환에서 선택된다.
- [0206] 일부 구현예에서, 장애는 염증성 장애이다. 일부 구현예에서, 염증성 장애는 류마티스 관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환[chronic obstructive pulmonary disease, COPD], 건선(예를 들어, 판상 건선), 건선성 관절염, 간

비대, 크론병, 궤양성 대장염, 또는 염증성 장 질환이다.

- [0207] 일부 구현예에서, 건선(예를 들어, 판상 건선) 또는 건선성 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법은 본원에 기재된 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0208] 일부 구현예에서, 건선(예를 들어, 판상 건선)의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법은 본원에 기재된 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0209] 일부 구현예에서, 건선성 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법은 본원에 기재된 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0210] 일부 구현예에서, 장애는 증식성 장애이다. 일부 구현예에서, 증식성 장애는 혈액암이다. 일부 구현예에서, 증식성 장애는 백혈병이다. 일부 구현예에서, 백혈병은 T세포 백혈병이다. 일부 구현예에서, T세포 백혈병은 T세포 급성 림프모구 백혈병[T-ALL]이다. 일부 구현예에서, 증식성 장애는 진성 적혈구 증가증, 골수섬유증, 또는 본태 혈소판 증가증이다.
- [0211] 일부 구현예에서, 장애는 내분비 장애이다. 일부 구현예에서, 내분비 장애는 다낭성 난소 증후군, 크루존 증후군, 또는 1형 당뇨병이다.
- [0212] 일부 구현예에서, 장애는 신경 장애이다. 일부 구현예에서, 신경 장애는 알츠하이머병이다.
- [0213] 일부 구현예에서, 증식성 장애는 TYK2의 하나 이상의 활성화 돌연변이와 연관된다. 일부 구현예에서, TYK2의 활성화 돌연변이는 FERM 도메인, JH2 도메인, 또는 인산화효소 도메인에 대한 돌연변이이다. 일부 구현예에서, TYK2의 활성화 돌연변이는 G36D, S47N, R425H, V731I, E957D, 및 R1027H에서 선택된다.
- [0214] 일부 구현예에서, 장애는 이식과 연관된다. 일부 구현예에서, 이식과 연관된 장애는 이식 거부, 또는 이식편 대 숙주 질환이다.
- [0215] 일부 구현예에서, 장애는 I형 인터페론, IL-10, IL-12, 또는 IL-23 신호 전달과 연관된다. 일부 구현예에서, 장애는 I형 인터페론 신호 전달과 연관된다. 일부 구현예에서, 장애는 IL-10 신호 전달과 연관된다. 일부 구현예에서, 장애는 IL-12 신호 전달과 연관된다. 일부 구현예에서, 장애는 IL-23 신호 전달과 연관된다.
- [0216] 본원에 기재된 화합물은 또한 피부의 염증성 또는 알레르기성 병태, 예를 들어 건선(예를 들어, 판상 건선), 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증, 다형 홍반, 포진성 피부염, 경피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 홍반 루푸스, 피부 홍반 루푸스, 전신 홍반 루푸스, 심상성 천포창, 낙엽상 천포창, 신생물발립 천포창, 후천성 표피 수포증, 심상성 여드름, 및 피부의 다른 염증성 또는 알레르기성 병태의 치료에 유용하다.
- [0217] 본원에 기재된 화합물은 또한 다른 질환 또는 병태, 예컨대 염증성 성분을 갖는 질환 또는 병태의 치료, 예를 들어 눈의 질환 및 병태, 예컨대 눈 알레르기, 결막염, 건성 각결막염, 및 봄철 결막염, 알레르기성 비염을 포함한 코에 영향을 미치는 질환, 및 자가면역 혈액 장애(예를 들어, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 순수 적혈구 빈혈 및 특발성 혈소판 감소증)를 포함하는 자가면역 반응이 관련되거나 자가면역 성분 또는 병인을 갖는 염증성 질환, 피부 홍반 루푸스, 전신 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 다발연골염, 경피증, 베게너 육아종증, 피부근염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발성 스프루, 자가면역 염증성 장 질환(예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론병), 과민성 대장 증후군, 셀리악병, 치주염, 유리질막병, 신장 질환, 사구체 질환, 알코올성 간 질환, 다발성 경화증, 내분비 눈병, 그레이브스병, 육아종증, 폐포염, 만성 과민성 폐염, 다발성 경화증, 원발성 담관 간경화증, 포도막염(앞 및 뒤), 쇼그렌 증후군, 건성 각결막염 및 봄철 각결막염, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염, 전신 소아 특발성 관절염[Systemic juvenile idiopathic arthritis, SJIA], 크리오피린 연관 주기 증후군[crystallin-associated periodic syndrome, CAPS], 신염, 혈관염, 계실염, 간질성 방광염, 사구체신염(신증후군이 있거나 없음, 예를 들어, 특발성 신증후군 또는 최소 변화 신병증 포함), 만성 육아종증, 자궁내막증, 랩토스피라증 신장 질환, 녹내장, 망막 질환, 노화, 두통, 통증, 복합 부위 통증 증후군, 심장 비대, 근육 소모, 이화작용 장애, 비만, 태아 성장 지연, 고콜레스테롤혈증, 심장 질환, 만성 심부전, 중피증, 무한성 외배엽 이형성증, 베체트병, 색소 실조증, 파제트병, 체장염, 유전 주기 발열 증후군, 천식(알레르기성 및 비알레르기성, 경증, 중등증, 중증, 기관지염, 및 운동 유도), 급성 폐 손상[acute lung injury, ALI], 급성 호흡 곤란 증후군, 호산구 증가증, 과민증, 아나필락시스, 비부비동염, 눈 알레르기, 실리카 유도 질환,

COPD(손상 감소, 기도 염증, 기관지 과민반응, 개형 또는 질환 진행), 폐 질환, 낭성 섬유증, 산 유도 폐 손상, 폐 고혈압, 다발신경병증, 백내장, 전신 경화증을 동반한 근육 염증, 포함체 근염, 중증 근무력증, 갑상선염, 에디슨병, 편평태선, 1형 당뇨병, 또는 2형 당뇨병, 충수염, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 점액낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식 거부, 대장염, 결막염, 크론병, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장대장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 헤노흐 쉐라인 자반병, 간염, 화농성 한선염, 면역글로불린 A 신병증, 간질성 폐 질환, 후두염, 유선염, 뇌수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인후염, 늑막염, 정맥염, 폐염, 폐렴, 다발근염, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도염, 궤양성 대장염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음염의 치료에 사용될 수 있다.

[0218] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은 급성 및 만성 통풍, 만성 통풍성 관절염, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 소아 류마티스 관절염, 전신 소아 특발성 관절염[SJIA], 크리오피린 연관 주기 증후군[CAPS], 및 골관절염에서 선택된다.

[0219] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은 T_H1 또는 T_H17 매개 질환이다. 일부 구현예에서, T_H17 매개 질환은 피부 홍반 루푸스, 전신 홍반 루푸스, 다발성 경화증, 및 염증성 장 질환(크론병 또는 궤양성 대장염 포함)에서 선택된다.

[0220] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 수 있는 염증성 질환은 쇼그렌 증후군, 알레르기성 장애, 골관절염, 눈의 병태, 예컨대 눈 알레르기, 결막염, 건성 각결막염 및 봄철 결막염, 및 코에 영향을 미치는 질환, 예컨대 알레르기성 비염에서 선택된다.

[0221] 또한, 본 발명은 자가면역 장애, 염증성 장애, 또는 증식성 장애, 또는 이식과 관련하여 일반적으로 발생하는 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위해 본원의 정의에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공할 수 있다.

[0222] 임의의 특정 이론에 얽매이려 하는 것은 아니지만, 억제제 화합물 또는 억제제 화합물의 펜던트 모이어티가 관심 물에 근접하면 억제제 화합물 또는 억제제 화합물의 펜던트 모이어티에 의한 해당 물의 대체 또는 파괴를 용이하게 하는 것으로 여겨진다. 일부 구현예에서, 억제제 화합물 또는 억제제 화합물의 펜던트 모이어티에 의해 대체되거나 파괴된 물 분자는 불안정한 물 분자이다.

[0223] 특정 구현예에서, 방법은 TYK2 및 억제제를 포함하는 복합체를 사용하되, TYK2의 적어도 하나의 불안정한 물은 억제제에 의해 대체되거나 파괴된다. 일부 구현예에서, 선택된 적어도 두 개의 불안정한 물은 억제제에 의해 대체되거나 파괴된다.

[0224] 5. 약동학[pharmacokinetic, PK]/약력학

[0225] 일부 구현예에서, 본 개시는 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)를, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법으로서, 상기 환자에게 치료 유효량의 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 특정 약동학 매개변수는 달성되는, 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 특정 약동학 매개변수를 달성하는 화합물 1을 투여하는 개시된 방법 및 용도는 본원에 기재된 질환, 예컨대 염증성 장애를 치료하는 데 이점이 있다. 이러한 질환은 건선 및 건선성 관절염을 포함한다.

[0226] 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 10시간, 예를 들어 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 또는 약 10시간, 또는 전술한 시간 중 두 개를 중점으로 사용하여 생성되는 임의의 시간 범위 내에 T_{max} 에 도달한다. 일부 구현예에서, 약 1 내지 약 10시간, 약 1 내지 약 9시간, 약 2 내지 약 10시간, 약 2 내지 약 9시간, 약 3 내지 약 10시간, 약 3 내지 약 9시간, 약 4 내지 약 10시간, 약 4 내지 약 9시간, 약 5 내지 약 10시간, 약 5 내지 약 9시간, 약 6 내지 약 10시간, 약 6 내지 약 9시간, 약 7 내지 약 10시간, 약 7 내지 약 9시간, 약 8 내지 약 10시간, 약 9 내지 약 10시간, 또는 약 8 내지 약 9시간 내에 T_{max} 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 3시간 내에 T_{max} 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 4시간 내에 T_{max} 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 화합물 1은 최대 약 5시간 내에 T_{max} 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 6시간 내에 T_{max} 에 도달한다.

- [0227] 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 약 1시간 내지 약 4시간, 약 2시간 내지 약 5시간, 약 3시간 내지 약 6시간, 약 4시간 내지 약 7시간, 약 5시간 내지 약 8시간, 약 6시간 내지 약 9시간, 또는 약 7시간 내지 약 10시간에 T_{max} 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 약 3시간 내지 약 6시간에 T_{max} 에 도달한다.
- [0228] 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 50시간, 예를 들어 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간, 약 25시간, 26시간, 약 27시간, 약 28시간, 약 29시간, 약 30시간, 약 31시간, 약 32시간, 약 33시간, 약 34시간, 약 35시간, 36시간, 약 37시간, 약 38시간, 약 39시간, 약 40시간, 약 41시간, 약 42시간, 약 43시간, 약 44시간, 약 45시간, 46시간, 약 47시간, 약 48시간, 약 49시간, 또는 약 50시간, 또는 전술한 시간 중 두 개를 중점으로 사용하여 생성되는 임의의 시간 범위 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 17시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 18시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 화합물 1은 최대 약 19시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 20시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 21시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 22시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 화합물 1은 최대 약 23시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 24시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 25시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 26시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 화합물 1은 최대 약 27시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 28시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 29시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 30시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 화합물 1은 최대 약 31시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 32시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 33시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 34시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 화합물 1은 최대 약 35시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 36시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 최대 약 37시간 내에 $t_{1/2}$ 에 도달한다.
- [0229] 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 약 10시간 내지 30시간, 약 12시간 내지 32시간, 약 14시간 내지 34시간, 약 16시간 내지 36시간, 약 18시간 내지 38시간, 약 20시간 내지 40시간, 또는 약 22시간 내지 42시간에 $t_{1/2}$ 에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈장 내 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는 약 17시간 내지 37시간에 $t_{1/2}$ 에 도달한다.
- [0230] 일부 구현예에서, 본 개시는 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)를, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법으로서, 상기 환자에게 치료 유효량의 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 특정 약력학 결과는 달성되는, 방법을 제공한다.
- [0231] 본원에 개시된 방법 및 용도의 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)의 투여는 인터페론 감마($IFN\gamma$) 생성의 빠른 억제 및 $IFN\gamma$ 억제 증가와 상관관계가 있는 노출 증가를 초래한다. 일부 구현예에서, 환자의 $IFN\gamma$ 생성을 억제하는 방법은 환자에게 본원에 기재된 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0232] 일부 구현예에서, 화합물 1을 투여하는 개시된 방법 및 용도는 건선 면적 중증도 지수[PASI]의 평균 감소를 최대 약 100% 또는 최대 약 90%, 예를 들어 최대 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%, 또는 약 90%, 또는 전술한 % 중 두 개를 중점으로 사용하여 생성되는 임의의 % 범위로 포함한다. PASI 점수는 건선의 중증도 및 정도를 측정하는 데 사용되는 도구이고, 당업자에게 널리 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 최대 약 50%의 평균 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 최대 약 75%의 평균 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 최대 약 90%의 평균 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 최대 약 100%의 평균 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 30%, 약 47%, 또는 약 48%의 평균 감소에 도달한다.

[0233] 일부 구현예에서, 개시된 방법 및 용도는 PASI가 적어도 25%의 평균 감소에 도달하도록 제공한다. 일부 구현예에서, 개시된 방법 및 용도는 PASI가 적어도 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65% 또는 그 이상의 평균 감소에 도달하도록 제공한다. 일부 구현예에서, 개시된 방법 및 용도는 PASI가 약 26-65%, 26-60%, 26-55%, 26-50%, 26-45%, 26-40%, 26-35%, 26-30%, 27-65%, 27-60%, 27-55%, 27-50%, 27-45%, 27-40%, 27-35%, 27-30%, 28-65%, 28-60%, 28-55%, 28-50%, 28-45%, 28-40%, 28-35%, 28-30%, 29-65%, 29-60%, 29-55%, 29-50%, 29-45%, 29-40%, 29-35%, 30-65%, 30-60%, 30-55%, 30-50%, 30-45%, 30-40%, 30-35%, 35-65%, 35-60%, 35-55%, 35-50%, 35-45%, 35-40%, 40-65%, 40-60%, 40-55%, 40-50%, 40-45%, 45-65%, 45-60%, 45-55%, 45-50%, 50-65%, 50-60%, 50-55%, 55-65%, 또는 55-60%의 평균 감소에 도달하도록 제공한다.

[0234] 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 50% 내지 75%의 평균 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 건선 면적 중증도 지수[PASI]가 약 75% 내지 100%의 평균 감소에 도달한다.

[0235] 일부 구현예에서, 개시된 방법 및 용도는 건선 또는 건선성 관절염과 같은 염증성 질환을 앓고 있는 환자 그룹에 걸쳐 PASI의 통계적으로 유의미한($p < 0.05$) 개선을 제공한다.

[0236] 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PASI가 적어도 약 12이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PASI가 약 10 내지 약 20이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PASI가 약 20 내지 약 30이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PASI가 약 30 내지 약 40이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PASI가 약 40 내지 약 50이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PASI가 약 50 내지 약 60이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PASI가 약 60 내지 약 72이다.

[0237] 일부 구현예에서, 의사의 전반적인 평가[PGA]가 0, 1, 또는 2에 도달한다. 일부 구현예에서, 의사의 전반적인 평가[PGA]가 0 또는 1에 도달한다. 일부 구현예에서, 의사의 전반적인 평가[PGA]가 0에 도달한다.

[0238] 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PGA가 1이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PGA가 2이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PGA가 3이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PGA가 4이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 PGA가 5이다.

[0239] 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 1 내지 약 3, 약 3 내지 약 6, 약 6 내지 약 9, 약 9 내지 약 12, 약 12 내지 약 15, 약 15 내지 약 18, 약 18 내지 약 21, 약 21 내지 약 24, 약 24 내지 약 27, 또는 약 27 내지 약 30의 양만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 1 내지 약 3의 양만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 3 내지 약 6의 양만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 6 내지 약 9의 양만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 9 내지 약 12의 양만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 12 내지 약 15의 양만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 15 내지 약 18의 양만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 18 내지 약 21의 양만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 21 내지 약 24의 양만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 24 내지 약 27의 양만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수는 약 27 내지 약 30의 양만큼 감소된다.

[0240] 일부 구현예에서, 건선에 의해 영향을 받는 환자의 체표면적[BSA]은 약 1 내지 약 10, 약 10 내지 약 20, 약 20 내지 약 30, 약 30 내지 약 40, 약 40 내지 약 50, 약 50 내지 약 60, 약 60 내지 약 70, 약 70 내지 약 80, 약 80 내지 약 90, 또는 약 90 내지 약 100의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 건선에 의해 영향을 받는 환자의 체표면적[BSA]은 약 1 내지 약 10의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 환자의 체표면적[BSA]은 약 10 내지 약 20의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 환자의 체표

면적[BSA]은 약 20 내지 약 30의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 환자의 체표면적[BSA]은 약 30 내지 약 40의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 환자의 체표면적[BSA]은 약 40 내지 약 50의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 환자의 체표면적[BSA]은 약 50 내지 약 60의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 환자의 체표면적[BSA]은 약 60 내지 약 70의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 환자의 체표면적[BSA]은 약 70 내지 약 80의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 환자의 체표면적[BSA]은 약 80 내지 약 90의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다. 일부 구현예에서, 환자의 체표면적[BSA]은 약 90 내지 약 100의 여러 퍼센트 포인트만큼 감소된다.

[0241] 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 건선에 의해 영향을 받는 BSA가 적어도 약 10%, 예를 들어 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100%이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 영향을 받는 BSA가 약 10% 내지 약 20%이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 BSA가 약 20% 내지 약 30%이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 BSA가 약 30% 내지 약 40%이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 BSA가 약 40% 내지 약 50%이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 BSA가 약 50% 내지 약 60%이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 BSA가 약 60% 내지 약 70%이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 BSA가 약 70% 내지 약 80%이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 BSA가 약 80% 내지 약 90%이다. 일부 구현예에서, 환자는 투여 전 BSA가 약 90% 내지 약 100%이다.

[0242] 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 1의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 2의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 3의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 4의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 5의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 6의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 7의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 8의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 9의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 통증 수치 평가 척도[NRS]가 약 10의 감소에 도달한다.

[0243] 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 1의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 2의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 3의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 4의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 5의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 6의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 7의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 8의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 9의 감소에 도달한다. 일부 구현예에서, 가려움증 수치 평가 척도[NRS]가 약 10의 감소에 도달한다.

[0244] 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 1% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 90% 내지 약 100%에 도달한다. 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 1% 내지 약 10%에 도달한다. 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 10% 내지 약 20%에 도달한다. 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 20% 내지 약 30%에 도달한다. 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 30% 내지 약 40%에 도달한다. 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 40% 내지 약 50%에 도달한다. 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 50% 내지 약 60%에 도달한다. 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 60% 내지 약 70%에 도달한다. 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 70% 내지 약 80%에 도달한다. 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 80% 내지 약 90%에 도달한다. 일부 구현예에서, IL-12/18 유도 IFN γ 생성의 억제가 약 90% 내지 약 100%에 도달한다.

[0245] 일부 구현예에서, 건선은 홍피성, 농포성, 주로 물방울 모양 건선, 또는 약물 유발 건선을 포함하지 않는다.

[0246] 일부 구현예에서, 혈청 C_{max}가 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml, 약 50 ng/ml 내지 약 100 ng/ml, 약 100 ng/ml 내지 약 125 ng/ml, 약 125 ng/ml 내지 약 150 ng/ml, 약 150 ng/ml 내지 약 175 ng/ml, 약 175 ng/ml 내지 약 200 ng/ml, 약 200 ng/ml 내지 약 225 ng/ml, 약 225 ng/ml 내지 약 250 ng/ml, 약 250 ng/ml 내지 약 275

ng/ml, 또는 약 275 ng/ml 내지 약 300 ng/ml에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 25 ng/ml 내지 약 50 ng/ml에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 50 ng/ml 내지 약 75 ng/ml에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 75 ng/ml 내지 약 100 ng/ml에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 100 ng/ml 내지 약 125 ng/ml에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 125 ng/ml 내지 약 175 ng/ml에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 175 ng/ml 내지 약 200 ng/ml에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 200 ng/ml 내지 약 225 ng/ml에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 225 ng/ml 내지 약 250 ng/ml에 도달한다. 일부 구현예에서, 혈청 C_{max} 가 약 250 ng/ml 내지 약 300 ng/ml에 도달한다.

6. 용량 및 일정

일부 구현예에서, 본원에 기재된 방법 및 용도, 예컨대 염증성 장애(예를 들어, 건선 및 건선성 관절염)의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법 또는 용도는 치료 유효량의 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1), 예컨대 단회 또는 다회 투여로 최대 200 mg을 투여(예를 들어, 경구)함으로써 달성된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제는 매일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8회 투여된다. 일부 구현예에서, 방법은 약 2 내지 약 200 mg/용량 범위의 단회 또는 다회 투여, 예컨대 약 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 또는 약 200 mg, 또는 전술한 양 중 두 개를 종점으로 사용하여 생성되는 임의의 양 범위로 투여(예를 들어, 경구)하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 경구 용량은 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 또는 50 mg/제형의 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다.

일부 구현예에서, 방법은 약 2 내지 약 200 mg/용량 범위의 단회 또는 다회 투여, 예컨대 약 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 또는 약 200 mg으로 매일 투여(예를 들어, 경구)하는 단계를 포함한다.

일부 구현예에서, 방법은 약 2 내지 약 200 mg, 약 2 mg 내지 약 10 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 약 35 mg 내지 약 40 mg, 약 45 mg 내지 약 50 mg, 약 60 mg 내지 약 70 mg, 약 80 mg 내지 약 90 mg, 약 100 mg 내지 약 110 mg, 약 120 mg 내지 약 130 mg, 약 140 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 160 mg, 약 170 mg 내지 약 185 mg, 약 190 mg 내지 약 200 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 10 mg 내지 약 30 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 25 mg 내지 약 100 mg, 약 25 mg 내지 약 200 mg, 약 30 mg 내지 약 50 mg, 약 30 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 50 mg, 약 40 mg 내지 약 100 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 75 mg 내지 약 100 mg, 약 75 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 125 mg 내지 약 150 mg, 또는 약 150 내지 약 200 mg 범위의 단회 또는 다회 투여로 매일 투여(예를 들어, 경구)하는 단계를 포함한다. 이 단락의 각각의 범위 사이의 임의의 특정 용량이 고려된다. 예를 들어, '약 2 mg 내지 약 10 mg'의 표현의 경우, 이는 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 또는 약 10 mg의 투여를 포괄한다. 또한, 범위 사이의 임의의 정수가 아닌 용량도 고려되는데, 예를 들어 '약 2 mg 내지 약 10 mg' 범위의 경우, 약 2 mg, 약 2.1 mg, 약 2.2 mg, 약 2.3 mg, 약 2.4 mg, 약 2.5 mg, 약 2.6 mg 등을 포함하는 값이 고려된다.

앞 단락의 임의의 용량은 하루 동안 1, 2, 3, 또는 4회 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 2 mg 용량은, 2 mg 용량에 도달하기 위해, 1 mg 용량 투여로서 투여된 후 경과된 기간 후 두 번째 1 mg 용량 투여로서 투여될 수 있다. 추가로 예를 들어, 2 mg 용량은 하루 동안 0.5 mg을 투여하고, 시간을 경과시키고, 두 번째 0.5 mg을 투여하고, 시간을 경과시키고, 세 번째 0.5 mg을 투여하고, 시간을 경과시키고 네 번째 0.5 mg을 투여하여 투여됨으로써 하루 종일 총 2 mg이 투여될 수 있다.

따라서, 일부 구현예에서, 2 mg의 화합물 1의 투여는 1 mg을 투여하고, 정의된 기간을 경과시키고 1 mg의 두 번째 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 5 mg의 화합물 1의 투여는 2.5 mg을 투여하고, 정의된 기간을 경과시키고 2.5 mg의 두 번째 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 10 mg의 화합물 1의 투여는 5 mg을 투여하고, 정의된 기간을 경과시키고 5 mg의 두 번째 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 15 mg의 화합물 1의 투여는 7.5 mg을 투여하고, 정의된 기간을 경과시키고 7.5 mg의 두 번째 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 30 mg의 화합물 1의 투여는 15 mg을 투여하고, 정의된 기간을 경과시키고

15 mg의 두 번째 용량을 투여하는 것을 포함한다. 정의된 기간은 임상시에 의해 결정될 수 있고 개별 환자의 대사 고려사항에 따라 다를 수 있다. 일부 구현예에서, 정의된 기간은 약 2.5시간 내지 약 5시간, 약 5시간 내지 약 7.5시간, 약 7.5시간 내지 약 10시간, 약 10시간 내지 약 12.5시간, 약 12.5시간 내지 약 15시간, 약 15시간 내지 약 17.5시간, 약 17.5시간 내지 약 20시간, 약 20시간 내지 약 22.5시간, 또는 약 22.5시간 내지 약 24시간이다.

[0253] 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 2 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 5 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 10 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 15 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 20 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 25 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 30 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 35 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 40 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 45 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 50 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 5 mg 내지 약 30 mg, 예컨대 약 5 mg, 약 10 mg, 또는 약 30 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 10 mg 내지 약 40 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 25 mg 내지 약 50 mg의 용량으로 환자에게 투여(예를 들어, 경구)된다.

[0254] 본원에 기재된 전임상 데이터를 고려하여 제공된 바와 같이, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물은 최소 부작용으로 원하는 질환 퇴행을 제공하기 위해 적절한 투여 일정으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적 조성물은 약 1일 내지 약 7일, 약 1주 내지 약 3주, 약 3주 내지 약 6주, 약 6주 내지 약 9주, 약 9주 내지 12주, 약 12주 내지 약 15주, 또는 약 15주 내지 약 18주의 기간 동안 매일(QD) 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적 조성물은 2주, 4주, 6주, 9주, 12주, 15주, 또는 18주 동안 매일(QD) 환자에게 투여된다.

[0255] 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 약학적 조성물은 2주 동안 2~200 mg의 일일 단회 투여로서 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적 조성물은 2주 동안 20~200 mg의 일일 다회 투여로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1) 또는 이의 약학적 조성물은 2주, 4주, 6주, 9주, 12주, 15주, 또는 18주 동안 2, 5, 10, 15, 또는 30 mg의 일일 용량으로 환자에게 투여된다.

[0256] 7. 제형 및 병용

[0257] 약학적으로 허용되는 조성물

[0258] 본원에 기재된 방법에 따른 화합물 및 조성물은 본원에 개시된 임의의 장애를 치료하거나 장애의 중증도를 완화하는 데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 대상의 종, 연령, 및 일반적인 상태, 감염의 중증도, 특정 작용제, 이의 투여 방식 등에 따라 대상마다 달라질 것이다. 본원에 기재된 화합물은 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해 바람직하게는 단위 제형으로 제형화된다. 본원에 사용된 바와 같이 표현 '단위 제형'은 치료될 환자에게 적절한 물리적으로 분리된 단위의 작용제를 지칭한다. 그러나, 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 담당 의사에 의해 결정될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 특정 유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적

인 건강, 성별 및 식이; 사용되는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배설 속도; 치료 기간; 사용되는 특정 화합물과 병용으로 또는 동시에 사용되는 약물 및 의학 분야에 널리 공지된 유사한 요인을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.

[0259] 또 다른 구현예에 따르면, 조성물은 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체 및 약학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 TYK2 단백질 인산화효소 또는 이의 돌연변이체를 측정가능하게 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 TYK2 단백질 인산화효소 또는 이의 돌연변이체를 측정가능하게 억제하는 데 효과적인 양이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 환자에게 경구 투여하기 위해 제형화된다.

[0260] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '환자'는 동물, 바람직하게는 포유류, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0261] 용어 '약학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클'은 그것이 함께 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 보조제, 또는 비히클을 지칭한다. 본원에 기재된 조성물에서 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산 알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 황산염, 인산 수소 이나트륨, 인산 수소 칼륨, 염화 나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 삼규산 마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스 기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리아크릴산염, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0262] '약학적으로 허용되는 유도체'는 수용자에게 투여 시, 직접 또는 간접적으로, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 억제 활성 대사물질 또는 잔류물을 제공할 수 있는 본원에 기재된 화합물의 임의의 비독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.

[0263] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '이의 억제 활성 대사물질 또는 잔류물'은 이의 대사물질 또는 잔류물이 또한 TYK2 단백질 인산화효소 또는 이의 돌연변이체의 억제제임을 의미한다.

[0264] 본원에 기재된 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 낭 내, 복강 내, 비강, 협측, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위해 하루에 한 번 이상, 하루에 대상 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 및 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 용량 수준에서 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '비경구'는 피하, 정맥 내[intravenous, IV], 근육 내, 관절 내, 활막 내, 흉골 내, 척수강 내, 간 내, 병변 내 및 두개 내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강 내 또는 정맥 내 투여된다. 본원에 기재된 조성물의 평균 주사용 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여, 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 평균 주사용 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액으로서, 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 평균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 완하성 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산은 주사제 제조에 사용된다.

[0265] 주사용 제형은 예를 들어, 박테리아 보유 필터를 통한 여과에 의해서, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입시킴으로써, 멸균될 수 있다.

[0266] 본원에 기재된 화합물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육 내 주사로 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 좋지 않은 결정 또는 비결정 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성될 수 있다. 그러면 화합물의 흡수 속도는 그 용해 속도에 따라 달라지고, 결과적으로, 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 또는, 비경구 투여되는 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클에 용해 또는 현탁함으로써 달성된다. 주사용 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드에 화합물의 미세캡슐 기질을 형성함으로써 만들어진다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 따라, 화합물 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 주사용 데포 제형은 또한 신체 조직과 호환되는 리포솜 또는 마이크로에멀션에 화합물을 포집함으로써 제조될 수 있다.

- [0267] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질강 내에서 녹아 활성 화합물을 방출하는, 본원에 기재된 화합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 혼합하여 제조될 수 있는 좌약이다.
- [0268] 이 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 완하성 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 그 글리세리드 유도체는 주사제 제조에 유용하고, 천연의 약학적으로 허용되는 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유, 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 버전이 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 에멀션 및 현탁액을 포함한 약학적으로 허용되는 제형의 제형화에 일반적으로 사용되는 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 약학적으로 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 제형의 제조에 일반적으로 사용되는, 다른 일반적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 Tween, Span 및 다른 유화제 또는 생체이용률 향상제도 제형화 목적으로 사용될 수 있다.
- [0269] 본원에 기재된 약학적으로 허용되는 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 경구 허용되는 제형으로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 활택제, 예컨대 스테아르산 마그네슘은 또한 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 유효 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제, 향료, 착향제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.
- [0270] 또는, 본원에 기재된 약학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들은 작용제를, 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 직장에서 녹아 약물을 방출할 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 재료는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0271] 경구 투여를 위한 고체 제형은 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 제형에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 구연산 나트륨, 인산 이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제, 예컨대, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산 나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 사차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어 세틸 알코올 및 모노스테아르산 글리세롤, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 활택제, 예컨대 활석, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산 나트륨, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제형은 완충제를 또한 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연결 및 경질 충전 젤라틴 캡슐의 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제, 및 과립의 고체 제형은 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 약학적 제형 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅으로 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 유효 성분(들)만을, 또는 우선적으로 위장관의 특정 부분에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질과 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연결 및 경질 충전 젤라틴 캡슐의 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0272] 본원에 기재된 약학적으로 허용되는 조성물은 또한 특히, 치료 표적이 눈, 피부, 또는 하부 장관 질환을 포함하여, 국소 적용에 의해 쉽게 접근가능한 부위 또는 장기[organ]를 포함하는 경우, 국소 투여될 수 있다. 이들 부위 또는 장기 각각에 적합한 국소 제형이 쉽게 제조된다.
- [0273] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제형(위 참조)으로 또는 적합한 관장 제형으로 달성될 수 있다. 국소 경피 패치 또한 사용될 수 있다.
- [0274] 국소 적용을 위해, 제공된 약학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁 또는 용해된 유효 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 다른 국소 제형은 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또는, 제공된 약학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체에 현탁 또는 용해된 유효 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아르산, 폴리소르브산 60, 세틸 에스테르 왁스, 세타아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 유효 성분은 멸균 조건하에서 약학적으로 허용되는 담체 및 필요에 따

라 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 흡수 향상제는 또한 피부에 걸쳐 화합물의 플럭스를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 속도는, 속도 제어 막을 제공함으로써 또는 화합물을 중합체 기질 또는 겔에 분산시킴으로써, 제어될 수 있다(예를 들어, 국소적으로 적용되는 경피 패치).

- [0275] 안과적 사용을 위해, 제공된 약학적으로 허용되는 조성물은 등장성, pH 조절된 멸균 식염수 중 미분화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 보존제, 예컨대 벤질알코올 염화물이 있거나 없는 등장성, pH 조절된 멸균 식염수 중 용액으로서 제형화될 수 있다. 또는, 안과적 사용을 위해, 약학적으로 허용되는 조성물은 연고, 예컨대 바셀린으로 제형화될 수 있다.
- [0276] 본원에 기재된 약학적으로 허용되는 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학적 제형 기술분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 탄화불소, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여, 식염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0277] 가장 바람직하게는, 본원에 기재된 약학적으로 허용되는 조성물은 경구 투여를 위해 제형화된다. 이러한 제형은 음식과 함께 또는 음식 없이 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적으로 허용되는 조성물은 음식 없이 투여된다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 약학적으로 허용되는 조성물은 음식과 함께 투여된다.
- [0278] 단일 제형의 조성물을 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본원에 기재된 화합물의 양은 치료되는 숙주, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 이들 조성물을 받는 환자에게 0.01~100 mg/kg 체중/일의 용량의 억제제가 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.
- [0279] 경구 투여를 위한 액체 제형이 사용될 수 있고 이는 약학적으로 허용되는 에멀션, 마이크로에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 활성 화합물 외에도, 액체 제형은 당업계에 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 탄산 에틸, 아세트산 에틸, 벤질 알코올, 벤조산 벤질, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로프루피루알 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0280] 또한 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 용량 및 치료 요법은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이라는 점이 이해되어야 한다. 본원에 기재된 화합물의 조성물 내 양은 또한 조성물 내 특정 화합물에 따라 달라질 것이다.
- [0281] 치료될 특정 병태 또는 질환에 따라, 그 병태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 추가 치료제가 본원에 기재된 화합물 및 조성물과 병용하여 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 추가 치료제는 '치료되는 질환 또는 병태에 적절한' 것으로 공지되어 있다.
- [0282] 특정 구현예에서, 제공된 조합물 또는 이의 조성물은 또 다른 치료제와 병용하여 투여된다.
- [0283] 본원에 기재된 바와 같이 또한 병용될 수 있는 또 다른 작용제의 예는 알츠하이머병 치료제, 예컨대 Aricept[®] 및 Exelon[®]; 인간 면역결핍 바이러스[Human Immunodeficiency Virus, HIV] 치료제, 예컨대 리토나비르; 파킨슨병 치료제, 예컨대 L-도파/카르비도파, 엔타카폰, 로피니롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트리헥시페니딜, 및 아만타딘; 다발성 경화증[MS] 치료제, 예컨대 베타 인터페론(예를 들어, Avonex[®] 및 Rebif[®]), Copaxone[®], 및 미톡산트론; 천식 치료제, 예컨대 알부테롤 및 Singulair[®]; 조현병 치료제, 예컨대 지프렉사, 리스페리달, 세로쿠엘, 및 할로페리돌; 항염증제, 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 및 술파살라진; 면역조절제 및 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 타크로리무스, 라파미신, 미코페놀산 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 및 술파살라진; 신경영양 인자, 예컨대 아세틸콜린가수분해효소 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항경련제, 이온 채널 차단제, 틸루졸, 및 항파킨슨제; 심혈관 질환 치료제, 예컨대 베타 차단제, ACE 억제제, 이노제, 질산염, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴; 간 질환 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 항백혈병제, 및 성장 인자; 시토크롬 P450 억제제(즉, 대사 분해 억제제) 및 CYP3A4 억제제(예를 들어, 케토코나졸 및 리토나비르)와 같은 약동학을 연장하거나 개선하는 작용제,

및 면역결핍 장애 치료제, 예컨대 감마 글로불린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0284] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 병용 요법 또는 이의 약학적으로 허용되는 조성물은 단일클론 항체 또는 siRNA 치료제와 병용하여 투여된다.
- [0285] 추가 작용제는 다회 용량 용법의 일부로서, 제공된 병용 요법과는 별도로 투여될 수 있다. 또는, 이들 작용제는 본원에 기재된 화합물과 함께 단일 조성물로 혼합된 단일 제형의 일부일 수 있다. 다회 용량 용법의 일부로서 투여되는 경우, 두 가지 활성제는 동시에, 순차적으로 또는 서로의 시간 간격 내에 일반적으로 서로 5시간 이내에 투여될 수 있다.
- [0286] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '병용', '병용되는', 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기재된 조합물은 또 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 별도의 단위 제형으로 또는 단일 단위 제형으로 함께 투여될 수 있다.
- [0287] 본원에 기재된 조성물에 존재하는 추가 치료제의 양은 해당 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에서 일반적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는, 본 개시된 조성물에서 추가 치료제의 양은 해당 작용제를 유일한 치료 활성제로서 포함하는 조성물에 일반적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%의 범위일 것이다.
- [0288] 일 구현예에서, 조성물은 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다. 치료제는 화학식 I의 화합물과 함께 투여될 수 있거나, 화학식 I의 화합물 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 적합한 치료제는 아래에 추가로 상세히 기재되어 있다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 치료제 투여 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 또는 18시간 전에 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 치료제 투여 최대 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 또는 18시간 후에 투여될 수 있다.
- [0289] 또 다른 구현예에서, 건선 및/또는 건선성 관절염을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 1) 및 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 추가 치료제는 소분자 또는 재조합 생물학적 작용제일 수 있고, 예를 들어, 클로베타솔, 메토틱렉산염, Humira®, Stelara®, 트리암시놀론, 우스테키누맙, 아달리무맙, Cosentyx®, Remicade®, Taltz®, Skyrizi®, Tremfya®, 에타네르셉트, Ilumya®, Avsola®, 구셀쿠맙, Inflectra®, 익세키주맙, Renflexis®, 리산키주맙, 세쿠키누맙, 틸드라키주맙, 플루오시노니드, 트리암시놀론, Elocon®, 칼시포트리엔, 모메타손, Clobex®, Dovonex®, 프레드니손, 테소니드, 히드로코르티손, Soriatane®, Taclonex®, Tazorac®, Acitretin®, Cyclosporine®, 베타메타손, 베타메타손/칼시포트리엔, 할로베타솔, Temovate®, Kenalog®, Kenalog-40®, Neoral®, Desoximetasone®, Fluocinonide-E®, Otrexup®, Trexall®, 콜타르, Enstilar®, 플루오시놀론, 타자로텐, Topicort®, 칼시트리올, Cortizone-10®, 텍사메타손, Kenalog-10®, Locoid®, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, Rasuvo®, RediTrex®, Taclonex Scalp®, 타크로리무스, Triderm®, Vanos®, Vectical®, Acthar®, Ala-Cort®, Ala-Scalp®, Ala-Scalp HP®, 알클로메타손, 젯산 암모늄/할로베타솔, Aquanil HC®, Aristocort A®, Aristocort R®, Aristospan®, Beta HC®, Bioelements Immediate Comfort®, Caldecort®, Cinolar®, Clinacort®, Cloderm®, Cordran®, Cordran Tape®, Cortizone-5®, Dermarest Plus Anti-Itch®, Dermovate®, Dermtex HC®, 디폴로라손, 플루란드레놀리드, Gengraf®, Halog®, 인플릭시맙, Itch-X Lotion®, Locoid Lipocream®, NuCort®, Olux®, Olux-E®, Oxsoralen-Ultra®, Pandel®, Psoriasin®, Sarnol-HC®, Sernivo®, Synalar®, Texacort®, Trianex®, Tritocin®, U-Cort®, Abrilada®, 암시노니드, Amjevita®, 젯산 암모늄/요소, Analpram-HC®, Analpram E®, Anthraforte®, 안트라린, Anthrascalp®, Apexicon®, ApexiCon E®, Balnetar®, Betatar Gel®, 브로달루맙, Bryhali®, Calcitrene®, Capex®, Carb-O-Lac5®, Carb-O-Lac HP®, Clobevate®, 클로코르톨론, Clodan®, 콜타르/살리실산/황, 콜타르/살리실산, Cordran SP®, Cormax®, Cormax Scalp®, 코르티코트로핀, Cutar®, Cyclocort®, Cyltezo®, Derma-Smoothe®/FS®, Derma-Smoothe®/FS(바디 오일), Derma-Smoothe®/FS(두피), Dermatop®, Desonate®, DesOwen®, DHS Tar Shampoo®, Doak Tar®, Dritho-Scalp®, Drithocrema®, Duobrii®, Elta Tar®, Embeline®, Embeline E®, Epifoam®, Estar®, Fototar®, H.P. Acthar Gel®, Hadlima®, 할시노니드, 할로베타솔/타자로텐, Halonate®, HC Pram®, Hulio®, 히드로코르티손/프라목신, 히드록시요소, Hyrimoz®, Impoyz®, Ionil T®, Ixifi®, Kalosar®, Kerasal Ultra 20®, LoKara®, Medotar®, 메톡살렌, MG217 약물처리된 Tar®, Neutrogena T®/피부, Neutrogena T®/겔, Nolix®, Novacort®, Oxipor VHC®, Pramoxone®, 프레드니카르베이트, Proctofoam HC®, RA Acne®, Resinol®, 레조르시놀, Scytera®, Siliq®, Sorilux®, Synalar

Ointment®, Tarsum®, Theraplex T®, Tovet®, Ultralytic®, Ultralytic 2®, Ultravate®, Verdeso®, Wynzora®, Yusimry®, Zithranol®, 및 Zithranol-RR®을 포함한다.

