



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0011929
(43) 공개일자 2023년01월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5575 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5575 (2013.01)
A61K 9/007 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7038281
(22) 출원일자(국제) 2021년04월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/027588
(87) 국제공개번호 WO 2021/211916
국제공개일자 2021년10월21일
(30) 우선권주장
63/011,810 2020년04월17일 미국(US)
63/160,611 2021년03월12일 미국(US)

(71) 출원인
유나이티드 쉐러퓨틱스 코포레이션
미국, 메릴랜드, 실버 스프링, 스프링 스트리트
1040 (우:20910)
(72) 발명자
피터슨, 리
미국 노스캐롤라이나 27278 힐즈버러 아버 레인
2425
스미스, 피터
미국 노스캐롤라이나 27713 더럼 헌팅 체이스 518
멩, 춘권
미국 노스캐롤라이나 27514 채플 힐 크로스 크릭
드라이브 109
(74) 대리인
특허법인 광장리앤코

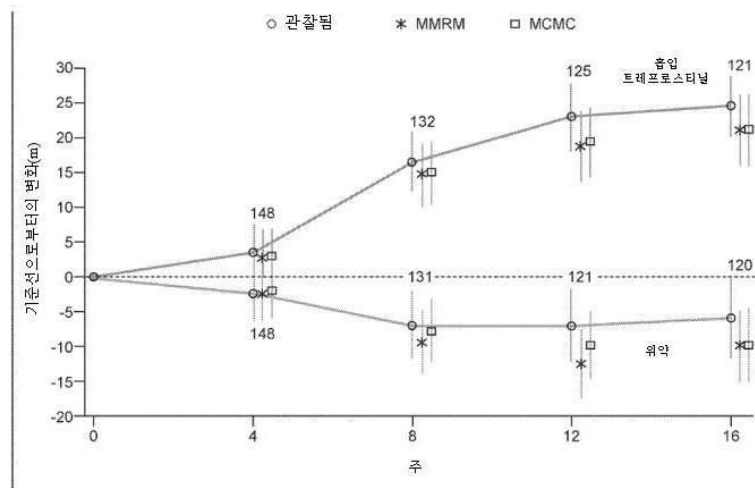
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 간질성 폐 질환의 치료에 사용하기 위한 트레프로스티닐

(57) 요약

간질성 폐 질환을 치료하고, 간질성 폐 질환(ILD)을 갖는 대상체에서 폐 기능 저하를 감소시키며, ILD를 앓는 대상체에서 노력성 폐활량(FVC)을 증가시키는 방법이 제공되고, 본 방법은 트레프로스티닐을 투여하는 것을 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 9/12 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 만성 폐 질환, 저산소증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 인한 폐 고혈압을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 만성 폐 질환, 저산소증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 인한 폐 고혈압을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,
대상체에서 폐 고혈압이 만성 폐 질환으로 인한 폐 고혈압인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,
만성 폐 질환이 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐기종, 간질성 폐 질환, 폐 섬유증 및 이들의 조합을 포함하는 것인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
폐 고혈압이 간질성 폐 질환과 관련된 폐 고혈압인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
만성 폐 질환이 특발성 간질성 폐렴, 만성 과민성 폐렴, 직업성 폐 질환, 폐 섬유증, 폐기종, 결합 조직 질환 또는 이들의 조합을 포함하는 것인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,
만성 폐 질환이 특발성 간질성 폐렴을 포함하는 것인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,
특발성 간질성 폐렴이 특발성 폐 섬유증, 특발성 비특이적 간질성 폐렴, 호흡세기관지염, 박리성 간질성 폐렴으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 투여 단계가 투여 8주, 12주 또는 16주 후에 대상체에서 6분 보행 거리(6 minutes walk distance)의 통계적으로 유의미한 증가를 제공하는 것인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 투여 단계가 투여 8주, 12주 또는 16주 후에 6분 보행 거리를 적어도 10 m만큼 증가시키는 것인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 단계가 투여 8주, 12주 또는 16주 후에 대상체에서 NT-proBNP의 혈장 농도의 통계적으로 유의미한 감소를 제공하는 것인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 단계가 투여 8주, 12주 또는 16주 후에 대상체에서 NT-proBNP의 혈장 농도를 적어도 200 pg/ml만큼 감소시키는 것인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 단계가 만성 폐 질환의 다수의 악화의 통계적으로 유의미한 감소를 제공하는 것인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 단계가 만성 폐 질환으로 인한 임상 악화 사례의 통계적으로 유의미한 감소를 제공하는 것인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

임상 악화 사례가 심폐 적응증으로 인한 입원, 및 투여 전의 기준선 6분 보행 거리와 비교하여 6분 보행 거리의 15% 초과 감소 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 단계가 투여 8주, 12주 또는 16주 후에 대상체에서 노력성 폐활량(FVC)의 통계적으로 유의미한 개선을 제공하는 것인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 투여 단계가 투여 8주, 12주 또는 16주 후에 대상체에서 노력성 폐활량(FVC)을 적어도 20 ml만큼 개선하는 것인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 투여 단계가 흡입에 의해 수행되는 것인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 투여 단계가 펄스 흡입 장치에 의해 수행되는 것인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

펄스 흡입 장치가 트레프로스티닐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 흡입 용액을 함유하는 것인,

방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서,
필스 흡입 장치가 분무기인, 방법.

청구항 21

제18항에 있어서,
필스 흡입 장치가 트레프로스티닐 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 건조 분말을 포함하는 건조 분말 흡입기인, 방법.

청구항 22

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,
단일 흡입 투여 사례에서 대상체에게 투여되는 트레프로스티닐 또는 약학적으로 허용가능한 염의 유효량이 15 μg 내지 100 μg 인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,
단일 흡입 투여 사례가 대상체에 의한 15회 호흡을 초과하지 않는 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2020년 4월 17일에 출원된 미국 가출원 번호 63/011,810 및 2021년 3월 12일에 출원된 미국 가출원 번호 63/160,611에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 분야
- [0004] 본 출원은 일반적으로 프로스타사이클린으로 질환을 치료하는 방법, 보다 구체적으로 트레프로스티닐로 질환을 치료하는 것에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 간질성 폐 질환(ILD) 또는 미만성 실질 폐 질환(DPLD)은 간질(폐의 기낭을 포함하는, 폐포 주변의 조직 및 공간)에 영향을 미치는 폐 질환 군이다. 이는 폐포 상피, 폐 모세혈관 내피, 기저, 및 혈관주위 및 외림프 조직에 관련된다. 이는 폐 손상이 비정상적인 치유 반응을 촉발할 때 발생할 수 있다. 이러한 비정상적인 반응은 특발성 폐 섬유증(IPF)을 초래할 수 있다. 현재, PF의 가장 통상적인 형태인, IPF의 치료를 위한 두 가지 약물: 닌테다닙(nintedanib) 및 피르페니돈(pirfenidone)이 FDA에 의해 승인되었다. 간질성 폐 질환을 갖는 대상자의 평균 생존율은 현재 3년에서 5년 사이이다(Meyer et al., 2017). ILD에 대한 새로운 약학적 치료를 확인할 필요성이 존재한다.

발명의 내용

- [0006] 하나의 양태에서, 만성 폐 질환, 저산소증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 인한 폐 고혈압을 치료하는 방법은, 만성 폐 질환, 저산소증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 인한 폐 고혈압을 갖는 대상체에게 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0007] 하나의 양태에서, 간질성 폐 질환(ILD)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 간질성 폐 질환을 치료하는 방법이 제공되고, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르를 투여하는 단계를 포함한다. 실시양태에서, 대상체는 ILD와 관련된 폐 고혈압을 갖는다.