[0290]

또 다른 구현예에서, 염증성 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 추가 치료제는 소분자 또는 제 조합 생물학적 작용제일 수 있고, 예를 들어, 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염증제[non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID], 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락(Lodine®) 및 셀레콕싯, 콜키신(Colcrys®), 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손 등, 프로베네시드, 알로푸리놀, 페복소스타트(Uloric®), 숄파살라진(Azulfidine®), 항말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸(Plaquenil®) 및 클로로퀸(Aralen®), 메토티렉산염(Rheumatrex®), 금 염, 예컨대 금 티오글루코오스(Solganal®), 티오말산 금(Myochrysine®) 및 아우라노핀(Ridaura®), D-페니실라민(Depen® 또는 Cuprimine®), 아자티오프린(Imuran®), 시클로포스파미드(Cytoxan®), 클로람부실(Leukeran®), 시클로스포린(Sandimmune®), 레플루노미드(Arava®) 및 '항-TNF' 작용제, 예컨대 에타네르셉트(Enbrel®), 인플릭시맵(Remicade®), 골리무맵(Simponi®), 세르톨리주맵 페글(Cimzia®) 및 아달리무맵(Humira®), '항-IL-1' 작용제, 예컨대 아나킨라(Kineret®) 및 릴로나셉트(Arcalyst®), 카나키누맵(Ilaris®), 항-Jak 억제제, 예컨대 토파시티닙, 항체, 예컨대 리툭시맵(Rituxan®), '항-T세포' 작용제, 예컨대 아바타셉트(Orencia®), '항-IL-6' 작용제, 예컨대 토실리주맵(Actemra®), 디클로페낙, 코르티손, 히알루론산(Synvisc® 또는 Hyalgan®), 단일클론 항체, 예컨대 타네주맵, 항응고제, 예컨대 헤파린(Calcinparine® 또는 Liquaemin®) 및 와파린(Coumadin®), 지사제, 예컨대 디페녹실산염(Lomotil®) 및 로페라미드(Imodium®), 담즙산 결합제, 예컨대 콜레스티라민, 알로세트론(Lotronex®), 루비프로스톤(Amitiza®), 완하제, 예컨대 마그네시아 유제, 폴리예틸렌 글리콜(MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® 및 Senokot®, 항콜린제 또는 항연축제, 예컨대 디시클로민(Bentyl®), Singulair®, 베타-2 항진제, 예컨대 알부테롤(Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤(Xopenex®), 메타프로테레놀(Alupent®), 아세트산 피르부테롤(Maxair®), 황산 테르부탈린(Brethaire®), 크시나포산 살메테롤(Serevent®) 및 포르모테롤(Foradil®), 항콜린제, 예컨대 브롬산 이프라트로피움(Atrovent®) 및 티오토로피움(Spiriva®), 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대 디프로피온산 베클로메타손(Beclovent®, Qvar®, 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토니드(Azmacort®), 모메타손(Asthmanex®), 부데소니드(Pulmocort®), 및 플루니솔리드(Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, 크로몰린 나트륨(Intal®), 메틸크산틴, 예컨대 테오필린(Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) 및 아미노필린, IgE 항체, 예컨대 오말리주맵(Xolair®), 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 지도부딘(Retrovir®), 아바카비르(Ziagen®), 아바카비르/라미부딘(Epizicom®), 아바카비르/라미부딘/지도부딘(Trizivir®), 디다노신(Videx®), 엠트리시타빈(Emtriva®), 라미부딘(Epivir®), 라미부딘/지도부딘(Combivir®), 스타부딘(Zerit®), 및 잘시타빈(Hivid®), 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 텔라비르딘(Rescriptor®), 에파비렌즈(Sustiva®), 네비라핀(Viramune®) 및 에트라비린(Intelence®), 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 예컨대 테노포비르(Viread®), 단백질분해효소 억제제, 예컨대 암프레나비르(Agenerase®), 아타자나비르(Reyataz®), 다루나비르(Prezista®), 포삼프레나비르(Lexiva®), 인디나비르(Crixivan®), 로피나비르 및 리토나비르(Kaletra®), 네피나비르(Viracept®), 리토나비르(Norvir®), 사퀴나비르(Fortovase® 또는 Invirase®), 및 티프라나비르(Aptivus®), 진입 억제제, 예컨대 엔푸비르티드(Fuzeon®) 및 마라비록(Selzentry®), 통합효소 억제제, 예컨대 라테그라비르(Isentress®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 보르테조밍(Velcade®), 및 텍사메타손(Decadron®)과 레날리도미드(Revlimid®)의 조합, 또는 이들의 임의의 조합(들)을 포함한다.

[0291]

또 다른 구현예에서, 류마티스 관절염을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 비스테로이드성 항염증제[NSAID], 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락(Lodine®) 및 셀레콕싯, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손 등, 숄파살라진(Azulfidine®), 항말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸(Plaquenil®) 및 클로로퀸(Aralen®), 메토티렉산염(Rheumatrex®), 금 염, 예컨대 금 티오글루코오스(Solganal®), 티오말산 금(Myochrysine®) 및 아우라노핀(Ridaura®), D-페니실라민(Depen® 또는 Cuprimine®), 아자티오프린(Imuran®), 시클로포스파미드(Cytoxan®), 클로람부실(Leukeran®), 시클로스포린(Sandimmune®), 레플루노미드(Arava®) 및 '항-TNF' 작용제, 예컨대 에타네르셉트(Enbrel®), 인플릭시맵(Remicade®), 골리무맵(Simponi®), 세르톨리주맵 페글(Cimzia®) 및 아달리무맵(Humira®), '항-IL-1' 작용제, 예컨대 아나킨라(Kineret®) 및 릴로나셉트(Arcalyst®), 항체, 예컨대 리툭시맵(Rituxan®), '항-T세포' 작용제, 예컨대 아바타셉트(Orencia®) 및 '항-IL-6' 작용제, 예컨대 토실리주맵(Actemra®)에서 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할

수 있다.

- [0292] 일부 구현예에서, 골관절염을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염증제[NSAID], 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락(Lodine®) 및 셀레콕싯, 디클로페낙, 코르티손, 히알루론산(Synvisc® 또는 Hyalgan®) 및 단일클론 항체, 예컨대 타네주맵에서 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0293] 일부 구현예에서, 피부 홍반 루푸스 또는 전신 홍반 루푸스를 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염증제[NSAID], 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락(Lodine®) 및 셀레콕싯, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 히드로코르티손 등, 항말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸(Plaquenil®) 및 클로로퀸(Aralen®), 시클로포스파미드(Cytoxan®), 메토틱렉산염(Rheumatrex®), 아자티오프린(Imuran®) 및 항응고제, 예컨대 헤파린(Calciparine® 또는 Liquaemin®) 및 와파린(Coumadin®)에서 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0294] 일부 구현예에서, 크론병, 궤양성 대장염, 또는 염증성 장 질환을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 메살라민(Asacol®), 술폰살라진(Azulfidine®), 지사제, 예컨대 디페녹실산염(Lomotil®) 및 로페라미드(Imodium®), 담즙산 결합제, 예컨대 콜레스티라민, 알로세트론(Lotronex®), 루비프로스톤(Amitiza®), 완하제, 예컨대 마그네시아 유제, 폴리에틸렌 글리콜(MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® 및 Senokot® 및 항콜린제 또는 항연축제, 예컨대 디시클로민(Bentyl®), 항-TNF 치료제, 스테로이드, 및 항생제, 예컨대 플라길 또는 시프로플록사신에서 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0295] 일부 구현예에서, 천식을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물, 및 Singulair®, 베타-2 항진제, 예컨대 알부테롤(Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤(Xopenex®), 메타프로테레놀(Alupent®), 아세트산 피르부테롤(Maxair®), 황산 테르부탈린(Brethaire®), 크시나포산 살메테롤(Serevent®) 및 포르모테롤(Foradil®), 항콜린제, 예컨대 브롬산 이프라트로피움(Atrovent®) 및 티오토로피움(Spiriva®), 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 디프로피온산 베클로메타손(Beclovent®, Qvar®, 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토니드(Azmacort®), 모메타손(Asthmanex®), 부데소니드(Pulmocort®), 및 플루니솔리드(Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, 및 Dulera®, 크로몰린 나트륨(Intal®), 메틸크산틴, 예컨대 테오필린(Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) 및 아미노필린, 및 IgE 항체, 예컨대 오말리주맵(Xolair®)에서 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0296] 일부 구현예에서, COPD를 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 베타-2 항진제, 예컨대 알부테롤(Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤(Xopenex®), 메타프로테레놀(Alupent®), 아세트산 피르부테롤(Maxair®), 황산 테르부탈린(Brethaire®), 크시나포산 살메테롤(Serevent®) 및 포르모테롤(Foradil®), 항콜린제, 예컨대 브롬산 이프라트로피움(Atrovent®) 및 티오토로피움(Spiriva®), 메틸크산틴, 예컨대 테오필린(Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) 및 아미노필린, 및 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 디프로피온산 베클로메타손(Beclovent®, Qvar®, 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토니드(Azmacort®), 모메타손(Asthmanex®), 부데소니드(Pulmocort®), 및 플루니솔리드(Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, 및 Dulera®에서 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0297] 또 다른 구현예에서, 혈액 악성 종양을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 리툭시맵(Rituxan®), 시클로포스파미드(Cytoxan®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호 전달 억제제, BTK 억제제, JAK/범-JAK 억제제, PI3K 인산화효소[PI3 kinase, PI3K] 억제제, SYK 억제제, 및 이들의 조합에서 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0298] 또 다른 구현예에서, 고형 종양을 치료하는 방법은 화학식 I의 화합물 및 리툭시맵(Rituxan®), 시클로포스파미드(Cytoxan®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그(Hedgehog, Hh) 신호 전달 억제제, BTK 억제제, JAK/범-JAK 억제제, PI3K 억제제, SYK 억제제, 및 이들의 조합에서 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

- [0299] 또 다른 구현예에서, 혈액 악성 종양을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 헤지호그(Hh) 신호 전달 경로 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 혈액 악성 종양은 미만성 거대 B세포 림프종[diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL]이다(문헌[Ramirez et al "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012)], 7월 17일 온라인 공개되었고, 그 전체가 본원에 참조로 포함됨).
- [0300] 또 다른 구현예에서, 미만성 거대 B세포 림프종[DLBCL]을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 리툭시맵(Rituxan®), 시클로포스파미드(Cytoxan®), 독소루비신(Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴(Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호 전달 억제제, 및 이들의 조합에서 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0301] 또 다른 구현예에서, 다발성 골수종을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 보르테조미드(Velcade®), 및 데카메타손(Decadron®), 헤지호그 신호 전달 억제제, BTK 억제제, JAK/범-JAK 억제제, TYK2 억제제, PI3K 억제제, SYK 억제제에서 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 레날리도미드(Revlimid®)와 병용하여 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0302] 또 다른 구현예에서, 질환을 치료하거나 질환의 증증도를 완화하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 BTK 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 질환은 염증성 장 질환, 관절염, 피부 홍반 루푸스, 전신 홍반 루푸스[SLE], 혈관염, 특발성 혈소판 감소성 자반병[idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP], 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸병, 소아 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오르드 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 갑상선염, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 전신 경화증, 라임 신경보렐리아증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염, 애디슨병, 안구간대경련 근간대경련 증후군, 강직성 척추증, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역 간염, 자가면역 위염, 악성 빈혈, 셀리악병, 굿 파스처 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 시신경염, 경피증, 원발성 담즙성 간경변증, 라이트 증후군, 타 카야수 동맥염, 측두 동맥염, 온 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 전신 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경실조증, 막성 사구체신병증, 자궁내막증, 간질성 방광염, 심상성 천포창, 수포성 유천포창, 신경 근긴장증, 경피증, 외음부통, 과증식성 질환, 이식 장기 또는 조직 거부, 후천성 면역결핍 증후군[Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS, 또한 HIV로 알려짐], 1형 당뇨병, 이식편 대 숙주 질환, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알레르기(예를 들어, 식물 화분, 라텍스, 약물, 음식, 곤충 독, 동물 털, 동물 비듬, 먼지 진드기, 또는 바퀴벌레 배에 대한 알레르기), I형 과민증, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염, 및 아토피성 피부염, 천식, 충수염, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 점액낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식 거부, 대장염, 결막염, 크론병, 방광염, 누선염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장대장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 헤노흐 쉐라인 자반병, 간염, 화농성 한선염, 면역글로불린 A 신병증, 간질성 폐 질환, 후두염, 유선염, 뇌수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인후염, 늑막염, 정맥염, 폐염, 폐렴, 다발근염, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도염, 궤양성 대장염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음부염, B세포 증식성 장애, 예를 들어 미만성 거대 B세포 림프종, 소포 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B세포 전립선구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/발덴스트롬 거대글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 다발성 골수종(또한 혈장 세포 골수종으로 알려짐), 비호지킨 림프종[non-Hodgkin's lymphoma, NHL], 호지킨 림프종, 형질세포종, 결절 외 변연부 B세포 림프종, 결절 변연부 B세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격동(흉선) 거대 B세포 림프종, 혈관 내 거대 B세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병, 또는 림프종모양 육아종증, 유방암, 전립선암, 또는 비만 세포 암(예를 들어, 비만 세포종, 비만 세포 백혈병, 비만 세포 육종, 전신 비만 세포증), 폐암, 대장암, 췌장암, 류마티스 관절염, 혈청음성 척추관절염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 뼈 및 관절 질환(강직성 척추염, 건선성 관절염 및 라이터병 포함), 베체트병, 쇼그렌 증후군, 전신 경화증, 골다공증, 뼈암, 뼈전이, 혈전색전성 장애(예를 들어, 심근 경색, 협심증, 혈관성형술 후 재폐색, 혈관성형술 후 재협착, 대동맥관상동맥 우회 후 재폐색, 대동맥관상동맥 우회 후 재협착, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초 동맥 폐색 장애, 폐 색전증, 심부 정맥 혈전증), 염증성 골반 질환, 요도염, 피부 일광화상, 부비동염, 폐염, 뇌염, 뇌수막염, 심근염, 신염, 골수염, 근염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 충수염, 췌장염, 담낭염, 무감마글로불린혈증, 건선, 알레르기, 크론병, 과민성 장 증후군, 궤양성 대장염, 쇼그렌병, 조직 이식 거부, 이식 장기의 초급성 거부, 천식, 알레르기성 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환[COPD], 자가면역 다선성 질환(또한 자가면역 다선성 증후군으로 알려짐), 자가면역 탈모증, 악성 빈혈, 사구체신염, 피부근염, 다발성 경화증, 경피증, 혈관염, 자가면역 용혈성 및 혈소판

감소성 상태, 굿파스처 증후군, 죽상경화증, 애디슨병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 당뇨병, 패혈성 쇼크, 피부 홍반 루푸스, 전신 홍반 루푸스[SLE], 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 소아 관절염, 골관절염, 만성 특발성 혈소판 감소성 자반병, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 아토피성 피부염, 퇴행성 관절 질환, 백반증, 자가면역 뇌하수체기능저하증, 길랑-바레 증후군, 베체트병, 경피증, 군상식욕증, 급성 염증 반응(예컨대 급성 호흡 곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상), 및 그레이브스병에서 선택된다.

[0303] 또 다른 구현예에서, 질환을 치료하거나 질환의 증증도를 완화하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 PI3K 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있되, 질환은 암, 신경퇴행성 장애, 혈관신생 장애, 바이러스 질환, 자가면역 질환, 염증성 장애, 호르몬 관련 질환, 장기 이식과 연관된 병태, 면역결핍 장애, 파괴성 뼈 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 세포 사멸과 연관된 병태, 트롬빈 유도 혈소판[platelet, PLT] 응집, 만성 골수성 백혈병[chronic myelogenous leukemia, CML], 만성 림프구성 백혈병[chronic lymphocytic leukemia, CLL], 간 질환, T세포 활성화와 관련된 병리적 면역 병태, 심혈관 장애, 및 CNS 장애에서 선택된다.

[0304] 또 다른 구현예에서, 질환을 치료하거나 질환의 증증도를 완화하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 PI3K 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있되, 질환은 뇌, 신장(예를 들어, 신장 세포 암종[renal cell carcinoma, RCC]), 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁내막, 자궁경부, 고환, 비뇨생식관, 식도, 후두, 피부, 뼈 또는 갑상선의 양성 또는 악성 종양, 암종 또는 고형 종양, 육종, 교모세포종, 신경모세포종, 다발성 골수종 또는 위장관암, 특히 결장 암종 또는 대장 선종 또는 경부 및 두부의 종양, 표피 과다증식, 건선, 전립선 과형성, 신생물, 상피 특성의 신생물, 선종, 선암종, 각질가시세포종, 표피모양 암종, 대세포 암종, 비소세포 폐 암종, 림프종(예를 들어, 비호지킨 림프종[NHL] 및 호지킨 림프종(또한 호지킨 또는 호지킨 질환으로 지칭됨) 포함), 유방 암종, 소포 암종, 미분화 암종, 유두 암종, 정상피종, 흑색종, 또는 백혈병, 카우텐 증후군, 르미트-두글로스 질환, 및 바나안-조나나 증후군을 포함하는 질환, 또는 PI3K/PKB 경로가 비정상적으로 활성화되는 질환, 내인성(비알레르기성) 천식 및 외인성(알레르기성) 천식 둘 다를 포함하는 유형 또는 기원에 관계없는 천식, 경증 천식, 중등증 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동 유도 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염 후 유도된 천식, 급성 폐 손상[ALI], 성인/급성 호흡 곤란 증후군[adult/acute respiratory distress syndrome, ARDS], 만성 기관지염 또는 이와 연관된 호흡곤란을 포함하는 만성 폐쇄성 폐 질환[COPD], 만성 폐쇄성 기도 질환[chronic obstructive airway disease, COAD] 또는 만성 폐쇄성 폐 질환[chronic obstructive lung disease, COLD], 폐기종뿐만 아니라 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법에 따른 기도 과민반응 악화, 급성, 아라키드, 카타르, 크루프, 만성 또는 결핵성 기관지염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유형 또는 기원에 관계없는 기관지염, 예를 들어 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석 폐증을 포함하는 유형 또는 기원에 관계없는 진폐증(만성이든 급성이든 기도 폐쇄에 의해 자주 동반되고, 반복적인 먼지 흡입에 의해 발생하는 염증성, 일반적으로 직업성 폐 질환), 철포 탈락증, 철분증, 규폐증, 연초폐증 및 먼폐증, 로플러 증후군, 호산구증, 폐렴, 기생충(특히, 후생동물) 감염(열대 호산구 증가증 포함), 기관지폐 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염(추르그-스트라우스 증후군 포함), 호산구성 육아종 및 약물 반응에 의해 발생하는 기도에 영향을 미치는 호산구 관련 장애, 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증, 다형 홍반, 포진성 피부염, 경피증, 백반증, 과민성 혈관염, 두드러기, 수포성 유천포창, 홍반 루푸스, 천포창, 후천성 표피 수포증, 결막염, 건성 각결막염, 및 봄철 결막염, 알레르기성 비염을 포함하는 코에 영향을 미치는 질환, 및 자가면역 혈액 장애(예를 들어, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 순수 적혈구 빈혈 및 특발성 혈소판 감소증)를 포함하는 자가면역 반응과 연관되거나 자가면역 성분 또는 병인을 갖는 염증성 질환, 피부 홍반 루푸스, 전신 홍반 루푸스, 류마티스 관절염, 다발연골염, 경피증, 베게너 육아종증, 피부근염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발성 스프루, 자가면역 염증성 장 질환(예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론병), 내분비 눈병, 그레이브스병, 육아종증, 폐포염, 만성 과민성 폐염, 다발성 경화증, 원발성 담도 간경화증, 포도막염(앞 및 뒤), 건성 각결막염 및 봄철 각결막염, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염 및 사구체신염(신증후군이 있거나 없음, 예를 들어 특발성 신증후군 또는 최소 변화 신병증 포함), 재협착증, 심장 비대, 죽상경화증, 심근 경색, 허혈성 뇌졸중 및 울혈성 심부전, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 및 뇌허혈, 및 외상성 손상, 글루탐산 신경독성 및 저산소증에 의해 유발된 신경퇴행성 질환에서 선택된다.

[0305] 일부 구현예에서, 질환을 치료하거나 질환의 증증도를 완화하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 Bcl-2 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있되, 질환은 염증성 장애, 자가면역 장애, 증식성 장애, 내분비 장애, 신경 장애, 또는 이식과 연관된 장애이다. 일부 구현예에서, 장애는 증식성 장애, 루푸스, 또는 루푸스 신염이다. 일부 구현예에서, 증식성 장애는 만성 림프구성 백혈병, 미만성 거대 B세포 림프종,

호지킨병, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 골수이형성 증후군, 림프종, 혈액 신생물, 또는 고형 종양이다.

- [0306] 일부 구현예에서, 질환을 치료하거나 질환의 중증도를 완화하는 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 TYK2 유사인 산화효소(JH2) 도메인 결합 화합물 및 TYK2 인산화효소(JH1) 도메인 결합 화합물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질환은 자가면역 장애, 염증성 장애, 증식성 장애, 내분비 장애, 신경 장애, 또는 이식과 연관된 장애이다. 일부 구현예에서, JH2 결합 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 다른 적합한 JH2 도메인 결합 화합물은 제W02014074660A1호, 제W02014074661A1호, 제W02015089143A1호에 기재된 화합물을 포함하고, 각각의 전체가 본원에 참조로 포함된다. 적합한 JH1 도메인 결합 화합물은 제W02015131080A1호에 기재된 화합물을 포함하고, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0307] 일 구현예에 따르면, 생물학적 샘플에서 단백질 인산화효소 활성을 억제하는 방법은 상기 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0308] 또 다른 구현예에 따르면, 생물학적 샘플에서 TYK2 또는 이의 돌연변이체의 활성을 억제하는 방법은 상기 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플에서 TYK2 또는 이의 돌연변이체의 활성을 비가역적으로 억제하는 방법은 상기 생물학적 샘플을 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0309] 또 다른 구현예에서, JAK1, JAK2, 및 JAK3 중 하나 이상에 대해 TYK2를 선택적으로 억제하는 방법이 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 JAK1/2/3에 대해 2배 초과 선택적이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 JAK1/2/3에 대해 5배 초과 선택적이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 JAK1/2/3에 대해 10배 초과 선택적이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 JAK1/2/3에 대해 50배 초과 선택적이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 JAK1/2/3에 대해 100배 초과 선택적이다.
- [0310] 본원에 기재된 바와 같이 용어 '생물학적 샘플'은 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유류에서 수득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0311] 생물학적 샘플에서 TYK2(또는 이의 돌연변이체) 활성의 억제는 당업자에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는 수혈, 장기 이식, 생물학적 표본 보관, 및 생물학적 검정을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0312] 또 다른 구현예에서, 환자에서 단백질 인산화효소 활성을 억제하는 방법은 상기 환자에게 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0313] 또 다른 구현예에 따르면, 환자에서 TYK2 또는 이의 돌연변이체의 활성을 억제하는 방법은 상기 환자에게 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 구현예에 따르면, 환자에서 TYK2 또는 이의 돌연변이체 중 하나 이상의 활성을 가역적 또는 비가역적으로 억제하는 방법은 상기 환자에게 본원에 기재된 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, TYK2 또는 이의 돌연변이체에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 장애를 치료하는 방법은 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 장애는 본원에 상세히 기재되어 있다.
- [0314] 치료될 특정 병태 또는 질환에 따라, 그 병태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 추가 치료제가 또한 본원에 기재된 조성물에 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 질환 또는 병태를 치료하기 위해 일반적으로 투여되는 추가 치료제는 '치료되는 질환 또는 병태에 적절한' 것으로 공지되어 있다.
- [0315] 본원에 기재된 화합물은 또한 다른 치료 화합물과 병용하여 유리하게 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 다른 치료 화합물은 항증식성 화합물이다. 이러한 항증식성 화합물은 방향화효소 억제제; 항에스트로겐; 국소이성화효소 I 억제제; 국소이성화효소 II 억제제; 미세소관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 탈아세틸화효소 [histone deacetylase, HDAC] 억제제; 세포 분화 과정을 유도하는 화합물; 고리형산소화효소 억제제; MMP 억제제; mTOR 억제제; 항신생물성 항대사물질; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 인산화효소 활성을 표적화/감소시키는 화합물 및 추가 항혈관신생 화합물; 단백질 또는 지질 인산염분해효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 고나도렐린 작용제; 항안드로겐; 메티오닌 아미노펩티드분해효소 억제제; 기질 금속단백분해효소 억제제[matrix metalloproteinase inhibitor, MMP]; 비스포스포산염; 생물학적 반응 조절제; 항증식성 항체; 핵과린분해효소 억제제; Ras 종양원성 동형체의 억제제; 말단소체복원효소 억제제; 프로테아솜 억제제; 혈액 악성

종양의 치료에 사용되는 화합물; Flt-3의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; Hsp90 억제제, 예컨대 Conforma Therapeutics의 17-알릴아미노겔다나미신(17-allylaminogeldanamyacin, 17-AAG, NSC330507), 17-디메틸아미노에틸아미노-17-데메톡시-겔다나미신(17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxy-geldanamyacin, 17-DMAG, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010; 테모졸로미드(Temodal[®]); 키네신 스핀들 단백질 억제제, 예컨대 GlaxoSmithKline의 SB715992 또는 SB743921, 또는 CombinatoRx의 펜타미딘/클로르프로마진; MEK 억제제, 예컨대 Array BioPharma의 ARRY142886, AstraZeneca의 AZD6244, Pfizer의 PD181461 및 루코보린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 '방향화효소 억제제'는 에스트로겐 생성, 예를 들어 기질 안드로스테네디온 및 테스토스테론이 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환되는 것을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 용어는 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 및 특히 비스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스토라톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 엑세메스탄은 상표명 Aromasin[™]으로 판매된다. 포르메스탄은 상표명 Lentaron[™]으로 판매된다. 파드로졸은 상표명 Afema[™]으로 판매된다. 아나스트로졸은 상표명 Arimidex[™]으로 판매된다. 레트로졸은 상표명 Femara[™] 또는 Femar[™]으로 판매된다. 아미노글루테티미드는 상표명 Orimeten[™]으로 판매된다. 본원에 기재된 조합은 호르몬 수용체 양성 종양, 예컨대 유방 종양의 치료에 특히 유용한 방향화효소 억제제인 화학요법제를 포함할 수 있다.

[0316] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '항에스트로겐'은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과를 길항하는 화합물에 관한 것이다. 용어는 타목시펜, 퓌베스트란트, 랄록시펜 및 염산 랄록시펜을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 타목시펜은 상표명 Nolvadex[™]으로 판매된다. 염산 랄록시펜은 상표명 Evista[™]으로 판매된다. 퓌베스트란트는 상표명 Faslodex[™]으로 투여될 수 있다. 본원에 기재된 조합은 에스트로겐 수용체 양성 종양, 예컨대 유방 종양의 치료에 특히 유용한 항에스트로겐인 화학요법제를 포함할 수 있다.

[0317] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '항안드로겐'은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있는 임의의 물질에 관한 것으로, 비칼루타미드(Casodex[™])를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 '고나도렐린 작용제'는 아바렐릭스, 고세렐린 및 아세트산 고세렐린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 고세렐린은 상표명 Zoladex[™]으로 투여될 수 있다.

[0318] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '국소이성화효소 I 억제제'는 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 그 유사체, 9-니트로캄프토테신 및 거대분자 캄프토테신 접합체 PNU-166148을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이리노테칸은, 예를 들어 상표명 Camptosar[™]하에 판매되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은 상표명 Hycamtin[™]으로 판매된다.

[0319] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '국소이성화효소 II 억제제'는 안트라시클린, 예컨대 독소루비신(리포솜 제형, 예컨대 Caelyx[™] 포함), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 에토포시드는 상표명 Etopophos[™]으로 판매된다. 테니포시드는 상표명 VM 26-Bristol로 판매된다. 독소루비신은 상표명 Acriblastin[™] 또는 Adriamycin[™]으로 판매된다. 에피루비신은 상표명 Farmorubicin[™]으로 판매된다. 이다루비신은 상표명 Zavedos[™]으로 판매된다. 미톡산트론은 상표명 Novantron으로 판매된다.

[0320] 용어 '미세소관 활성화제'는 탁산, 예컨대 파클리탁셀 및 도세탁셀; 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈블라스틴 또는 황산 빈블라스틴, 빈크리스틴 또는 황산 빈크리스틴, 및 비노렐빈; 디스코데르몰리드; 콜키신 및 에포틸론 및 이의 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 미세소관 안정화 화합물, 미세소관 불안정화 화합물 및 미세소관 중합 억제제에 관한 것이다. 파클리탁셀은 상표명 Taxol[™]으로 판매된다. 도세탁셀은 상표명 Taxotere[™]으로 판매된다. 황산 빈블라스틴은 상표명 Vinblastin R.P[™]으로 판매된다. 황산 빈크리스틴은 상표명 Farmistin[™]으로 판매된다.

[0321] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '알킬화제'는 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소요소(BCNU 또는 글리아탈)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 시클로포스파미드는 상표명 Cyclostin[™]으로 판매된다. 이포스파미드는 상표명 Holoxan[™]으로 판매된다.

[0322] 용어 '히스톤 탈아세틸화효소 억제제' 또는 'HDAC 억제제'는 히스톤 탈아세틸화효소를 억제하고 항증식성 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 이는 수베로일아닐리드 히드록삼산[suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA]을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0323] 용어 '항신생물성 항대사물질'은 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 겐시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예

컨대 5-아자시티딘 및 테시타빈, 메토틱렉산염 및 에다트렉산염, 및 엽산 길항제, 예컨대 페메트렉세드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 카페시타빈은 상표명 XelodaTM으로 판매된다. 겐시타빈은 상표명 GemzarTM으로 판매된다.

[0324] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '플라틴 화합물'은 카르보플라틴, 시스플라틴, 시스플라티늄 및 옥살리플라틴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 카르보플라틴은, 예를 들어 상표명 CarboplatTM하에 판매되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은, 예를 들어 상표명 EloxatinTM하에 판매되는 바와 같은 형태로 투여될 수 있다.

[0325] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '단백질 또는 지질 인산화효소 활성; 또는 단백질 또는 지질 인산염분해효소 활성을 표적화/감소시키는 화합물; 또는 추가 항혈관신생 화합물'은 단백질 티로신 인산화효소 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 인산화효소 억제제 또는 지질 인산화효소 억제제, 예컨대 a) 혈소판 유래 성장 인자 수용체 [platelet-derived growth factor-receptor, PDGFR]의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 PDGFR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 특히 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111; b) 섬유아세포 성장 인자 수용체 [fibroblast growth factor-receptor, FGFR]의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; c) 인슐린 유사 성장 인자 수용체 I [insulin-like growth factor receptor I, IGF-IR]의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 IGF-IR의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 인산화효소 활성을 억제하는 화합물, 또는 IGF-I 수용체 또는 그 성장 인자의 세포 외 도메인을 표적화하는 항체; d) Trk 수용체 티로신 인산화효소 계열의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 또는 에프린 B4 억제제; e) AxI 수용체 티로신 인산화효소 계열의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; f) Ret 수용체 티로신 인산화효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; g) Kit/SCFR 수용체 티로신 인산화효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙; h) PDGFR 계열의 일부인 C-kit 수용체 티로신 인산화효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나제 계열의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙; i) c-AbI 계열의 구성원, 이들의 유전자 융합 생성물(예를 들어, BCR-AbI 인산화효소) 및 돌연변이체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-AbI 계열 구성원 및 이들의 유전자 융합 생성물의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예컨대 이마티닙 또는 닐로티닙(AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; ParkeDavis의 PD173955; 또는 다사티닙(BMS-354825); j) 단백질 인산화효소 C [protein kinase C, PKC] 및 세린/트레오닌 인산화효소의 Raf 계열의 구성원, MEK, SRC, JAK/범-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, BTK 및 TEC 계열의 구성원, 및/또는 스타우로스포린 유도체, 예컨대 미도스타우린을 포함하는 시클린 의존 인산화효소 [cyclin-dependent kinase, CDK] 계열의 구성원의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 추가 화합물의 예는 UCN-01, 사핑글, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신, 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물; FTI; PD184352 또는 QAN697(P13K 억제제) 또는 AT7519(CDK 억제제)를 포함; k) 단백질 티로신 인산화효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 단백질 티로신 인산화효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 메실산 이마티닙(GleevecTM) 또는 티르포스틴 예컨대 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44(+) 거울상 이성질체; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴[4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노]-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴]을 포함; l) 수용체 티로신 인산화효소의 표피 성장 인자 계열(동형 또는 이형 이합체로서의 EGFR_i, ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이들의 돌연변이체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 표피 성장 인자 수용체 계열의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물이 특히 EGF 수용체 티로신 인산화효소 계열의 구성원, 예컨대 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하거나 EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체인 화합물, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; 트라스투주맙(HerceptinTM), 세특시맙(ErbixTM), 이레사, 타르세마, OSI-774, C1-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체; m) c-Met 수용체의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Met의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 인산화효소 활성을 억제하는 화합물, 또는 c-Met의 세포 외 도메인을 표적화하거나 HGF에 결합하는 항체, n) PRT-062070, SB-1578, 바리시티닙, 파크리티닙, 모벨로티닙, VX-509, AZD-1480, TG-101348, 토파시티닙, 및 록솔리티닙을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 JAK 계열 구성원(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 및/또는 범-JAK)의 인산화효소 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; o) ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부팔리십, 픽트렐리십, PF-4691502, BYL-719, 닥톨리십, XL-147, XL-765, 및 이텔라리십을 포함하지만 이에 제한되지 않는 PI3 인산화

효소[PI3K]의 인산화효소 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 및 q) 시클로파민, 비스모데깅, 이트라코나졸, 에리스모데깅, 및 IPI-926(사리데깅)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 헤지호그(Hh) 단백질 또는 평활화 수용체(smoothened receptor, SMO) 경로의 신호 전달 효과를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0326] 본원에 사용된 바와 같이 용어 'PI3K 억제제'는 PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101, 및 p87을 포함하지만 이에 제한되지 않는 포스파티딜이노시톨-3-인산화효소 계열의 하나 이상의 효소에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 기재된 방법에 유용한 PI3K 억제제의 예는 ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부팔리십, 픽트렐리십, PF-4691502, BYL-719, 닥톨리십, XL-147, XL-765, 및 이텔라리십을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0327] 본원에 사용된 바와 같이 용어 'BTK 억제제'는 AVL-292 및 입루티닙을 포함하지만 이에 제한되지 않는 브루톤 티로신 인산화효소[Bruton's Tyrosine Kinase, BTK]에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0328] 본원에 사용된 바와 같이 용어 'SYK 억제제'는 PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607, 및 포스타마티닙을 포함하지만 이에 제한되지 않는 비장 티로신 인산화효소[spleen tyrosine kinase, SYK]에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0329] 본원에 사용된 바와 같이 용어 'Bcl-2 억제제'는 ABT-199, ABT-731, ABT-737, 아포고시폴, 어센타 범-Bcl-2 억제제, 쿠르쿠민(및 이의 유사체), 이중 Bcl-2/Bcl-xL 억제제(Infinity Pharmaceutical/Novartis Pharmaceutical), Genasense(G3139), HA14-1(및 이의 유사체, 제W02008118802호를 참조한다), 나비토클락스(및 이의 유사체, 제US7390799호를 참조한다), NH-1(선양 약학 대학교), 오바토클락스(및 이의 유사체, 제W02004106328호를 참조한다), S-001(Gloria Pharmaceutical), TW 시리즈 화합물(미시간 대학교), 및 베네토클락스를 포함하지만 이에 제한되지 않는 B세포 림프종 2[B-cell lymphoma 2, Bcl-2] 단백질에 대한 억제 활성을 갖는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, Bcl-2 억제제는 소분자 치료제이다. 일부 구현예에서, Bcl-2 억제제는 펩티드 모방체이다.
- [0330] BTK 억제 화합물의 추가 예, 및 본원에 기재된 화합물과 병용하여 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태는 제W02008039218호 및 제W02011090760호에서 찾을 수 있고, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0331] SYK 억제 화합물의 추가 예, 및 본원에 기재된 화합물과 병용하여 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태는 제W02003063794호, 제W02005007623호, 및 제W02006078846호에서 찾을 수 있고, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0332] PI3K 억제 화합물의 추가 예, 및 본원에 기재된 화합물과 병용하여 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태는 제W02004019973호, 제W02004089925호, 제W02007016176호, 제US8138347호, 제W02002088112호, 제W02007084786호, 제W02007129161호, 제W02006122806호, 제W02005113554호, 및 제W02007044729호에서 찾을 수 있고, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0333] JAK 억제 화합물의 추가 예, 및 본원에 기재된 화합물과 병용하여 이러한 화합물에 의해 치료될 수 있는 병태는 제W02009114512호, 제W02008109943호, 제W02007053452호, 제W02000142246호, 및 제W02007070514호에서 찾을 수 있고, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0334] 추가 항혈관신생 화합물은 그의 활성에 대해 또 다른 기전을 갖는 화합물, 예를 들어 단백질 또는 지질 인산화효소 억제와 관련이 없는 예를 들어 탈리도미드(Thalomid™) 및 TNP-470을 포함한다.
- [0335] 본원에 기재된 화합물과 병용하여 사용하기에 유용한 프로테아솜 억제제의 예는 보르테오미, 디술피람, 에피갈로카테킨-3-갈산[epigallocatechin-3-gallate, EGCG], 살리노스포라미드 A, 카르필조미, ONX-0912, CEP-18770, 및 MLN9708을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0336] 단백질 또는 지질 인산염분해효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 예를 들어 인산염분해효소 1, 인산염분해효소 2A, 또는 CDC25의 억제제, 예컨대 오키다산 또는 이의 유도체이다.
- [0337] 세포 분화 과정을 유도하는 화합물은 레티노산, α - γ - 또는 δ -토크페롤 또는 α - γ - 또는 δ -토크트리엔을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0338] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '고리형산소화효소 억제제'는 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕싯(Celebrex™), 에토리콕싯, 발테콕싯 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예컨대 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕싯을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0339] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '비스포스포산염'은 에티드론산, 클로드론산, 티루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 에티드론산은 상표명 Didronel™으로 판매된다. 클로드론산은 상표명 Bonefos™으로 판매된다. 티루드론산은 상표명 Skelid™으로 판매된다. 파미드론산은 상표명 Aredia™으로 판매된다. 알렌드론산은 상표명 Fosamax™으로 판매된다. 이반드론산은 상표명 Bondranat™으로 판매된다. 리세드론산은 상표명 Actonel™으로 판매된다. 졸레드론산은 상표명 Zometa™으로 판매된다. 용어 'mTOR 억제제'는 라파미신의 포유류 표적[mammalian target of rapamycin, mTOR]을 억제하고 시롤리무스(Rapamune®), 에베롤리무스(Certican™), CCI-779 및 ABT578과 같은 항증식성 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.
- [0340] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '헤파린분해효소 억제제'는 황산 헤파린 분해를 표적, 감소 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 용어는 PI-88을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '생물학적 반응 조절제'는 림포킨 또는 인터페론을 지칭한다.
- [0341] 본원에 사용된 바와 같이, 'Ras 종양원성 동형체의 억제제', 예컨대 H-Ras, K-Ras, 또는 N-Ras는 Ras의 종양원성 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 '파르네실 전달효소 억제제', 예컨대 L-744832, DK8G557 또는 R115777(Zarnestra™)을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '말단소체복원효소 억제제'는 말단소체복원효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 말단소체복원효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 텔로메스타틴과 같은 말단소체복원효소 수용체를 억제하는 화합물이다.
- [0342] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '메티오닌 아미노펩티드분해효소 억제제'는 메티오닌 아미노펩티드분해효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 메티오닌 아미노펩티드분해효소의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 벤가미드 또는 이의 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0343] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '프로테아솜 억제제'는 프로테아솜의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 프로테아솜의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 보르테조밋(Velcade™) 및 MLN 341을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0344] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '기질 금속단백분해효소 억제제' 또는 ('MMP' 억제제)는 콜라겐 펩티드 모방체 및 비펩티드 모방체 억제제, 테트라시클린 유도체, 예를 들어 히드록삼산 펩티드 모방체 억제제 바티마스타트 및 이의 경구 생체이용가능한 유사체 마리마스타트(BB-2516), 프리노마스타트(AG3340), 메타스타트(NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0345] 본원에 사용된 바와 같이, '혈액 악성 종양 치료에 사용되는 화합물'은 FMS 유사 티로신 인산화효소 수용체 (Flt-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인 FMS 유사 티로신 인산화효소 억제제; 인터페론, 1-β-D-아라비노푸란실시토신(arabinofuransylcytosine, ara-c) 및 부술판; 역형성 림프종 인산화효소를 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물인 ALK 억제제 및 Bcl-2 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0346] FMS 유사 티로신 인산화효소 수용체(Flt-3R)의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518과 같은 Flt-3R 수용체 인산화효소 계열의 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체이다.
- [0347] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 'HSP90 억제제'는 HSP90의 내인성 ATP분해효소 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테오솜 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해, 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. HSP90의 내인성 ATP분해효소 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATP분해효소 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예컨대 17-알릴아미노, 17-데메톡시겔다나미신(17AAG), 겔다나미신 유도체; 다른 겔다나미신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 억제제이다.
- [0348] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '항증식성 항체'는 트라스투주맵(Herceptin™), 트라스투주맵-DM1, 에르비투스, 베바시주맵(Avastin™), 리투시맵(Rituxan®), PR064553(항-CD40) 및 2C4 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 항체란 온전한 단일클론 항체, 다클론 항체, 적어도 두 개의 온전한 항체로 형성된 다중특이적 항체, 및

원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 의미한다.