- [0008] 하나의 양태에서, ILD를 갖는 대상체에서 폐 기능 저하를 감소시키는 방법이 제공되고, 이는 대상체에게 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0009] 하나의 양태에서, ILD를 앓고 있는 대상체에서 노력성 폐활량(FVC)을 증가시키는 방법이 제공되고, 이는 대상체에게 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르의 투여는 치료 시작 전 FVC와 비교하여 적어도 20%, 적어도 40%, 적어도 60%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%의 FVC의 증가를 초래할 수 있다. FVC는 치료 시작 전 및 치료 시작 후 간격으로 평가될 수 있다. 예를 들어, 치료 전 FVC는 치료 시작 후 1주, 4주, 8주 또는 16주에 측정된 FVC와 비교될 수 있다.
- [0010] 일부 실시양태에서, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계는 만성 폐 질환, 예컨대 ILD 또는 IPF 및/또는 저산소증으로부터 선택된 병태를 갖는 대상체에서 노력성 폐활량(FVC)의 통계적으로 유의미할 수 있는 개선을 제공할 수 있다. 예를 들어, FVC는, 적어도 4 주, 적어도 5 주, 적어도 6 주, 적어도 7 주, 적어도 8 주, 적어도 9 주, 적어도 10 주, 적어도 11 주, 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 또는 적어도 20 주 또는 적어도 24 주 또는 적어도 28 주 또는 적어도 32 주 또는 적어도 36 주 또는 적어도 40 주 또는 적어도 44 주 또는 적어도 48 주 또는 적어도 52 주 동안, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여 받은 만성 폐 질환 및/또는 저산소증을 갖는 환자 부분집단에서, 트레프로스티닐 대신 위약을 투여 받은 동일 병태를 갖는 환자 부분집단과 비교하여 더 높을 수 있다. 예를 들어, FVC 값은 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여 받은 만성 폐 질환 및/또는 저산소증을 갖는 환자 부분집단에서, 트레프로스티닐 대신 위약을 투여 받은 동일 병태를 갖는 환자 부분집단과 비교하여, 투여의 적어도 4 주, 적어도 5 주, 적어도 6 주, 적어도 7 주, 적어도 8 주, 적어도 9 주, 적어도 10 주, 적어도 11 주, 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 후에 적어도 10 ml 또는 적어도 15 ml 또는 적어도 20 ml 또는 적어도 25 ml 또는 적어도 30 ml 또는 적어도 35 ml 또는 적어도 40 ml 또는 적어도 45 ml만큼 더 높을 수 있다. 간질성 폐 질환 및/또는 저산소증과 같은 만성 폐 질환을 갖는 환자에서, FVC 값은 일반적으로 치료하지 않을 때 시간이 지날수록 감소한다. 따라서, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계는, 투여 전의 FVC 값과 비교하여 FVC 값을 증가시킬 수 있거나; 투여 전 FVC 값 내에서 5%, 10% 또는 20% 이내로 FVC 값을 유지할 수 있거나; 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 염 대신 위약이 투여되었을 경우의 FVC 값 감소와 같이, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 염을 투여하지 않은 경우의 FVC 값의 감소와 비교하여, 시간이 지남에 따라 FVC 값이 감소하는 것을 줄일 수 있다.
- [0011] 일부 실시양태에서, ILD는 특발성 폐 섬유증(IPF), 박리성 간질성 폐렴(DIP), 급성 간질성 폐렴(AIP), 비특이적 간질성 폐렴(NSIP), 호흡세기관지염-관련 간질성 폐 질환(RB-ILD), 특발성 기질화 폐렴(COP), 림프성 간질성 폐렴(LIP), 사르코이드증, 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스, 전신 경화증, 다발성근염, 피부근염, 항합성효소 증후군, 규폐증, 석면증, 직업성 폐 질환, 만성 과민성 폐렴, 특발성 간질성 폐렴(IIP), 자가면역 ILD, 림프관평활근종증(LAM), 랑게르한스 세포 조직구증식증(LCH), 약물 관련 ILD, 혈관염, 육아종증 및 베릴륨증 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, ILD는 IPF를 포함한다. 일부 실시양태에서, ILD는 전신 경화증-관련 간질성 폐 질환(SSc-ILD)을 포함한다.
- [0012] 일부 실시양태에서, ILD는 항생제, 화학요법, 항부정맥제, 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19), 비정형성 폐렴, 주폐포자충 폐렴, 결핵(TB), 클라미디아 트라코마티스(*chlamydia trachomatis*), 호흡기 세포융합 바이러스 또는 림프관성암종증으로부터 유도되었다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 대상체는 계면활성제-단백질-B 결핍, 계면활성제-단백질-C 결핍, ABCA3-결핍, 뇌 폐 갑상선 증후군, 선천성 폐포 단백질증, 폐포 모세관 이형성증, 텔로머라제 역전사효소 돌연변이, 텔로머라제 RNA 구성요소 돌연변이, 텔로미어 연장 헬리카제 1의 조절자 돌연변이 및 폴리(A)-특이적 리보뉴클레아제 돌연변이 중 하나 이상을 갖는다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 대상체는 숨가쁨, 피로, 체중 감소, 마른 기침, 흉통 및 폐출혈 중 하나 이상의 증상을 갖는다. 일부 실시양태에서, 투여 후 증상은, 의학적으로 인정된 기술에 의해 측정될 때, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%,

약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100% 개선된다. 일부 실시양태에서, 의학적으로 인정된 기술은 수정된 의료 연구 위원회(Modified Medical Research Council, MMRC) 호흡곤란 척도, 수정된 보그(Borg) 호흡곤란 척도(0-10), 칼더(Chalder) 피로 척도, 체중 측정 척도, 기침에 대한 시각적 아날로그 척도(VAS), 왕의 개략적 간질성 폐 질환 설문(King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire), 레스터 기침 설문(Leicester Cough Questionnaire, LCQ), IPF와 함께하는 생활(L-IPF, 예를 들어, Am J Respir Crit Care Med Vol 202, Iss 12, pp 1689-1697, Dec 15, 2020 참조), 컴퓨터 단층 촬영(CT) 스캔, X-선, 다중 자기 공명 영상(MRI), 폐 기능 테스트(PFT), 폐활량측정법, 폐 용적, 최대 호흡 압력, 확산 능력, 산소 불포화도 및 동맥혈 가스 평가 중 하나 이상을 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르는 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물로 투여된다.