- [0349] 급성 골수성 백혈병[acute myeloid leukemia, AML]의 치료를 위해, 본원에 기재된 화합물은 표준 백혈병 요법과 병용하여, 특히 AML의 치료에 사용되는 요법과 병용하여 사용될 수 있다. 특히, 본원에 기재된 화합물은, 예를 들어 파르네실 전단효소 억제제 및/또는 AML 치료에 유용한 다른 약물, 예컨대 다우노루비신, 아드리아미신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미토산트론, 이다루비신, 카르보플라티넘 및 PKC412와 병용하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, ITD 및/또는 D835Y 돌연변이와 연관된 AML을 치료하는 방법은 하나 이상의 FLT3 억제제와 함께 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, FLT3 억제제는 퀴자르티닙(AC220), 스타우로스포린 유도체(예를 들어, 미도스타우린 또는 레스타우르티닙), 소라페닙, 탄두티닙, LY-2401401, LS-104, EB-10, 파미티닙, NOV-110302, NMS-P948, AST-487, G-749, SB-1317, S-209, SC-110219, AKN-028, 페드라티닙, 토자세르티닙, 및 수니티닙에서 선택된다. 일부 구현예에서, FLT3 억제제는 퀴자르티닙, 미도스타우린, 레스타우르티닙, 소라페닙, 및 수니티닙에서 선택된다.
- [0350] 다른 항백혈병 화합물은, 예를 들어 피리미딘 유사체인 Ara-C를 포함하고, 이는 데옥시시티딘의 2'-알파-히드록시 리보오스(아라비노시드) 유도체이다. 또한 푸린 유사체인 히포크산틴, 6-메르캅토푸린(6-mercaptopurine, 6-MP) 및 인산 플루다라빈이 포함된다. 부티르산 나트륨 및 수메로일아닐리드 히드록삼산(SAHA)과 같은 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제제의 활성을 표적화, 감소 또는 억제하는 화합물은 히스톤 탈아세틸화효소로 공지된 효소의 활성을 억제한다. 특정 HDAC 억제제는 MS275, SAHA, FK228(이전 FR901228), 트리코스타틴 A 및 N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 N-히드록시-3-[4-[(2-히드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 특히 젯산염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 제US 6,552,065호에 개시된 화합물을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 소마토스타틴 수용체 길항제는 옥트레오티드 및 SOM230과 같은 소마토스타틴 수용체를 표적화, 치료 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 중앙 세포 손상 접근법은 이온화 방사선과 같은 접근법을 지칭한다. 위와 아래에서 지칭된 용어 '이온화 방사선'은 전자기선(예컨대 X선 및 감마선) 또는 입자(예컨대 알파 및 베타 입자)로서 발생하는 이온화 방사선을 의미한다. 이온화 방사선은 방사선 요법에 제공되지만 이에 제한되지 않고 당업계에 공지되어 있다. 문헌[Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)]을 참조한다.
- [0351] 또한, EDG 결합제 및 리보뉴클레오티드 환원효소 억제제가 포함된다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 'EDG 결합제'는 림프구 재순환을 조절하는 면역억제제 부류, 예컨대 FTY720을 지칭한다. 용어 '리보뉴클레오티드 환원효소 억제제'는 플루다라빈 및/또는 시토신 아라비노시드(cytosine arabinoside, ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-메르캅토푸린(특히 ALL에 대해 ara-C와 병용) 및/또는 펜토스타틴을 포함하지만 이에 제한되지 않는 피리미딘 또는 푸린 뉴클레오시드 유사체를 지칭한다. 리보뉴클레오티드 환원효소 억제제는 특히 히드록시소 또는 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체이다.
- [0352] 또한, 특히 VEGF의 화합물, 단백질 또는 단일클론 항체, 예컨대 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 숙신산염; AngiostatinTM; EndostatinTM; 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맵; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예컨대 rhuMAb 및 RHUFab, VEGF 앵타머, 예컨대 마쿠젠; FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgG1 항체, 안지오자임(RPI 4610) 및 베바시주맵(AvastinTM)이 포함된다.
- [0353] 본원에 사용된 바와 같이, 광역학 요법은 광민감 화합물로 공지된 특정 화합물질을 사용하여 암을 치료하거나 예방하는 요법을 지칭한다. 광역학 요법의 예는 VisudyneTM 및 포르피머 나트륨과 같은 화합물을 사용한 치료를 포함한다.
- [0354] 본원에 사용된 바와 같이, 혈관신생억제 스테로이드는 혈관신생을 차단하거나 억제하는 화합물, 예를 들어 아네코르타브, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11- α -히드로코르티손, 코르텍솔론, 17 α -히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 데스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 텍사메타손을 지칭한다.
- [0355] 코르티코스테로이드를 함유한 임플란트는 플루오시놀론 및 텍사메타손과 같은 화합물을 지칭한다.
- [0356] 다른 화학요법 화합물은 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포킨 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 기

타 화합물 또는 다른 또는 공지되지 않은 작용 기전을 갖는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0357] 본원에 기재된 화합물은 또한 항염증성, 기관지확장 또는 항히스타민 약물 물질과 같은 다른 약물 물질과 병용하여 사용하기 위한 공동 치료 화합물로서 유용하고, 특히 앞서 언급된 것과 같은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료에 있어서, 예를 들어 이러한 약물의 치료 활성의 강화제로서 또는 이러한 약물의 필요한 용량 또는 잠재적 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용하다. 본원에 기재된 화합물은 고정된 약학적 조성물에서 다른 약물 물질과 혼합될 수 있거나 다른 약물 물질의 전, 동시 또는 후에 별도로 투여될 수 있다. 따라서, 앞서 기재된 바와 같이 본원에 기재된 화합물과 항염증성, 기관지확장, 항히스타민 또는 진해 약물 물질의 조합은, 본원에 기재된 상기 화합물과 상기 약물 물질이 동일하거나 상이한 약학적 조성물에 있을 수 있다.
- [0358] 적합한 항염증성 약물은 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부테소니드, 디프로피온산 베클로메타손, 프로피온산 플루티카손, 시클레소니드 또는 푸로산 모메타손; 비스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 작용제; LTB₄ 길항제, 예컨대 LLY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; LTD₄ 길항제, 예컨대 몬테루카스트 및 자피르루카스트; 인산이에스테르가수분해효소 4형 [phosphodiesterase Type 4, PDE4] 억제제, 예컨대 실로필라스트(Ariflo® GlaxoSmithKline), 로플루필라스트(Byk Gulden), V-11294A(Napp), BAY19-8004(Bayer), SCH-351591(Schering-Plough), Arofylline(Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787(Parke-Davis), AWD-12-281(Asta Medica), CDC-801(Celgene), SeICID(TM) CC-10004(Celgene), VM554/UM565(Vernalis), T-440(Tanabe), KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo); A2a 작용제; A2b 길항제; 및 베타-2 아드레날린수용체 작용제, 예컨대 알부테롤(살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤, 페노테롤, 프로카테롤, 및 특히 포르모테롤 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 적합한 기관지확장 약물은 항콜린성 또는 항무스카린성 화합물, 특히 브롬산 이프라트로피움, 브롬산 옥시트로피움, 티오토로피움 염 및 CHF 4226(Chiesi), 및 글리코피롤산염을 포함한다.
- [0359] 적합한 항히스타민 약물 물질은 염산 세티리진, 아세트아미노펜, 푸마르산 클레마스틴, 프로메타진, 로라타딘, 데스로라타딘, 염산 디펜히드라민 및 펙소페나딘, 아크리바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테르페나딘을 포함한다.
- [0360] 본원에 기재된 화합물과 항염증성 약물의 다른 유용한 조합은 케모킨 수용체의 길항제, 예를 들어 CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, 특히 CCR-5 길항제, 예컨대 Schering-Plough 길항제 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D, 및 Takeda 길항제, 예컨대 N-[[4-[[[6,7-디히드로-2-(4-메틸페닐)-5H-벤조-시클로헥텐-8-일]카르보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라히드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아미늄 염화물(TAK-770)과의 조합이다.
- [0361] 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 식별되는 활성 화합물의 구조는 표준 개요서 문헌['The Merck Index']의 실체 판에서 또는 데이터베이스, 예를 들어 문헌[Patents International(예를 들어 IMS World Publication)]에서 취할 수 있다.
- [0362] 본원에 기재된 화합물은 또한 공지된 치료 과정, 예를 들어 호르몬 또는 방사선의 투여와 병용하여 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 제공된 화합물은 특히 방사선요법에 대한 낮은 민감도를 나타내는 종양의 치료를 위해 방사선 민감제로서 사용될 수 있다.
- [0363] 본원에 기재된 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료 화합물과 병용하여 투여될 수 있고, 고정된 조합의 형태를 취하는 병용 요법 또는 본원에 기재된 화합물과 하나 이상의 다른 치료 화합물을 시차를 두고 투여하거나 서로 독립적으로 투여, 또는 고정된 조합과 하나 이상의 다른 치료 화합물의 병용 투여가 가능하다. 본원에 기재된 화합물은 특히 종양 요법을 위해 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 광선요법, 외과적 개입, 또는 이들의 조합과 병용하여 별도로 또는 추가로 투여될 수 있다. 장기 요법은 전술한 바와 같이 다른 치료 전략의 맥락에서 보조 요법과 마찬가지로 동등하게 가능하다. 다른 가능한 치료는 종양 퇴행 후 환자의 상태를 유지하기 위한 요법, 또는 심지어는 예를 들어 위험에 처한 환자의 경우 화학예방 요법이 있다.
- [0364] 이들 추가 작용제는 다회 용량 용법의 일부로서, 본 발명의 화합물 함유 조성물과 별도로 투여될 수 있다. 또는, 이들 작용제는 본원에 기재된 화합물과 함께 단일 조성물로 혼합된 단일 제형의 일부일 수 있다. 다회 용량 용법의 일부로서 투여되는 경우, 두 가지 활성제는 동시에, 순차적으로 또는 서로의 시간 간격 내에 일반적으로 서로 5시간 이내에 투여될 수 있다.
- [0365] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 '병용', '병용되는', 및 관련 용어는 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 또 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 별도의 단위 제형으로 또는

단일 단위 제형으로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 단일 단위 제형은 본원에 기재된 화합물, 추가 치료제, 및 약학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함할 수 있다.

[0366] 단일 제형을 생성하기 위해 담체 물질과 병용될 수 있는 본 발명의 화합물 및 추가 치료제(전술한 바와 같이 추가 치료제를 포함하는 이들 조성물에서) 둘 다의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본원에 기재된 조성물은 본 발명의 화합물의 0.01~100 mg/kg 체중/일의 용량이 투여될 수 있도록 제형화되어야 한다.

[0367] 추가 치료제를 포함하는 이들 조성물에서, 그 추가 치료제 및 본원에 기재된 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물에서 추가 치료제의 양은 그 치료제만을 사용하는 단일 요법에서 필요한 양보다 적을 것이다. 이러한 조성물에서, 추가 치료제가 0.01~1,000 µg/kg 체중/일의 용량으로 투여될 수 있다.

[0368] 본원에 기재된 조성물에 존재하는 추가 치료제의 양은 해당 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에 일반적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는, 본 개시된 조성물에서 추가 치료제의 양은 해당 작용제를 유일한 치료 활성제로서 포함하는 조성물에 일반적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%의 범위일 것이다.

[0369] 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적 조성물은 또한 이식형 의료 장치, 예컨대 보철물, 인공 판막, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터를 코팅하기 위한 조성물에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 혈관 스텐트는 재협착(손상 후 혈관 벽이 다시 좁아지는 현상)을 극복하는 데 사용되어 왔다. 하지만, 스텐트나 다른 이식형 장치를 사용하는 환자는 혈전 형성이나 혈소판 활성화의 위험이 있다. 이들 원치 않는 효과는 인산화효소 억제제를 포함하는 약학적으로 허용되는 조성물로 장치를 미리 코팅함으로써 예방되거나 완화될 수 있다. 본원에 기재된 화합물로 코팅된 이식형 장치는 또 다른 구현예이다.

[0370] 실시예

[0371] 아래 실시예에 나타난 바와 같이, 특정 예시적 구현예에서, 화합물을 다음의 일반적인 절차에 따라 제조한다. 일반적인 방법이 본원에 기재된 특정 화합물의 합성을 나타내지만, 다음의 일반적인 방법, 및 당업자에게 공지된 다른 방법을 본원에 기재된 모든 화합물 및 이들 화합물 각각의 하위부류 및 종에 적용할 수 있음이 이해될 것이다. 본원에 기재된 추가 화합물은 본원에서 실시예에 기재된 것과 실질적으로 유사한 방법 및 당업자에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 본원에 기재된 TYK2 억제제(예를 들어, 화합물 1)는, 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 US 11,046,698에 기재된 바와 같이 제조할 수 있고, 그 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0372] 실시예 1: 건강한 대상에서의 안전성 및 내약성(시험 101)

[0373] 시험 101은 18 내지 55세의 건강한 대상에서 무작위화, 단일 기관, 이중 맹검, 위약 대조, 단회 상승 용량[single ascending dose, SAD], 및 다회 상승 용량[multiple ascending dose, MAD] 시험이었다. 이 시험은 5 mg, 20 mg, 75 mg, 100 mg, 및 200 mg의 단회 상승 용량[SAD] 및 20 mg 및 35 mg의 다회 상승 용량[MAD]을 14 일 동안 QD로 투여하여 시험하였다. 또한 추가의 개방 표지 코호트를 포함하여 두 가지 약물 제품 제형, 즉 기존의 d-α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙신산염[d-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate, TPGS] 제형과 새로운 분무 건조 분산[spray dried dispersion, SDD] 제형의 비교 생체이용률을 평가하고, 건강한 대상에서 화합물 1의 SDD 제형의 단회 경구 투여 시의 섭식 및 공복 조건에 따른 PK를 평가하였다. SDD 제형은 화합물 1의 임상 시험에 사용하고 있다.

[0374] 이 시험에서는, 47명의 참가자(건강한 지원자)를 단회 투여 코호트(5 mg 내지 200 mg 범위의 화합물 1로 치료한 35명, 및 위약으로 치료한 12명)에 등록시켰다. 화합물 1을 사용한 치료는 일반적으로 안전하고 내약성이 우수했다. 위약으로 치료한 12명 중 3명(25%)과 비교하여, 화합물 1로 치료한 참가자 35명 중 총 14명(40%)이 적어도 한 번의 치료 관련 이상 사례[treatment-emergent adverse event, TEAE]를 경험하였다. 화합물 1 치료와 연관된 가장 흔한 AE는 여드름성 피부염/구진 발진 및 아프타성 구내염이었고, 이들 사례는 경증이었으며 치료 중단으로 이어지지 않았다. 활성 또는 위약 치료 참가자 중 사망, 중증 또는 심각한 AE, 또는 시험 또는 시험 약물 중단으로 이어지는 AE는 없었다. 안전 실험실 검사, 심전도[electrocardiogram, ECG], 활력 징후, 또는 신체 검사 결과에서 이상 경향은 발견되지 않았다.

[0375] 이 시험에서는, 16명의 참가자(건강한 지원자)를 다회 투여 코호트(2주 동안 매일 20 mg 또는 35 mg의 화합물 1로 치료한 12명 및 2주 동안 매일 위약으로 치료한 4명)에 등록시켰다. 화합물 1을 사용한 치료는 일반적으로 안전하고 내약성이 우수했다. 위약을 투여한 4명 중 2명(50%)과 비교하여, 화합물 1로 치료한 참가자 12명 중 총 12명(100%)이 적어도 한 번의 TEAE를 경험하였다. 선호 용어로 보고된 가장 흔한(2명 이상의 대상) TEAE는

여드름성 피부염으로, 화합물 1로 치료한 8명의 대상(20 mg을 투여한 6명 모두 및 2주 동안 매일 35 mg을 투여한 2명)에서 보고되었다. 35 mg 화합물 1로 치료한 3명의 대상에서 구진 발진이 보고되었다. 여드름성 피부염 또는 구진 발진의 모든 사례는 약물과 관련된 것으로 간주되었다. 이들은 모두 강도가 경증이었으며 치료를 중단할 필요 없이 발병 후 1 내지 2주 이내에 해결되었다. 20 mg 그룹에서 2명의 대상, 35 mg 그룹에서 1명에게 아프타성 궤양이 발생하였고, 이들 모두 또한 여드름성 피부염을 경험하였다. 모든 사례는 약물과 관련된 것으로 간주되었다. 위약 그룹에서는 이들 사례가 전혀 관찰되지 않았다. 사망, 중증 또는 심각한 AE, 또는 시험 종료로 이어지는 AE는 없었다. 20 mg 그룹의 한 참가자는 갑상선기능항진증과 연관된 심방 세동으로 인해 치료를 중단했지만 시험 추적 관찰을 완료하였다. 이 사례는 시험 약물과 관련이 없는 것으로 간주되었고 심각하지 않았다. 안전 실험실 검사, ECG, 활력 징후, 또는 신체 검사 결과에서 이상 경향은 발견되지 않았다.

[0376] 개방 표지 코호트에 등록된 6명의 대상 중, 공복 조건하에 35 mg 화합물 1(SDD 제형)을 단회 투여받은 후 1명의 대상(16.7%)에서만 구강 포진 TEAE가 관찰되었다. 이 TEAE는 중증도가 경증이었으며 시험자는 이를 화합물 1과 관련이 없는 것으로 판단하였다. 이 사례는 또한 특별 관심 TEAE이었고 시험 종료[end of study, EOS] 전에 해결되었다. 시험 기간 동안 SAE는 관찰되지 않았고 대상 중 누구도 투여 중단으로 이어지는 TEAE를 경험하지 않았다.

[0377] **약동학 결과:** 이 시험에서, SAD 코호트 1~6 및 MAD 코호트 7 및 8에서 투여 후 3~5시간의 최대 관찰 농도에 이르는 시간[T_{max}]의 중앙값에서 평균 최고 혈장 농도가 관찰되어, 화합물 1의 흡수가 일반적으로 빨랐다. SAD 코호트 9, 기간 1 및 2의 경우, 화합물 1(각각 TPGS 제형 및 SDD 제형으로서)을 공복 대상에게 투여했고 T_{max}는 다른 SAD 코호트와 유사했으며 투여 후 4~5시간의 중앙값에서 관찰되었다. SAD 코호트 9, 기간 3의 경우, 화합물 1(SDD 제형으로서)을 섭식 대상에게 투여하였고, 투여 후 8시간의 중앙값에서 T_{max}를 관찰하였으며, 개별 값은 투여 후 8~24시간의 범위였다.

[0378] 코호트 1~3(5, 20, 및 75 mg의 화합물 1 용량)의 경우, 평균 최대 관찰 농도[maximum observed concentration, C_{max}]는 대략 용량 비례 방식으로 증가하였다.

[0379] (21.6~237.4 ng/mL, 또는 용량 15배 증가에 따른 C_{max} 11배 증가) 및 대상 간 변동성은 C_{max}에 대해 중간 정도였다(변동 계수[coefficient of variation, CV] 20~28%). 100, 150, 및 200 mg의 용량(각각 코호트 5, 4, 및 6)의 경우, 평균 C_{max}는 용량 비례 방식보다 덜 증가하였고(232.5~250 mg/mL), 대상 간 변동성이 다소 더 컸다(CV 35~57%).

[0380] 유사하게, 코호트 1~3(5, 20, 및 75 mg의 화합물 1 용량)의 경우, 시간 0부터 무한대까지 혈장 농도 대 시간 곡선하 평균 면적[area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity, AUC_{0-inf}]은 대략 용량 비례 방식으로 증가하였다(589.4~8369.8 hr*ng/mL, 또는 용량 15배 증가에 따른 AUC_{0-inf} 14배 증가). 100 및 150 mg의 용량(코호트 5 및 4)의 경우, 평균 AUC_{0-inf}는 용량 비례 방식보다 덜 증가하였다(각각 10744.9 및 12190.8 hr*ng/mL). 코호트 6(200 mg의 용량)에서의 노출은 추가로 증가하지 않았고, 평균 AUC_{0-inf}는 9015 hr*ng/mL였다. 단회 투여 코호트 1~6의 경우, 외삽된 농도 대 시간 곡선하 면적의 백분율[percentage of the area under the concentration versus time curve, AUC%]은 9.9~30.9% 범위로 중간이었다.

[0381] 20 또는 35 mg의 일일 용량으로 14일 동안 다회 투여 시(각각 코호트 7 및 8), C_{max}에 대한 축적 비율은 각각 2.6 및 2.2였고, 시간 0부터 투여 기간 종료까지의 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적[area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the end of the dosing period, AUC_{0-tau}]은 각각 2.9 및 2.4였다. 20 또는 35 mg으로 반복 투여 후, 14일 차에, 다음 일일 투여 24시간 전 최소 관찰 농도[minimum observed concentration, C_{min}]는 각각 82.7 및 169.9 ng/mL였다.

[0382] 단회 투여 코호트 1~6 및 다회 투여 코호트 7 및 8에 걸쳐, 최종 반감기[terminal half-life, t_{1/2}]는 시험한 용량 수준에 걸쳐 일관되었고 17.1 내지 37.4시간 범위였다.

[0383] 코호트 9 기간 1 및 2에서는 공복 대상에게 35 mg의 단회 투여로 SDD 제형에 대한 TPGS 제형(코호트 1~8의 투여를 위한 화합물 1을 제형화하는 데 사용)의 비교 생체이용률을 평가할 수 있었다. 전반적으로, TPGS 또는 SDD 제형으로 화합물 1의 단회 투여 후, 노출은 C_{max}(각각 112.3 ng/mL 및 148 ng/mL) 및 AUC_{0-inf}[3,146.3 및 4,027.5 hr*ng/mL, TPGS 제형에 대한 SDD 제형의 상대적 경구 생체이용률[oral bioavailability](F%)은 128%로 계산됨]로 평가한 바와 같이 유사하였다. 코호트 9 기간 2(공복, SDD 제형) 및 3(섭식, SDD 제형)에서는 음식이

노출에 미치는 효과의 가능성을 평가할 수 있었다. 일반적으로, 두 기간의 노출은 유사하였고, C_{max} (0.91), AUC_{0-inf} (1.07), 시간 0부터 마지막 측정가능한 농도 시간까지의 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적[area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to the time of last measurable concentration, AUC_{0-last} ; 1.02], 및 $t_{1/2}$ (0.95)의 섭취 대 공복의 모든 약동학 매개변수의 비율이 1에 가까웠다. 따라서, 이 시험에 서는 음식의 효과가 관찰되지 않았다.

[0384] 전반적으로, 모체 약물의 신장 제거는 화합물 1의 총 투여 용량의 낮지만 측정가능한 백분율을 나타내었고 소변으로 배설한 용량 분율[fraction of the dose excreted in urine](FE%)은 용량의 0.37~1.89% 범위였다. 따라서, 신장 배설은 모체 약물의 청소에 기여할 수 있지만 이 시험에 기초하여 상대적으로 미미한 청소 경로일 것으로 예상된다. 신장 청소율[Renal clearance, CL_r]은 0.06~0.30 L/hr 범위였다.

[0385] **약력학 결과:** 이 시험에서 치료의 PD 효과는 기준선(투여 전)과 치료 후에 시토킨 IL-12 및 IL-18로 자극한 전혈 샘플에 의해 생성된 TYK2 의존 인터페론 감마(IFN γ)의 양을 측정하는 생체 외 면역 검정을 사용하여 평가하였다. 화합물 1에 대한 노출의 증가는 IFN γ 의 더 큰 감소로 이어져, 여러 자가면역 질환의 발병과 관련된 생물학적 평가변수에 대한 이 화합물의 강력한 효과를 확인하였다.

[0386] 데우크라바시티닙 및 화합물 1에 대한 JAK1/3 억제제의 상대적 위험을 평가하기 위해, 인간 시험에서 달성한 각 화합물의 최고 농도를 생리학적으로 관련된 IC₅₀ 억제 수준에 대해 모델링하였다. 도 3은 JAK1/3 IC₅₀ 억제에 대한 인간 세포(말초 혈액 단핵구[peripheral blood monocyte, PBMC])에서의 데우크라바시티닙 및 화합물 1의 배수 선택성을 도시한다. 데우크라바시티닙의 1a상 임상 시험에서 공개한 PK 데이터를 기반으로, 일일 일회 12 mg을 투여한 데우크라바시티닙은 JAK1/3 pSTAT 억제에 대해 도달한 최고 농도(약 120 ng/ml)와 약 370 ng/ml의 IC₅₀ 농도 사이에 네 배의 차이가 있는 것으로 나타났다. 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 1a상 임상 시험에서의 PK 데이터를 기반으로, 화합물 1에 대한 차이는 일일 일회 30 mg을 투여한 후 약 320 ng/ml의 최고 농도를 기준으로 50배 초과인 것으로 여겨진다. 데우크라바시티닙 및 화합물 1의 직접 비교 전임상 시험이나 임상 시험을 수행하지 않았다. 그 결과, BMS가 데우크라바시티닙에 대해 제시한 데이터와 화합물 1에 대해 관찰한 데이터 사이에 비교 결론을 도출할 수 없다.

[0387] 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 24시간 동안 TYK2 억제의 증가는 염증성 및 자가면역 질환, 특히 더 높은 수준의 시토킨 조절이 필요한 궤양성 대장염 및 크론병과 같은 질환이 있는 환자에서 반응을 증가시킬 가능성이 있다고 여겨진다. 중등증 내지 중증 궤양성 대장염의 일일 일회 6 mg을 투여한 데우크라바시티닙의 2b상 시험에서, 데우크라바시티닙은 12주에 그의 임상 완화라는 일차 평가변수와 개정 메이요 점수를 사용한 임상 반응, 내시경 반응 및 조직학적 개선이라는 이차 평가변수를 달성하지 못하였다. BMS는 현재 더 높은 용량을 포함하는 궤양성 대장염의 두 번째 데우크라바시티닙 시험을 수행하고 있다. 아래에 나타난 1a상 임상 시험에서 관찰한 PK 데이터를 기반으로, 화합물 1의 시험 용량은 데우크라바시티닙의 2b상 시험 용량보다 24시간 주기 동안 더 큰 TYK2 억제를 달성할 수 있다고 여겨지고, 이는 궤양성 대장염에서 화합물 1의 추가 평가를 뒷받침한다고 여겨진다. 도 4를 참조한다.

[0388] 또한 데우크라바시티닙에 대한 1a상 임상 시험에서의 PK 데이터 및 1a상 임상 시험에서의 유사한 데이터를 기반으로 인간 전혈 세포에서 TYK2 억제에 대한 IC₅₀ 값을 모델링하였다. 도 4에 도시한 바와 같은 모델링을 기반으로, 데우크라바시티닙의 6 mg의 일일 일회 용량(데우크라바시티닙 3상 건선 시험 및 2b상 궤양성 대장염 시험에 사용한 용량)은 약 10시간 동안 인간 전혈에서 TYK2 IC₅₀ 적용범위를 제공하였다. 화합물 1의 5 mg 및 30 mg의 일일 일회 용량은 이 모델을 기반으로 24시간 동안 TYK2 IC₅₀ 적용범위를 유지할 수 있을 것이다. 또한, 이 모델에서 화합물 1의 30 mg 용량은 24시간 동안 대략 IC₇₅ 적용범위 및 하루에 몇 시간 동안 90% 억제 농도[90% inhibitory concentration, IC₉₀] 적용범위를 달성하였다.

[0389] 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 1a상 시험에서의 PK 및 약력학(PD) 데이터는 JAK1/3 억제에 비해 그의 치료 지수가 넓은 화합물 1에 대한 용량 상향 조정을 가능하게 하는 것으로 여겨진다. 공개적으로 이용가능한 정보를 기반으로, BMS는 임의의 증상에 대한 환자 시험 중 임의의 것에서 일일 이회 12 mg 초과 용량을 조사하지 않았다. 도 5에 도시한 바와 같이, 1a상 시험에서의 PK 및 PD 데이터는 용량 및 혈액 내 약물 수준 사이의 유리한 선형 반응 및 TYK2 신호 전달에 의해 조절되는 시토킨인 IFN γ 의 용량 의존 억제를 포함하는 강력한 반응을 입증하였다. PD 데이터(인간 백혈구에서 IC₅₀ 초과 농도를 통해)를 기반으로 예측한 유효 용량 범위는 일일

일회 3 내지 30 mg였다.

[0390] 실시예 2: 건선 대상에서의 안전성 및 내약성(시험 102)

[0391] 이 시험은 중등증 내지 중증 판상 건선이 있는 대상에서 화합물 1의 1상, 무작위화, 다기관, 이중 맹검, 위약 대조 다회 상승 용량 시험이었다. 시험 목적은 중등증 내지 중증 판상 건선 집단에서 안전성, 내약성, 약동학, 약력학, 및 초기 유효성의 예비 증거를 제공하는 것이었다.

[0392] 이 시험에는 총 26명의 대상을 등록하였고, 이들은 위약(N = 5) 또는 화합물 1의 세 가지 용량 중 하나(N = 21)를 총 28일의 기간 동안 매일 치료받도록 무작위화하였다. 용량 수준은 5 mg(N = 8), 10 mg(N = 7), 또는 30 mg(N = 6)이었다. TPGS 제형을 5 mg 용량 수준에 사용하였고, SDD 제형을 10 mg 및 30 mg 용량 수준에 사용하였다. 병원 방문 중 시험 절차를 수행하는 경우를 제외하고는 음식 섭취를 제한하지 않았다.

[0393] **유효성 결과:** 이 시험에서는 건선(PASI, 정적 PGA[static PGA, sPGA])에서의 탐색적 유효성 데이터를 얻었다. 이 시험은 샘플 규모가 작았고(25명의 대상이 유효성 데이터에 기여) 치료 기간은 28일로 제한하였다. 총 25명의 대상(5 mg에 대해 N = 8, 10 mg에 대해 N = 7, 30 mg에 대해 N = 5, 및 위약에 대해 N = 5)을 유효성 분석 세트에 포함하였고, 이는 1일 차 및 28일 차에 PASI 및/또는 sPGA 데이터가 있는 대상을 포함하였다. 이들 25명의 대상에 대한 유효성 데이터는 완전하였고, 누락된 데이터에 대한 대치는 필요하지 않았다. PGA 평가는 표 1에 따라 수행하였다.

[0394] [표 1] 의사의 전반적인 평가[PGA]의 평가

점수	등급	설명
0	깨끗함	건선 징후 없음, 염증 후 색소침착이 있을 수 있음
1	거의 깨끗함	두꺼워지지 않음, 정상에서 분홍색 착색, 병소 인설 없음 또는 최소
2	경증	약간 두꺼워지는 정도만 감지가능, 분홍색에서 연한 붉은색 착색, 주로 미세한 인설
3	중등증	명확하게 구별가능한 중등도의 두꺼워짐, 흐린 붉은색에서 밝은 붉은색, 명확하게 구별가능한 중등도의 홍반, 중등도의 인설
4	중증	가장자리가 딱딱한 심한 두꺼워짐, 밝은 붉은색에서 진한 어두운 붉은색 착색, 거의 모든 병변 또는 모든 병변을 덮는 심한/거친 인설

[0396] · 화합물 1을 사용한 치료는 질환 중증도의 감소에서 용량 의존 경향을 나타내었고, 위약 그룹에서 26% 감소(평균 PASI가 1일 차에 13.5에서 28일 차에 10.0으로 감소)와 비교하여, 5, 10, 및 30 mg 그룹에서 각각 28일 차에 PASI 점수의 평균 감소 백분율이 1일 차와 비교하여 30%(평균 PASI가 1일 차에 15.4에서 28일 차에 10.9로 감소), 47%(평균 PASI가 1일 차에 18.2에서 28일 차에 9.6으로 감소), 및 48%(평균 PASI가 1일 차에 20.0에서 28일 차에 10.4로 감소)였다.

[0397] · 위약 그룹의 0%(0/5)와 비교하여, 5, 10, 및 30 mg 그룹에서 각각 13%(1/8), 57%(4/7), 및 40%(2/5)가 PASI-50에 도달하였다.

[0398] · 30 mg 그룹에서는 1명(1/5, 20%)의 대상이 PASI-75에 도달하였지만 다른 그룹에서는 도달하지 못하였다. 동일한 대상은 또한 PASI 90에 도달하였다.

[0399] · 화합물 1을 사용한 치료는 또한 위약과 비교하여 sPGA 점수를 개선하였고, 30 mg 코호트에서 한 명의 대상은 28일 차에 sPGA 1(최소 질환)에 도달하였다.

[0400] **안전성 결과:** 화합물 1을 사용한 치료는 일반적으로 안전하고 내약성이 우수했다. 사망 또는 심각한 AE는 없었다. TEAE는 위약 그룹에서 대상의 20%(1/5)와 비교하여, 5, 10, 또는 30 mg의 화합물 1을 투여받은 대상의 38%(3/8), 57%(4/7), 및 67%(4/6)에서 발생하였다. 모든 TEAE는 경증(1등급) 또는 중등증(2등급)의 강도였지만, 30 mg의 화합물 1로 치료한 대상에서 호중구 감소증의 중증(3등급) 이상 사례가 나타나 치료를 중단한 경우는 예외였다. 이 사례는 치료 8일 차에 관찰되어 12일 차에 시험 약물을 중단하였다.

[0401] 치료를 중단한 지 3일 후인 15일 차에 대상의 호중구 수는 정상화되었다. 3등급 호중구 감소증은 이 시험에서 관찰한 2등급 이상의 혈액 독성을 구성하는 유일한 이상 사례였다. 시험 약물과 관련이 있는 것으로 간주되었지만 심각하지는 않았다. 이 시험에서 여드름성 피부염, 구진 발진, 또는 아프타성 궤양 사례는 보고되지 않았다.

활력 징후, 신체 검사, 또는 ECG에서 임상적으로 유의미한 변화는 없었다. 30 mg 코호트의 한 명의 대상은 시험 약물을 한 번만 투여받았고 TB 검사 양성으로 인해 1일 차 이후 시험을 중단하였다. 이 대상은 안전성 분석 세트에는 포함하였지만 유효성 분석에는 포함하지 않았다.

[0402] **약동학 결과:** 이 시험에서, 화합물 1의 흡수는 일반적으로 빨랐고, 코호트 1~3(일일 일회 5 내지 30 mg)에서 투여 후 3~4시간의 중앙값에서 평균 최고 혈장 농도를 관찰하였다. 5 및 30 mg 용량 사이에서, 평균 Cmax는 일반적으로 안정 상태 조건(즉, 투여 28일 차)하에서 용량 비례 방식보다 약간 더 크게 증가하였고, 용량의 6배 증가에 비해 Cmax가 8배 증가하였다. 유사하게, 투여 간격 동안 관찰한 노출인 AUC0-tau는 용량 비례 방식보다 더 크게 증가하여 용량의 6배 증가에 비해 AUC0-tau가 11배 증가하였다. 작은 샘플 규모 및 이 시험에서 관찰한 대상 간 큰 변동성(Cmax에 대해 55~111% CV 및 AUC0-tau에 대해 47~269% CV)으로 인해, 관찰한 용량 비례성의 부족은 약동학적으로 또는 약리학적으로 관련이 없을 수 있다. 이 시험에서 1일 차와 28일 차 사이에 관찰한 축적 비율은 건강한 지원자의 이전 시험에서 얻은 값과 일치하였다.

[0403] **위험:** 건강한 지원자의 시험 101 또는 중등증 내지 중증 판상 건선이 있는 대상의 시험 102에서 중요한 확인된 위험이 나타나지 않았다.

[0404] 이에 비해, 제3자가 수행한 Otezla®의 임상 시험에서, 중등증 내지 중증 건선 환자에서 일일 일회 30 mg을 투여한 Otezla®의 3상 시험에서 보고한 평균 PASI 감소율은 4주 차에 37%였다. 데우크라바시티닙에 대한 평균 PASI 감소는 보고되지 않았고 BMS는 데우크라바시티닙을 사용한 1b상 시험을 수행하지 않았다. 4주 간의 1b상 시험에서, 화합물 1은 2b상 시험에서 데우크라바시티닙 및 구셀쿠맵(항-IL-23 단일클론 항체)의 4주 차 결과와 일치하는 것으로 판단되는 임상 활성에 대한 탐색적 신호를 보였다. 해당 시험에서, 임상 반응은 4주 차부터 12주 차까지 상당히 증가하였다. 데우크라바시티닙 및 구셀쿠맵에 대한 3상 시험에 사용한 용량 범위에서, 4주 차와 비교하여 12주 차에 반응이 세 배에서 네 배로 증가하였다. 따라서, 중등증 내지 중증 건선에서 진행 중인 2b상 시험에서, PASI 점수로 측정된 바와 같이, 12주 차에 화합물 1에 대한 임상 반응률이 증가할 수 있을 것으로 예상된다.

[0405] **PD 마커 결과:** 피부 편지 생검에서의 PD 마커가 화합물 1의 임상 활성에 대한 탐색적 신호를 뒷받침한다고 여겨지고 이는 알로스테릭 TYK2 억제제에서 기대되는 바와 일치한다. 피부 PD 마커는 표피 두께의 변화(헤마톡실린 및 에오신, 또는 H&E 염색을 통해) 및 I형 케라틴 K16 과증식 마커의 존재를 기반으로 평가한다. K16 발현은 건선에서 상향 조절되고 건선이 개선되면 하향 조절된다. 도 6에서 볼 수 있듯이, 화합물 1은 4주 차에 세 개의 투여 코호트에 걸쳐(17명의 환자를 평가) 환자의 표피 두께를 감소시키고 K16 생체표지자의 발현을 경감시켰다.

[0406] 도 7에 도시한 바와 같이, 28일 동안의 치료는 병변 피부에서 주요 시토킨 및 건선 유전자 시그니처의 RNA 발현 수준을 감소시켰다. **방법:** 피부 생검에서 전령 리보핵산[messenger ribonucleic acid, mRNA]을 분리하고 표적(RT-PCR) 또는 전체(미세배열) 유전자 발현에 대해 평가하였다. 미세배열 분석을 위해, 기준선 병변 대 비병변 샘플(건선 전사체[psoriasis transcriptome, PSTR])을 비교하고 기준선 병변 대 28일 차 병변 샘플(화합물 1 반응)을 비교하여 차등 유전자 발현을 평가하였다. 병변 대 비병변 기준선 피부 생검(PSTR)에서 유의하게 차등 발현된 유전자 세트(FC ≥ 2 , pval < 0.05)는 건선 병변 대 비병변 피부에서 차등 발현된 유전자의 여러 공개된 데이터 세트와 높은 중첩도를 나타낸다. **결과:** 피부 생검에서의 mRNA 정량 분석은 RT-PCR에 의한 여러 건선 관련 유전자(예컨대 KRT16, IL17A, IL17F, 및 IL22)의 발현이 유의하게 감소하였고 미세배열 분석을 통한 병변 피부에서의 건선과 이전에 연관된 피부 전사체의 발현이 최대 50% 개선된 것을 나타내었다(위약 치료 그룹과 비교하여 p < 0.001). 이들 결과는 건선에서 화합물 1의 추가 개발을 뒷받침한다. 공개된 건선 피부 데이터 세트에서 상향 또는 하향 조절을 나타내는 유전자는 모든 용량에서 화합물 1로 28일 동안 치료한 후 상당한 개선을 보인다. 괄호 안의 숫자는 (Nimbus PSTR과 지정된 데이터 세트의 프로브 세트 중첩/데이터 세트의 총 프로브 세트 수)이다. 개선 백분율은 기준선 비병변 발현에 대한 중첩 프로브 세트 발현의 평균 % 변화(+/- SEM)로서 평가한다(치료 그룹 대 위약 그룹을 비교하여 *** p < 0.001).

[0407] **실시예 3: 건강한 지원자에서의 화합물 1의 1상, 무작위화, 이중 맹검, 위약 대조, 다회 투여 시험(시험 104)**

[0408] **개요**

[0409] 이론적 근거: 이전 시험(시험 101)에서, 두 개의 코호트의 건강한 참가자에게 2주 동안 매일 20 mg 또는 35 mg의 용량으로 화합물 1을 투여하였다. 치료는 일반적으로 안전하고 내약성이 우수했고, 중증 또는 심각한 이상 사례는 보고되지 않았다. 본 시험은 건선 및 다른 자가면역 질환 환자에서 향후 시험을 위한 용량을 선택하는데 도움이 되는 비교적 넓은 용량 범위를 정의하기 위해 건강한 참가자에서 용량을 계속 증량하도록

설계하였다. 비임상 약리학, 독성학, 및 약동학(PK) 시험 및 초기 임상 데이터는 건강한 참가자에서 화합물 1의 제안된 다회 투여 시험을 뒷받침한다.

[0410] 목적 및 평가변수

목적	평가변수
일차	
건강한 참가자에서 화합물 1의 다회 경구 투여의 안전성과 내약성을 평가	이상 사례의 빈도 및 중증도
이차	
건강한 참가자에서 화합물 1의 다회 경구 투여의 PK를 평가	AUC _{0-1au} , C _{max} , t _{max} , 및 AUC _{0-last} . 투여 간격 내에 관찰한 최소 농도 시간 0부터 투여 간격 종료까지의 농도 시간 곡선하 면적 AUC _{0-1au} (tau = 24 시간). %AUC _{extrapt} , t _{1/2z} , 정상 상태에서의 CL/F, 및 정상 상태에서의 V _z /F 측적 지수.
건강한 참가자에서 화합물 1의 다회 경구 투여의 약력학(PD)을 특성화	화합물 투여 후 IL-12로 생체 외 치료한 전혈에서 인터페론 감마(IFN γ) 생성

[0412] 전체 설계

[0413] 이는 건강한 참가자에서의 화합물 1의 1상, 무작위화, 이중 맹검, 위약 대조, 다회 투여 시험이었다.

[0414] 시험 집단은 18 내지 65세의 건강한 남성 참가자 및/또는 임신 가능성이 없는 여성 참가자로 구성되었다. 2주 동안 매일 화합물 1(N = 6) 또는 위약(N = 2)을 투여한 8명의 건강한 참가자의 두 개의 다회 투여 코호트(코호트 1 및 2)가 있었다. 시험 참가자들은 -1일 차에 CRU에 입원했다. 참가자들은 22일 차까지 예정된 모든 절차를 완료할 때까지 CRU에 격리되어 있었고, 의학적으로 적절한 경우 퇴원했다. 안전 실험실, PK 채혈, PD 채혈, 및 이상 사례 평가를 활동 일정(Schedule of Activity, SoA)에 따라 진행했다.

[0415] 코호트 2는 PI 및 의뢰자가 결정한 바와 같이 코호트 1의 적절한 안전성과 내약성이 입증될 때까지 등록하지 않았다.

[0416] 환자들은 잠재적인 COVID-19[Coronavirus Disease 2019] 노출/증상에 대해 질문을 받았고 선별 검사 방문 시와 -1일 차에 중합효소 연쇄 반응[polymerase chain reaction, PCR] 검사를 통해 COVID-19 검사를 받았으며, 샘플은 중앙 실험실로 보냈다. 선별 검사 시 또는 -1일 차에 PCR 검사 결과가 양성인 환자는 선별 실패로 간주했다. 투여 후 COVID-19 감염과 일치하는 증상이 나타난 참가자는 PCR 검사를 통해 검사를 받았고 양성 결과가 나온 경우 시험에서 제외했다. 이를 이상 사례로 기록했다.

[0417] **공개 설명:** 이 시험은 의뢰자, 참가자, 및 시험자가 누구인지 모르는 두 개의 코호트를 갖는 순차적 그룹 개입 시험이다.

[0418] **참가자 수:**

[0419] 시험 개입에 무작위로 배정한 참가자 약 16명과 평가 가능 참가자 16명(코호트당 8명)이 있었다.

[0420] **개입 그룹 및 기간:**

[0421] 16명의 참가자는 아래에 명시한 용량으로 활성 시험 약물 또는 위약을 투여받을 것으로 예상된다.

[표 1] 코호트 및 용량 수준

코호트	용량 수준	용량
코호트 1	DL1	50 mg 또는 상응하는 위약
코호트 2	DL2	100 mg 또는 상응하는 위약

선별 기간은 약 28일이었다. 참가자를 -1일 차부터 22일 차까지 CRU에 격리하였다. 치료를 14일 동안 매일 제공하였고, CRU에서 퇴원하기 전 22일 차에 SFU 방문을 예정하였다. 시험 참가의 총 기간은 약 50일이었다.

용량 증량 중단 규칙

코호트 1에서 코호트 2로 다음으로 더 높은 용량으로 진행하기로 한 결정은 코호트 1에서 적어도 6명의 참가자에 대해 15일 차까지의 모든 관련 맹검 안전성/내약성(예를 들어, AE, 임상 실험실 검사, 신체 검사, 활력 징후, 및 안전 ECG) 및 PK 데이터를 검토한 후 의뢰자 및 PI가 공동으로 내렸다. 의뢰자 및 PI는 함께 계획대로 시험을 계속할지, 추가 안전성 평가로 시험을 계속할지, 코호트 2에 계획한 용량과 다른 용량으로 시험을 계속할지, 또는 용량 증량을 중단할지 결정하였다.

코호트에서 적어도 2명의 참가자가 시험 약물에 기인한 다음 기준 중 임의의 것을 충족하는 경우 용량 증량을 종료하였다.

- 약물 관련 SAE가 있는 경우.

- 약물 관련 3등급 이상의 독성을 경험하는 경우.

주어진 용량 수준에서 단 1명의 참가자라도 시험 약물에 기인한 다음 기준을 충족하는 경우 용량 증량을 종료하였다.

1. 약물 유발 간 손상[drug-induced liver injury, DILI]의 증거가 있는 경우.

치료 관련 SAE, 3등급 이상의 AE, 및/또는 DILI를 시사하는 증거가 관찰되는 경우, PK 샘플을 수집하고, 의뢰자에게 알렸다. PI의 재량에 따라, 사례가 화합물 1과 관련이 있는지 그리고 중단 기준을 충족하였는지 결정하기 위해 해당 참가자의 치료 할당 맹검을 해제할 수 있다. 참가자 치료에 대한 임의의 맹검 해제를 문서화하였다.

해당하는 경우, 시험 종료 이유를 완전히 문서화한 서면 진술서를 기관 감사 위원회[institutional review board, IRB]에 제공하였다. 시험 팀은 시험을 모니터링하였다.

용량에 대한 정당성

화합물 1을 이전에 건강한 지원자의 첫 사람 대상[first in human, FIH] 시험(시험 101)에서 단회 투여 및 두 가지 다회 투여[SAD 및 Multiple Dose, MD] 수준에서 시험하였다. 5 mg 내지 200 mg의 단회 투여 및 2주 동안 매일 20 mg 또는 35 mg의 다회 투여는 일반적으로 안전하고 내약성이 우수했다. 중증 또는 심각한 AE는 없었고, 치료 중단으로 이어진 AE도 없었다. 가장 흔한 이상 사례는 피부 발진의 한 형태인 여드름성 피부염으로, 100 mg 이상을 단회 투여한 대상 17명 중 7명(41%)과 다회 투여한 대상 12명 중 8명(67%)에서 나타났다. 이들 사례는 흔하지만 모두 강도가 경증이었으며, 다회 투여 그룹에서도, 제한적인 개입이나 전혀 개입하지 않고도 1 내지 2주 이내에 해결되었고 치료를 중단할 필요가 없었다.

TPGS 제형을 사용한 단회 투여 코호트에서, 화합물 1에 대한 전체 노출은 5 내지 75 mg에서는 대략 용량 비례 방식으로 증가하였고, 100 내지 200 mg에서는 용량 비례 방식보다 덜 증가하였다. 전반적으로, TPGS 또는 SDD 제형으로 화합물 1을 단회 투여한 후의 노출은 유사하였다. SDD 제형을 사용한 화합물 1을 섭취 또는 공복 상태에서 투여했을 때도 유사한 경구 노출을 관찰하였다.

TPGS 제형을 사용한 다회 투여 코호트에서는, 화합물 1의 중간 정도의 축적을 20 및 35 mg 일일 용량 수준에서 관찰하였고, 두 용량 용법 모두에서 C_{max} 및 AUC_{0-24} 둘 다에 걸쳐 축적 비율이 3 미만이었다. 안정 상태에서, 20 mg으로 치료 시 C_{max} 는 약 207 ng/mL, AUC_{last} 는 약 3,160 hr*ng/mL에 도달하였다. 2주 동안 매일 35 mg 용량을 투여했을 때 안정 상태에서 관찰한 해당 C_{max} 및 AUC_{last} 값은 약 325 ng/mL 및 5,839 hr*ng/mL였다. 시험한 더 높은 용량인 35 mg으로 달성한 AUC 노출 수준은 원숭이 및 래트에서 28일 반복 투여 독성 시험에서 결정한 무관찰 유해 효과 수준[no observable adverse effect level, NOAEL]보다 각각 약 8배 내지 9배 더 낮았다.

- [0438] 본 시험은 시험한 용량 범위를 확대하기 위해 코호트 1에서 50 mg 및 코호트 2에서 최대 100 mg의 두 가지 추가 다회 투여를 시험하였다. 이 시험에서는 SDD 제형을 사용하였다. 2주 동안 매일 50 mg 및 100 mg 용량을 투여한 후 예상하는 노출 수준은 원숭이 및 래트에서 28일 반복 투여 독성 시험에서 결정한 NOAEL보다 각각 약 7배 및 8배 더 낮고(50 mg) 3배 및 4배 더 낮을(100 mg) 것으로 예상된다.
- [0439] 비임상 약리학, 독성학, 및 약동학(PK) 시험, 초기 임상 데이터뿐만 아니라 50 mg 및 100 mg 용량에 대한 모델링 데이터는 건강한 참가자에서 화합물 1의 제안된 다회 투여 시험을 뒷받침하고, 첫 번째 용량으로 50 mg을 시험한다.
- [0440] **체크인 절차(-1일 차)**
- [0441] -1일 차 아침에, 모든 참가자는 CRU로 돌아왔다. 참가자가 모든 진입 기준을 계속 충족하는지 확인하기 위해 포함 및 제외 기준을 검토하였다. 두 번째 PCR COVID-19 검사 또한 실시하였고, 샘플을 중앙 실험실로 보냈다. PCR 검사를 실시한 후, 참가자들은 그날 늦게 검사 결과가 나올 때까지 격리된 공간에 머물렀다. -1일 차에 모든 포함 기준을 충족하지 못하거나 제외 기준 중 임의의 것을 충족하지 못하는 참가자(COVID-19 검사 양성 포함)는 선별 실패로 간주하였다.
- [0442] 선별 검사 시 진입 기준을 충족하는 대체자 또한 CRU로 돌아와 -1일 차 활동을 완료하였다. 코호트당 목표 참가자 수를 충족하여 대체자를 무작위화하지 않은 경우, 이들은 여전히 다음 코호트에 참여할 자격이 있었다. 대체자를 초기 -1일 차 평가 다음 날 시험에 등록한 경우 -1일 차 실험을 반복할 필요가 없었다.
- [0443] **치료 및 모니터링 기간**
- [0444] 1일 차 아침에, 투여 전 평가를 실시하였다. 모든 기준에 대한 검토를 완료한 후, 참가자를 무작위화하였다.
- [0445] 참가자들은 1일 차 아침에 맹검 방식으로 화합물 1 또는 위약을 단회 경구 투여받은 다음 총 14일 동안 매일 투여받았다. 치료 기간 동안 활력 징후, 임상 실험실 검사, 12-리드 ECG, 및 AE를 포함한 모니터링을 통해 안전성 및 내약성을 평가하였다. PK 및 PD 평가를 위한 혈액 샘플 및 대사물질 프로파일링을 위한 소변 샘플을 나열한 시점에 수집하였다. 심장역학 모니터링 또한 수행하였다.
- [0446] **SFU 방문/조기 종료[early termination, ET]**
- [0447] SFU 방문은 퇴원 전 22일 차에 실시하였다.
- [0448] 활력 징후, 임상 실험실 검사, 12-리드 ECG, 및 AE를 포함한 모니터링을 통해 안전성 및 내약성을 평가하였다.
- [0449] 조기 종료의 경우, SFU 방문에 대한 SoA에 나열한 절차를 수행해야 한다. 그러나, PK 평가를 위한 혈액 샘플 또한 수집하였다. 조기 종료 방문 후, 참가자는 마지막 시험 약물 투여 후 7일 이내에 SFU 방문을 위해 현장으로 돌아와야 한다.
- [0450] **식사 일정**
- [0451] -1일 차에는 식사 및/또는 간식을 적절하게 제공하였다.
- [0452] 참가자는 시험 약물 투여 전 최소 8시간 동안 밤새 금식하고 이후에도 1일 차에만 적어도 4시간 동안 금식을 계속해야 했다.
- [0453] 물(투여와 함께 제공한 물 제외)은 투여 1시간 전부터 투여 후 1시간까지 제한하였지만, 다른 모든 시간에는 자유로이 허용하였다. 다른 액체는 표준 식사 및/또는 간식의 일부로 허용하였지만 격리 기간 내내 다른 모든 시간에는 제한하였다.
- [0454] **격리 기간**
- [0455] 참가자를 22일 동안 CRU에 격리하였다.
- [0456] **포함 기준**
- [0457] 참가자는 다음 기준에 모두 해당하는 경우에만 시험에 포함될 자격이 있었다.
- [0458] **연령**
- [0459] 1. 참가자는 사전 동의서에 서명할 당시 18세 내지 65세여야 한다.

- [0460] **참가자 유형 및 질환 특성**
- [0461] 2. PI가 판단하기에 선별 검사 및 -1일 차에 임상적으로 유의미한 병력, 신체 검사, 실험실 프로파일, 활력 징후, 또는 ECG가 없는 의학적으로 건강한 지원자인 참가자. 모든 실험실은 일반적으로 CRU 실험실에서 지정한 정상 범위 내에 있어야 한다.
- [0462] 3. 비흡연자(투여 전 적어도 3개월 동안 담배 및 전자담배를 포함한 니코틴 함유 제품을 사용하지 않은 개체로 정의).
- [0463] **체중**
- [0464] 4. 선별 검사 및 병원 입원 시 체질량 지수[Body mass index, BMI]가 $18 \sim 35 \text{ kg/m}^2$ 범위 내에 있어야 한다.
- [0465] **성별**
- [0466] 5. 남성, 또는 임신 가능성이 없는 여성. 남성 참가자와 그 여성 파트너는 두 가지 피임 방법을 사용해야 하고, 하나는 CTFG 지침(CTFG 2014)에 정의한 대로 매우 효과적인 것으로 간주되는 것(연간 실패율 1% 미만)이고 다른 하나는 시험 중 성관계를 가질 때 사용하는 차단법이다. 최종 용량 투여 후, 남성 참가자와 그 파트너는 피임을 계속하고 90일 동안 정자 기증을 자제해야 한다. 여성 참가자는 선별 검사 적어도 6개월 전에 수술로 불임 수술을 받았거나 폐경 후여야 한다(난포 자극 호르몬[follicle-stimulating hormone, FSH] 검사로 확인).
- [0467] **사전 동의서**
- [0468] 6. 사전 동의서[informed consent form, ICF] 및 이 프로토콜에 나열한 요구 사항 및 제한 사항을 준수하는 것을 포함하는 서명한 사전 동의서를 제공할 수 있어야 한다.
- [0469] **제외 기준**
- [0470] 다음 기준 중 임의의 것에 해당하는 경우 참가자를 시험에서 제외하였다.
- [0471] **의학적 상태**
- [0472] 1. 참가자가 사전 동의서에 서명할 수 없게 하거나, 참가자가 시험에 참가할 경우 허용할 수 없는 위험에 처하게 하거나, 시험 데이터를 해석하는 능력을 혼란스럽게 하는, 실험실 이상(등급 1보다 큼) 또는 심전도(ECG) 검사 이상, 또는 정신 질환의 존재를 포함하는 임의의 급성 또는 만성 의학적 병태. 선별 검사 당시 경증 활동성 감염(예를 들어, 상기도, 비뇨기, 위장관)의 증거가 있는 참가자는 증상을 완전히 해결하고 적절한 치료 과정을 완료한 후 재선별을 위해 다시 참가할 수 있다.
- [0473] 2. 임신 가능성이 있는 여성 참가자.
- [0474] 3. B형 간염, C형 간염 바이러스[hepatitis C virus, HCV], 또는 인간 면역결핍 바이러스에 대한 혈청학 양성(B형 간염 표면 항원[hepatitis B surface antigen, HBsAg], HCV Ab, 또는 HIV Ab 양성).
- [0475] 4. 선별 검사 또는 -1일 차 방문 시 COVID-19에 대한 PCR 검사 양성, 또는 선별 검사 방문 전 10일 이내에 COVID-19 감염 의심, 또는 선별 검사 전 10일 이내에 COVID-19 진단 또는 시험 중인 또 다른 사람과의 사전 접촉. 그러나, 코호트 1에 대한 선별 검사 동안 COVID-19 양성 판정을 받은 대상은 CDC 지침에 따라 적절한 격리 기간을 마친 후 코호트 2 선별 검사를 다시 받을 수 있다. 또한 증상을 회복하고, PCR에 의해 COVID-19 항원에 대해 음성 판정을 받았으며 후유증이 없는, 이전에 COVID-19에 감염된 적이 있는(임상 증상 또는 실험실 검사 기반) 대상은 PI가 적절하다고 판단하는 경우 시험 포함 여부가 선별될 수 있다.
- [0476] 5. 시험 약물 흡수, 분포, 대사, 또는 배설에 영향을 미칠 수 있는 임의의 수술 또는 의학적 병태가 있는 참가자.
- [0477] 6. 선별 검사 시 혈압이 90/40 mmHg 미만이거나 140/90 mmHg 초과인 경우.
- [0478] 7. 선별 검사 시 심박수가 40 bpm 미만이거나 99 bpm 초과인 경우.
- [0479] 8. 선별 검사 시 QTcF(프리데리시아 교정) 간격이 남성의 경우 450 msec 초과 또는 여성의 경우 470 msec 초과이거나 연장 QT 증후군의 병력이 있는 경우.
- [0480] 9. 투여 전 56일 이내에 혈액(전혈, 혈소판, 또는 혈장 포함) 기증 또는 상당한 혈액 손실 또는 최종 시험 약물 투여 후 30일 이내에 계획된 기증.

- [0481] 10. 경구 약물에 내약성이 없는 경우.
- [0482] 11. 과거 5년 이내에 고형암 또는 혈액암(골수이형성 증후군 또는 림프증식성 장애와 같은 전악성 상태 포함) 병력; 재발 증거 없이 수술적으로 제거한 피부의 국소 기저 세포 암종 또는 편평 세포 암종, 성공적으로 치료한 유방의 젖관 제자리 암종, 및 성공적으로 치료한 자궁경부 제자리암의 과거 병력은 제외.
- [0483] **이전/병용 약물, 보충제, 또는 시술**
- [0484] 12. 투여 전 28일 이내에 COVID-19를 포함한 임의의 백신을 접종한 참가자.
- [0485] 13. 투여 전 30일(또는 병용 요법의 5번의 반감기 중 더 긴 기간) 이내에 전신 처방 약물을 사용한 적이 있거나, 투여 전 14일 이내에 일반 의약품, 한약, 비타민 보충제, 또는 국소 약물을 사용한 적이 있는 참가자. PI 및 의뢰자가 승인한 경우, 약물(예를 들어, 타이레놀)의 자가 제한 사용을 예외로 고려할 수 있다.
- [0486] 14. 시험 수행 동안 선택적 의료 시술을 받을 계획이 있는 참가자.
- [0487] 15. 오락용 약물 사용에 관여하거나 선별 검사 시 약물 검사에서 양성 반응을 보인 참가자.
- [0488] 16. 코티닌 양성 반응을 보인 참가자.
- [0489] **이전/동시 임상 시험 경험**
- [0490] 17. 시험 약물 투여 전 30일 또는 5번의 반감기(둘 중 더 긴 기간) 이내 또는 시험용 약물이 생물학적 제제(예를 들어, 항체)인 경우 6개월 이내에 시험용 약물 또는 승인된 약물을 시험용 환경에서 투여한 적이 있거나 현재 시험용 시험에 등록한 참가자.
- [0491] **진단 평가**
- [0492] 18. PI의 의견에 따라, 시험 수행 또는 결과를 방해할 수 있는 임의의 다른 기준(예컨대, 임상적으로 유의미한 선별 혈액 검사 결과)이 있을 수 있는 참가자.
- [0493] **다른 제외사항**
- [0494] 19. 시험 약물 또는 위약 제형에 함유된 부형제 중 임의의 것에 대해 임의의 공지된 과민성을 갖는 참가자.
- [0495] 20. 무작위화 후 14일 이내에 알코올을 섭취한 경우.
- [0496] **라이프스타일 고려사항**
- [0497] 시험 참가 동안 다음 항목에 요약한 바와 같이 식단, 약물 사용, 및 활동 수준에 대한 제한이 필요했다.
- [0498] **식사 및 식이 제한**
- [0499] 참가자는 투여 14일 전부터, 모든 치료 기간 동안, 및 PK 샘플 수집 기간 내내 자몽이나 자몽 주스 섭취를 금지한다.
- [0500] **카페인, 알코올, 담배, 및 대마초 제한**
- [0501] 다음 물질을 함유한 음식 및 음료의 섭취는 다음에 명시한 바와 같이 금지하였다.
- [0502] 참가자는 투여 48시간 전부터 PK 샘플 수집 기간 내내 크산틴 또는 카페인을 함유한 제품을 섭취할 수 없다.
- [0503] 참가자는 투여 후 14일 이내 또는 병용 약물 사용에 대해 기재한 바와 같이 알코올 또는 알코올 함유 제품을 섭취할 수 없다. PI가 필요하다고 판단하는 경우, 감기약 및 소량의 알코올을 함유한 다른 작용제를 허용한다.
- [0504] 참가자는 임상 기관에 있는 동안 담배 또는 니코틴 제품(무연 담배, 니코틴 패치, 또는 니코틴 껌 포함)을 사용할 수 없고 시험 선별 기간 동안 이러한 제품 사용을 자제해야 한다.
- [0505] 참가자는 임상 기관에 있는 동안 대마초 제품(경구 또는 설하를 포함한 임의의 형태)을 포함한 오락용 약물을 사용할 수 없다. 참가자는 또한 시험 선별 기간 동안 오락용 약물 사용을 자제해야 한다.
- [0506] **활동**
- [0507] 참가자는 SFU 방문 동안 투여 48시간 전부터 일상 생활 활동(activity of daily living, ADL)(예를 들어, 식사, 목욕, 옷 입기)을 수행하기에 충분한 수준으로 신체 활동을 제한해야 한다. 이 시간 동안, 중간 정도 또는 격렬한 활동(예를 들어, 복식 테니스, 3~5 k 달리기, 마라톤 훈련/달리기, 크로스핏 훈련, 또는 역도)은 허

용하지 않는다.

[0508] 시행한 시험 개입(들)

ARM 명명	코호트 1	코호트 2
개입 명명	화합물 1 SDD 약물 제품 또는 위약	화합물 1 SDD 약물 제품 또는 위약
유형	약물	약물
용량 제형	캡슐	캡슐
단위 용량	50 mg	25 mg
강도(들)		
용량 수준(들)	2 주 동안 50 mg QD	2 주 동안 100 mg QD
투여 경로	경구	경구
용도	실험	실험
IMP 및 NIMP	IMP	IMP
공급	의뢰자 지정자가 중앙에서 제공	의뢰자 지정자가 중앙에서 제공
포장 및 라벨링	시험 개입은 용기에 담아 제공하였다. 각 용기는 국가별 요건에 따라 필요한 라벨을 부착하였다.	시험 개입은 용기에 담아 제공하였다. 각 용기는 국가별 요건에 따라 필요한 라벨을 부착하였다.
부형제	히드록시프로필메틸셀룰로오스-아세트산-숙신산, 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 크로스카르멜로오스 나트륨, 이산화 규소, 라우릴 황산 나트륨 및 스테아릴 푸마르산 나트륨	

[0509]

[0510] 안전성 평가

[0511] 이 시험의 주요 목적은 화합물 1의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 안전성은 신체 검사, 활력 징후, ECG, 임상 실험실 매개변수, 및 AE를 평가하여 결정하였다.

[0512] 필요하다고 판단되는 경우, PI의 재량에 따라 추가 안전성 측정을 수행하였다. 의뢰자 의료 모니터는 시험 내내 임의의 잠재적인 안전성 문제에 대한 상담을 위해 대기하고 있었다.

[0513] 신체 검사

[0514] 키(센티미터)와 체중(킬로그램)을 측정하였다.

[0515] 표적 신체 검사는 최소한 심혈관, 호흡기, 위장관, 근골격계, 및 신경계 평가를 포함하였다. 키(선별 검사 시에만) 및 체중 또한 측정하고 기록하였다. BMI는 선별 검사 및 병원 입원 시에만 계산하였다. 면허가 있는 의사 또는 자격을 갖춘 지정자가 각 참가자를 검사하였다. PI가 필요하다고 판단하는 경우 예정하지 않은 다양한 시점에 신체 검사를 실시할 수 있다.

[0516] 선별 검사 기간 동안 임의의 이상 소견은 병력으로 기록하였다.

[0517] PI 또는 자격을 갖춘 지정자는 이전 질환과 관련된 임상 징후에 주의를 기울여야 한다.

[0518] 활력 징후

[0519] 참가자가 방해요소(예를 들어, 텔레비전, 휴대폰)가 없는 조용한 환경에서 5분간 휴식을 취한 후 양와위 자세로 활력 징후를 측정하였다. 안전 ECG가 심장역학 ECG 추출을 위한 정의한 시점과 일치하는 경우, 적어도 10분간 휴식을 취한 후 활력 징후를 측정하였다. 활력 징후에는 체온(구강 또는 고막), 수축기 및 이완기 혈압, 심박수, 및 호흡수 측정이 포함되었다.

[0520] 혈압 및 심박수 측정은 자동화된 장치로 평가하였다. 자동화된 장치를 사용할 수 없는 경우에만 수동 기술을 사용하였다. 혈압 및 심박수의 경우, 3회 판독을 하였다. 선별 검사 시 참가자의 적격성은 세 개의 판독값의 평균을 사용하여 결정하였다.

[0521] 활력 징후는 -1일 차에 측정하였다. 혈압 및 심박수의 경우, 세 개의 판독값을 측정하여 기록해야 한다. 적격성은 세 개의 판독값의 평균을 사용하여 확인해야 한다.

- [0522] 1일 및 2일 차에, 활력 징후는 투여 전 30분 이내에 측정해야 한다. 투여 후 활력 징후는 활동 일정의 지정된 시점(즉, 투여 후 2, 4, 8, 및 24시간)에서 30분 이내에 측정해야 한다.
- [0523] 활력 징후는 또한 시험 약물 투여 및 SFU의 마지막 날에 측정하였다(SoA를 참조한다). 혈압 및 심박수의 경우, 세 개의 판독값을 측정하여 기록해야 한다.
- [0524] PI가 필요하다고 판단하는 경우 추가 측정을 해야 한다.
- [0525] **심전도**
- [0526] 시험 수행을 위해, ECG를 안전 ECG 또는 심장역학 ECG로 분류하여 실시하였다.
- [0527] **표준 12-리드 ECG(안전 ECG)**
- [0528] 12-리드 ECG를 실시하였다. ECG의 타이밍 및 기록 기술은 모든 참가자에게 표준화하였다. 1일 차에 시험 약물 투여 후 모든 안전 ECG를 얻었고 세 부로 기록하였다.
- [0529] **홀터 모니터링(심장역학 ECG)**
- [0530] 심장역학 모니터링에 참여하는 모든 참가자에게 ECG의 타이밍 및 기록 기술을 표준화하였다. 홀터 모니터링을 실시하여 1일 차 및 14일 차에 투여 2시간 전부터 투여 후 24시간까지 연속 12-리드 ECG 데이터를 수집하였다. 이 기간 동안, 일반적으로 PK 채혈과 짝을 이루는 정의한 시점에서(심장역학 모니터링을 위해 투여 60, 45, 및 30분 전에 3회의 독립적인 투여 전 측정이 필요한 투여 전의 경우는 제외), 제3자 공급업체가 홀터 모니터에서의 데이터를 사용하여 ECG 추출을 실시하였다.
- [0531] **임상 안전 실험실 평가**
- [0532] 임상 안전 실험실 평가는 위에 요약한 바와 같이 이루어졌다.
- [0533] PI 또는 자격을 갖춘 자는 실험실 보고서를 검토하고, 이 검토를 문서화하고, 시험 중에 발생하는 임의의 임상적으로 관련된 변화를 기록해야 한다.
- [0534] 시험 참가 중 임상적으로 유의미하게 비정상적으로 간주되는 값이 있는 실험실 검사는 값이 참가자의 기준선으로 돌아오거나 PI가 더 이상 임상적으로 유의미하다고 간주하지 않을 때까지 반복해야 한다.
- [0535] PI가 합리적으로 판단한 기간 내에 이러한 값이 정상/기준선으로 돌아오지 않는 경우, 병인을 조사하고, 의뢰자에게 알려야 한다.
- [0536] 참가자 관리의 변경이 필요하거나 PI가 임상적으로 유의미하다고 간주하는(예를 들어, AE 발생) 프로토콜이 지정되지 않은 실험실 평가를 또한 증례 기록서[case report form, CRF]에 기록해야 한다.
- [0537] **약물 유발 간 손상[DILI]**
- [0538] 약물 유발 간 손상[DILI]에 대한 정의를 충족하는 사례:
- [0539] · 3배 정상 상한치[upper limit of normal, ULN] 이상의 알라닌 아미노전달효소[Alanine aminotransferase, ALT] 또는 아스파르트산 아미노전달효소[aspartate aminotransferase, AST] 및 정상 알칼리 인산염분해효소[alkaline phosphatase, ALP] 존재 시 2배 ULN 초과인 총 빌리루빈[total bilirubin, TBL]은 즉시 강화된 모니터링(모든 간 검사 중 최소한 ALT, AST, ALP, 및 TBL뿐만 아니라 프로트롬빈 시간[prothrombin time, PT]/국제 표준화 비율[international normalized ratio, INR]) 및 간 검사 이상 원인에 대한 평가가 필요하다(FDA 2009).
- [0540] · 피로, 메스꺼움, 구토, 우상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 및/또는 호산구 증가증(> 5%)이 나타나는 3배 ULN 초과인 ALT 또는 AST(FDA 2009).
- [0541] 의료 모니터에 즉시 연락해야 한다. 평가가 진행되는 동안 추가 의료 관리 고려사항(특정 참가자 및 더 광범위한 코호트까지 확장 가능)을 논의해야 한다.
- [0542] 다음의 특별 관심 이상 사례[adverse event of special interest, AESI]는 의뢰자에게 신속히 보고해야 하고, PI는 다음 사례를 알게 된 후 24시간 이내에 의뢰자에게 알려야 한다.
- [0543] · 2등급 초과인 혈구 감소증

- [0544] · 혈소판 75,000/mm³ 미만
- [0545] · 백혈구[white blood cell, WBC] 3,000/mm³ 미만
- [0546] · 호중구 1,500/mm³ 미만
- [0547] · 림프구 800/mm³ 미만
- [0548] · 혈색소[Hemoglobin, Hgb] 10 g/dL 미만
- [0549] · 크레아틴 포스포인산화효소[CPK] 3등급 초과 상승(5배 ULN 초과)

[0550] **약동학 측정**

- [0551] 화합물 1 및 그 대사물질의 혈장 농도를 측정하기 위해 약 5 mL의 혈액 샘플을 수집하였다.
- [0552] 각 샘플의 실제 날짜 및 시간(24시간 시계 시간)을 기록하였다.
- [0553] 화합물 1의 PK를 평가하기 위해 샘플을 사용하였다. 각 샘플을 두 개의 분취량(PK용 및 백업용 각각 1개)으로 나누었다. 혈장 농도 분석을 위해 수집한 샘플은 또한 시험 중 또는 시험 후에 발생하는 우려와 관련된 대사물질 형성 또는 안전 측면을 평가하는 데 사용할 수 있다.
- [0554] 약동학 혈액 샘플을 다음과 같이 수집하였다.

[0555] **PK 샘플링**

시점	허용 범위
투여 전(1, 8 및 14일 차)	±30 분
투여 후 0.5 시간(1 및 14일 차)	±5 분
투여 후 1 시간(1 및 14일 차)	±5 분
투여 후 2 시간(1 및 14일 차)	±5 분
투여 후 3 시간(1 및 14일 차)	±10 분
투여 후 4 시간(1 및 14일 차)	±30 분
투여 후 6 시간(1 및 14일 차)	±60 분
투여 후 8 시간(1 및 14일 차)	±60 분
투여 후 12 시간(1 및 14일 차)	±60 분
투여 후 24 시간(2 및 15일 차)	±60 분
투여 후 48 시간(3 및 16일 차)	±120 분
투여 후 72 시간(4 및 17일 차)	±120 분
시험 종료(조기 종료인 경우)	해당사항 없음

[0556]

[0557] 소변 샘플을 코호트 2의 모든 참가자에게서 1일 차 투여 전 및 14일 차에 다음과 같이 수집하였다.

시간 간격	
투여 전	실제 시간 기록
투여 후 0~8 시간	총 배뇨량, 시작 및 중단 기록 수집 시간
투여 후 8~16 시간	총 배뇨량, 시작 및 중단 기록 수집 시간
투여 후 16~24 시간	총 배뇨량, 시작 및 중단 기록 수집 시간

[0558]

[0559] **약리학**

[0560] 화합물 1을 사용한 치료에 대한 약리학 반응을 측정하기 위해, 선택한 시점에서 직접 제공된 TruCulture(Myriad RBM) 전혈 검정 수집 튜브에 약 1 mL의 전혈 샘플을 수집하였다. 수집은 지정된 시점의 ± 30 분 범위 이내에 이루어졌다. 이들 샘플을 37 ° C에서 약 24시간 동안 CRU에서 생체 외로 배양하였고 세포 상층액에서 시토킨 자극에 반응하여 생성된 IFN γ 의 수준을 적절한 면역검정을 사용하여 정량화하였다.

[0561] **실시예 4: 판상 전선이 있는 대상에서의 2b상 시험**

[0562] 본 시험은 도 1에 따라 수행하였다. 이 시험에서는 약 250명의 대상을 무작위화할 것이다(약 50명의 대상/군). 대상당 최대 시험 기간은 선별 검사 기간 최대 30일, 12주 치료 기간, 및 4주 안전성 추적 관찰 기간을 포함하여 약 20주이다. 화합물 1을 2 mg, 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg의 용량, 또는 위약을 12주 동안 일일 일회[QD] 경구 투여할 것이다. 화합물 1은 2 mg, 5 mg, 및 15 mg 강도 캡슐로 준비될 것이다. 상응하는 위약은 화합물 1과 동일하지만 유효 성분을 함유하지 않을 것이다. 대상을 1:1:1:1 비율로 무작위화할 것이다.

약어 또는 전문 용어	설명
AE	이상 사례
ADL	일상 생활 활동
AESI	특별 관심 이상 사례
ALT	알라닌 아미노전달효소
항 HBc	B형 간염 핵심 항원에 대한 항체
aPTT	활성화 부분 트롬보플라스틴 시간[activated partial thromboplastin time, aPTT]
AST	아스파르트산 아미노전달효소
AUC	농도 대 시간 곡선하 면적
AUC%	농도 대 시간 곡선하 면적의 백분율
AUC0-inf	시간 0 부터 무한대까지 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적
AUC0-last	시간 0 부터 마지막 측정가능한 농도 시간까지의 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적
AUC0-tau	시간 0 부터 투여 기간 종료까지의 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적
13-hCG	13-인간 융모 성선 자극 호르몬[13-human chorionic gonadotropin]
BMI	체질량 지수
BSA	체표면적
BUN	혈액 요소 질소[blood urea nitrogen]
Cavg	투여 간격 동안의 평균 농도[average concentration over the dosing interval]
CLr	신장 청소율
Cmax	최대 관찰 농도
Cmin	최소 관찰 농도
CMH	코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel)
COVID-19	코로나바이러스 질환 2019
CPK	크레아틴 포스포인산화효소

[0563]

약어 또는 전문 용어	설명
CRO	임상시험 수탁 기관[contract research organization]
CTCAE	이상 사례에 대한 공통 용어 기준
Ctrough	최저 농도[trough concentration]
CV	변동 계수
CYP3A	시토크롬 P450 3A(cytochrome P450 3A)
DDI	약물 간 상호작용[drug-drug interaction]
DILI	약물 유발 간 손상
DLQI	피부관련 삶의 질 지수
ECG	심전도
eCRF	전자 증례 기록서[electronic case report form]
EDC	전자 데이터 수집[electronic data capture]
EOS	시험 종료
EOT	치료 종료[end of treatment]
ET	조기 종료
F%	경구 생체이용률
FDA	식품의약국
FE%	소변으로 배설한 용량 비율
FIH	첫 사람 대상
FSH	난포 자극 호르몬
GCP	임상 시험 관리 기준
GGT	감마 글루타밀 전달효소[gamma-glutamyl-transferase]
hADME	인간 흡수, 분포, 대사, 및 배설[human absorption, distribution, metabolism, and excretion]
HBsAg	B형 간염 표면 항원
HBV	B형 간염 바이러스[hepatitis B virus]
HCT	적혈구용적률[hematocrit]
HCV	C형 간염 바이러스

[0564]

약어 또는 전문 용어	설명
Hgb	혈색소
HIV	인간 면역결핍 바이러스
IB	시험자 자료집 [Investigator Brochure]
IC30	30% 억제 농도 [30% inhibitory concentration]
IC50	반수 최대 억제 농도
IC90	90% 억제 농도
ICF	사전 동의서
ICH	국제 조화 위원회 [International Council for Harmonisation]
IL	인터루킨
IND	시험용 신약 [Investigational New Drug]
IFN γ	인터페론 감마
INR	국제 표준화 비율
IRB	기관 감사 위원회
ITT	치료 의향 [intent-to-treat]
IV	정맥 내
IWRS	대화형 웹 응답 시스템 [Interactive Web Response System]
JAK	야누스 인산화효소
LOCF	마지막 관측값 선행 대체법 [last observation carried forward]
LMW	저분자량 [low molecular weight]
MAD	다회 상승 용량
MCH	평균 적혈구 혈색소량 [mean corpuscular hemoglobin]
MCHC	평균 적혈구 혈색소 농도 [mean corpuscular hemoglobin concentration]
MCV	평균 적혈구 용적 [mean corpuscular volume]
MedDRA	규제 활동을 위한 의학 사전 [Medical Dictionary for Regulatory Activity]
MMRM	혼합 효과 모델 반복 측정 방법 [mixed effect model repeated measures method]

[0565]

약어 또는 전문 용어	설명
MPV	평균 혈소판 용적[mean platelet volume]
mRNA	전령 리보핵산
N/A	해당사항 없음
NCI	국립 암 연구소[National Cancer Institute]
NMSC	비흑색종 피부암[nonmelanoma skin cancer]
NOAEL	무관찰 유해 효과 수준
NRS	수치 평가 척도
PASI	건선 면적 및 중증도 지수
PASI-100	건선 면적 및 중증도 지수가 기준선에서 100% 개선[100% improvement from baseline in Psoriasis Area and Severity Index]
PASI-50	건선 면적 및 중증도 지수가 기준선에서 50% 개선
PASI-75	건선 면적 및 중증도 지수가 기준선에서 75% 개선
PASI-90	건선 면적 및 중증도 지수가 기준선에서 90% 개선
PBPK	생리학적 기반 약동학[physiologically based pharmacokinetic]
PCR	중합효소 연쇄 반응
PD	약력학
PDE4	인산이에스테르가수분해효소 4 형
PGA	의사의 전반적인 평가
PK	약동학
PLT	혈소판
PP	프로토콜별[per-protocol]
PT	프로트롬빈 시간
PUVA	소랄렌 및 자외선 A[psoralen and ultraviolet A]
QC	품질 관리[quality control]
QD	일일 일회[once daily]
RBC	적혈구(수)[red blood cell (count)]

[0566]

약어 또는 전문 용어	설명
REB	연구 윤리 위원회[research ethics board]
SAD	단회 상승 용량
SAE	심각한 이상 사례
SAP	통계 분석 계획[statistical analysis plan]
SD	표준 편차[standard deviation]
SDD	분무 건조 분산
SOC	기관계 대분류[System organ class]
sPGA	의사의 전반적인 정격 평가
STAT	신호 변환자 및 전자 활성화자
t _{1/2}	최종 반감기
TB	결핵[tuberculosis]
TEAE	치료 관련 이상 사례
Th	도움 T
T _{max}	최대 관찰 농도에 이르는 시간
TNF	종양 괴사 인자
TPGS	d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙신산염[d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate]
TYK2	티로신 인산화효소 2
UV	자외선
WBC	백혈구(수)
WHO-DD	세계 보건 기구 - 약물 사전[World Health Organization - Drug Dictionary]
WOCBP	임신 가능성이 있는 여성[women of childbearing potential]

[0567]

[0568]

일차 목적은 다음과 같다.