[0016] 일부 실시양태에서, 투여는 경구, 흡입, 피하, 비강, 정맥내, 근육내, 설하, 구강, 직장, 질 및 경피 투여 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 흡입을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1회의 흡입 투여 사례는 1 내지 20회의 호흡을 포함하고, 1일당 적어도 1회의 흡입 투여 사례가 투여된다.

[0017] 일부 실시양태에서, 방법은 ILD를 치료하기 위한 적어도 하나의 추가 활성제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 활성제는 코르티코스테로이드, 미코페놀산, 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 리투시맙, 피르페니돈 또는 닌테다닙을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 활성제 및 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르는 (a) 부수적; (b) 혼합물; (c) 개별적 및 동시 또는 함께; 및 (d) 개별적 및 순차적으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법을 통해 투여된다.

[0018] 일부 실시양태에서, 투여는 1일 당 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회이다. 일부 실시양태에서, 투여 기간은 약 1 일, 약 1 일 내지 약 3 일, 약 3 일 내지 약 6 일, 약 6 일 내지 약 9 일, 약 9 일 내지 약 12 일, 약 12 일 내지 약 15 일, 약 15 일 내지 약 18 일, 약 18 일 내지 약 21 일, 약 21 일 내지 약 24 일, 약 24 일 내지 약 27 일, 약 27 일 내지 약 30 일 또는 약 30 일 초과로 이루어진 군으로부터 선택되는 기간이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 만성 폐 질환, 저산소증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 인한 폐 고혈압을 치료하는 방법은, 만성 폐 질환, 저산소증 및 이들의 조합으로부터 선택된 병태로 인한 폐 고혈압을 갖는 대상체에게 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 트레프로스티닐 치료의 16주 기간 동안 기저 폐 질환의 악화까지의 시간의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 플롯을 도시한다. CI는 신뢰 구간을 나타내고; HR은 위험 비율을 나타낸다. 연구를 조기에 중단한 대상체는 이들의 마지막 방문에서 중도절단된(censored) 첫 번째 임상 악화 사례까지의 시간을 가졌다. 임상 악화 사례를 경험하지 않은 대상체는 연구 종료일에 중도절단된 첫 번째 임상 악화 사례까지의 시간을 가졌다. (1) P-값은 기준선 6분 보행 거리 범주로 계층화된 로그 순위 테스트로 계산되었다. (2) 위험 비율, 95% CI 및 p-값은 설명 변수로 기준선 6분 보행 거리(연속) 및 치료를 이용한 비례 위험 모델로 계산되었다.

도 2는 실시예 3에 제시된 임상 연구에 대한 계획을 요약한다. 적격성에 대해 스크리닝된 462명의 환자 중, 326명의 환자가 무작위 배정을 받았고, 적어도 1회 투여량의 배정된 트레프로스티닐 또는 위약(치료 목적 및 안전성 개체군에 포함됨)을 받았다. 무작위 배정을 받은 환자 중, 트레프로스티닐 그룹의 40명의 환자 및 위약 그룹의 38명의 환자가 배정된 요법을 조기에 중단하였다. 이들 환자는 시험으로부터 탈퇴하지 않았지만, 16주차까지 남아서 평가를 완료하도록 장려되었고; 트레프로스티닐 그룹의 33명의 환자 및 위약 그룹의 35명의 환자가 16주차 이전에 시험 참여를 중단하였다.

도 3은 실시예 3에 제시된 임상 연구에서 16주차까지의 정점(peak) 6분 보행 거리에서 기준선으로부터의 평균 변화를 도시한다. 16주의 시험 기간 동안 정점 6분 보행 거리에서 기준선(파선)으로부터 평균(±표준 오차) 변화가 도시된다. 도시된 데이터는 이용가능한 데이터(관찰됨)를 가진 환자뿐만 아니라 누락된 데이터를 설명하는 데 이용된 두 가지 분석 방법의 결과에 대한 것이다. 각각의 데이터 포인트에 도시된 값은 해당 시점에서 평가된 환자의 수를 나타낸다. 1차 분석은 누락된 데이터가 무작위로 누락되었다는 가정 하에, 혼합 모델 반복 측정(mixed-model repeat-measurement, MMRM) 방법을 이용하였다. 상기 모델은 종속 변수로서 기준선으로부터 정점 6분 보행 거리까지의 변화, 고정 효과로서 치료, 주, 주별 치료 상호작용, 및 공변인(covariate)으로서 기준선

6분 보행 거리를 포함하였다. 1차 종결시점에 대한 민감도 분석은 마코브 연쇄 몬테 카를로(Markov chain Monte Carlo, MCMC) 방법을 이용하여 다변량 정규 대체(multivariate normal imputation) 모델을 갖는 다중 대체 접근법을 이용하여 수행되었다. 대체 모델은 치료 그룹, 모든 예정된 방문, 무작위 배정 시 환자의 성별 및 환자의 연령을 포함하였다. 신뢰 구간은 다중도에 대해 조정되지 않았으며, 최종 치료 효과를 추론하는 데 이용될 수 없다.