[0569]

· 중등증 내지 중증 판상 건선이 있는 대상에서 12주 동안 2 mg, 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg으로 QD 경구 투여한 화합물 1의 유효성을 평가하기 위한 것이다.

[0570]

이차 목적은 다음과 같다.

[0571]

· 중등증 내지 중증 판상 건선이 있는 대상에서 12주 동안 2 mg, 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg으로 QD 경구 투여한 화합물 1의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 것이다.

[0572]

· 중등증 내지 중증 판상 건선이 있는 대상에서 2 mg, 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg으로 QD 경구 투여한 화합물 1의 혈장 농도를 평가하기 위한 것이다.

[0573]

탐색 목적은 다음과 같다.

[0574]

· 중등증 내지 중증 판상 건선 및 동반 건선성 관절염이 있는 대상에서 관절 통증에 대한 화합물 1의 효과를 평가하기 위한 것이다.

[0575]

· 중등증 내지 중증 판상 건선이 있는 대상에서 혈액 내 시토킨 및 다른 염증성 생체표지자에 대한 화합물 1의 효과를 평가하기 위한 것이다.

[0576]

평가변수:

[0577]

일차 유효성 평가변수:

[0578]

· 12주 차에 건선 면적 및 중증도 지수가 기준선에서 적어도 75% 개선[PASI-75]에 도달한 대상의 비율.

[0579]

이차 유효성 평가변수:

[0580]

· 12주 차에 의사의 전반적인 평가[PGA]가 깨끗함(0) 또는 거의 깨끗함(1)에 도달한 대상의 비율.

[0581]

· 12주 차에 건선 면적 및 중증도 지수가 기준선에서 적어도 90% 개선[PASI-90]에 도달한 대상의 비율.

[0582]

· 12주 차에 건선 면적 및 중증도 지수가 기준선에서 100% 개선[PASI-100]에 도달한 대상의 비율.

- [0583] · 12주 차 탐색적 유효성 평가변수에서 피부관련 삶의 질 지수[DLQI]의 기준선에서의 변화:
- [0584] · 2, 4, 8, 및 12주 차에 건선 면적 및 중증도 지수가 기준선에서 적어도 50% 개선[PASI-50]에 도달한 대상의 비율.
- [0585] · 2, 4, 및 8주 차에 PASI-75에 도달한 대상의 비율.
- [0586] · 2, 4, 및 8주 차에 PASI-90에 도달한 대상의 비율.
- [0587] · 2, 4, 및 8주 차에 PASI-100에 도달한 대상의 비율.
- [0588] · 2, 4, 8, 및 12주 차에 건선 면적 및 중증도 지수[PASI]의 기준선에서의 변화.
- [0589] · 2, 4, 8, 및 12주 차에 PASI의 기준선에서의 백분율 변화.
- [0590] · 2, 4, 8, 및 12주 차에 PGA의 기준선에서의 변화.
- [0591] · 2, 4, 및 8주 차에 PGA가 깨끗함(0) 또는 거의 깨끗함(1)에 도달한 대상의 비율.
- [0592] · 2, 4, 8, 및 12주 차에 PGA가 기준선에서 적어도 2등급 감소한 대상의 비율.
- [0593] · 2, 4, 8, 및 12주 차에 체표면적[BSA]의 기준선에서의 변화.
- [0594] · 2, 4, 8, 및 12주 차에 가려움증 수치 평가 척도[NRS]의 기준선에서의 변화.
- [0595] · 2, 4, 8, 및 12주 차에 기준선 가려움증 NRS가 4 이상인 대상 중 가려움증 NRS가 기준선에서 적어도 4점 감소에 도달한 대상의 비율.
- [0596] · 4 및 8주 차에 피부관련 삶의 질 지수[DLQI]의 기준선에서의 변화.
- [0597] · 동반 건선성 관절염이 있는 대상에 대해 2, 4, 8, 및 12주 차에 통증 NRS의 기준선에서의 변화.
- [0598] 이차 안전성 평가변수:
- [0599] · 이상 사례[AE]의 발생.
- [0600] · 활력 징후, 임상 실험실 매개변수, 및 심전도[ECG]의 변화.
- [0601] 이차 약동학[PK] 평가변수:
- [0602] 1.활성 치료를 받는 대상에서 화합물 1의 혈장 농도 측정 탐색적 약력학[PD] 평가변수:
- [0603] 2.병변 및 비병변 피부에서 피부 생체표지자(면역 세포 침윤 및 mRNA 발현 수준)의 정량화.
- [0604] 3.순환 시토킨 및 다른 염증성 생체표지자의 정량화.
- [0605] **시험 설계:** 이는 중등증 내지 중증 판상 건선이 있는 대상에서 화합물 1의 유효성, 안전성, 및 내약성을 평가하도록 설계한 2b상 무작위화, 다기관, 이중 맹검, 위약 대조, 다회 투여 시험이다. 이 시험은 또한 화합물 1의 혈장 농도를 평가하고 중등증 내지 중증 판상 건선이 있는 대상에서 화합물 1에 대한 면역 반응(혈액 및 피부 내)을 탐색할 것이다. 이 시험에서는 중등증 내지 중증 판상 건선이 있는 18세에서 70세까지의 남성 및 여성 대상 약 250명을 무작위화할 것이다. 시험에 대한 자격을 위해, 대상은 선별 검사 방문 전 적어도 6개월 동안 판상 건선 병력이 있어야 할 것이다. 또한, 대상은 선별 검사 시 및 1일 차에 다음 특성을 가져야 할 것이다. PASI 점수가 적어도 12, PGA 점수가 적어도 3, 및 판상 건선과 관련된 BSA가 적어도 10%.
- [0606] 모든 대상은 임의의 선별 검사 절차를 실시하기 전에 사전 동의서[ICF]를 읽고 서명할 것이다. 모든 포함 기준을 충족하고 제외 기준을 충족하지 않는 대상은 시험에 포함할 것이다. -30일 차 내지 -1일 차를 넘지 않는 선별 검사 기간 동안, 대상을 무작위화하여(-7일 차) 1일 차에 화합물 1(2 mg, 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg)의 네 가지 용량 중 하나 또는 위약을 투여할 것이다. 목표는 1일 차에 치료 그룹당 약 50명의 대상을 무작위화하는 것이다(1:1:1:1 비율). 치료 기간 동안, 화합물 1(2 mg, 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg) 또는 위약을 12주 동안 QD 경구 투여할 것이다. 12주 치료 기간 다음에는 4주 간 안전 추적 관찰 기간이 이어질 것이다. 예정된 시험 방문 일정에 따라, 대상은 선별 검사, 1일 차, 및 1, 2, 4, 8, 12(치료 종료[EOT]), 및 16(시험 종료[EOS]/조기 종료[ET] 방문)주 차의 8회에 걸쳐 시험 기관에 방문할 것이다. PASI, PGA, 판상 건선과 관련된 BSA, 가려움증 NRS, 및 동반 건선성 관절염이 있는 대상에 대해서는 통증 NRS를 사용하여 유효성을 평가할 것이다. 삶의 질은 DLQI를 사용하여 평가할 것이다. 안전성 평가는 AE를 수집하고, 활력 징후를 기록하고, 신체 검사를 실시하

고, 임상 실험실 및 ECG 결과를 평가하여 이루어질 것이다.

[0607] 다음과 같이 혈액 샘플을 수집하여 화합물 1의 혈장 수준을 측정할 것이다.

[0608] · 1일 차 투여 전 및 투여 후 1시간(± 5 분)에,

[0609] · 4주 차 투여 전, 투여 후 1시간(± 5 분), 및 투여 후 4시간(± 10 분)에,

[0610] · 8주 차 투여 전에,

[0611] · 12주 차 언제든지(이 방문 시 시험 치료제 투여 없음).

[0612] · ET 방문 시 언제든지(12주 차 방문 전에 ET 방문을 계획한 경우).

[0613] 소변 샘플을 1일 차, 및 4, 12, 및 16주 차에 수집할 것이고, 탐색적 생체표지자에 대한 화합물 1의 효과를 평가하는 데 사용할 수 있다. 혈액 샘플을 1일 차, 및 4 및 12주 차에 수집하여 순환 염증성 생체표지자에 대한 화합물 1의 효과를 평가할 것이다. 시술에 동의한 대상의 하위집합에서, 피부 생체표지자에 대한 화합물 1의 효과는 셋 또는 네 개의 임의적 피부 생검을 수집하여 평가할 것이다. 1일 차에 5 mm 펀치 생검 두 개(병변 피부에서 하나 및 인접한 비병변 피부에서 하나)를 수집할 것이고, 12주 차에 동일한 병변 피부(이전 생검의 흉터 바깥쪽, 병변이 없어진 경우에도 이전 흉터에서 적어도 1 cm 떨어진 곳)에서 5 mm 펀치 생검 한 개를 수집할 것이다. 또한, 네 개의 피부 생검에 동의한 대상에서 4주 차에 동일한 병변 피부(이전 생검의 흉터 바깥쪽, 이전 흉터에서 적어도 1 cm 떨어진 곳)에서 5 mm 펀치 생검 한 개를 수집할 것이다. 생검 부위의 사진을 촬영할 것이다.

[0614] 시술에 동의한 대상의 하위집합에서, 피부 생체표지자에 대한 화합물 1의 효과는 테이프 스트립을 수집하여 평가할 것이다. 피부 테이프 스트립은 1일 차에 병변 피부 및 인접한 비병변 피부에서 수집하고, 12주 차에 동일한 병변 피부에서 수집할 것이다. 특정 시험 기관에서는, 동의한 대상의 하위집합에서, 시험 결과를 설명하기 위해 전신, 앞면 및 뒷면의 임의적 의료 사진을 촬영할 것이다.

[0615] **포함/제외 기준:** 이 시험에 참가할 자격을 갖추기 위해, 대상은 기준에 명시한 바와 같이 선별 검사 및 1일 차 방문 시 또는 지정된 방문 시(선별 검사 또는 1일 차) 중 하나에서만 다음 기준을 모두 충족해야 한다.

[0616] · 동의 당시 18세에서 70세까지의 남성 또는 여성인 대상.

[0617] · 대상은 선별 검사 방문 전 적어도 6개월 동안 판상 건선 병력이 있다.

[0618] · 대상은 선별 검사 전 적어도 3개월 동안 건선에서 유의미한 발적이 없었다(의료 차트 또는 대상의 의사에게서 얻은 정보, 또는 대상에게서 직접 얻은 정보).

[0619] · 대상은 선별 검사 및 1일 차에 PASI 점수가 적어도 12 및 PGA 점수가 적어도 3으로 정의되는 바와 같은 중증 중 내지 중증 판상 건선을 앓는다.

[0620] · 대상은 선별 검사 및 1일 차에 총 BSA의 10%를 차지하는 판상 건선을 앓는다.

[0621] · 대상은 광선 요법 또는 전신 요법을 받을 수 있는 사람이어야 한다.

[0622] · 임신으로 이어질 수 있는 임의의 성관계에 관여한 임신 가능성이 있는 여성 대상의 경우: 대상은 1일 차 적어도 4주 전부터 마지막 시험 제품 투여 후 적어도 4주까지 매우 효과적인 피임법을 사용하는 데 동의해야 한다. 매우 효과적인 피임법에는 호르몬 피임약(예를 들어, 복합 경구 피임약, 패치, 질 고리, 주사, 또는 임플란트), 자궁 내 장치 또는 자궁 내 시스템, 정관절제술을 받은 파트너(들)(정관절제술을 선별 검사 적어도 4개월 전에 실시했던 경우), 양측 난관 결찰 또는 폐색, 또는 살정제와 함께 사용하는 이중 장벽 피임법(예를 들어, 자궁경부 캡이 있는 남성 콘돔, 격막이 있는 남성 콘돔, 및 피임용 스펀지가 있는 남성 콘돔)이 포함된다. 참고: 대상은 1일 차 전 적어도 4주 동안 안정적인 용량의 호르몬 피임약을 복용하고 있어야 한다. 참고: 위의 피임법 목록은 1일 차 전 적어도 4주 동안 금욕하고 시험 내내 음경 질 성교를 계속 금욕할 대상에게는 적용하지 않는다. 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간, 및 대상의 선호 및 일반 생활방식과 관련하여 평가해야 한다. 주기적 금욕(달력, 증상 체온, 배란 후 방법)은 허용하지 않는다. 참고: 임신 가능성이 없는 여성 대상은 다음과 같이 정의한다.

[0623] - 외과적 불임수술(자궁절제술, 양측 난소절제술, 또는 양측 난관절제술)을 받은 적이 있는 여성 대상,

[0624] - 선별 검사 방문 전 적어도 12개월 동안 대체 의학적 원인 없이 월경이 중단되었고, 난포 자극 호르몬(FSH) 검

사로 임신 가능성이 없는 것을 확인한 적이 있는 여성 대상(확인 수준은 실험실 기준 범위 참조).

- [0625] · 임신 가능성이 있는 여성 대상은 선별 검사 시 혈청 임신 검사 음성, 1일 차에 소변 임신 검사 음성 판정을 받았다.
- [0626] · 임신으로 이어질 수 있는 임의의 성관계에 관여한 남성 대상의 경우, 대상은 1일 차부터 마지막 시험 제품 투여 후 적어도 12주까지 포함 기준 6에 나열한 매우 효과적인 피임법 중 하나를 사용하는 데 동의해야 한다. 남성 대상의 여성 파트너가 위에 나열한 호르몬 피임법 중 임의의 것을 사용하는 경우, 여성 파트너는 1일 차 적어도 4주 전부터 마지막 시험 제품 투여 후 적어도 12주까지 이 피임법을 사용해야 한다.
- [0627] 참고: 남성 대상은 1일 차부터 마지막 시험 제품 투여 후 적어도 12주까지 정자 기증을 삼가야 한다.
- [0628] 참고: 선별 검사 적어도 4개월 전에 정관절제술을 받았고 그 시술이 문서화된 남성 대상에게는 제한이 필요하지 않다. 정관절제술 시술을 문서화하지 않거나 선별 검사 4개월 전에 실시한 경우, 남성 대상은 정관절제술을 받지 않은 대상과 동일한 피임 및 정자 기증 요건을 따라야 한다.
- [0629] · 대상은 체질량 지수[BMI]가 18 내지 38 kg/m^2 [$\text{BMI} = \text{체중}(\text{kg})/[\text{신장}(\text{m})]^2$] 범위 내에 있고, 총 체중이 50 kg(110 lb) 초과이다.
- [0630] · 대상은 참가할 의사가 있고 사전 동의할 능력이 있다. 참고: 임의의 시험 관련 시술 전에 동의를 받아야 한다.
- [0631] · 대상은 모든 시험 절차를 준수할 의사가 있어야 하고 시험 기간 동안 참여할 수 있어야 한다.
- [0632] **제외 기준:** 선별 검사 및/또는 1일 차 방문 시 다음 기준 중 임의의 것을 충족하는 대상은, 해당하는 경우, 이 시험 참가에서 제외할 것이다.
- [0633] 1. 대상은 모유 수유 중이거나, 임신 중이거나, 시험 동안 임신을 계획 중인 여성이다.
- [0634] 2. 대상은 흥피성, 농포성, 주로 물방울 모양 건선, 또는 약물 유발 건선의 증거가 있다.
- [0635] 3. 대상은 시험자의 의견에 따라 시험 평가를 방해할 수 있는 피부 질환의 병력 또는 피부 병태의 존재가 있다.
- [0636] 4. 대상은 건선과 일반적으로 연관된 면역 매개 병태, 예컨대 건선성 관절염, 포도막염, 염증성 장 질환이 있어, 전신 치료(코르티코스테로이드, 면역억제제, 또는 생물학적 제제 포함)가 필요하다.
- [0637] 참고: 전신 치료가 필요하지 않은 면역 매개 병태가 있는 대상은 시험에 포함할 수 있다. 비스테로이드성 염증제[non-steroidal inflammatory drug, NSAID]와 같은 특정 요법을 허용할 수 있지만 대상 적격성을 결정하기 전에 의료 모니터와 논의해야 한다.
- [0638] 5. 대상은 시험자의 의견에 따라 대상을 과도한 위험에 처하게 하거나 시험 결과 해석을 방해할 수 있는 임의의 임상적으로 유의미한 의학적 병태, 불안정한 임상 병태(예를 들어, 심혈관, 신장, 간, 혈액, 위장관, 내분비, 폐, 면역학, 또는 국소 활성 감염/감염성 질환)의 증거, 정신과 병태, 또는 활력 징후/신체/실험실/ECG 이상이 있다.
- [0639] 6. 대상은 1일 차 전 8주 이내에 대수술을 받았거나 시험 동안 대수술을 계획하였다.
- [0640] 7. 대상은 뉴욕 심장 학회 기준에 의해 정의된 바와 같이 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전의 병력이 있다.
- [0641] 8. 대상은 지난 3개월 동안 천식으로 입원한 적이 있거나, 천식 치료를 위해 삼판이 필요한 적이 있거나, 현재 천식 치료를 위해 경구 코르티코스테로이드가 필요하거나, 1일 차 전 6개월 이내에 천식에 대한 경구 코르티코스테로이드의 단기(2주 이하) 과정을 한 번 초과 필요로 한 적이 있다.
- [0642] 9. 대상은 1일 차 전 5년 이내에 암 또는 림프증식성 질환의 병력이 있다. 성공적으로 치료한 비전이성 피부 편평 세포 또는 기저 세포 암종 및/또는 자궁경부 제자리 국소 암종이 있는 대상은 제외하지 않는다.
- [0643] 10. 대상은 1일 차 전 4주 이내에 전신 또는 침습성 감염을 암시하는 발열, 염증, 또는 질환의 전신 징후의 병력이 있다.
- [0644] 11. 대상은 활성 박테리아, 바이러스, 진균, 미코박테리아 감염, 또는 다른 감염(TB 또는 비정형 미코박테리아 질환 포함), 또는 1일 차 전 12주 이내에 입원 또는 정맥 항생제 치료, 또는 1일 차 전 4주 이내에 경구 항생제 치료가 필요했던 임의의 주요 감염 에피소드가 있다.

- [0645] 12. 대상은 만성 신장 감염, 만성 흉부 감염, 재발성 요로 감염, 진균 감염(손발톱바닥의 표재성 진균 감염 제외), 또는 감염된 피부 상처 또는 궤양을 포함하지만 이에 제한되지 않는 만성 또는 재발성 감염성 질환의 병력이 있다.
- [0646] 13. 대상은 감염된 인공 관절의 병력이 있거나 인공 관절의 감염이 의심되어 항생제를 투여받은 적이 있지만 인공 관절을 제거하거나 교체한 적이 없다.
- [0647] 14. 대상은 1일 차 전 8주 이내에 단순 포진 1 및 2와 대상 포진(신체 검사 및/또는 병력에서 입증)을 포함한 활성 포진 감염이 있다.
- [0648] 15. 대상은 시험자의 의견에 따라 대상의 면역 상태를 손상시킬 수 있는 것으로 알려져 있거나 의심되는 선천성 또는 후천성 면역결핍 상태 또는 병태의 병력(예를 들어, 비장절제술, 원발성 면역결핍 병력)이 있다.
- [0649] 16. 대상은 B형 간염 표면 항원[HBsAg], B형 간염 핵심 항원에 대한 항체[항HBc], C형 간염 바이러스[HCV], 또는 인간 면역결핍 바이러스[HIV]에 대해 양성 결과를 보인다.
- [0650] 17. 대상은 선별 검사 시 활동 또는 잠복 결핵[TB] 감염의 임상 또는 실험실 증거가 있다. 참고: 현재 현지 국가 지침에 따라 적절한 기간 및 유형의 항TB 치료를 받고 완료했다는 문서를 제공할 수 없는 한, 활동 또는 잠복 TB 병력이 있는 대상은 시험에 포함하지 않을 것이다. 참고: 대상은 잠복 TB 감염에 대한 선별 검사 시 퀴티페론-TB 골드(Quantiferon-TB Gold, QFT) 검사로 평가할 것이다. 잠복 TB는 선별 검사 시 양성 QFT 검사 또는 두 번의 연속적인 불확정 QFT 검사로 정의한다.
- [0651] 18. 선별 검사 방문 시 다음 실험실 값 중 임의의 것에 해당하는 대상:
- [0652] · 3배 정상 상한치[ULN] 이상의 알라닌 아미노전달효소[ALT] 또는 아스파르트산 아미노전달효소[AST] 값,
- [0653] · 혈색소 11.0 g/dL 미만(110.0 g/L 미만),
- [0654] · 백혈구 수 $3.5 \times 10^9/L$ 미만($3,500/mm^3$ 미만),
- [0655] · 절대 호중구 수 $1.8 \times 10^9/L$ 미만($1,800/mm^3$ 미만),
- [0656] · 절대 림프구 수 $1.0 \times 10^9/L$ 미만($1,000/mm^3$ 미만),
- [0657] · 혈소판 수 $100 \times 10^9/L$ 미만($100,000/mm^3$ 미만),
- [0658] · 2배 ULN 초과인 총 빌리루빈.
- [0659] 19. 선별 검사 전 30일 이내에 50 ml 초과인 혈액 또는 혈장을 제공하거나 선별 검사 전 56일 이내에 500 mL 초과인 혈액 또는 혈장을 제공한 적이 있는 대상(임상 시험 동안 또는 혈액 은행 기증 시).
- [0660] 20. 대상은 1일 차 전 2주 이내에 건선에 영향을 미칠 수 있는 임의의 국소 약물[코르티코스테로이드, 레티노이드, 비타민 D 유사체(예컨대, 칼시포트리올), JAK 억제제, 또는 타르 포함]을 사용한 적이 있다.
- [0661] 21. 대상은 1일 차 전 4주 이내에 건선에 영향을 미칠 수 있는 임의의 전신 치료(경구, 정맥 내, 근육 내, 또는 병변 내 코르티코스테로이드; 경구 레티노이드; 면역억제/면역조절 약물; 메토트렉산염[*methotrexate*, MTX]; 시클로스포린; 경구 JAK 억제제; 또는 아프레밀라스트 포함)를 사용한 적이 있다. 참고: 비강 내 코르티코스테로이드 및 흡입 코르티코스테로이드는 허용한다. 코르티코스테로이드가 함유된 안약과 귀약도 허용한다.
- [0662] 22. 대상은 1일 차 전 4주 이내에 임의의 자외선[UV]-B 광선 요법(태닝 베드 포함) 또는 엑시머 레이저를 받은 적이 있다.
- [0663] 23. 대상은 1일 차 전 4주 이내에 소랄렌 및 자외선 A[PUVA] 치료를 받은 적이 있다.
- [0664] 24. 대상은 1일 차 전 4주 이내에 임의의 약독화 생백신을 접종한 적이 있거나 시험 동안 약독화 생백신을 접종할 계획이나, 마지막 시험 제품 투여 후 최대 4주 또는 시험 제품의 5번의 반감기 중 더 긴 기간까지 접종할 계획이 있다. 참고: 코로나바이러스 질환 2019[COVID-19]에 대한 비약독화 백신(예를 들어, RNA 기반 백신, 불활성화 아데노바이러스 기반 백신, 단백질 기반 백신)은 시험 동안 허용한다. 시험 기관은 COVID-19 관련 현지 지침을 따라야 한다.

- [0665] 25. 대상은 현재 비생물학적 시험용 제품 또는 장치를 받고 있거나 1일 차 전 4주 이내에 받은 적이 있다.
- [0666] 26. 대상은 1일 차 전 12주 또는 5번의 반감기(둘 중 더 긴 기간) 이내에 임의의 시판 또는 시험용 생물학적 제제를 투여받은 적이 있다(제외 기준 27 및 28에 나열된 6개월 동안 제외하는 경우 제외).
- [0667] 27. 대상은 이전에 화합물 1을 사용한 임의의 시험에 등록하였다.
- [0668] 28. 대상은 인터루킨(IL)-12, IL-17, 및/또는 IL-23을 표적화하는 임의의 치료제(예를 들어, 우스테키누맙, 세퀴키누맙, 익세키주맙, 브로달루맙, 구셀쿠맙, 틸드라키주맙, 리산키주맙)에 대해 승인된 용량으로 적어도 12주의 요법 후 반응이 없었던 병력이 있고/있거나, 1일 차 전 6개월 이내에 이들 요법 중 하나를 받은 적이 있다.
- [0669] 29. 대상은 6개월 이내에 리툽시맙 또는 다른 면역 세포 고갈 요법을 받은 적이 있다.
- [0670] 30. 대상은 현재 강력하거나 중간 정도의 시토크롬 P450 3A(CYP3A4) 억제제(예컨대 이트라코나졸)로 치료받고 있거나 1일 차 전 4주 이내에 중간 정도이거나 강력한 CYP3A4 억제제를 투여받은 적이 있다.
- [0671] 31. 대상은 현재 테르비나핀으로 치료받고 있거나 1일 차 전 4주 이내에 테르비나핀을 투여받은 적이 있다.
- [0672] 32. 대상은 1일 차 전 1주 이내에 자몽을 섭취한 적이 있다.
- [0673] 참고: 치료 기간 동안과 마지막 용량 투여 후 적어도 1주 동안 자몽 섭취를 피해야 한다.
- [0674] 33. 대상은 1일 차 전 4주 이내에 태닝 부스를 사용한 적이 있거나, 과도한 일광 노출을 한 적이 있거나, 시험 기간 동안 자연 및 인공 일광 노출을 최소화할 의사가 없다. 참고: 일광 노출을 피할 수 없는 경우 자외선 차단제 제품과 보호복을 사용하는 것이 좋다.
- [0675] 34. 대상은 화합물 1 또는 시험용 제품의 임의의 성분에 대해 알려져 있거나 의심되는 알레르기, 또는 임의의 다른 유의미한 약물 알레르기(예컨대, 아나필락시스 또는 간독성)가 있다.
- [0676] 35. 대상은 1일 차 전 1년 동안 임상적으로 유의미한 약물 또는 알코올 남용의 알려진 병력이 있다.
- [0677] 36. 생검 수집에만 동의한 대상의 경우:
- [0678] · 대상은 리도카인 또는 다른 국소 마취제에 대한 알레르기 반응 또는 유의미한 민감증의 병력이 있다.
- [0679] · 대상은 흉터 또는 봉합 부위에 비대성 흉터 또는 켈로이드 형성의 병력이 있다.
- [0680] · 대상은 1일 차 전 2주 이내에 헤파린, 저분자량[LMW] 헤파린, 와파린, 또는 항혈소판제(허용되는 저용량 아스피린 81mg 이하 제외)와 같은 항응고제 약물을 복용한 적이 있거나, 피부 생검에 금기사유가 있다. 비스테로이드성 항염증제는 항혈소판제로 간주되지 않을 것이고 허용될 것이다.
- [0681] 범주형 변수는 빈도와 백분율로 표에 제시할 것이다. 연속형 변수는 표에 요약할 것이고 대상의 수, 평균, 표준편차[SD], 중앙값, 최소값, 및 최대값이 포함될 것이다. 유효성 및 안전성 변수 정의, 분석 전략, 통계적 정당성, 및 누락된 값 처리 기술(해당하는 경우)에 대한 상세한 내용은 데이터베이스를 잠그고 임의의 분석을 수행하기 전에 준비될 별도의 통계 분석 계획[SAP]에 상세히 설명할 것이다. SAP와의 임의의 편차(들)는 최종 임상 시험 보고서에서 적절하게 설명하고 정당화할 것이다.
- [0682] 모든 통계 검정은 양측 검정일 것이고 SAP에 달리 명시하지 않는 한 유의 수준 0.05로 실시할 것이다. 치료 그룹 사이의 다중 검정을 고려하기 위한 알파에 대한 조정은 이루어지지 않을 것이다.
- [0683] **유효성 분석:** 일차 평가변수는 반응자 분석으로 해석할 수 있고, 여기서 대상은 12주 차에 PASI-75에 도달하는 경우 반응자로 분류할 것이다. 일차 평가변수에 대한 그룹 사이의 비교는 코크란-멘텔-헨젤(CMH)을 사용하여 수행할 것이고, 생물학적 제제를 사용한 이전 치료를 계층화 요인으로 포함한다. 일차 유효성 분석은 치료 의향[ITT] 분석 세트에 대해 수행할 것이고, 프로토콜별[PP] 분석 세트는 민감도 분석으로 사용할 것이다.
- [0684] 대상의 비율을 포함하는 이차 평가변수는 일차 유효성 분석에 대해 설명한 바와 동일한 접근법(CMH 시험)을 사용하여 각 시점에서 ITT 분석을 기반으로 분석할 것이다. 기준선에서의 절대 변화를 포함하는 연속 이차 평가변수는 ITT 분석 세트만을 기반으로 하는 혼합 효과 모델 반복 측정 방법[MMRM]을 사용하여 분석할 것이다. 모델에는 치료, 방문, 방문별 치료 상호작용, 및 생물학적 제제를 사용한 이전 치료가 고정 효과로, 기준선 점수가 공변량으로 포함될 것이다.
- [0685] **안전성 분석:** 모든 안전성 분석은 안전성 분석 세트를 사용하여 수행할 것이다. 안전성 변수에 대한 추론 통계

는 실시하지 않을 것이다. 이상 사례 및 심각한 이상 사례[SAE]는 치료 그룹별 규제 활동을 위한 의학 사전 [MedDrA] 분류에 따라 제시하고 표로 작성할 것이다. AE에 대한 설명에는 시작 날짜, 중단 날짜(해결한 경우), AE의 중증도 및 심각도, 시험 제품에 대한 AE의 인과관계, 시험 제품과 관련하여 취한 조치, 및 결과가 포함될 것이다.

[0686] 보고된 AE는 사례를 보고한 대상의 수뿐만 아니라 기관계 대분류, 선호 용어[preferred term, PT], 보고된 그대로의 중증도, 심각도, 및 시험 제품과의 관계에 대한 시험자의 평가별로 요약할 것이다. 중증도에 따른 AE 요약에 대해, 각 대상은 각 분석에 대해 각 범주 내에서 가장 높은 강도를 갖는 AE를 사용하여 기관계 대분류 또는 선호 용어 내에서 한 번만 계산할 것이다. 시험 제품과의 관계에 따른 AE 요약에 대해, 각 대상은 각 범주 내에서 가장 많이 보고된 관계를 갖는 AE를 사용하여 기관계 대분류 또는 선호 용어 내에서 한 번만 계산할 것이다. 시험 제품과의 관계 및 중증도에 따른 AE 요약에 대해, 각 대상은 (1) 가장 많이 보고된 관계 다음에 (2) 가장 높게 보고된 강도를 사용하여 기관계 대분류 또는 선호 용어 내에서 한 번만 계산할 것이다.

[0687] 시험 중에 언급한 AE에 관한 모든 정보는 치료 그룹, 대상별로 나열할 것이고, 원문 그대로의 표현, 기관계 대분류, 선호 용어, 시작 날짜, 중단 날짜, 강도, 결과, 시험 제품과 관련하여 취한 조치, 및 시험 제품과의 관계를 상세히 설명할 것이다. AE 발병은 또한 시험 제품 투여일을 기준으로(일 수) 표시할 것이다. 심각한 이상 사례는 치료 그룹, 시험 제품과의 관계, 및 SAE의 발생을 투여일에 대한 상대적인 일수에 따라 표로 작성할 것이다. 시험 중단으로 이어지는 SAE 및 AE에 대해서도 유사한 목록을 제공할 것이다.

[0688] 활력 징후, 실험실 분석, 및 ECG 결과는 기술 통계를 사용하여 치료 그룹 및 방문별로 표로 작성할 것이다. 각 방문에서 관찰한 값뿐만 아니라 기준선에서의 변화를 제시할 것이다. 임상 실험실 결과에 대해 정상 범위를 벗어난 범위로의 변화를 설명하는 변동 표를 제공할 것이고, 활력 징후에 대해 정상 비정상 변동 표를 제공할 수 있다.

[0689] 병용 약물은 세계 보건 기구 - 약물 사전[WHO-DD]으로 코딩하여 대상별로 나열할 것이다. 약물 요약도 표로 작성할 것이다.

[0690] **약동학 분석:** 농도 데이터는 대상별로 나열하고 용량별로 설명적으로 요약할 것이다.

[0691] **약리학 분석:** 소변, 혈액, 및 피부 생체표지자 수준 분석은 별도의 분석 계획에 설명할 것이다.

[0692] **다른 분석:** 대상 성향 및 기준선 특성(인구통계 데이터 및 이전 병용 요법 포함)에 대한 설명적 요약을 치료 그룹별로 제시할 것이다. 또한, 시험을 중단한 대상 목록과 중단 사유를 함께 제공할 것이다. 프로토콜 편차는 치료 및 범주별로 요약할 것이다.

[0693] **샘플 크기 고려사항:** 샘플 크기 결정은 유의 수준 $\alpha = 0.05$ 및 검정력 85%의 양측 검정을 사용하여 두 개의 독립적인 반응물의 동등성을 검정하는 것을 기반으로 한다. 계산에 사용한 공식은 nQuery®에서 사용한 것과 동일하다(즉, 플라이스 공식 및 연속성 수정을 사용한 정규 근사).

[0694] 12주 차 말의 위약 반응률이 10%(PASI-75에 도달한 대상의 비율)라고 가정하면, 화합물 1 투여 치료 그룹 중 적어도 하나는 반응률이 적어도 40%일 것이고, 15% 탈락률을 조정된 후, 총 250명의 대상(치료 그룹당 50명)을 시험에 무작위화할 것이다. 유의 수준 0.05의 단측 2 샘플 피셔 정확 검정을 사용한 치료 그룹당 50명의 대상은 임의의 두 치료 그룹 사이의 PASI-75 반응률에서 적어도 30% 차이를 감지할 수 있는 적어도 약 90% 검정력을 제공할 것이다.

[0695] **결과: 기준선 특성.** 시험 대상의 인구통계 및 이들의 기준선 질환 특성을 다음 표에 제시한다.

	위약 (n = 52)	화합물 1 2 mg QD (n = 50)	화합물 1 5 mg QD (n = 52)	화합물 1 15 mg QD (n = 53)	화합물 1 30 mg QD (n = 52)
연령, 평균(SD), 년	48.8(12.7)	45.8(14.2)	45.1(13.6)	46.2(13.0)	48.5(11.4)
남성, n(%)	31(59.6)	38(76.0)	41(78.8)	34(64.2)	33(63.5)
인종, n(%)	44(84.6)	43(86.0)	40(76.9)	46(86.8)	42(80.8)
백인	5(9.6)	3(6.0)	7(13.5)	2(3.8)	3(5.8)
아시아인	2(3.8)	4(8.0)	4(7.7)	3(5.7)	4(7.7)
흑인/아프리카계 미국인	1(1.9)	0	1(1.9)	2(3.8)	3(5.8)
기타					
체중, 평균(SD), kg	88.4(15.8)	93.9(16.7)	90.4(18.7)	92.7(16.8)	90.0(18.3)
BMI, 평균(SD), kg/m ²	31.3(5.1)	31.2(5.2)	30.5(5.7)	32.0(4.9)	30.4(5.4)
건선 기간, 평균(SD), 년	12.7(10.5)	13.8(10.8)	14.8(10.7)	17.6(14.6)	17.4(11.1)
PASI 점수, 평균(SD)	18.3(8.1)	18.4(6.8)	18.6(6.1)	15.5(4.5)	17.6(6.2)
DLQI 점수, 평균(SD)	12.4(7.0)	10.3(6.2)	12.8(7.5)	11.9(7.1)	12.5(6.9)
BSA, 평균(SD)	21.3(13.6)	24.9(15.5)	22.6(12.1)	18.3(10.3)	22.2(14.3)
생물학적 처리, n(%)	8(15.4)	8(16.0)	8(15.4)	9(17.0)	8(15.4)

[0696]

[0697] BMI, 체질량 지수; BSA, 체표면적; DLQI, 피부관련 삶의 질 지수; PASI, 건선 면적 및 중증도 지수; QD, 일일
일회; SD, 표준 편차

[0698] **결과:** 일차 평가변수(12주 차에 PASI 75 반응)는 5 mg 이상 용량의 화합물 1로 도달하였다. 15 mg의 화합물 1을
QD 투여한 환자의 68% 및 30 mg을 QD 투여한 환자의 67%가 PASI 75에 도달하였다. 이차 평가변수도 5 mg 이상
용량의 화합물 1로 도달하였다. 화합물 1의 최고 용량에서 PASI 100 또는 PGA 0에 도달한 환자의 비율이 더 높
았고, 30 mg QD 투여 시, 환자의 33%가 피부가 깨끗해졌다. 조정된 치료 의향[mITT] 분석 세트에 대해 일차 평
가변수(12주 차에 PASI 75)에 대한 보다 상세한 결과를 다음 표에 나타낸다. 결과는 도 13에 그래프로
제시한다. PASI 점수 75, 90, 또는 100에 도달한 환자의 비율을 예시하는 그래프를 도 14에 도시한다.

	위약 (n = 52)	화합물 1 2 mg QD (n = 50)	화합물 1 5 mg QD (n = 52)	화합물 1 15 mg QD (n = 53)	화합물 1 30 mg QD (n = 52)
12 주 차에 PASI 75 도달*	3(5.8)	9(18.0)	23(44.2)	36(67.9)	35(67.3)
비율 차이(95% CI) –	–	12.3 (0.04, 24.60)	38.5 (23.52, 53.40)	61.9 (47.56, 76.20)	61.5 (47.46, 75.61)
오즈비(95% CI)†	–	3.73 (0.93, 14.89)	12.73 (3.53, 45.99)	29.01 (8.53, 98.74)	40.11 (10.28, 156.55)
p 값‡	–	0.052	<0.001	<0.001	<0.001

[0699]

[0700] *환자 수(백분율)

- [0701] †코크란-멘텔-헨젤 통계를 사용한 조정 오즈비
- [0702] ‡이전 생물학적 치료가 계층화 요인으로 포함되어, 치료 그룹 대 위약 그룹의 환자 비율을 비교한 코크란-멘텔-헨젤 시험의 p 값.
- [0703] 조정된 치료 의향[mITT] 분석 세트: 무작위화되고 시험 치료를 적어도 한 번 투여받은 모든 대상
- [0704] CI, 신뢰 구간; QD, 일일 일회.
- [0705] 도 15에서, 12주 차에 PGA 0/1에 도달한 환자의 분율을 도시한다. PGA 1 및 PGA 0에 대한 분율은 둘 다 화합물 1의 용량이 증가함에 따라 증가하였다. 위약 및 화합물 1의 상이한 용량 수준에 대한 기준선 및 12주 차의 평균 피부관련 삶의 질 지수[DLQI] 점수를 도 16a에 도시하고, 도 16b는 12주 차에 기준선에서 DLQI의 변화를 도시한다.
- [0706] 안전성 결과를 다음 표에 요약한다.
- [0707] 안전성 요약

	위약 (n = 52)	화합물 1 2 mg QD (n = 50)	화합물 1 5 mg QD (n = 52)	화합물 1 15 mg QD (n = 53)	화합물 1 30 mg QD (n = 52)
사망	0	0	0	0	0
심각한 AE	0	0	0	1(2)	0
AE	23(44)	31(62)	28(54)	28(53)	31(60)
중단으로 이어진 AE*	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	2(4)
가장 빈번한 AE†					
COVID-19	1(2)	6(12)	4(8)	6(11)	7(14)
여드름	0	0	1(2)	3(6)	2(4)
여드름성 피부염	0	0	1(2)	1(2)	3(6)
설사	1(2)	3(6)	1(2)	1(2)	0

- [0708]
- [0709] *5명의 대상에서 약물 중단 및 조기 종료로 이어진 이상 사례는 다음을 포함한다.
- [0710] · CPK 증가(30 mg)
- [0711] · 심낭 삼출액 및 흉막 삼출액(15 mg)
- [0712] · 빈맥 및 실신(5 mg)
- [0713] · 림프구 수 감소(2 mg)
- [0714] · 심방 세동(위약)
- [0715] 추가 대상 한 명(30 mg)은 고혈압 긴급성 AE로 인해 시험 약물을 영구적으로 중단했지만, 시험에는 남았다.
- [0716] 환자 수(백분율), 데이터는 가장 가까운 정수로 반올림.
- [0717] *COVID-19로 인해 중단한 환자는 없음.
- [0718] †임의의 치료 그룹에서 3명 이상의 환자가 보고한 AE(실험실 검사로 유발된 사례는 포함하지 않음).

[0719] 3 이상의 이상 사례에 대한 공통 용어 기준 등급

3 ^{a,b} 이상의 치료 관련 실험실 변화 CTCAE 등급	위약 (n = 52)	화합물 1 2 mg QD (n = 50)	화합물 1 5 mg QD (n = 52)	화합물 1 15 mg QD (n = 53)	화합물 1 30 mg QD (n = 52)
호중구 감소증	1(2)	1(2)	0	0	1(2)
림프구 감소증	1(2)	1(2)	0	0	0
빈혈	0	0	0	0	0
혈소판 감소증	0	0	0	0	0
CPK 상승	1(2)	0	0	1(2)	1(2)
ALT 상승	0	0	0	0	0
AST 상승	0	0	0	0	0
크레아티닌 상승	0	0	0	0	0
콜레스테롤 상승, 12 주 차	0	0	0	0	0
트리글리세리드 상승, 12 주 차	1(2)	1(2)	0	1(2)	1(2)
단백뇨 악화	0	0	0	0	0

[0720]

[0721] ^a 사후 분석, 백분율은 가장 가까운 정수로 반올림.

[0722] ^b 치료 관련 및 기준선에서 1등급 이상 증가

[0723] ALT, 알라닌 아미노전달효소; AST, 아스파르트산 아미노전달효소; CPK, 크레아틴 인산화효소; CTCAE, 이상 사례에 대한 공통 용어 기준; QD, 일일 일회; Wk, 주

[0724] 도 17a~17e는 시험 동안 수집한 혈액 매개변수 및 CPK 데이터를 도시한다. 데이터는 평균 ± 표준 편차이다. 평균 실험실 값 및 기준선에서의 변화는 세포 수의 이상 사례를 나타내지 않는다. CPK는 큰 오차 막대로 인해 15 mg 및 30 mg에서 약간의 변동성을 보인다.

[0725] 도 18a~18e는 시험 동안 수집한 간 및 신장 매개변수를 도시한다. 데이터는 평균 ± 표준 편차이다. 평균 실험실 값 및 기준선에서의 변화는 간 효소, 크레아티닌 또는 eGFR에 대한 이상 사례를 나타내지 않는다.

[0726] 도 19a~19e는 시험 동안 수집한 지질 매개변수를 도시한다. 데이터는 평균 ± 표준 편차이다. 평균 실험실 값 및 기준선에서의 변화는 콜레스테롤, HDL, 또는 LDL에 대한 이상 사례를 나타내지 않는다. 트리글리세리드 상승은 최소이다.

[0727] 실시예 5: 활성 건선성 관절염이 있는 대상에서 화합물 1의 유효성, 안전성, 및 내약성을 평가하기 위한 2b상, 무작위, 다기관, 이중 맹검, 위약 대조, 다회 투여 시험

[0728] 시험 기관:

[0729] 이 시험에는 북미와 유럽의 약 80개의 글로벌 시험 기관이 참가할 것이다.

[0730] 대상의 수(계획):

[0731] 이 시험에서는 약 260명의 대상을 무작위화할 것이다(약 65명의 대상/그룹).

[0732] 시험 기간:

[0733] 대상당 최대 시험 기간은 선별 검사 기간 최대 30일, 12주 치료 기간, 및 4주 안전성 추적 관찰 기간을 포함하여 약 20주이다.

[0734] 시험용 제품, 용량, 및 투여 방식:

[0735] 화합물 1을 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg의 용량, 또는 위약으로 12주 동안 일일 일회(QD) 경구 투여할 것이다. 화합물 1은 5 mg 및 15 mg 강도 캡슐로 준비될 것이다. 상응하는 위약은 화합물 1과 동일할 것이지만 유효 성분을

함유하지 않을 것이다.

[0736] 대상을 1:1:1:1 비율로 무작위화할 것이다.

[0737] **목적:**

[0738] 일차 목적은 다음과 같다.

[0739] · 활성 건선성 관절염[PsA]이 있는 대상에서 류마티스학적 징후, 증상 및 기능에 대해 12주 동안 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg으로 QD 경구 투여한 화합물 1의 유효성을 평가하기 위한 것이다.

[0740] 이차 목적은 다음과 같다.

[0741] · 활성 PsA가 있는 대상에서 12주 동안 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg으로 QD 경구 투여한 화합물 1의 유효성을 추가 평가하기 위한 것이다.

[0742] · 활성 PsA가 있는 대상에서 12주 동안 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg으로 QD 경구 투여한 화합물 1의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 것이다.

[0743] · 활성 PsA가 있는 대상에서 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg으로 QD 경구 투여한 화합물 1의 혈장 농도를 평가하기 위한 것이다.

[0744] 탐색 목적은 다음과 같다.

[0745] · 활성 PsA가 있는 대상에서 혈액 내 시토킨 및 다른 염증성 생체표지자에 대한 화합물 1의 효과를 평가하기 위한 것이다.

[0746] **평가변수:**

[0747] **일차 유효성 평가변수:**

[0748] · 12주 차에 적어도 미국 류마티스 학회[ACR] 20 반응을 달성한 대상의 비율.

[0749] **이차 평가변수 - 유효성:**

[0750] · 12주 차에 적어도 ACR 50 또는 ACR 70 반응을 달성한 대상의 비율.

[0751] · 12주 차에 압통 관절 수의 기준선(1일 차)에서의 변화.

[0752] · 12주 차에 종창 관절 수의 기준선(1일 차)에서의 변화.

[0753] · 12주 차에 건선성 관절염에 대한 환자의 전반적인 평가의 기준선(1일 차)에서의 변화.

[0754] · 12주 차에 건선성 관절염 통증에 대한 환자의 전반적인 평가의 기준선(1일 차)에서의 변화.

[0755] · 12주 차에 건선성 관절염에 대한 의사의 전반적인 평가의 기준선(1일 차)에서의 변화.

[0756] · 12주 차에 건강 평가 설문 장애 지수[HAQ-DI]의 기준선(1일 차)에서의 변화.

[0757] · 1일 차에 가락염이 있는 대상 중 12주 차에 가락염 수의 기준선(1일 차)에서의 변화.

[0758] · 1일 차에 골부착부위염이 있는 대상 중 12주 차에 리드 골부착부위염 지수[Leed's Enthesitis Index, LEI]의 기준선(1일 차)에서의 변화.

[0759] · 12주 차에 최소 질환 활성도가 있는 대상의 비율.

[0760] · 12주 차에 건선성 관절염 질환 활성도 지수의 기준선(1일 차)에서의 변화.

[0761] · 1일 차에 체표면적[BSA] 건선 침범이 3% 이상인 대상 중 12주 차에 건선 면적 중증도 지수[PASI]-75에 도달한 대상의 비율.

[0762] · 12주 차에 0 또는 1의 의사의 전반적인 정적 평가 및 기준선에서 적어도 2점 개선을 달성한 대상의 비율.

[0763] **이차 평가변수 - 안전성:**

[0764] · 시험 약물 중단으로 이어진 이상 사례[AE], 치료 관련 AE[TEAE], 치료 관련 심각한 이상 사례[TESAE] 및 TESAE의 발생.

- [0765] · 활력 징후, 임상 실험실 매개변수, 임상적으로 유의미한 이상 심전도[ECG]가 있는 대상의 비율 및 신체 검사의 임상적으로 관련된 변화 평가.
- [0766] **이차 평가변수 - 약동학:**
- [0767] · 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg의 화합물 1을 투여받은 대상에서 화합물 1의 혈장 농도 측정.
- [0768] **탐색적 평가변수:**
- [0769] · 순환 시토킨 및 다른 염증성 생체표지자의 정량화.
- [0770] · 12주 차에 36개 항목의 짧은 형식의 건강 설문조사의 기준선(1일 차)에서의 변화.
- [0771] · 12주 차에 만성 질환인 피로에 대한 기능적 평가의 기준선(1일 차)에서의 변화.
- [0772] · 12주 차에 고감도 C-반응성 단백질[hsCRP]을 사용한 질환 활성화도 점수 28의 기준선(1일 차)에서의 변화.
- [0773] · 12주 차에 건선성 질환 활성화도 점수의 기준선(1일 차)에서의 변화.
- [0774] · 12주 차에 건선성 관절염 반응 기준에서 기준선(1일 차)에서의 변화.
- [0775] · 1일 차에 BSA 건선 침범이 3% 이상인 대상 중 12주 차에 PASI의 기준선(1일 차)에서의 변화.
- [0776] · 1일 차에 BSA 건선 침범이 3% 이상인 대상 중 12주 차에 건선 침범이 있는 BSA의 기준선(1일 차)에서의 변화.
- [0777] · 12주 차에 건선에 대한 의사의 전반적인 평가의 기준선(1일 차)에서의 변화.
- [0778] **시험 설계**
- [0779] 이는 활성 PsA가 있는 대상에서 화합물 1의 유효성, 안전성, 및 내약성을 평가하기 위해 설계한 2b상, 무작위, 다기관, 이중 맹검, 위약 대조, 다회 투여 시험이다. 화합물 1의 혈장 농도 평가 및 화합물 1로 치료한 활성 PsA가 있는 대상의 혈액 내 염증성 시토킨 수준의 약력학 변화 탐색도 실시할 것이다.
- [0780] 이 시험에서는, 활성 PsA가 있는 18세에서 70세까지의 약 260명의 남성 및 여성 대상을 무작위화할 것이다. 시험에 대한 자격을 위해, 대상은 선별 검사 방문 전 6개월 이상 증상이 있는 PsA 진단 병력이 있어야 하고, 건선성 관절염 분류 기준[Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR]을 포함한 모든 포함 기준을 충족해야 하며, 선별 검사 및 기준선(1일 차) 방문 시 세 개 이상의 압통 및 세 개 이상의 종창 관절이 있어야 하고, 비스테로이드성 항염증제[NSAID], 전통적 질환 조절 항류마티스제[disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD], 또는 하나의 종양 괴사 인자 억제제[tumor necrosis factor inhibitor, TNFi]를 사용한 이전 치료에도 불구하고 활성 PsA가 있어야 한다.
- [0781] 모든 대상은 임의의 선별 검사 절차를 실시하기 전에 서면 사전 동의서[ICF]를 읽고 서명할 것이다. 모든 포함 기준을 충족하고 제외 기준을 충족하지 않는 대상은 시험에 포함할 것이다. 30일을 넘지 않는 선별 검사 기간 동안, 대상을 무작위화하여(-7일 차) 1일 차에 화합물 1(5 mg, 15 mg, 또는 30 mg)의 세 가지 용량 중 하나 또는 위약을 투여할 것이다. 목표는 치료 그룹당 약 65명의 대상을 무작위화하는 것이다(1:1:1:1 비율). 치료 기간 동안, 화합물 1(5 mg, 15 mg, 또는 30 mg) 또는 위약을 12주 동안 QD 경구 투여할 것이다. 12주 치료 기간 다음에는 4주 간 안전 추적 관찰 기간이 이어질 것이다.
- [0782] 예정된 시험 방문 일정에 따라, 대상은 선별 검사, 1일 차, 및 1, 2, 4, 8, 12(치료 종료/조기 종료 방문), 및 16(시험 종료[EOS])주 차의 8회에 걸쳐 시험 기관에 방문할 것이다.
- [0783] 유효성은 ACR20 복합 측정(압통 및 종창 관절 수, PsA 통증 시각 아날로그 척도[visual analog scale, VAS]에 대한 대상의 평가, 대상의 전반적인 PsA 평가 VAS, 의사의 전반적인 평가 PsA VAS, HAQ-DI, 및 hsCRP 포함)뿐만 아니라 개별 성분을 사용하여 평가할 것이다. 1일 차에 BSA 침범이 3% 이상인 대상 중 건선에 대한 유효성은 PASI, BSA, 및 의사의 전반적인 평가를 사용하여 측정할 것이다.
- [0784] 안전성은 AE를 수집하고, 활력 징후를 기록하고, 신체 검사를 실시하고, 임상 실험실 및 ECG 결과를 평가하여 평가할 것이다.
- [0785] 혈액 샘플을 수집하여 화합물 1의 혈장 농도를 측정할 것이다.
- [0786] 또한 혈액 샘플을 수집하여 순환 염증성 생체표지자에 대한 화합물 1의 효과를 평가할 것이다.

- [0787] 1일 차(방문 2) 투여 전 및 투여 후 1시간(± 5 분).
- [0788] 4주 차(방문 5) 투여 전, 투여 후 1시간(± 5 분), 및 투여 후 4시간(± 10 분).
- [0789] 8주 차(방문 6) 투여 전.
- [0790] 12주 차(방문 7) 시험 약물 투여를 완료하거나, ET 시 언제든지 가능할 때.
- [0791] 혈액 샘플을 또한 1일 차, 및 4 및 12주 차, 또는 ET 시 언제든지 가능할 때 수집하여 순환 염증성 생체표지자에 대한 화합물 1의 효과를 평가할 것이다.
- [0792] 이 시험에서 중간 분석은 계획에 없다.
- [0793] **포함 기준:**
- [0794] 이 시험에 참가할 자격을 갖추기 위해, 대상은 기준에 명시한 바와 같이 선별 검사 및 1일 차 방문 시 또는 지정된 방문 시(선별 검사 또는 1일 차) 중 하나에서만 다음 기준을 모두 충족해야 한다.
- [0795] 1. 대상은 동의 당시 18세에서 70세까지의 남성 또는 여성이다.
- [0796] 2. 대상은 시험자가 평가한 바와 같이 선별 검사 방문 시 CASPAR에 근거한 말초 증상이 있는 PsA가 있다.
- [0797] 3. 대상은 시험자가 평가한 바와 같이, 선별 검사 전 6개월 이상 PsA 증상이 있다.
- [0798] 4. 대상은 시험자가 평가한 바와 같이, 선별 검사 및 1일 차 방문 시 세 개 이상의 압통 관절 및 세 개 이상의 종창 관절이 있다.
- [0799] 5. 대상은 직경 2 cm 이상의 적어도 하나의 관상 건선 병변, 건선의 특징적인 손톱 변화, 또는 관상 건선의 문서화된 병력이 있다.
- [0800] 6. 대상은 이전에 4주 이상 투여한 표준 용량의 NSAID, 또는 3개월 이상 투여한 전통적 DMARD(메토트렉산염 및 술폰살라진 포함), 또는 3개월 이상 투여한 TNFi 작용제에도 불구하고 활성 PsA가 있고, 또는 대상은 시험자가 평가한 바와 같이 NSAID 또는 DMARD 또는 TNFi 작용제에 대해 내성이 없다.
- [0801] 7. 대상이 PsA 치료를 동시에 받고 있는 경우, 이들은 아래에 설명한 바와 같이 시험 기간 동안 안정적인 용량을 유지해야 한다.
- [0802] a. 메토트렉산염[MTX]: 대상은 1일 차부터 16주 차(EOS)까지 4주 이상 안정적인 용량 및 안정적인 투여 경로(주당 25 mg MTX를 초과하지 않음)로 3개월 이상 치료를 받았어야 하고, MTX 투여 대상은 MTX 연관 독성의 가능성을 최소화하기 위해 현지 표준 치료에 따라 엽산 보충제를 복용해야 한다.
- [0803] b. 술폰살라진: 최대 용량 3 gm/일. 최소 치료 기간은 2개월이고 1일 차 전 4주 동안 안정적인 용량.
- [0804] c. 나열하지 않은 다른 전통적 DMARD는 의료 모니터와 논의한 후 사례별로 고려할 수 있다.
- [0805] d. 경구 코르티코스테로이드: 대상은 1일 차 전 2주 이상, 하루에 프레드니손 10 mg에 해당하는 용량을 초과하지 않는 안정적인 용량을 복용해야 한다. 대상이 현재 경구 코르티코스테로이드를 사용하지 않는 경우, 1일 차 전 적어도 2주 동안 투여받은 적이 없어야 한다.
- [0806] e. 필요에 따라 NSAID 또는 파라세타몰/아세트아미노펜: 대상은 1일 차 전 2주 이상 안정적인 용량을 복용해야 한다. 현재 NSAID를 사용하지 않는 경우, 1일 차 전 적어도 2주 동안 투여받은 적이 없어야 한다.
- [0807] 8. 임신으로 이어질 수 있는 임의의 성관계에 관련한 임신 가능성이 있는 여성 대상의 경우: 대상은 선별 검사부터 마지막 시험 약물 투여 후 적어도 4주까지 매우 효과적인 피임법을 사용하는 데 동의해야 한다. 매우 효과적인 피임법에는 호르몬 피임약(예를 들어, 복합 경구 피임약, 패치, 질 고리, 주사, 또는 임플란트), 자궁 내 장치 또는 자궁 내 시스템, 정관절제술을 받은 파트너(들)(정관절제술을 선별 검사 적어도 4개월 전에 실시했던 경우), 난관 결찰, 또는 살정제와 함께 사용하는 이중 장벽 피임법(예를 들어, 자궁경부 캡이 있는 남성 콘돔, 격막이 있는 남성 콘돔, 및 피임용 스펀지가 있는 남성 콘돔)이 포함된다. 참고: 대상은 1일 차 전 적어도 4주 동안 안정적인 용량의 호르몬 피임약을 복용하고 있어야 한다. 참고: 위의 피임법 목록은 1일 차 전 적어도 4주 동안 금욕하고 시험 내내 음경 질 성교를 계속 금욕할 대상에게는 적용하지 않는다. 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험 기간, 및 대상의 선호 및 일반 생활방식과 관련하여 평가해야 한다. 주기적 금욕(달력, 증상 체온, 배란 후 방법)은 허용하지 않는다. 참고: 임신 가능성이 없는 여성 대상은 다음과 같이 정의한다.

- [0808] a. - 외과적 불임수술(자궁절제술, 양측 난소절제술, 또는 양측 난관절제술)을 받은 적이 있는 여성 대상.
- [0809] b. - 선별 검사 방문 전 적어도 12개월 동안 대체 의학적 원인 없이 월경이 중단되었고, 난포 자극 호르몬 검사로 임신 가능성이 없는 것을 확인한 적이 있는 여성 대상(확인 수준은 실험실 기준 범위 참조).
- [0810] 9. 임신 가능성이 있는 여성 대상은 1일 차에 선별 검사 시 혈청 임신 검사 음성 및 소변 임신 검사 음성 판정을 받았어야 한다.
- [0811] 10. 임신으로 이어질 수 있는 임의의 성관계에 관여한 남성 대상의 경우, 대상은 1일 차부터 마지막 시험 약물 투여 후 적어도 12주까지 포함 기준 9에 나열한 매우 효과적인 피임법 중 하나를 사용하는 데 동의해야 한다. 남성 대상의 여성 파트너가 위에 나열한 호르몬 피임법 중 임의의 것을 사용하는 경우, 여성 파트너는 1일 차 적어도 4주 전부터 마지막 시험 약물 투여 후 적어도 12주까지 이 피임법을 사용해야 한다. 참고: 남성 대상은 1일 차부터 마지막 시험 약물 투여 후 적어도 12주까지 정자 기증을 삼가야 한다. 참고: 선별 검사 적어도 4개월 전에 정관절제술을 받았고 그 시술이 문서화된 남성 대상에게는 제한이 필요하지 않다. 정관절제술 시술을 문서화하지 않거나 선별 검사 4개월 전에 실시한 경우, 남성 대상은 정관절제술을 받지 않은 대상과 동일한 피임 및 정자 기증 요건을 따라야 한다.
- [0812] 11. 대상은 체질량 지수[BMI]가 18 kg/m^2 [BMI = 체중(kg)/[신장(m)]²] 초과이고, 총 체중이 50 kg(110 lb) 초과이다.
- [0813] 12. 대상은 참가할 의사가 있고 사전 동의할 능력이 있다. 참고: 임의의 시험 관련 절차 전에 날짜가 적힌 서면 사전 동의를 받아야 한다.
- [0814] 13. 대상은 모든 시험 절차를 준수할 의사가 있어야 하고 시험 기간 동안 참여할 수 있어야 한다.
- [0815] **제외 기준:**
- [0816] 선별 검사 및/또는 1일 차 방문 시 다음 기준 중 임의의 것을 충족하는 대상은, 해당하는 경우, 이 시험 참가에서 제외할 것이다.
- [0817] 1. 대상은 류마티스 관절염, 축성 척추관절염(이는 척추염이 있는 PsA의 일차 진단을 포함하지 않음), 전신 홍반 루푸스, 라임병 또는 섬유근육통을 포함하지만 이에 제한되지 않는 화합물 1 요법의 이점 평가를 혼란스럽게 할 수 있는 다른 질환(들)이 있다.
- [0818] 2. 대상은 인터루킨(IL)-12, IL-17, 및/또는 IL-23을 표적화하는 임의의 치료제(예를 들어, 우스테키누맵, 세쿠키누맵, 익세키주맵, 브로달루맵, 구셀쿠맵, 틸드라키주맵, 리산키주맵)에 대해 승인된 용량으로 적어도 12주의 요법 후 반응이 없는 병력이 있고/있거나, 기준선(1일 차) 전 6개월 이내에 이들 요법 중 하나를 받았다.
- [0819] 3. 대상은 종양 괴사 인자를 표적화하는 한 개 초과의 치료제에 대한 반응이 없는 병력이 있다.
- [0820] 4. 대상은 기준선(1일 차) 전 8주 이내에 인플릭시맵, 골리무맵, 아달리무맵, 또는 세르톨리주맵 폐골, 또는 이들 작용제의 임의의 바이오시밀러를 투여받은 적이 있다.
- [0821] 5. 대상은 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 에타네르셉트 또는 에타네르셉트의 임의의 바이오시밀러를 투여받은 적이 있다.
- [0822] 6. 대상은 기준선(1일 차) 전 6개월 이내에 리툽시맵 또는 임의의 면역 세포 고갈 요법을 받은 적이 있다.
- [0823] 7. 대상은 기준선(1일 차) 전 12주 또는 5번의 반감기(둘 중 더 긴 기간) 이내에 다른 포함/제외 기준에서 명시한 것 외에 임의의 시판 또는 조사용 생물학적 작용제를 투여받은 적이 있다.
- [0824] 8. 대상은 현재 비생물학적 시험용 제품 또는 장치를 받고 있거나 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 받은 적이 있다.
- [0825] 9. 대상은 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 PsA에 대한 아프레미라스트 또는 다른 비생물학적 전신 치료를 받은 적이 있고, MTX, 술파살라진, 코르티코스테로이드, NSAID, 또는 파라세타몰/아세트아미노펜은 포함 기준 7에 설명한 바와 같이 안정적인 용량으로 허용한다. 제거 절차를 따르지 않았거나 제거 절차를 준수한 경우(예를 들어, 현지 라벨에 따라 콜레스티라민으로 11일 또는 활성탄으로 30일 세척), 대상은 기준선(1일 차)에서 8주 이내에 레플루노미드를 투여받은 적이 있다. 선별 검사 시 MTX 및 술파살라진을 투여받지 않은 대상의 경우, 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 MTX 및 술파살라진을 제외한다.

- [0826] 10. 대상은 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 관절 내 주사(코르티코스테로이드 포함), 근육 내 스테로이드, 병변 내 스테로이드, 또는 정맥 내 스테로이드를 투여받은 적이 있다. 선별 검사 시 MTX 및 술과살라진을 투여받지 않은 대상의 경우, 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 MTX 및 술과살라진을 제외한다.
- [0827] 11. 대상은 기준선(1일 차) 전 2주 이내에 고효능 오피오이드 진통제(예를 들어, 메타돈, 히드로모르폰, 또는 모르핀)를 투여받은 적이 있다.
- [0828] 12. 대상은 기준선(1일 차) 전 2주 이내에 PsA 또는 건선에 영향을 미칠 수 있는 임의의 국소 약물[코르티코스테로이드, 레티노이드, 비타민 D 유사체(예컨대, 칼시포트리올), 야누스 인산화효소[JAK] 억제제, 또는 타르 포함]을 사용한 적이 있다.
- [0829] 13. 대상은 프로토콜에 의해 달리 제외되거나 허용되지 않는 한, 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 PsA 또는 건선에 영향을 미칠 수 있는 임의의 전신 치료(경구 레티노이드, 면역억제/면역조절 약물, 시클로스포린, 경구 JAK 억제제, 또는 아프레밀라스트 포함)를 사용한 적이 있다. 참고: 비강 내 코르티코스테로이드 및 흡입 코르티코스테로이드는 허용한다. 코르티코스테로이드가 함유된 안약과 귀약도 허용한다.
- [0830] 14. 대상은 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 임의의 자외선[UV]-B 광선 요법(태닝 베드 포함) 또는 엑시머 레이저를 받은 적이 있다.
- [0831] 15. 대상은 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 소랄렌 및 자외선 A[PUVA] 치료를 받은 적이 있다.
- [0832] 16. 대상은 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 한약을 복용한 적이 있다.
- [0833] 17. 대상은 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 코로나바이러스 질환 19[COVID-19]를 포함한 임의의 약독화 생백신을 접종한 적이 있거나 시험 동안 약독화 생백신을 접종할 계획이나, 마지막 시험 약물 투여 후 최대 4주 또는 시험 약물의 5 반감기 중 더 긴 기간 까지 접종할 계획이 있다. 참고: COVID-19에 대한 비약독화 백신(예를 들어, RNA 기반 백신, 불활성화 아데노바이러스 기반 백신, 단백질 기반 백신)은 시험 동안 허용한다. 시험 기관은 COVID-19 관련 현지 지침을 따라야 한다.
- [0834] 18. 대상은 현재 강력하거나 중간 정도의 시토크롬 P450 3A(CYP3A4) 억제제, 예컨대 이트라코나졸로 치료받고 있거나 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 중간 정도이거나 강력한 CYP3A4 억제제를 투여받은 적이 있다.
- [0835] 19. 대상은 기준선(1일 차) 전 1주 이내에 자몽 또는 자몽 주스를 섭취한 적이 있다. 참고: 치료 기간 동안과 마지막 시험 약물 투여 후 적어도 1주 동안 자몽 섭취를 피해야 한다.
- [0836] 20. 대상은 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 태닝 부스를 사용한 적이 있거나, 과도한 일광 노출을 한 적이 있거나, 시험 동안 자연 및 인공 일광 노출을 최소화할 의사가 없다. 참고: 일광 노출을 피할 수 없는 경우 자외선 차단제 제품과 보호복을 사용하는 것이 좋다.
- [0837] 21. 대상은 모유 수유 중이거나, 임신 중이거나, 시험 동안 임신을 계획 중인 여성이다.
- [0838] 22. 대상은 홍피성, 농포성, 주로 물방울 모양 건선, 또는 약물 유발 건선의 증거가 있다.
- [0839] 23. 대상은 시험자의 의견에 따라 시험 평가를 방해할 수 있는 피부 질환의 병력 또는 피부 병태의 존재가 있다.
- [0840] 24. 대상은 시험자의 의견에 따라 대상을 과도한 위험에 처하게 하거나 시험 결과 해석을 방해할 수 있는 임의의 임상적으로 유의미한 의학적 병태, 불안정한 임상 병태(예를 들어, 심혈관, 신장, 간, 혈액, 위장관, 내분비, 폐, 면역학, 또는 국소 활성 감염/감염성 질환)의 증거, 정신과 병태, 또는 활력 징후/신체/실험실/ECG 이상이 있다.
- [0841] 25. 대상은 기준선(1일 차) 전 8주 이내에 대수술을 받았거나 시험 동안 대수술을 계획하였다.
- [0842] 26. 대상은 뉴욕 심장 학회 기준에 의해 정의된 바와 같이 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전의 병력이 있다.
- [0843] 27. 대상은 콕크로프트-골트 방정식에 따라 추정 크레아티닌 청소율이 40 mL/min 미만이거나 시험자가 정의한 바와 같은 신부전 병력이 있다.
- [0844] - 콕크로프트 골트 방정식:
- [0845]
$$\text{크레아티닌 청소율(추정)}/\text{기준 mL/min} = \frac{[(140 - \text{연령(년)}) \times \text{체중(kg)} \times \text{인자 a}]}{72 \times \text{혈청 크레아티닌}}$$

(mg/dL)]

- [0846] 참고: 인자 a = 여성의 경우 0.85 및 남성의 경우 1.00.
- [0847] 28. 대상은 선별 검사 전 3개월 동안 천식으로 입원했거나, 천식 치료를 위해 삼관이 필요한 적이 있거나, 현재 천식 치료를 위해 경구 코르티코스테로이드가 필요하거나, 기준선(1일 차) 전 6개월 이내에 천식에 대한 경구 코르티코스테로이드의 단기(2주 이하) 과정을 한 번 초과 필요로 한 적이 있다.
- [0848] 29. 대상은 기준선(1일 차) 전 5년 이내에 암 또는 림프증식성 질환의 병력이 있다. 성공적으로 치료한 비전이성 피부 편평 세포 또는 기저 세포 암종 및/또는 자궁경부 제자리 국소 암종이 있는 대상은 제외하지 않는다.
- [0849] 30. 대상은 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 전신 또는 침습성 감염을 암시하는 발열, 염증, 또는 질환의 전신 징후의 병력이 있다.
- [0850] 31. 대상은 활성 박테리아, 바이러스, 진균, 미코박테리아 감염, 또는 다른 감염(TB 또는 비정형 미코박테리아 질환 포함), 또는 기준선(1일 차) 전 12주 이내에 입원 또는 정맥 항생제 치료, 또는 기준선(1일 차) 전 4주 이내에 경구 항생제 치료가 필요했던 임의의 주요 감염 에피소드가 있다.
- [0851] 32. 대상은 만성 신장 감염, 만성 흉부 감염, 재발성 요로 감염, 진균 감염(손발톱바닥의 표재성 진균 감염 제외), 또는 감염된 피부 상처 또는 궤양을 포함하지만 이에 제한되지 않는 만성 또는 재발성 감염성 질환의 병력이 있다.
- [0852] 33. 대상은 감염된 인공 관절의 병력이 있거나 인공 관절의 감염이 의심되어 항생제를 투여받은 적이 있지만 인공 관절을 제거하거나 교체한 적이 없다.
- [0853] 34. 대상은 1일 차 전 8주 이내에 단순 포진 1 및 2와 대상 포진(신체 검사 및/또는 병력에서 입증)을 포함한 활성 포진 감염이 있다.
- [0854] 35. 대상은 시험자의 의견에 따라 대상의 면역 상태를 손상시킬 수 있는 것으로 알려져 있거나 의심되는 선천성 또는 후천성 면역결핍 상태 또는 병태의 병력(예를 들어, 비장절제술, 원발성 면역결핍 병력)이 있다.
- [0855] 36. 대상은 B형 간염 표면 항원, B형 간염 핵심 항원에 대한 항체, C형 간염 바이러스[HCV], 또는 인간 면역결핍 바이러스에 대해 양성 결과를 보인다. HCV 항체에 대해 양성 반응을 보이는 샘플은 HCV RNA에 대한 중합효소연쇄 반응(PCR) 정성 검사가 필요할 것이다. 검출 민감도를 충족하거나 초과하는 임의의 HCV RNA PCR 결과는 제외한다.
- [0856] 37. 대상은 퀴티페론-TB 골드(또는 정제 단백질 유도체[purified protein derivative, PPD] 피부 검사 또는 이와 동등한 검사(또는 현지 지침에 따라 필요한 경우 둘 다) 및 흉부 X선으로 평가한 선별 검사 시 활동 또는 잠복 TB 감염의 임상 또는 실험실 증거가 있다. PPD 피부 검사는 퀴티페론-TB 골드 검사가 어떤 이유로든 불가능한 경우에만(현지 지침에서 두 가지 검사를 둘 다 요구하는 경우 제외) 활용해야 한다. 흉부 X선은 선별 검사 시 촬영하거나 선별 검사 방문 전 3개월 이내에 완료할 수 있고, 자격을 갖춘 의사가 판독한 감염 또는 악성 종양의 증거가 없음을 보여주는 문서가 있어야 한다.
- [0857] 참고: 현재 현지 국가 지침에 따라 적절한 기간 및 유형의 항TB 치료를 받고 완료했다는 문서를 제공할 수 없는 한, 활동 또는 잠복 TB 병력이 있는 대상은 시험에 포함하지 않을 것이다.
- [0858] 38. 선별 검사 방문 시 다음 실험실 값 중 임의의 것에 해당하는 대상:
- [0859] a. 3배 정상 상한치[ULN] 이상의 알라닌 아미노전달효소 또는 아스파르트산 아미노전달효소 값,
- [0860] b. 혈색소 11.0 g/dL 미만(110.0 g/L 미만),
- [0861] c. 백혈구 수 $3.5 \times 10^9/L$ 미만($3,500/mm^3$ 미만),
- [0862] d. 절대 호중구 수 $1.8 \times 10^9/L$ 미만($1,800/mm^3$ 미만),
- [0863] e. 절대 림프구 수 $1.0 \times 10^9/L$ 미만($1,000/mm^3$ 미만),
- [0864] f. 혈소판 수 $100 \times 10^9/L$ 미만($100,000/mm^3$ 미만),
- [0865] g. 2배 ULN 초과와 총 빌리루빈.

- [0866] 39. 선별 검사 전 30일 이내에 50 ml 초과와 혈액 또는 혈장을 제공하거나 선별 검사 전 56일 이내에 500 mL 초과와 혈액 또는 혈장을 제공한 적이 있는 대상(임상 시험 동안 또는 혈액 은행 기증 시).
- [0867] 40. 대상은 화합물 1 또는 시험용 제품의 임의의 성분에 대해 알려져 있거나 의심되는 알레르기, 또는 임의의 다른 유의미한 약물 알레르기(예컨대, 아나필락시스 또는 간독성)가 있다.
- [0868] 41. 대상은 기준선(1일 차) 전 1년 동안 임상적으로 유의미한 약물 또는 알코올 남용의 알려진 병력이 있다.
- [0869] **통계적 방법:**
- [0870] 범주형 변수는 빈도와 백분율로 표에 제시할 것이다. 연속형 변수는 대상의 수, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값, 및 최대값을 포함한 표에 요약할 것이다.
- [0871] 유효성 및 안전성 변수 정의, 분석 전략, 통계적 정당성, 및 누락된 값 처리 기술(해당하는 경우)에 대한 상세한 내용은 데이터베이스를 잠그고 임의의 분석을 수행하기 전에 준비될 별도의 통계 분석 계획(SAP)에 상세히 설명할 것이다. SAP와의 임의의 편차(들)는 최종 임상 시험 보고서에서 적절하게 설명하고 정당화할 것이다.
- [0872] 모든 통계 검정은 양측 검정일 것이고 SAP에 달리 명시하지 않는 한 유의 수준 0.05로 실시할 것이다. 치료 그룹 사이의 다중 검정을 고려하기 위한 알파에 대한 조정은 이루어지지 않을 것이다.
- [0873] **시험 약물 노출 및 준수:**
- [0874] 시험 약물에 대한 노출 및 시험 약물 준수를 안전성 분석 세트의 각 치료 그룹에 대해 요약할 것이다.
- [0875] **유효성 분석:**
- [0876] 일차 평가변수는 반응자 분석으로 해석할 수 있고, 여기서 대상은 12주 차에 ACR20을 달성하는 경우 반응자로 분류할 것이다. 일차 평가변수의 비교는 무작위화 계층화 요인[생물학적 제제 및 비전통적 DMARD로 이전에 치료(예/아니오) 및 지역]을 조정하여 코크란-멘텔-헨젤(CMH) 시험을 사용하여 각 용량 그룹과 위약 그룹 사이에서 이루어질 것이다. 일차 유효성 분석은 전체 분석 세트[full analysis set, FAS]에 대해 실시할 것인 반면, 치료 의향 및 프로토콜별 세트는 보충 분석으로 사용할 것이다. 시험 약물을 조기에 중단하거나 일차 평가변수에 대한 데이터가 누락된 대상은 일차 분석에 대한 무반응자로 간주할 것이다. 추가 민감도 분석은 SAP에 설명할 것이다.
- [0877] 일차 유효성 분석은 또한 연령, 성별, 인종, 및 BMI를 포함한 인구통계 하위그룹에서 실시하여 치료 효과의 일관성을 평가할 것이다. 기준선 질환 특성 및 무작위화 계층화 요인을 기반으로 하는 추가 하위그룹 분석도 수행하여 SAP에 설명할 것이다.
- [0878] 대상의 비율을 포함하는 이차 평가변수는 일차 유효성 분석에 대해 설명한 바와 동일한 접근법(CMH 시험)을 사용하여 FAS를 기반으로 분석할 것이다.
- [0879] 기준선에서의 변화를 포함하는 연속 이차 평가변수는 FAS를 기반으로 반복 측정에 대한 혼합 모델을 사용하여 분석할 것이다. 모델에는 치료 그룹, 방문, 및 방문별 치료 그룹 상호작용에 대한 고정 효과가 포함될 것이고, 기준선 점수 및 무작위화 계층화 요인을 공변량으로, 기준선에서의 변화를 종속 변수로 사용한다. 이차 평가변수의 민감도 분석 및 누락된 데이터 대치에 대한 추가 세부사항을 SAP에 제공할 것이다.
- [0880] **안전성 분석:**
- [0881] 모든 안전성 분석은 안전성 분석 세트에서 실시할 것이다. 안전성 변수에 대한 추론 통계는 계획되어 있지 않다.
- [0882] 이상 사례는 규제 활동을 위한 의학 사전 버전 24.0 이상을 사용하여 코딩하고 기관계 대분류(SOC) 및 선호 용어(PT)로 요약할 것이다. AE에 대한 분석 및 보고는 TEAE를 기반으로 할 것이다. TEAE는 1일 차 투여 시 또는 투여 후 발생한 AE(발병 날짜/시간)로서 정의한다. 시작 및/또는 종료 날짜 및/또는 시간(해당하는 경우)이 누락된 이상 사례는 SAP에 설명한 바와 같이 처리할 것이다.
- [0883] 모든 TEAE를 각 대상에 대해 나열할 것이다. 시험 약물 중단으로 이어지는 TEAE 및 치료 관련 심각한 이상 사례[TEAE]에 대해 별도의 목록을 제시할 것이다. ICF 서명과 1일 차 투여 사이에 발생한 임의의 AE는 별도의 목록에 제시할 것이다. 모든 목록은 치료 그룹 및 대상별로 이루어질 것이고, 원문 그대로의 표현, SOC, PT, 시작 날짜, 중단 날짜(해결한 경우), 강도, 심각도, 결과, 시험 약물과 관련하여 취한 조치, 및 시험 약물과의 관계

를 상세히 설명할 것이다. AE 발병은 또한 시험 약물 투여일을 기준으로(일 수) 표시할 것이다.

[0884] 모든 TEAE에 대한 개요는 치료 그룹별로 제시할 것이다. 개요에는 다음이 포함될 것이다.

[0885] · TEAE가 있는 대상의 수 및 백분율.

[0886] · 약물 관련 TEAE가 있는 대상의 수 및 백분율.

[0887] · 시험 약물 중단으로 이어지는 TEAE가 있는 대상의 수 및 백분율.

[0888] · TESAE가 있는 대상의 수 및 백분율.

[0889] · 시험 약물 중단으로 이어지는 TESAE가 있는 대상의 수 및 백분율.

[0890] · TEAE 강도별 대상의 수 및 백분율(이상 사례에 대한 공통 용어 기준 1, 2, 3, 4 5등급).

[0891] · 사망으로 이어지는 TEAE가 있는 대상의 수 및 백분율.

[0892] · 특별 관심 이상 사례[AESI]가 있는 대상의 수 및 백분율.

[0893] 치료 그룹, SOC, 및 PT별 TEAE 요약은 다음에 대해 제시할 것이다.

[0894] · 모든 TEAE.

[0895] · TESAE.

[0896] · 시험 약물 중단으로 이어지는 TESAE.

[0897] · 약물 관련 TEAE.

[0898] · 강도별 TEAE.

[0899] · AESI.

[0900] 활력 징후, 실험실 분석, ECG, 및 신체 검사 결과는 대상 및 시점별로 나열할 것이다. 활력 징후, 실험실 분석, ECG 및 신체 검사에 대한 설명적 요약도 제공할 것이다.

[0901] **약력학 분석:**

[0902] 혈액 생체표지자 수준 분석은 별도의 분석 계획에 설명할 것이다.

[0903] **탐색적 분석:**

[0904] 기준선에서의 변화 또는 기준선에서의 백분율 변화를 포함하는 연속 탐색적 평가변수는 FAS를 기반으로 하는 반복 측정에 대한 혼합 모델을 사용하여 분석할 것이다. 추가 세부사항은 SAP에 제공할 것이다.

[0905] **다른 분석:**

[0906] 대상 성향 및 기준선 특성(인구통계 데이터 및 의료 및 수술 이력 포함)에 대한 설명적 요약을 치료 그룹별로 제시하고 또한 나열할 것이다. 프로토콜 편차는 치료 및 범주별로 나열하고 요약할 것이다.