도 4는 16주차까지 혼합 모델 반복 측정을 이용한 6분 보행 거리 치료 효과를 도시한다. 또한, 혼합 모델 반복 측정을 이용한 종단 데이터 분석을 수행하여 16주차에서 정점 6분 보행 거리 변화의 치료 차이를 추정하였다. 혼합 모델 반복 측정은 종속 변수로서 정점 6분 보행 거리의 기준선으로부터의 변화; 고정 효과로서 치료, 주 및 주별 치료 상호작용; 및 공변인으로서 기준선 6분 보행 거리를 포함한다. 치료 그룹을 아울러 공유되는 구조화되지 않은 분산/공분산 구조를 이용하여 대상체 내 오류를 모델링하였다.

도 5는 16주차에서 정점 6분 보행 거리(미터)의 하위그룹 분석에 대한 포레스트 플롯(Forest Plot)을 도시한다. 6MWD는 6분 보행 거리를 나타내고; CI는 신뢰 구간을 나타내고; ILD는 간질성 폐 질환을 나타내고; PH는 폐 고혈압을 나타내고; PVR은 폐 혈관 저항을 나타내고; LS 평균 차이 및 이들의 95% 신뢰 구간, 및 p-값은 혼합 모델 반복 측정으로부터 유래한다. 신뢰 구간은 다중도에 대해 조정되지 않았으며, 최종 치료 효과를 추론하는 데 이용될 수 없다. 병인학(etiology)의 경우, "기타" 범주는 만성 과민성 폐렴 및 직업성 폐 질환을 포함한다.

도 6은 16주차까지의 다중 대체를 이용한 6분 보행 거리 치료 효과를 도시한다. 다중 대체는 마코브 연쇄 몬테 카를로 방법으로 다변량 정규 대체 모델을 이용하여 접근한다. P-값은 종속 변수로서 6분 보행 거리에서 기준선으로부터의 변화, 고정 효과로서 치료 및 공변인으로서 기준선 6분 보행 거리 측정을 이용한 ANCOVA 모델과 함께 마코브 연쇄 몬테 카를로 추정을 이용하여 100가지 다중 대체로부터 얻는다.

도 7은 연구 방문에 의한 NT-proBNP 결과(pg/mL)를 도시한다. CI는 신뢰 구간을 나타내고; IQR은 사분위수 범위를 나타내고; NT-proBNP는 N-말단 전-뇌성나트륨이뇨 펩티드(pro-brain natriuretic peptide)를 나타낸다. 위에 나타난 바와 같이, 흡입 트레프로스티닐은 16주차에 위약과 비교하여 NT-proBNP의 42% 감소와 관련이 있었다(치료 비율: 0.58; 95% CI: 0.47, 0.72; $P < 0.001$). 기준선 NT-proBNP 측정치가 있는 대상체만 본 분석에 포함된다. P-값, 추정 치료 비율 및 관련 95% CI(비율로 표시되는 LS 평균 차이)는 종속 변수로서 NT-proBNP에서의 로그 변환 데이터에서 기준선으로부터의 변화, 고정 효과로서 치료 및 공변인으로서 로그 변환기준선 NT-proBNP를 이용한 공분산 분석으로부터 얻는다. 신뢰 구간은 다중도에 대해 조정되지 않았으며 최종 치료 효과를 추론하는 데 이용될 수 없다.

도 8은 16주차까지 6분 보행 거리에 대한 치료 효과의 핫지스-레만(Hodges-Lehmann) 추정을 도시한다. 사망으로 인해 조기에 탈퇴하였거나, 걷기에는 너무 아프거나, 임상 악화 사례로 인해 6분 보행 거리 측정이 없었던 대상체의 경우, 6분 보행 거리가 0으로 설정되었고; 측정하지 않은 다른 모든 탈퇴의 경우, 이월된 마지막 관찰이 대체를 위해 이용되었다. P-값은 기준선 6분 보행 거리 범주에 대해 조정된 비모수 ANCOVA로부터 얻는다.