[0907] 약물은 세계 보건 기구 약물 사전을 사용하여 코딩하고 대상별로 나열할 것이다. 치료 그룹 및 약물 종류별 병용 약물에 대한 요약도 표로 작성할 것이다.

[0908] **약동학 분석:**

[0909] 혈장 농도 데이터는 대상별로 나열하고 각 예정된 샘플링 시점에 대해 용량별로 설명적으로 요약할 것이다.

[0910] **샘플 크기 고려사항:**

[0911] 모든 기관에 걸쳐 치료 그룹당 65명의 샘플 크기는 두 가지 비율(계층 간 동등 분포 및 공통 오즈비 가정)에 대한 양측 CMH 시험을 사용하여 83%의 검정력을 가질 것이고, I형 오류율은 0.05, 각 화합물 1 용량 그룹에 대한 ACR20 반응의 비율로서의 55% 반응률, 위약 ACR20 반응률은 30%로 가정한다. 총 260명의 대상(치료 그룹당 65명)을 1:1:1:1 할당으로 시험에 무작위화할 계획이다.

[0912] 샘플 크기는 두 가지 비율에 대한 두 개의 샘플 CMH 시험을 사용하여 nQuery 8.7에서 계산하였다.

[0913] **서론 - 건전성 관철업**

- [0914] 건선성 관절염[PsA]은 말초 관절염, 척성 질환, 가락염, 골부착부위염, 및 피부 및 손발톱 병변으로 나타나는 만성 전신 염증성 질환이다. 건선성 관절염의 유병률은 일반 인구의 0.3 내지 1%로 추정되고, 대상의 약 50%가 2년 이내에 뼈 침식을 경험한다. 건선성 관절염은 많은 대상에게서 비가역적 관절 손상 및 기형으로 인한 장애가 있는 건선 대상의 최대 30%에서 나타난다. 또한, PsA는 사망률 증가와도 연관이 있다. 건선 환자의 85%에서, 피부 질환이 관절 질환보다 먼저 발생한다. 건선성 관절염의 정확한 병인은 알려져 있지 않고, 환경적 요인과 유전적 소인이 둘 다 질환 발병에 역할을 하는 것으로 보인다.
- [0915] 건선성 관절염은 기능, 삶의 질, 및 업무 생산성에 상당한 영향을 미친다. 치료하지 않고 방치하면, 관절 염증으로 인해 관절이 파괴되고 장애가 발생한다. 치료의 목표는 PsA의 징후와 증상을 개선하고, 기능을 개선하고, 구조적 손상을 예방하며, 삶의 질과 생산성을 향상시키는 것이다. PsA와 연관된 유의미한 이환은 일반적으로 비스테로이드성 항염증제[NSAID], 전통적 질환 조절 항류마티스제[DMARD], 및/또는 생물학적 제제, 예컨대 종양 괴사 인자 억제제[TNFi] 또는 인터루킨(IL)-12/23 또는 IL-17 억제제로 치료한다. PsA에 대한 전통적 DMARD의 사용을 뒷받침하는 데이터는 제한적이고 구조적 손상을 예방하지 못할 수 있다. 생물학적 제제는 대상에게 불편한 비경구 전달이 필요하다. 또한, 이들 요법에도 불구하고, 완화를 달성하는 대상의 비율은 낮고, 많은 대상자가 PsA의 여러 동반 질환 증상에 대해 효능이 다양하거나 사용가능한 요법에 내성이 없다. 따라서, 안전하고 효과적인 경구 PsA 요법에 대한 미충족 수요가 여전히 상당하다.
- [0916] **시험 근거**
- [0917] 화합물 1은 특히 매우 효과적인 경구제가 부족하다는 점을 고려할 때, PsA 치료 알고리즘에 가치를 더할 수 있는 잠재력이 있다. PsA에 대한 안전하고, 내약성이 우수하고, 매우 효과적인 경구 요법은 대상과 의사 둘 다에게 매력적인 치료 옵션을 제공할 것이다.
- [0918] 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 화합물 1에 의한 TYK2의 억제는 주로 IL-23/Th17/Th22 축에 대한 효과를 통해 PsA 발병기전에 영향을 미칠 것으로 예상된다. 또한, JH2 도메인의 알로스테릭 결합을 통해 TYK2 활성을 또한 억제하는 TYK2 억제제(BMS-986165 또는 데우크라바시티닙)에 대해 현재까지 제시한 2상 PsA 시험의 안전성 및 유효성 데이터는 이 질환에서 TYK2 활성을 선택적으로 표적화하는 임상 선례를 설정한다. TYK2의 특이적 억제는 임의의 현재 경구 요법보다 더 효과적일 것으로 예상하고 현재 사용 중인 일부 생물학적 요법에서 관찰한 효능과 유사할 수 있다.
- [0919] PsA 치료는 지난 10년 동안 전통적 합성 DMARD, 글루코코르티코이드, 생물학적 요법(즉, 종양 괴사 인자[TNF] 및 IL 억제제), 바이오시밀러 및 표적 합성 DMARD, 및 다른 새로운 표적 작용제로 극적으로 변화하였다. 건선에서 화합물 1의 초기 유효성 및 안전성 프로파일, 및 PsA에서 또 다른 TYK2 억제제의 효과에 대한 증거를 고려할 때, 화합물 1이 PsA에 효과적인 가능성이 높다.
- [0920] **투여된 시험 치료제**
- [0921] 이 시험은 5 mg, 15 mg, 또는 30 mg의 QD 경구 투여 화합물 1과 위약을 비교하는 것을 포함한다. 화합물 1은 5 mg 및 15 mg 강도 캡슐로 준비될 것이다.
- [0922] 모든 시험 약물은 12주 동안 할당된 대로 매일 경구 투여할 것이다. 시험 당일, 시험 약물을 시험 기관에서 투여할 것이다(해당하는 경우). 약물 투여 날짜와 시간은 대상에게 제공한 일기를 통해 시험 기관에서 각 방문 시 매일 수집할 것이다. 대상은 하루 중 거의 같은 시간에 시험 약물을 복용하도록 지시받아야 한다. 1일 차 및 12주 차 방문의 경우, 대상은 방문 전 적어도 8시간 동안 그리고 공복 지질 패널을 위한 채혈 시간까지 금식해야 한다.

[0923] 시험 약물

약물 명칭	시험 약물			
	화합물 1	화합물 1	화합물 1	위약
제형	캡슐	캡슐	캡슐	캡슐
단위 용량 강도(들)	5 mg	15 mg	15 mg	해당사항 없음
용량 수준(들)	5 mg	15 mg	30 mg	해당사항 없음
용량 수준당 캡슐 수	1 팔성 1 위약	1 팔성 1 위약	2 팔성	2 위약
투여 경로	경구	경구	경구	경구
투여 지침	약 240 mL 의 물과 함께 QD	약 240 mL 의 물과 함께 QD	약 240 mL 의 물과 함께 QD	약 240 mL 의 물과 함께 QD
물리적 설명	불투명한 흰색 캡슐	불투명한 흰색 캡슐	불투명한 흰색 캡슐	위약은 크기, 모양, 색상이 팔성 캡슐과 동일하다.

[0924]

[0925] N/A = 해당사항 없음, QD = 일일 일회.

[0926] 허용된 요법

[0927] 다음 요법을 허용한다.

[0928] 비강 내 코르티코스테로이드 및 흡입 코르티코스테로이드는 허용한다. 코르티코스테로이드가 함유된 안약과 귀 약도 허용하고, 경구 코르티코스테로이드 및 병용 PsA 치료(즉, MTX 및 술파살라진)의 사용도 허용한다.

[0929] 일광 노출을 피할 수 없는 경우 자외선 차단제 제품과 보호복을 사용을 허용한다. 단, 예정된 방문 당일에는, 대상은 예정된 방문 시간 전에 자외선 차단제 제품을 바를 수 없다.

[0930] 연화제

[0931] 대상은 건선 병변을 포함하는 피부에 선택한 연화제(살리실산 함유 연화제 제외)를 바를 수 있다. 단, 예정된 방문 당일에는, 대상은 예정된 방문 시간 전에 연화제를 바를 수 없다.

[0932] 동일한 신체 부위에 대해 시험 내내 동일한 연화제를 사용하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 그러나, 선택한 연화제는 신체 부위에 따라 다를 수 있다(예를 들어, 신체 연화제와 얼굴 연화제는 다를 수 있음). 선택한 연화제(들)의 상업명은 출처 문서 및 eCRF에 기록할 것이다. 시험 동안 다른 제품을 병변에 바를 수 없다.

[0933] 금지 요법 또는 절차

[0934] 1일 차 방문 시 시험 약물을 처음 투여하기 전 정해진 휴약 기간부터 마지막 시험 방문까지 사용하지 않아야 하는 금지 약물을 아래 표에 제공한다.

[0935] 시험 동안 PsA 또는 관상 건선 치료에 효과가 있는 것으로 입증된 금지 약물(전신 및 국소) 또는 요법을 시작한 대상은 시험 약물을 중단할 수 있다. 시험자는 금지 약물 복용을 시작하면 가능한 한 빨리 의료 모니터에게 연락하여 적절한 단계를 논의해야 한다. 시험 동안 다른 이유로 금지 약물 또는 요법을 시작한 대상은 대상의 유효성 평가 또는 안전성에 대한 영향이 예상될 경우 시험 약물을 중단할 수 있다.

[0936] 금지 요법 또는 절차

금지 약물, 제품, 및 절차	첫 번째 투여(1 일차) 전 휴약기간
DMARD 요법	
IL-12, IL-17, 및/또는 IL-23 을 표적화하는 치료제(예를 들어, 우스테키누맙, 세퀴키누맙, 익세키주맙, 브로달루맙, 구셀루맙, 킬드라키주맙, 리산키주맙)	6 개월
리툽시맙 또는 다른 면역 세포 고갈제	6 개월
TNF- α 를 표적화하는 치료제(예를 들어, 인플릭시맙, 골리무맙, 아달리우맙, 또는 세르톨리주맙 페골) 또는 이들 작용제의 임의의 바이오시밀러	8 주
제거 절차를 따르지 않은 경우 레플루노미드. 또는 제거 절차를 사용하는 경우, 현지 라벨에 따라 플레스티라민으로 11 일 또는 폴성탄으로 30 일 세척한다.	8 주
포함 기준에 설명한 바와 같이 안정적인 용량으로 허용하는 MTX, 술파살라진, 코르티코스테로이드, NSAID, 또는 파라세타몰/아세트아미노펜을 제외한 PsA 에 대한 아프레밀라스트 또는 다른 비생물학적 전신 치료.	4 주
에타네르셉트 또는 에타네르셉트의 임의의 바이오시밀러	4 주
시험용 약물 또는 백신	
시판되거나 시험 중인 임의의 생물학적 제제(위에 나열한 것 제외)	12 주 또는 5 번의 반감기 (둘 중 더 긴 기간)
COVID-19 를 포함한 임의의 약독화 생백신 또는 약독화 생백신을 접종하거나 접종할 계획이 있는 경우 참고: COVID-19 에 대한 사백신(예를 들어, RNA 기반 백신,	4 주 또는 5 번의 반감기

[0937]

불활성화 아데노바이러스 기반 백신, 단백질 기반 백신)은 시험 동안 허용한다. 시험 기관은 COVID-19 관련 현지 지침을 따라야 한다.	(둘 중 더 긴 기간)
비생물학적 시험용 약물 또는 장치	4 주
스테로이드 및 유사요법	
건선 또는 PsA 에 영향을 미칠 수 있는 전신 치료(경구 레티노이드, 면역억제/면역조절 약물, 시클로스포린, 경구 JAK 억제제, 또는 아프레밀라스트) 참고: 비강 내 코르티코스테로이드 및 흡입 코르티코스테로이드는 허용한다. 코르티코스테로이드가 함유된 안약과 귀약도 허용한다.	4 주
관절 내 주사(코르티코스테로이드 포함), 근육 내 스테로이드, 병변 내 스테로이드, 또는 정맥 내 스테로이드	4 주
건선에 영향을 미칠 수 있는 국소 약물[코르티코스테로이드, 레티노이드, 비타민 D 유사체(예컨대, 칼시포트리올), JAK 억제제, 또는 타르 포함]	2 주
항생제/항진균제/CYP3A4 억제제	

[0938]

금지 약물, 제품, 및 절차	첫 번째 투여(1 일차) 전 휴약기간
정맥 내 항생제 치료	12 주
강력하거나 중간 정도의 CYP3A4 억제제(예컨대 이트라코나졸)	4 주
경구 항생제 치료	4 주
자몽 또는 자몽 주스 참고: 치료 기간 동안과 마지막 용량 투여 후 적어도 1 주 동안 자몽 섭취를 피해야 한다.	1 주
다른 모든 금지 약물/요법	
PUVA 치료, UV-B 광선 요법(태닝 베드 포함), 또는 엑시머 레이저, 또는 태닝 부스, 과도한 일광 노출을 한 적이 있거나, 시험 동안 자연 및 인공 일광 노출을 최소화할 의사가 없는 경우 참고: 일광 노출을 피할 수 없는 경우 자외선 차단제 제품과 보호복을 사용하는 것이 좋다.	4 주
한약	4 주
고효능 오피오이드 진통제(예를 들어, 메타돈, 히드로모르폰, 또는 모르핀)	2 주

[0939]

[0940]

COVID-19 = 코로나바이러스 질환 2019, CYP3A4 = 시토크롬 P450 3A, IL = 인터루킨, JAK = 야누스 인산화효소, MTX = 메토타렉산염, NSAID = 비스테로이드성 염증제, PsA - 건선성 관절염, PUVA = 소랄렌 자외선 A, RNA = 리보핵산, TNF- α - 종양 괴사 인자 알파, UV = 자외선.

[0941]

유효성 평가

[0942]

PsA의 임상 평가는 경험이 풍부하고 자격을 갖춘 의사(전문 자격증 또는 동등 자격) 또는 다른 적절한 자격을 갖춘 경험이 풍부한 지정자가 실시할 것이다. 일관성을 보장하고 변동성을 줄이기 위해, 시험 수행 또는 직접적인 환자 치료에 관여하지 않는 동일한 평가자가 가능한 한 주어진 대상에 대한 모든 임상 유효성 평가를 실시해야 한다.

[0943]

평가변수에 대한 상세한 설명은 별도의 시험 매뉴얼에 제공할 것이다.

[0944]

일차 유효성 평가변수 - 미국 류마티스 학회 20

[0945]

ACR-20은 위에 명시한 각 방문 시 평가할 것이다. ACR20은 압통 관절 수(68) 및 종창 관절 수(66)에서 20% 개선 및 다음 다섯 가지 기준 중 세 가지 기준에서 20% 개선 둘 다로서 정의되는 복합 측정이다. 건선성 관절염에 대한 환자의 전반적인 평가, 건선성 관절염에 대한 의사의 전반적인 평가, 환자 통증 척도, 장애 병력 설문(즉, HAQ-DI) 및 급성기 반응물질(즉, 적혈구 침강 속도[ESR] 또는 hsCRP). 이 일차 평가변수에는 hsCRP를 사용할 것이다.

[0946]

이차 유효성 평가변수

[0947]

미국 류마티스 학회 50/70

[0948]

ACR-50 및 ACR-70 반응은 각 방문 시 평가할 것이다. ACR-50 및 ACR-70은 압통 관절 수(68) 및 종창 관절 수(66)에서 각각 50% 또는 70% 개선 및 다음 다섯 가지 기준 중 세 가지 기준에서 각각 50% 또는 70% 개선 둘 다로서 정의되는 복합 측정이다. 건선성 관절염에 대한 환자의 전반적인 평가, 건선성 관절염에 대한 의사의 전반적인 평가, 환자 통증 척도, 장애 병력 설문(즉, HAQ-DI) 및 급성기 반응물질(즉, ESR 또는 CRP).

[0949]

압통 관절 수 68 및 종창 관절 수 66

[0950]

TJC 68 및 SJC 66(SJC에서 종창 평가가 불가능한 고관절은 제외)은 다음의 압통 또는 종창의 존재에 대해 할당된 총 점수이다.

[0951]

· 측두하악, 흉쇄골, 견봉쇄골, 어깨, 팔꿈치, 손목, 고관절(TJC만 해당), 무릎, 발목, 족근, 일반적으로 각각

2점 할당.

- [0952] · 중수지절, 손가락 근위 지절간, 중족지절, 발가락 근위 지절간, 일반적으로 각각 10점 할당.
- [0953] · 원위 지절간, 일반적으로 8점 할당.
- [0954] 건선성 관절염에 대한 환자의 전반적인 평가
- [0955] 대상은 0이 '매우 좋음, 무증상'이고 100이 '매우 나쁨, 심각한 증상'인 VAS를 사용하여 PsA 평가에 등급을 매길 것이다.
- [0956] 건선성 관절염 통증에 대한 환자의 전반적인 평가
- [0957] 대상은 0이 '통증 없음'이고 100이 '가장 심각한 통증'인 VAS를 사용하여 PsA 평가에 등급을 매길 것이다.
- [0958] 건선성 관절염에 대한 의사의 전반적인 평가
- [0959] 시험자 또는 자격을 갖춘 하위 시험자는 방문 당시 영향을 받는 관절 및 피부의 모든 구성요소의 징후, 증상, 및 기능을 고려하여 환자의 전반적인 질환 상태를 평가할 것이고 0은 '매우 좋음, 무증상, 및 정상 활동의 제한 없음'이고 100은 '매우 나쁨, 견딜 수 없는 매우 심각한 증상, 및 모든 정상 활동을 수행할 수 없음'인 VAS 척도를 사용하여 이 전반적인 상태에 등급을 매길 것이다.
- [0960] 건강 평가 설문 장애 지수
- [0961] HAQ-DI는 위에 명시한 방문 시 평가할 것이다. HAQ-DI는 옷 입기, 일어나기, 식사, 걷기, 위생, 손 빨기, 잡기, 및 활동의 여덟 개 영역으로 구성되어 있다. 항목당 두 개 또는 세 개의 질문이 있다. 각 항목 내에서의 점수는 0(전혀 어려움 없음)부터 3(할 수 없음)까지이다. 각 항목에 대해, 해당 항목에 주어진 점수는 항목 내에서 가장 낮은 점수이다(즉, 한 질문이 1점이고 또 다른 질문이 2점인 경우, 해당 항목의 점수는 2점). 또한, 보조자 또는 장치를 사용하거나 또 다른 개인의 도움이 필요한 경우, 해당 항목의 최소 점수는 2이다. 항목 점수가 이미 2 이상인 경우 수정하지 않는다. 여덟 개 항목의 여덟 개 점수를 합산하여 8로 나눈다. 그 결과가 DI 또는 장애 지수이다.
- [0962]가락염 수
- [0963]가락염 수는 압통이 있는 손과 발의 한 자릿수 숫자를 합산하는 것으로 구성한다.
- [0964]CRP를 사용한 질환 활성도 점수 28[Disease Activity Score 28 with CRP, DAS28-CRP]
- [0965]DAS28-CRP는 위에 명시한 방문 시 평가할 것이다. DAS28-CRP는 임상 및 실험실 데이터, 특히 hsCRP를 사용하여 PsA의 중증도를 설명한다. DAS 점수는 대상의 건선성 관절염이 현재 얼마나 활동적인지 나타내고 시간이 지남에 따라 추세가 변할 수 있다.
- [0966]리드 골부착부위염 지수
- [0967]LEI는 위에 명시한 방문 시 평가할 것이다. LEI는 여섯 개의 양측 부위, 즉 아킬레스건 삽입부, 대퇴 내측 과, 및 상완골 외측 상과에 대한 검토로 구성한다. 각 부위의 압통은 이분법으로 정량화하고, 0은 무압통을 의미하고 1은 압통을 의미한다.
- [0968]건선에 대한 의사의 전반적인 평가
- [0969]PGA는 위에 명시한 방문 시 평가할 것이다. PGA는 0 내지 4 척도를 사용하여 측정하고, 0점은 완치를 의미하고 4점은 심각함을 의미하며, 특정 시점, 특히 이 시험에서는 12주 차에 기준선에서 2등급 이상 개선을 의미한다.
- [0970] **탐색적 유효성 평가변수**
- [0971]건선성 관절염에 대한 질환 활성도 지수
- [0972]DAPSA는 위에 명시한 바와 같이 방문 시 평가할 것이다. DAPSA 점수는 68개 관절의 TJC 및 66개 관절의 SJC 점수, VAS에 대한 환자의 전반적 및 통증 점수, 및 CRP 수준을 사용하여 계산한 복합 점수이다. 5~14점의 DAPSA 점수는 낮은 질환 활성도 상태를 나타내고 4점 미만은 완화를 나타낸다.
- [0973]건선성 질환 활성도 점수
- [0974]PASDAS는 위에 명시한 바와 같이 방문 시 평가할 것이다. PASDAS는 PsA의 여러 측면을 평가하는 복합 점수이다.

이에는 피부 및 관절 질환에 대한 환자 및 의사의 전반적인 점수, 종창 및 압통 관절 수, LEI, 압통 가락염 수, SF-36의 물리적 구성요소, 및 CRP 수준이 포함된다.

- [0975] 건선성 관절염 반응 기준
- [0976] PsARC는 위에 명시한 바와 같이 방문 시 평가할 것이다. PsARC는 PsA 평가 및 모니터링에 권장한다. 이는 TJC68 및 SJC66 평가, 환자의 전반적인 평가, 및 의사의 전반적인 평가의 네 가지 구성요소로 구성한다.
- [0977] 건선 면적 및 중증도 지수
- [0978] PASI는 위에 명시한 바와 같이 방문 시 평가할 것이다. 이 지수는 병변 중증도와 영향을 받은 BSA의 백분율을 기반으로 대상의 건선 중증도를 정량화한다. PASI는 네 개 신체 부위 각각에 대해 홍반, 경화/침윤, 및 박리 정도(각각 0에서 4까지 별도로 점수화됨)를 고려한 0 내지 72 범위의 복합 점수로, 각 신체 부위에 대한 BSA 백분율 및 전신에 대한 신체 부위의 비율을 조정하여 평가한다.
- [0979] 체표면적
- [0980] 관상 건선의 영향을 받는 전체 BSA는 위에 명시한 방문 시 평가할 것이다(0% 내지 100%). 한 손의 손바닥 표면(대상의 손을 사용하고 손가락을 포함)은 총 BSA의 1%를 나타낸다. 자격을 갖추기 위해, 대상은 선별 검사 및 1일 차 방문 시 관상 건선의 영향을 받은 BSA가 적어도 10%여야 한다.
- [0981] 최소 질환 활성도
- [0982] 최소 질환 활성도는 다음과 같이 측정한다. 환자가 일곱 가지 기준 중 적어도 다섯 가지를 충족한다. 기준은 다음과 같다. 1) 압통 관절 수 < 1, 2) 종창 관절 수 < 1, 3) PASI 점수 < 1 또는 BSA < 3%, 4) PsA 통증에 대한 환자의 전반적인 평가, VAS 점수 < 15, 5) PsA에 대한 환자의 전반적인 평가, VAS 점수 < 20, 6) HAQ-DI 점수 < 0.5, 7) LEI를 사용한 압통 집착점 수 < 1.
- [0983] 고감도 C-반응성 단백질
- [0984] Hs-CRP는 시간 경과에 따른 염증을 추적하는 데 도움이 되도록 중앙 실험실에서 측정할 것이다. 중간 정도로 상승된 CRP는 다른 유효성 평가와 함께 특정 유효성 평가변수를 결정하는 데 함께 사용할 것이다.
- [0985] 적혈구 침강 속도
- [0986] ESR은 신체의 염증 수준을 나타내는 데 도움이 되도록 국소 부위에서 측정할 것이다. ESR은 다른 유효성 평가와 함께 특정 유효성 평가변수를 결정하는 데 함께 사용할 것이다.
- [0987] 통계 분석
- [0988] 일반 고려사항
- [0989] 통계 분석에는 요약 데이터 표, 추론 분석, 대상별 목록, 및 도면이 포함될 것이다.
- [0990] 모든 통계 검정은 달리 언급하지 않는 한 양측으로 진행할 것이고 5% 유의 수준에서 실시할 것이다. 각 정성적 변수에 대해 빈도 수(n 및 백분율)를 계산할 것이다. 달리 언급하지 않는 한 각 정량적 변수에 대해 기술 통계(n, 평균, SD, 중앙값, 최소값, 및 최대값)를 계산할 것이다. 모든 데이터는 치료 그룹별로 요약할 것이다.
- [0991] 분석 및 보고를 위한 기준선 값은 1일 차 투여 전 (누락되지 않은) 마지막 측정값을 기준으로 할 것이다. 1일 차 투여 후 임의의 안전성 측정을 반복하는 경우, 임의의 반복 측정의 (누락되지 않은) 첫 번째 값을 기술 통계 및 기준선에서의 변화 계산에 사용할 것이다.
- [0992] 유효성 분석
- [0993] 일차 평가변수는 반응자 분석으로 해석할 수 있고, 여기서 대상은 12주 차에 ACR20을 달성하는 경우 반응자로 분류할 것이다. 일차 평가변수의 비교는 무작위화 계층화 요인[생물학적 제제 및 비전통적 DMARD로 이전에 치료(예/아니오) 및 지역]을 조정하여 코크란-멘텔-헨젤(CMH) 시험을 사용하여 각 용량 그룹과 위약 그룹 사이에서 이루어질 것이다. 일차 유효성 분석은 FAS에서 실시할 것이고, ITT 및 PP 세트는 보충 분석으로 사용할 것이다. 시험 약물을 조기에 중단하거나 일차 평가변수에 대한 데이터가 누락된 대상은 일차 분석에 대한 무반응자로 간주할 것이다. 추가 민감도 분석은 SAP에 설명할 것이다.
- [0994] 일차 유효성 분석은 또한 연령, 성별, 인종, 및 체질량 지수를 포함한 인구통계 하위그룹에서 실시하여 치료 효

과의 일관성을 평가할 것이다. 기준선 질환 특성 및 무작위화 계층화 요인을 기반으로 하는 추가 하위그룹 분석도 수행하여 SAP에 설명할 것이다.

[0995] 대상의 비율을 포함하는 이차 평가변수는 일차 유효성 분석에 대해 설명한 바와 동일한 접근법(CMH 시험)을 사용하여 FAS를 기반으로 분석할 것이다.

[0996] 기준선에서의 변화를 포함하는 연속 이차 평가변수는 FAS를 기반으로 반복 측정에 대한 혼합 모델을 사용하여 분석할 것이다. 모델에는 치료 그룹, 방문, 및 방문별 치료 그룹 상호작용에 대한 고정 효과가 포함될 것이고, 기준선 점수 및 무작위화 계층화 요인을 공변량으로, 기준선에서의 변화를 종속 변수로 사용한다. 이차 평가변수의 민감도 분석 및 누락된 데이터 대치에 대한 추가 세부사항을 SAP에 제공할 것이다.

[0997] **실시예 6: 화합물 1을 사용한 IBD 치료**

[0998] 염증성 장 질환[IBD]은 선택적 알로스테릭 TYK2 억제제인 화합물 1에 대한 주요 잠재적 차별화 기회 중 하나를 나타내고, 여기서 화합물 1의 선택성 및 PK 및 PD 프로파일이 유리한 내약성 프로파일을 유지하고 동시에 더 높은 표적 TYK2 억제를 가능하게 할 수 있다고 여겨진다.

[0999] IBD는 환경적 유발 요인에 대한 면역 반응으로 인해 발생하는 위장관의 염증이다. 의사결정 자원 그룹에 따르면, IBD의 가장 흔한 두 가지 형태인 궤양성 대장염과 크론병은 미국에서 약 190만 명의 성인에게 영향을 미치는 것으로 추정한다. 궤양성 대장염과 크론병은 주로 위장관의 영향을 받는 부분에 의해 구별한다. 궤양성 대장염은 대장 또는 결장과 직장의 염증을 특징으로 하는 반면, 크론병은 위장관의 임의의 부위의 염증을 포괄하지만, 대부분 결장과 연결되는 소장의 끝이나 회장에 영향을 미친다. 미국에서 약 980,000명의 성인과 EU4와 영국에서 같은 수의 성인이 궤양성 대장염으로 진단되고, 미국과 EU4와 영국에서 각각 약 900,000명의 성인이 크론병으로 진단된다고 여겨진다.

[1000] IBD 치료에 대한 접근법은 질환 중증도, 염증 위치, 치료에 대한 이전 반응, 부작용 및 동반질환을 포함한 여러 요인에 따라 결정한다. 궤양성 대장염의 가장 일반적인 경구 치료제는 5-아미노살리실산(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)을 함유한 항염증제이다. 이들 약물은 장 벽의 염증을 감소시키고 궤양성 대장염의 증상을 감소시킬 수 있고 완화를 유지할 수 있지만 크론병 치료에는 효과적이지 않다. 코르티코스테로이드 및 다른 경구 면역조절제는 다른 약물에 반응한 적 없는 IBD 환자에서 단기적으로 증상 악화를 제어하고 완화를 유지하기 위해 사용할 수 있다.

[1001] 주사용 생물학적 제제는 일반적으로 중등증 내지 중증 궤양성 대장염 및 크론병 치료에 사용한다. 가장 일반적으로 처방되는 생물학적 제제는 항-TNF α 생물학적 제제(AbbVie의 Humira®, Johnson & Johnson의 Remicade® 및 Simponi®, 및 UCB Pharma의 Cimzia® 포함)이다. 더 새로운 생물학적 치료 옵션에는 궤양성 대장염에 대한 항-인테그린 요법(Takeda의 Entyvio®) 및 크론병에 대한 항-IL-12/IL-23 항체(예를 들어, Johnson & Johnson의 Stelara®)가 포함된다. Pfizer의 경구 JAK 억제제인 Xeljanz®는 2018년에 궤양성 대장염의 치료제로 승인되었지만, 앞서 언급한 안전성 문제로 인해 상업적 이용이 제한되었다. S1P1R 경구 조절제인 BMS의 Zeposia®는 2021년 5월에 중등증 내지 중증 궤양성 대장염 치료제로 승인되었다.

[1002] 2020년 모든 수준의 중증도에 대한 IBD 시장은 미국에서 약 140억 달러, 전 세계적으로 250억 달러였다. 궤양성 대장염 치료제의 전 세계 보고 매출은 2020년에 총 79억 달러로 추산되었고, 크론병 치료제의 전 세계 연간 매출은 2020년에 총 177억 달러로 추산되었다. 시장 조사에 따르면 IBD 상업 시장은 질환 발생률 증가와 새로운 경구 치료제의 등장으로 인해 상당한 성장 잠재력을 갖고 있다. 경구제에 대한 예상 이익은 주사용 생물학적 요법보다 경구 투여에 대한 의사 및 환자의 선호, 경쟁력 있는 임상 프로파일을 갖는 새로운 요법에 대한 높은 수요, 및 중등증 내지 중증 궤양성 대장염 전체 치료 집단을 확대할 수 있는 강력하고 내약성이 우수한 경구제에 대한 잠재력에 의해 뒷받침된다고 여겨진다.

[1003] TNF 억제제 판매는 현재 궤양성 대장염 치료 시장을 지배하고 있고, 그 뒤를 이어 다른 주사용 생물학적 요법(항-IL-12/23 항체 및 항-인테그린 요법), 및 경구 5-ASA 요법이 판매되고 있다.

[1004] **실시예 7: 화합물 1의 흡수, 분포, 대사, 배설[ADME] 및 다른 특성**

[1005] 화합물 1에 대한 효능 및 선택성은 631개의 인산화효소 패널에 대한 결합을 위해 1 마이크로몰 농도에서 화합물 1을 스크리닝하여 탐색하였다. 단 하나의 인산화효소, PIP5K1C(54% 억제)만이 50% 초과 억제로 억제되었다. 다양한 시험관 내 효능/선택성 결과를 아래 표에 요약한다.

시험관 내 효능/선택성 및 다른 특성	화합물 1
ALog D	2.0
Caco-2(A~B P _{app} /유출 비율)	15/1
TYK2 JH2 Kd	0.0038 nM
TYK2 PBMC IL12 pSTAT4 IC ₅₀	6.7 nM
hWB IFN α IP-10 IC ₅₀	51 nM
mWB IFN α IP-10 IC ₅₀	347 nM
rWB IFN α IP-10 IC ₅₀	91 nM
TYK2/JAK1-3 JH1 Kds	> 30,000 nM
JAK1 JH2 Kd	5,000 nM
JAK2 JH2 Kd	23,000 nM
JAK2 PBMC GMCSF pSTAT5 IC ₅₀	> 50,000 nM
JAK1/3 PBMC IL 2 pSTAT5 IC ₅₀	> 50,000 nM
PDE4D IC ₅₀	> 10,000 nM
hERG(패치 클램프) IC ₅₀	> 30,000 nM
10,000 nM 에서 효소, 이온 채널, 수용체의 87 개 표적 패널	85 개 표적에 대해 50% 미만 억제; 두 개의 효소, LCK(54%) 및 아데노신 수용체(53%)만이 50% 초과 억제로 억제되었다.

[1006]

[1007]

도 8은 TYK2(상부)에 결합된 화합물 1의 X선 결정학적 결과와 JAK1(하부)에서 화합물 1의 분자 도킹 시험의 결과를 도시한다. 이들 시험은 JAK1 결합 대비 화합물 1의 TYK2 결합에 대한 탁월한 선택성에 대한 명확한 구조적 근거를 보여주었다. 화합물 1의 TYK2 JH2 도메인에 대해 계산된 K_d는 0.0038 nM(X선 해상도 1.83 Å)였던 반면, 화합물 1의 JAK1 JH2 도메인에 대해 계산된 K_d는 5,000 nM였다(PDB 4L00에서 모델링, 문헌[A. V. Toms, et al. Nat. Struct. Mol. Biol. **2013**, DOI: 10.1038/nsmb.2673.]을 참조한다). 모델링은 화합물 1과 JAK1 JH2의 비보존 Ile597 잔기 사이의 입체적 충돌, Ile559와 유사한 충돌을 보여주었다(PDB 5UT6에서 모델링, 문헌[A. S. Newton, et al. ACS Med. Chem. Lett. **2017**, DOI: 10.1021/acsmchemlett.7b00154.]을 참조한다).

[1008]

약물 대사 및 약동학[PK] 시험은 설치류(마우스 및 래트) 및 비설치류(개 및 원숭이) 중에서 화합물 1로 수행하였고 경구 투여 후 화합물 1에 대한 전신 노출은 완료된 비임상 안전성 시험에서 평가하였다.

	시험관 내		생체 내					
	Hep Cl _{pred} (mL/min/kg)	PPB F _u (%))	Cl _{p,obs} (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)	PO 용량)	t _{max} (h)	% F
마우스	54	8	16	1.3	2.0	30 mpk	0.4	81
랫트	30	15	26	1.6	1.2	10 mpk	1.7	63
개	15	23	14	4.0	5.3	10 mp k	0.83	47
시노	11	23	7	1.9	3.8	5 mpk	3.0	47
인간	0.69*	23	1.7~7.5**	1.2~10**				

[1009]

[1010]

[1011]

[1012]

[1013]

[1014]

[1015]

[1016]

[1017]

[1018]

1 mpk IV 용량에서의 전임상 C_l 및 V_{ss}

*Hepatopac 저회전 검정

**Wajima 상대척도조정 모델 및 PBPK-장 모델에서 예측

화합물 1은 중 전체에서 우수한 흡수를 보였다. FaSSiF/FaSSiF 용해도는 각각 13/70 $\mu\text{g/mL}$ (동적 용해도 32 μM)였다. Caco-2 P_{app}(A→B)는 $15 \times 10^{-6} \text{ cm/sec}$, 유출 비율 = 1이었다. DDI 유발 잠재력은 임상적으로 관련된 노출에서 낮았다.

CYP450 IC₅₀: 1A2, 2C9, 2D6에서 30 μM 초과, 2C19 및 3A4(M)에서 8 μM 초과, 3A4(T)에서 2 μM , 시간 의존 억제 없음; 낮은 PXR 활성화(30 μM 에서 리팜피신 대조군의 26%). 낮은 전반적인 대사를 관찰하였고, 인간 시험관 내 대사물질은 전임상 종(랫트, 시노물구스 원숭이)의 간세포에서 관찰하였다. 제거는 주로 여러 CYP450 효소에 의한 산화 대사 후 접합을 통해 이루어졌다.

도 9에 도시한 바와 같이, 화합물 1은 랫트 항원 보강제 관절염[adjuvant-induced arthritis, AIA] 효능 모델에서 용량 관련 방식으로 질환 활성을 억제하였다. 0일 차에, 보강제를 주사하였다. 9일 차에, 기준선 발목 직경을 측정하였다. 12~20일 차에, 매일 발목 직경 측정을 수행하였다. 20일 차에, 최종 부검 및 발 무게 측정을 수행하였다. 화합물 1을 20일 내내 매일 투여하였다. 화합물 1 노출을 19일 차에 평가하였다. IC_{50/90} 기준선(상부 패널)은 랫트 전혈 TYK2 의존 IFN α 유도 IP10 검정에서의 억제 농도를 나타낸다. TYK2 의존 IL12 유도 INF γ 생성의 농도 의존 억제는 또한 랫트에서 관찰되었다(미도시).

도 10은 항-CD40을 투여한 마우스에 투여한 화합물 1의 안정 상태 노출(혈장 농도)(상부 패널) 및 마우스의 결장 무게 및 결장 조직학(하부 패널)을 도시한다. 마우스 항-CD40 유도 대장염 모델에서 화합물 1이 질환 활성 억제를 달성하는 능력을 조사했다. 화합물 1의 15 mg/kg BID 용량은 TYK2 IC₅₀을 충족하기에 충분한 양의 혈장 수준을 약 24시간 동안 제공하였고, 화합물 1의 90 mg/kg BID 용량은 TYK2 IC₉₀을 충족하기에 충분한 혈장 수준을 약 24시간 동안 제공한 것으로 나타났다. 0일 차에 항-CD40을 주사하였다. 7일 차에 약물 노출을 평가하였고 최종 부검, 결장 평가, 및 조직학을 실시하였다. 합산된 결장 조직학에는 염증, 샘 손실, 침식, 및 과형성 측정이 포함되었다.

도 11은 건강한 지원자(PO, QD) 시험 101 및 시험 104에서 측정한 화합물 1의 약동학을 도시한다. 중앙값 T_{max}에서의 최고 평균 혈장 농도는 1일 차와 14일 차에 4~6시간이었다. C_{max} 및 AUC_{0-24h}는 5~75 mg에서 대략 용량 비례 방식으로 증가하였다. 경구 T_{1/2}은 16.5~30.7시간에서 용량에 걸쳐 일관되었다. C_{max} 및 AUC에 대한 축적 비율은 각각 2.2~2.9배 및 2.5~3.2배였다.

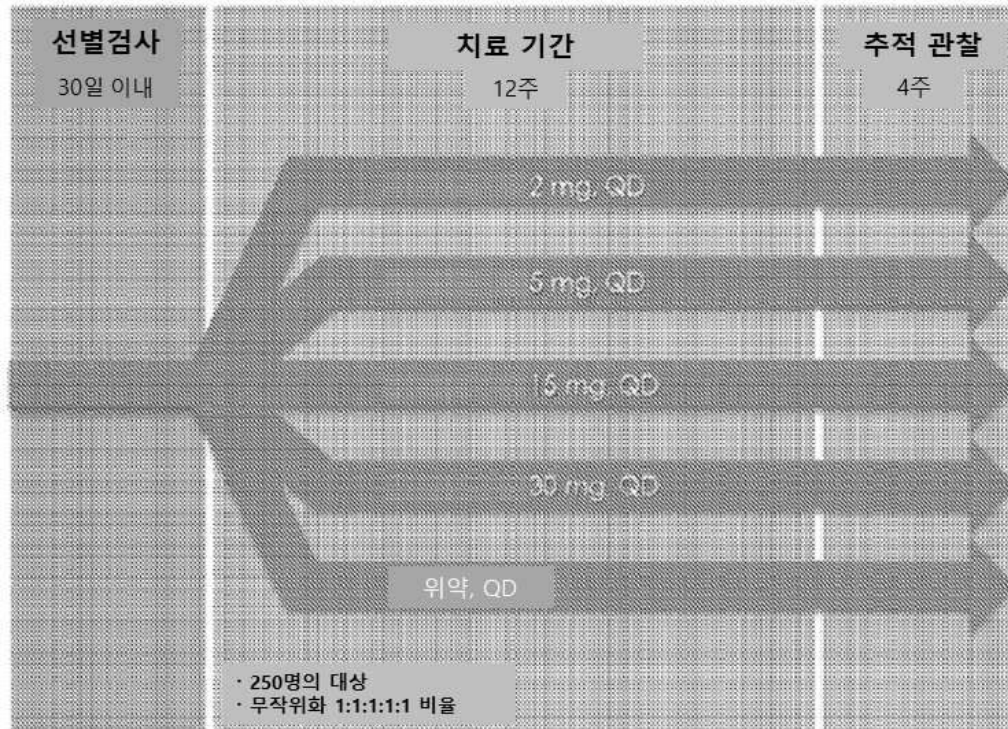
도 12는 시험 101(실시예 1)의 20 mg 및 35 mg 코호트, 시험 102(실시예 2)의 5 mg 코호트 및 시험 104의 50 mg 코호트에서 수득한 안정 상태 노출에 기반한 화합물 1의 안정 상태 혈장 농도를 도시한다. IC_{50/90} 기준선은 인간 전혈 TYK2 의존 IFN α 유도 IP10 검정에서의 억제 농도를 나타낸다. 35 및 50 mg 용량은 24시간 동안 IC₉₀을 충족한다.