도 9는 트레프로스티닐 AUC0-5 및 건조 분말 흡입기에 의해 투여된 트레프로스티닐 흡입 분말(TreT) 및 타이바소(Tyvaso) 분무기에 의해 투여된 분무 트레프로스티닐에 대한 투여량 사이의 관계를 도시하는 플롯이다.

도 10은 트레프로스티닐 Cmax 및 건조 분말 흡입기에 의해 투여된 트레프로스티닐 흡입 분말(TreT) 및 타이바소 분무기에 의해 투여된 분무 트레프로스티닐에 대한 투여량 사이의 관계를 도시하는 플롯이다.

도 11은 트레프로스티닐 흡입 분말(TreT)의 투여량을 갖는 카트리지를 갖는 건조 분말 흡입기를 도시한다.

도 12는 실시예 5의 연구 디자인을 도시한다. 선택적 확장 단계(OEP) 동안, 투여 걱정이 장려되고; TreT의 투여량은, 각각의 대상체에서 최대 안정 투여량을 확인하기 위해, 임상적으로 허용되는 대로 상향 조정된다.

도 13은 OEP에서 다양한 유지 TreT 투여량에 대한 다수의 대상체를 도시한다.

도 14는 TreT 치료 기간의 함수로서 기준선 6MWD에 대한 6분 보행 거리(6MWD)의 변화를 도시한다.

도 15는 실시예 5의 연구 참가자의 만족도를 보고하는 플롯이다.

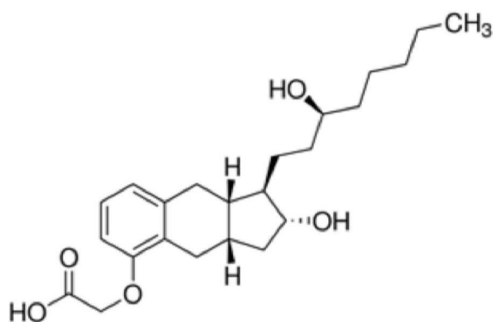
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022]

본원 및 첨부된 청구범위에서 이용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다는 점에 유의한다. 청구범위는 임의의 선택적 요소를 제외하도록 작성될 수 있음을 추가로 유의한다. 이와 같이, 본 명시는 청구 요소의 인용 또는 "부정적" 한정어의 이용과 연계하여 "

단독", "오직" 등의 그러한 배타적 기술용어 이용에 대한 선행 근거로서 역할을 하도록 의도된다.

- [0023] 본원에 이용된 바와 같이, 용어 "포함하는" 또는 "포함하다"는 조성물 및 방법이 기재된 요소를 포함하지만 다른 것을 배제하지 않는 것을 의미하도록 의도된다. 본원에 정의된 요소로 "본질적으로 구성된" 조성물 또는 방법은 청구된 기술의 기본 및 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 물질 또는 단계를 배제하지 않을 것이다. "구성되는"은 다른 성분 및 실질적인 방법 단계의 미량의 요소들을 보다 많이 배제하는 것을 의미한다. 이러한 전환 용어 각각에 의해 정의된 실시양태는 본 기술의 범위 내에 있다. 실시양태가 이들 용어 중 하나에 의해 정의될 때(예를 들어, "포함하는"), 본원은 또한 상기 실시양태에 대한 "본질적으로 구성되는" 및 "구성되는"과 같은 대안적인 실시양태를 포함한다는 것을 이해해야 한다.
- [0024] "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이었거나 대상이 될 포유동물(인간 포함)과 같은 동물을 지칭한다. "대상체" 및 "환자"는 달리 나타내지 않는 한 상호교환적으로 이용될 수 있다. 본원에 기재된 방법은 인간 요법 및/또는 수의학적 용례에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0025] 용어 "치료적 유효량", "유효량" 및 "약학적 유효량"은 상호교환적으로 이용되며, 하나 이상의 투여량으로 치료를 필요로 하는 환자(예를 들어, 인간)에 투여될 때, 이하에 정의된 바와 같이 상기 치료에 효과를 미치기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 환자, 치료되는 질환, 환자의 체중 및/또는 연령, 질환의 중증도 또는 자격을 갖춘 처방자 또는 간병인에 의해 결정된 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 치료적 유효량은 투여에 의한 투여량 또는 투여 빈도의 측면에서 개시 투여량으로부터 투여량을 상향 조정함으로써 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료적 유효 투여량은 개별 대상체에 대한 최대 허용 투여량이 결정될 때까지 투여량을 상향 조정함으로써 결정된다.
- [0026] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 (i) 질환의 발병을 지연시키는 것, 즉 질환의 임상 증상이 발발하지 않도록 하거나 이의 발발을 지연시키는 것; (ii) 질환을 억제하는 것, 즉 임상 증상의 발발을 저지하는 것; 및/또는 (iii) 질환을 완화시키는 것, 즉 임상 증상 또는 이의 중증도의 퇴행을 일으키는 것의 목적으로 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것을 의미한다.
- [0027] 용어 "폐 섬유증"은 폐의 흉터 및 비후(thickening)를 특징으로 하는 병태이다. 증상은 숨가쁨, 피로, 쇠약, 만성 건조함, 마른 기침, 식욕 감퇴 및 가슴 불편함을 포함한다. 결국 폐의 흉터는 섬유성 조직으로 대체되어 산소를 혈액으로 전달하는 폐의 능력 상실을 초래한다.
- [0028] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 이용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 기술이 속한 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 물질 또한 본 기술의 실시 또는 테스트에 이용될 수 있지만, 대표적인 예시 방법 및 물질은 본원에 기재된다.
- [0029] 범위를 포함하여, 모든 숫자 지정, 예를 들어 pH, 온도, 시간, 농도, 투여량 및 분자량은 0.05%, 1%, 2%, 5%, 10% 또는 20%의 (+) 또는 (-) 증분으로 변하는 근사치이다. 항상 명시적으로 언급된 것은 아니지만, 모든 숫자 지정에 용어 "약"이 선행되는 점을 이해해야 한다.
- [0030] 값의 범위가 제공되는 경우, 해당 범위 및 임의의 달리 명시된 것의 상한과 하한과 사이에는, 문맥에서 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 하한 단위의 소수 첫 자리(tenth)까지의 사잇값 각각, 또는 해당 명시된 범위 내에서의 사잇값이, 본 기술 내에 포함된다. 이들의 더 작은 범위의 상한 및 하한은 더 작은 범위에 독립적으로 포함될 수 있고, 또한 명시된 범위에서 구체적으로 배제된 한도에 따라서 본 기술 내에 포함된다. 명시된 범위가 한도 중 하나 또는 양쪽 모두를 포함하는 경우 포함된 한도 중 하나 또는 양쪽 모두 제외한 범위도 본 기술에 포함된다.
- [0031] 하나의 양태에서, 본원은 치료적 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 간질성 폐 질환(ILD) 치료를 필요로 하는 대상체에서 간질성 폐 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0032] 트레프로스티닐은 폐 동맥 고혈압의 치료를 위해 이용된다. 트레프로스티닐은 하기 구조를 갖는 프로스타사이클린(PGI₂)의 합성 유사체이다:



[0033]

[0034]

레모듈린(Remodulin)®(트레프로스티닐) 주사, 타이바소®(트레프로스티닐) 흡입 용액 및 오레니트람(Orenitram)®(트레프로스티닐) 연장 방출성 정제에서 활성 성분인 트레프로스티닐은 미국 특허 번호 4,306,075에 기재되어 있다. 트레프로스티닐 및 다른 프로스타사이클린 유도체를 제조하는 방법은, 예를 들어 문헌[Moriarty, et al., J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374], 미국 특허 번호 6,441,245, 6,528,688, 6,700,025, 6,809,223, 6,756,117, 8,461,393, 8,481,782; 8,242,305, 8,497,393, 8,940,930, 9,029,607, 9,156,786 및 9,388,154 9,346,738; 미국 공개 특허 출원 번호 2012-0197041, 2013-0331593, 2014-0024856, 2015-0299091, 2015-0376106, 2016-0107973, 2015-0315114, 2016-0152548 및 2016-0175319; PCT 공개 번호 W02016/0055819 및 W02016/081658에 기재되어 있다.

[0035]

트레프로스티닐의 다양한 용도 및/또는 다양한 형태는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,153,222, 5,234,953, 6,521,212, 6,756,033, 6,803,386, 7,199,157, 6,054,486, 7,417,070, 7,384,978, 7,879,909, 8,563,614, 8,252,839, 8,536,363, 8,410,169, 8,232,316, 8,609,728, 8,350,079, 8,349,892, 7,999,007, 8,658,694, 8,653,137, 9,029,607, 8,765,813, 9,050,311, 9,199,908, 9,278,901, 8,747,897, 9,358,240, 9,339,507, 9,255,064, 9,278,902, 9,278,903, 9,758,465; 9,422,223; 9,878,972; 9,624,156; 미국 공개 특허 출원 번호 2009-0036465, 2008-0200449, 2008-0280986, 2009-0124697, 2014-0275616, 2014-0275262, 2013-0184295, 2014-0323567, 2016-0030371, 2016-0051505, 2016-0030355, 2016-0143868, 2015-0328232, 2015-0148414, 2016-0045470, 2016-0129087, 2017-0095432; 2018-0153847 및 PCT 공개 번호 W000/57701, W020160105538, W02016038532, W02018/058124에 개시되어 있다.