[1019]

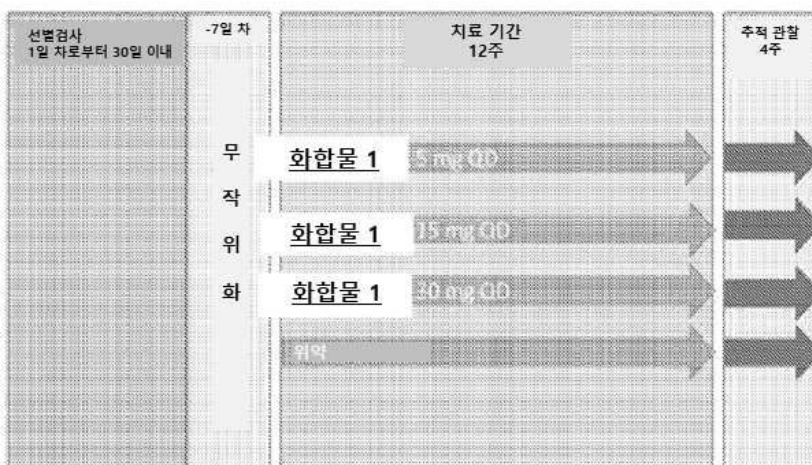
본 발명의 여러 구현예를 기재하였지만, 본 발명의 화합물 및 방법을 활용하는 다른 구현예를 제공하기 위해 기본 실시예가 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범위는 예시로 표현된 특정 구현예가 아닌 첨부된 청구범위에 의해 정의되어야 함이 이해될 것이다.

도면

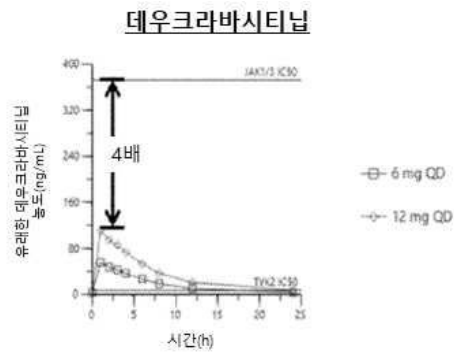
도면1



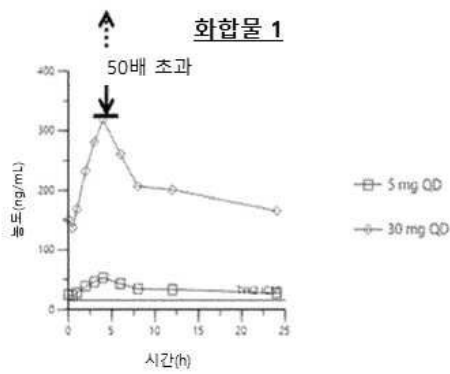
도면2



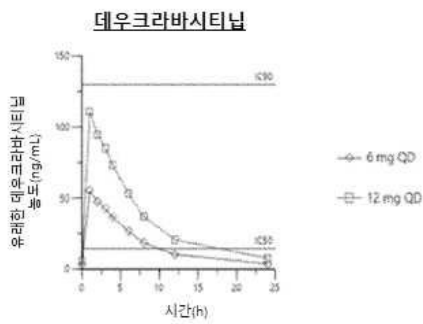
도면3



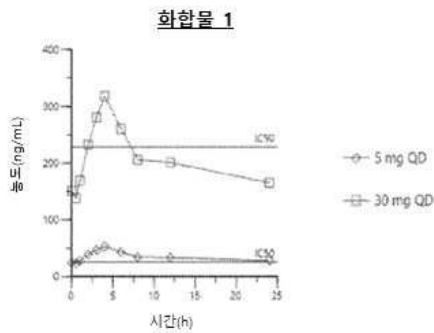
참고: 데우크라바시티닙(TYK2 및 JAK1/3, JAK2에 대한 PBMC pSTAT IC₅₀ > 1,000 ng/mL), 문헌[Catlett et al, EULAR 2017]에서 모델링된 PK 데이터



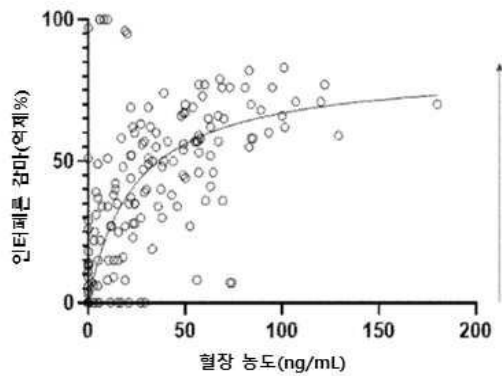
도면4



참고: 데우크라바시티닙(14 ng/mL의 hWB IC₅₀, 경사 기울기 1), 문헌[Catlett et al, EULAR 2017]에서 모델링된 PK 데이터

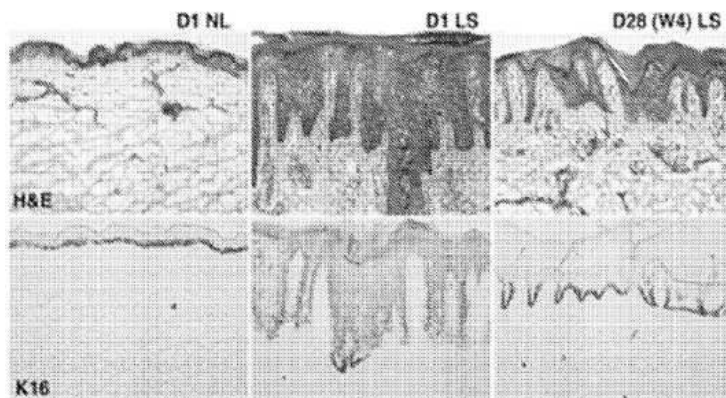


도면5



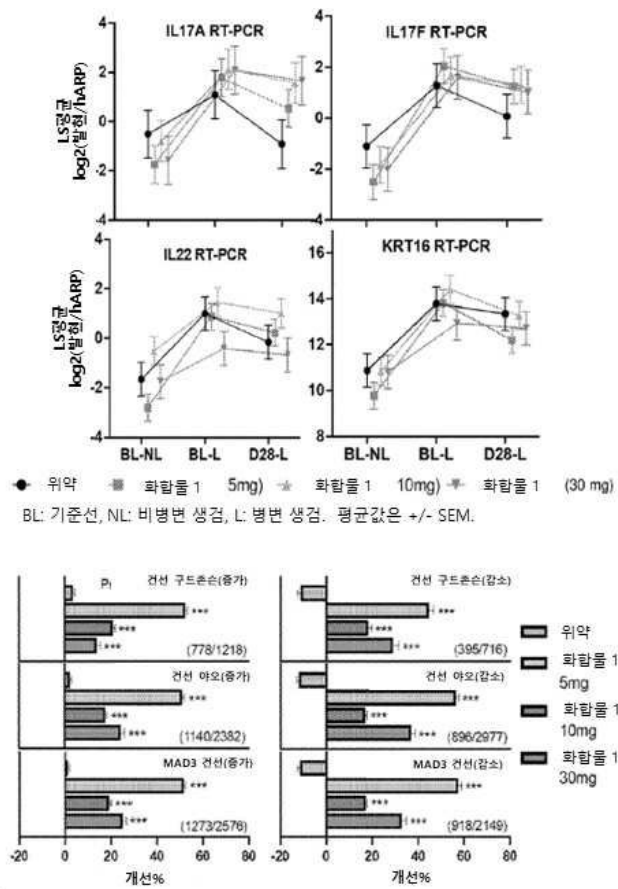
도면6

	N	표피 두께의 변화	경감된 K16%
위약	4	+73%	0% (0/4)
화합물 1			
5 mg	6	-42%	67% (4/6)
10 mg	6	-20%	33% (2/6)
30 mg	5	-27%	60% (3/5)
우스테키나말			
45mg SQ 주사 21	대략	-40%	70% (16/21)

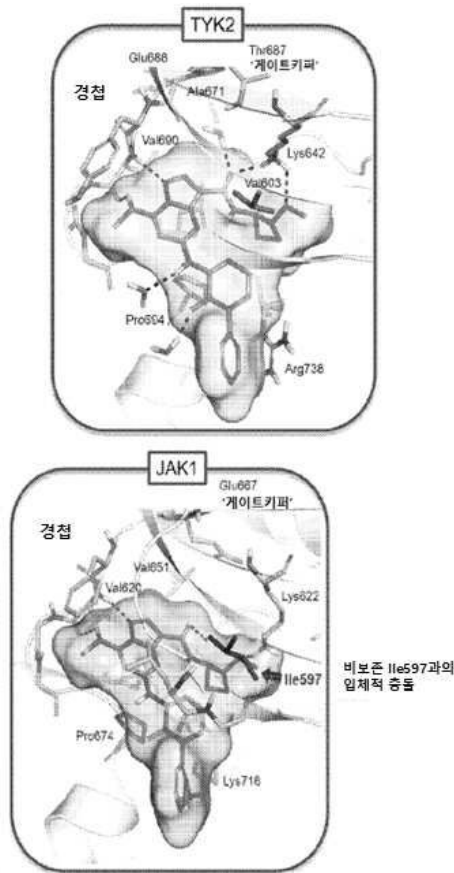


대표 샘플(대상 101~104), NL = 비병변 피부[non-lesional skin], LS = 병변 피부[Lesional skin]

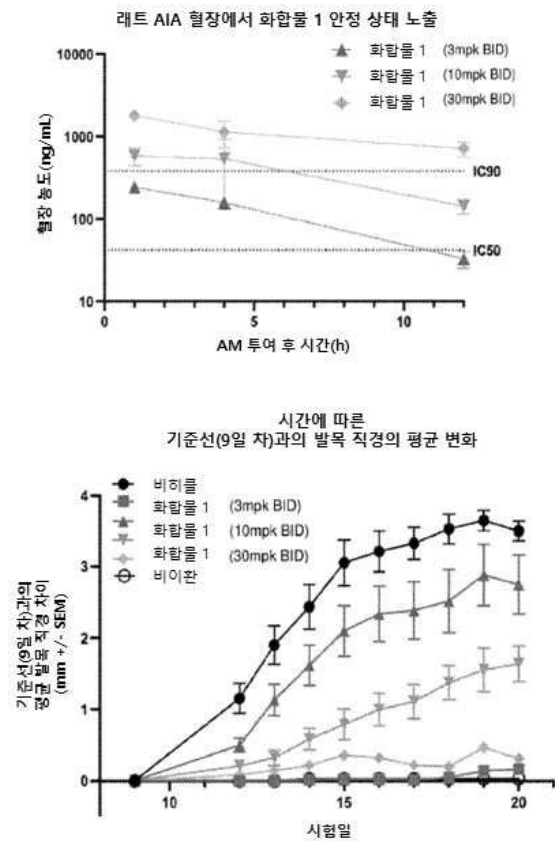
도면7



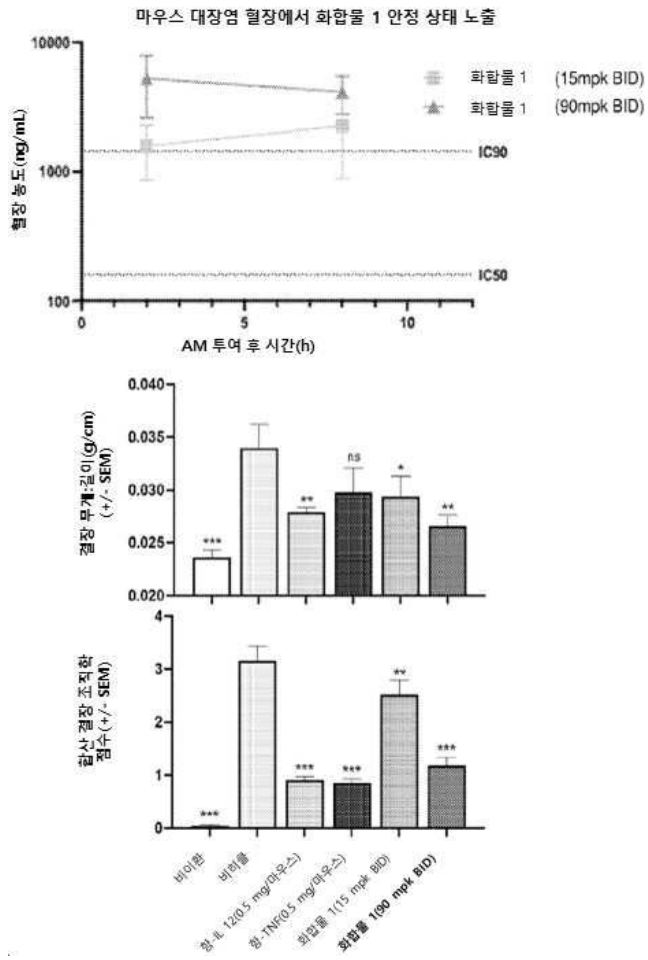
도면8



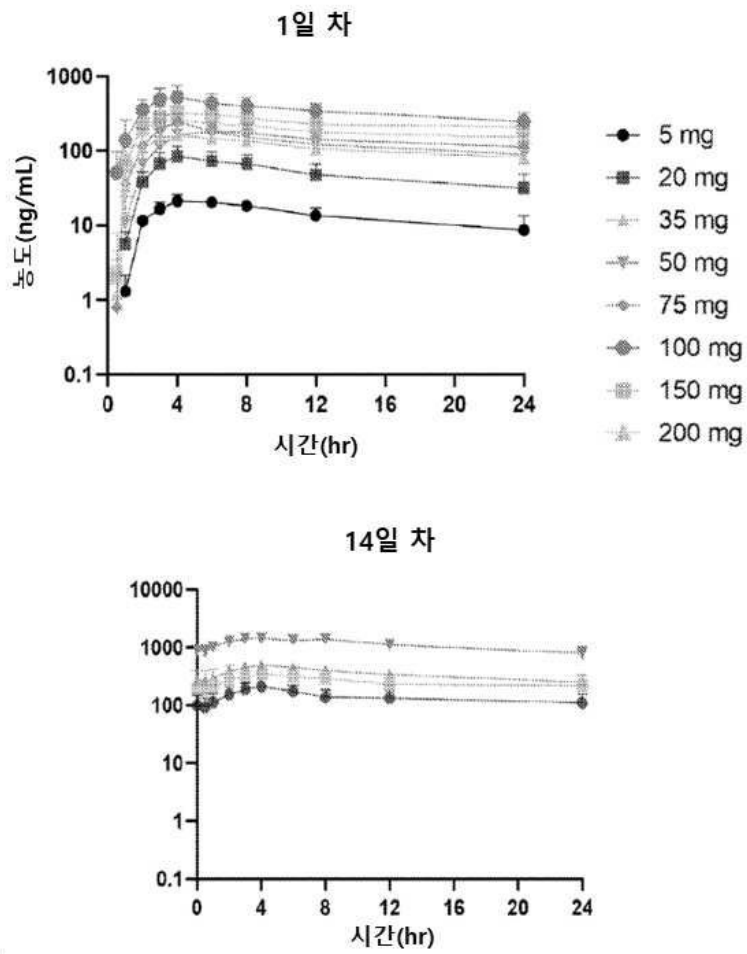
도면9



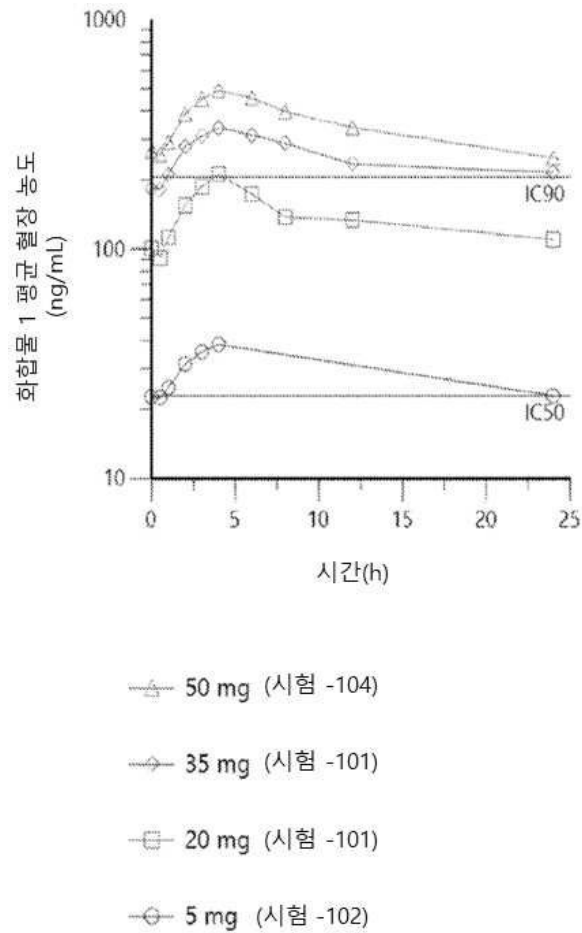
도면10



도면11

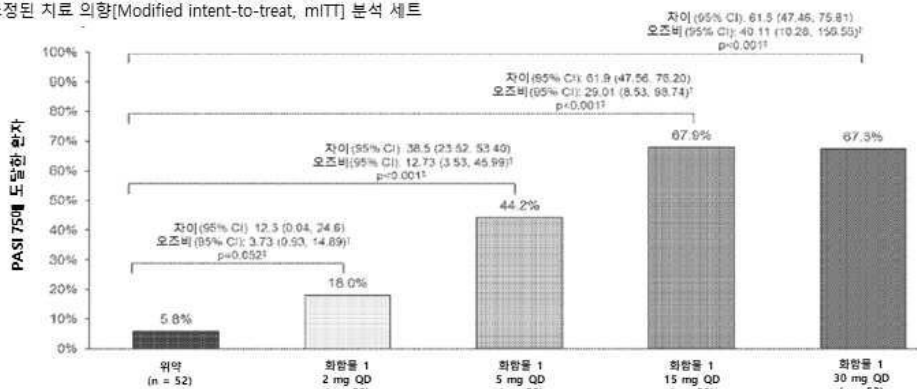


도면12



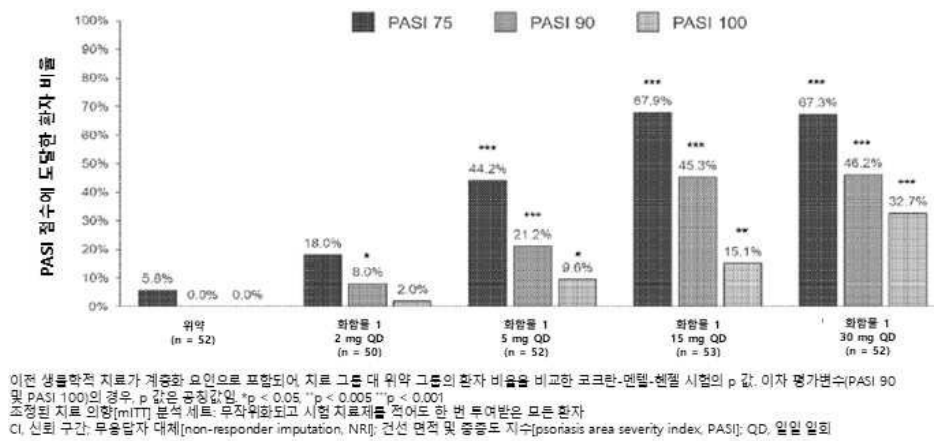
도면13

조정된 치료 의향[Modified intent-to-treat, mITT] 분석 세트

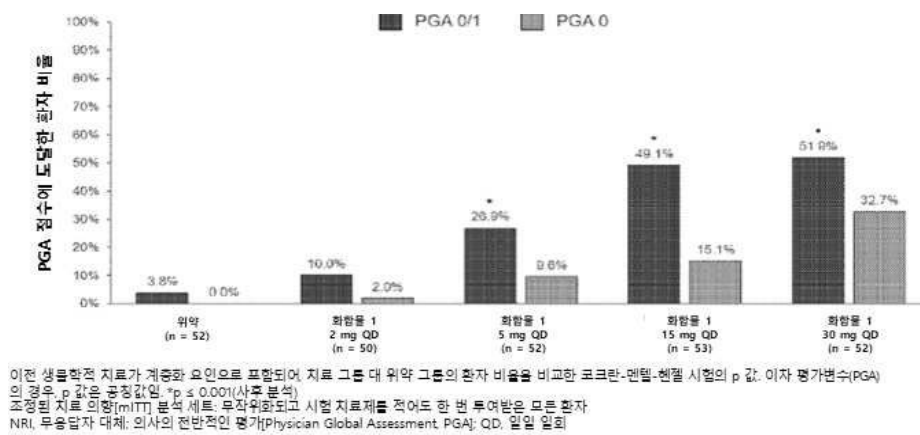


*환자 수(백분율): 포크만-멘델-헨젤 통계법을 사용한 조정 오즈비. *이전 생물학적 치료에 계층화 요인으로 포함되어, 치료 그룹 대 위약 그룹의 환자 비율을 비교한 포크만-멘델-헨젤 시험의 p 값.
조정된 치료 의향(mITT) 분석 세트: 무작위화되고 시험 치료제를 적어도 한 번 투여받은 모든 대상
신뢰 구간(confidence interval, CI): QD, 일일 일회

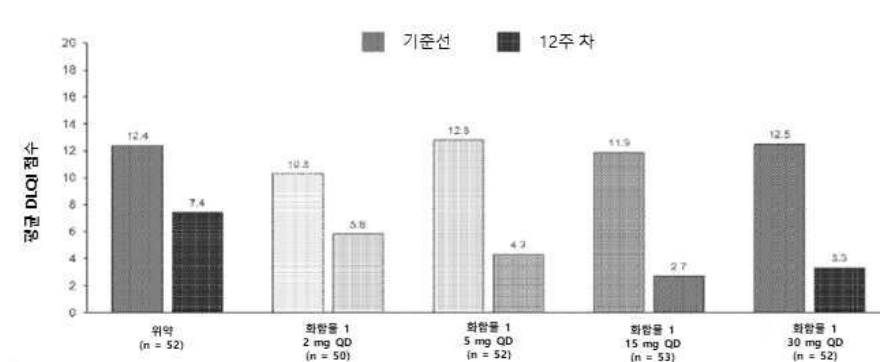
도면14



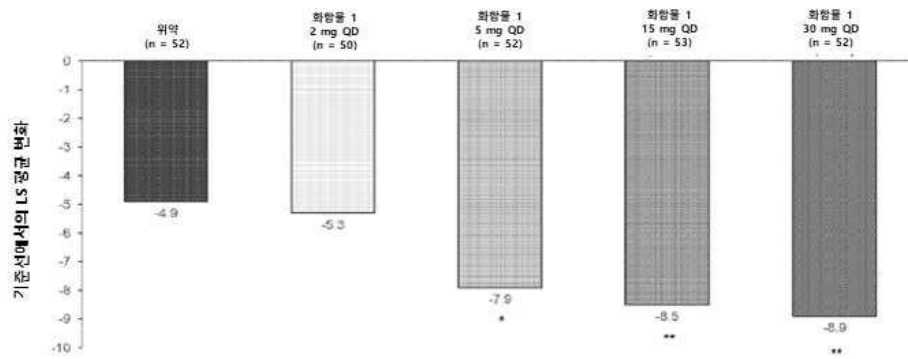
도면15



도면16a

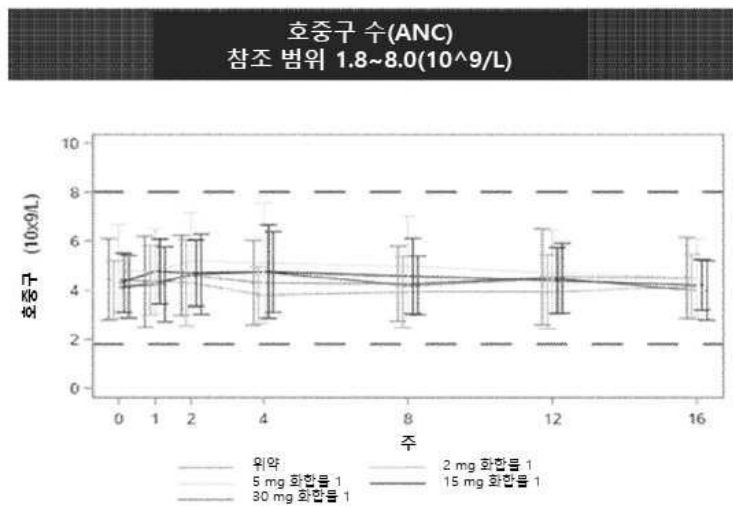


도면16b

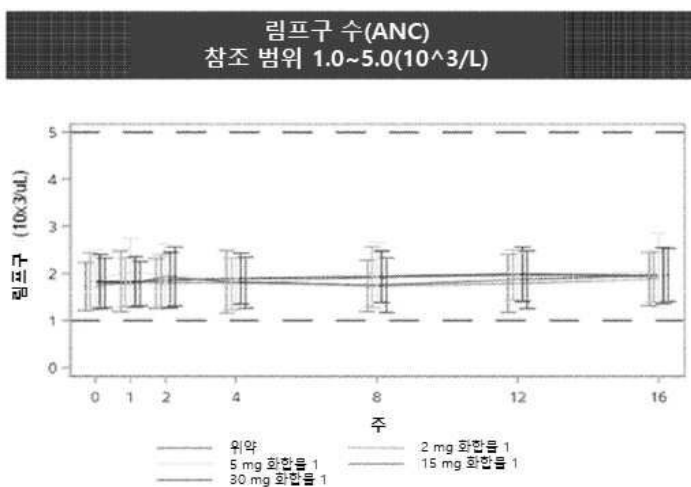


p 값은 피부관련 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index, DLQI)의 기준선에서의 변화에 대한 반복 측정에 대한 혼합 모델(mixed model for repeated measure, MMRM) 분석을 통해 산출되었음. 이 모델에는 치료, 방문(4, 8, 및 12주 지), 방문별 치료 상호작용, 고정 효과로 생물학적 지지를 사용한 이전 치료, 및 공변량으로 기준선 점수가 포함되었음. *p < 0.05, **p < 0.001. mITT 분석 세트 무작위화되고 시험 치료지를 적어도 한 번 투여받은 모든 환자. DLQI, 피부관련 삶의 질 지수; 최소 제곱(least square, LS); mITT, 조정된 치료 미함; MMRM, 반복 측정에 대한 혼합 모델; QD, 일일 일회.

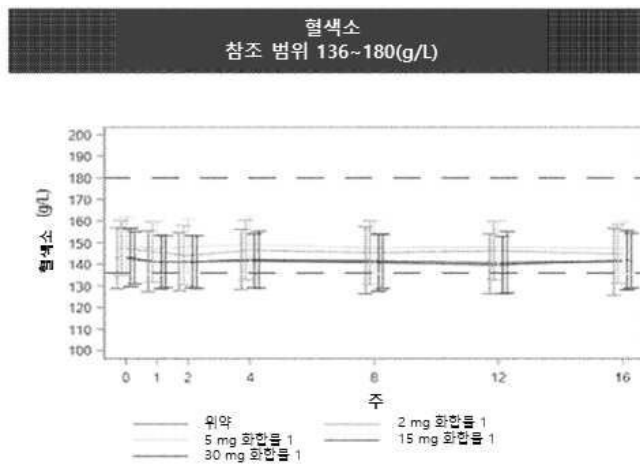
도면17a



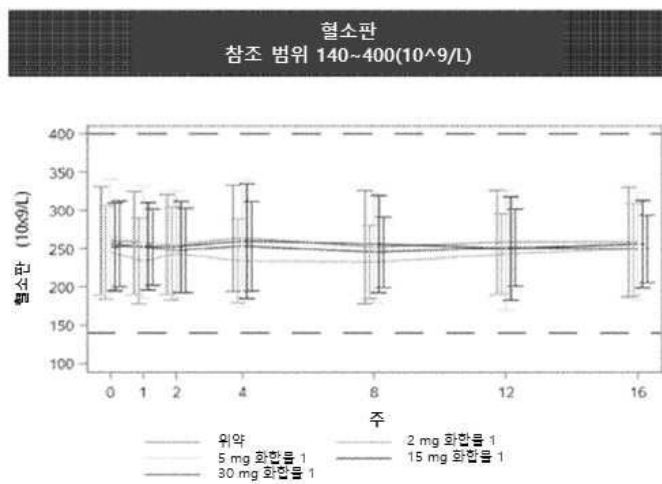
도면17b



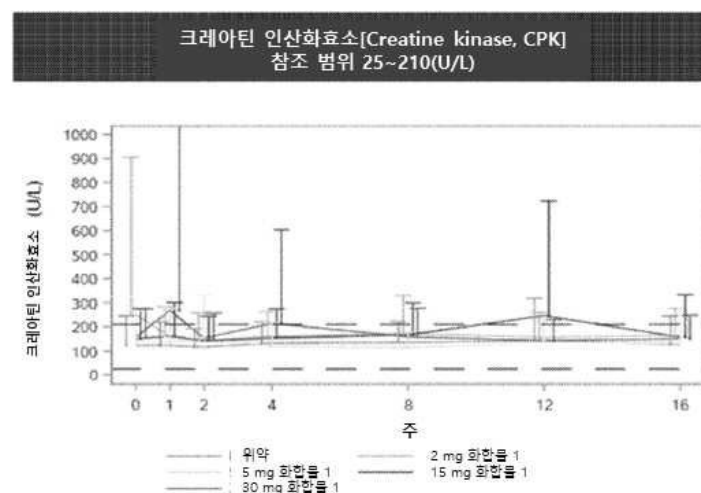
도면17c



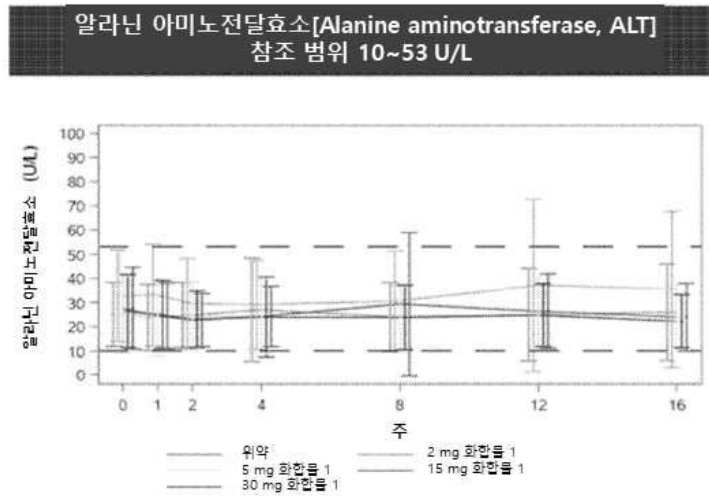
도면17d



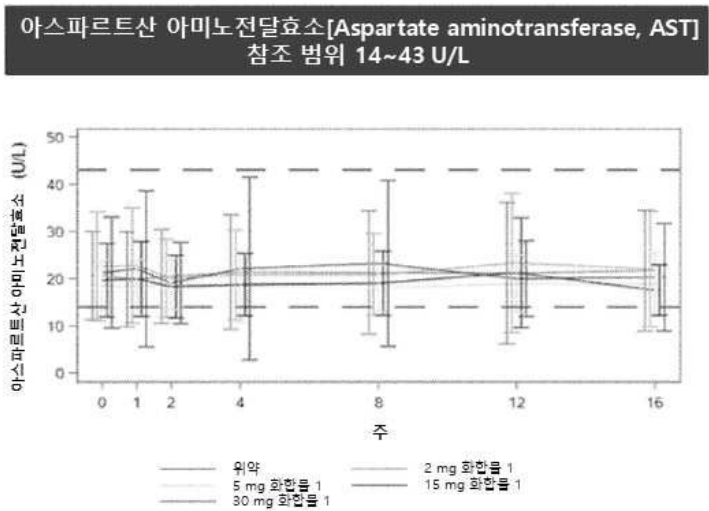
도면17e



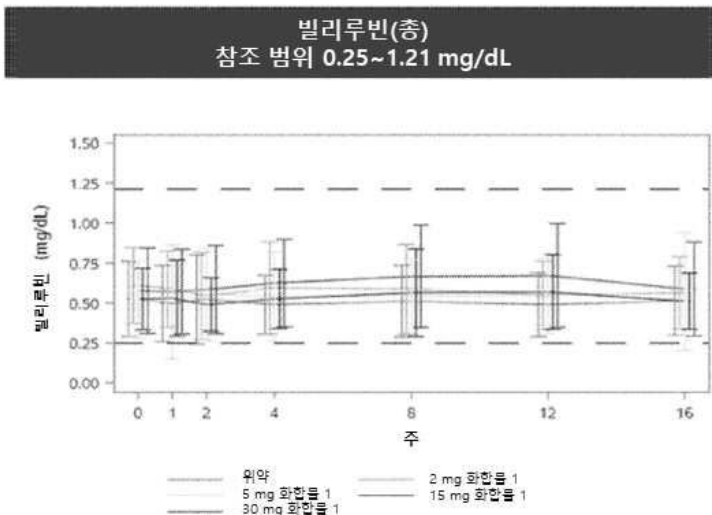
도면18a



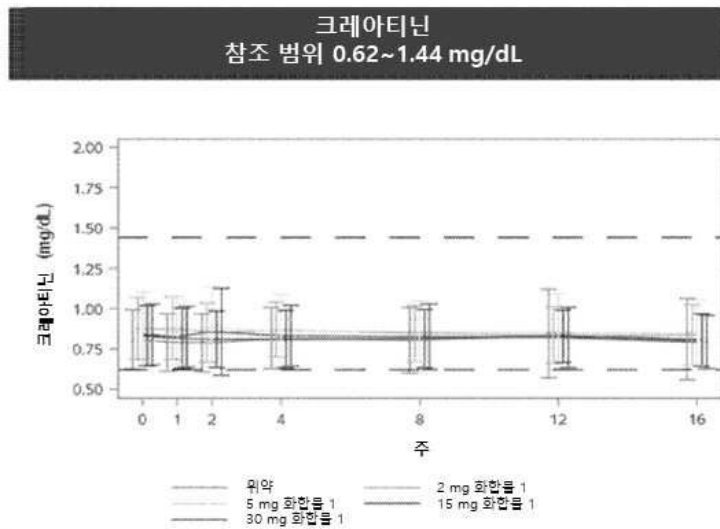
도면18b



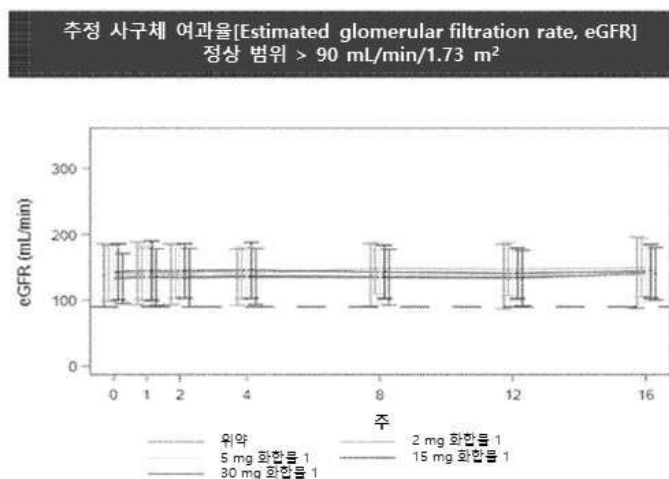
도면18c



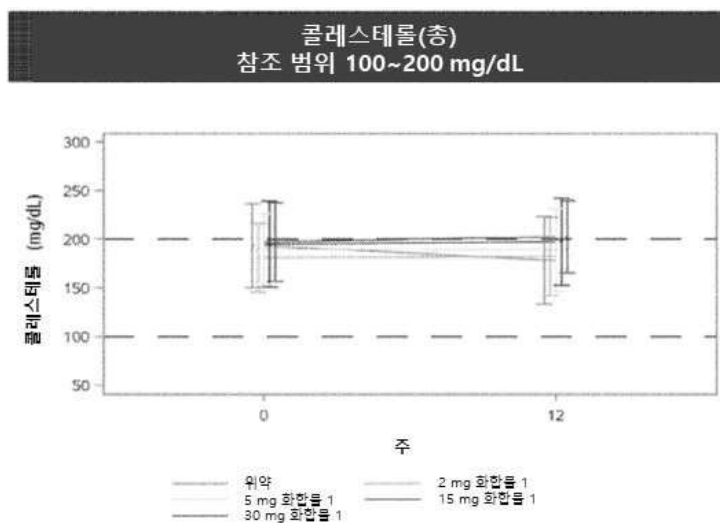
도면18d



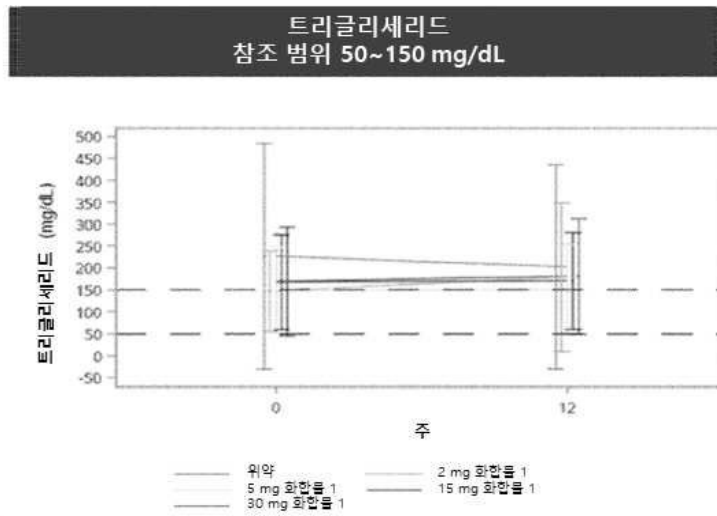
도면18e



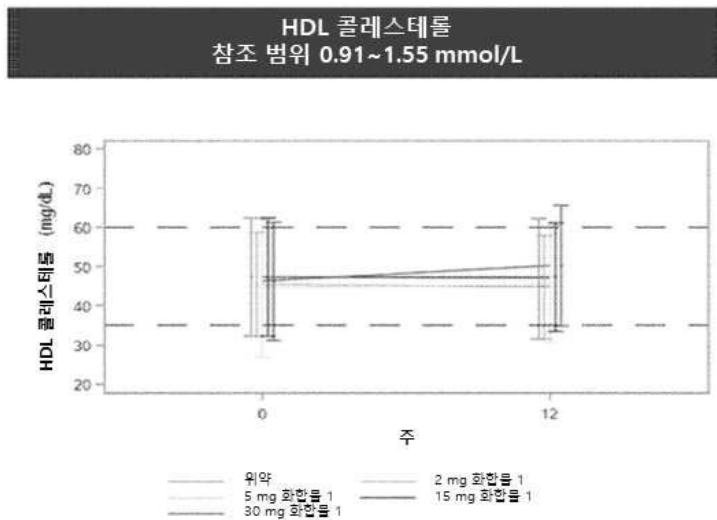
도면19a



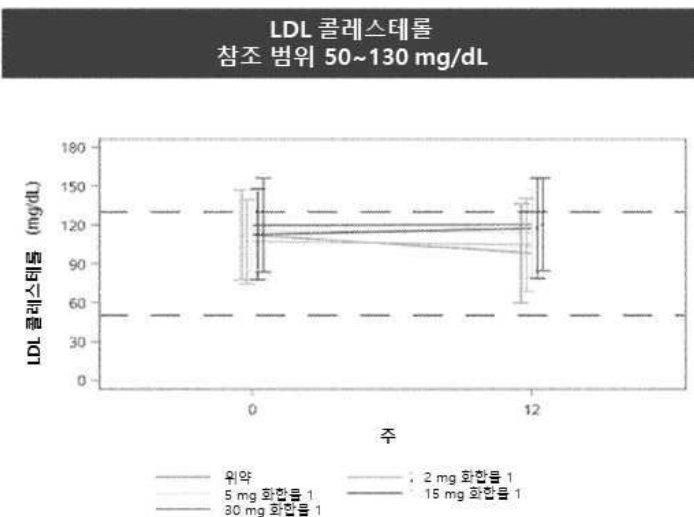
도면19b



도면19c



도면19d



도면19e