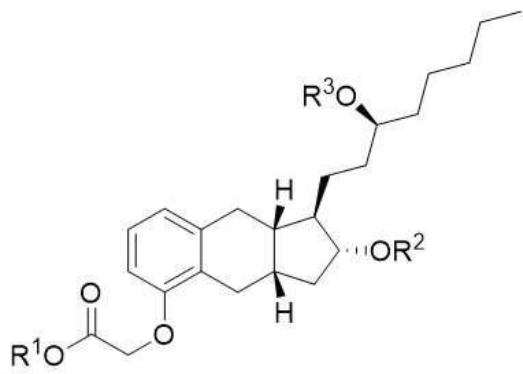
[0036]

트레프로스티닐의 "전구약물"은 생체내에서 트레프로스티닐 또는 이의 약학적 활성 유도체로 전환되는 화합물을 지칭할 수 있거나, PCT 공개 번호 W02005/007081; 미국 특허 번호 7,384,978, 7,417,070, 7,544,713, 8,252,839, 8,410,169, 8,536,363, 9,050,311, 9,199,908, 9,278,901, 9,422,223; 9,624,156, 9,878,972, 9,371,264, 9,394,227, 9,505,737, 9,758,465, 9,643,911, 9,701,616, 9,776,982, 9,845,305, 9,957,200, 10,494,327, 10,053,414, 10,246,403, 10,344,012, 10,450,290, 10,464,877, 10,464,878, 10,703,706, 10,752,733, 9,255,064, 9,469,600, 10,010,518, 10,343,979, 10,526,274; 미국 특허 출원 공개 번호 2018-0153847 및 2021-0054009; 2020년 6월 9일 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/036,561; 2020년 12월 14일 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/125,145에 기재된 화합물을 지칭할 수 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0037]

프로스타사이클린은 이전에 큰 혈관 확장, 평활근 이완, 평활근 증식 억제뿐만 아니라 혈액 응고 과정에 관여하는 혈소판 응집 억제를 초래하는 것으로 밝혀져 있는 소분자이다. 미세혈관 수준과 피부 근처의 모세혈관에서 트레프로스티닐에 의한 유사한 작용은 피부 혈류를 향상시키면서 경피증, 버거병(Buerger's disease), 레이노병(Raynaud's disease), 레이노 현상 및 다른 병태와 관련된 허혈성 병변 또는 궤양을 치유 및/또는 예방하는 데 도움을 주는 것으로 여겨진다.

[0038] 트레프로스티닐의 "에스테르"는 하기 식의 화합물을 지칭할 수 있고,



[0039]

[0040] 상기 식에서,

[0041] R^1 은 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0042] R^2 및 R^3 은, 각각 독립적으로, $-C(O)R^4$ 이고;

[0043] R^4 는, 각각 독립적으로, 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 알케닐, 선택적으로 치환된 C_2-C_{10} 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0044] R^1 , R^2 및 R^3 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0045] "선택적으로 치환"은 해당 기 및 해당 기의 치환된 형태로부터 선택되는 기를 지칭한다. 치환기는 하기 정의된 기 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 치환기는 C_1-C_{10} 또는 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_{10} 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_8 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클릴, C_1-C_{10} 헤테로아릴, 치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클릴, 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, $-CO_2H$ 또는 이의 C_1-C_6 알킬 에스테르로부터 선택된다.

[0046] "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 1가의 포화 지방족 하이드로카빌 기를 지칭한다. 이 용어는, 예를 들어 선형 또는 분지된 하이드로카빌 기, 예컨대 메틸(CH_3-), 에틸(CH_3CH_2-), n-프로필($CH_3CH_2CH_2-$), 이소프로필($(CH_3)_2CH-$), n-부틸($CH_3CH_2CH_2CH_2-$), 이소부틸($(CH_3)_2CHCH_2-$), sec-부틸($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$), t-부틸($(CH_3)_3C-$), n-펜틸($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 및 네오펜틸($(CH_3)_3CCH_2-$)을 포함한다.

[0047] "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자 또는 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 1개, 바람직하게는 1 내지 2개의 비닐($>C=C<$) 불포화의 부위를 갖는 2가의 직쇄 또는 분지된 하이드로카빌 기를 지칭한다. 상기 기는, 예를 들어 비닐, 알릴 및 부트 3-엔-1-일로 예시된다. 이러한 용어 내에 시스 및 트랜스 이성질체 또는 이들 이성질체의 혼합물이 포함된다.

[0048] "알키닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자 또는 바람직하게는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 1개, 바람직하게는 1 내지 2개의 아세틸렌계($-C\equiv C-$) 불포화의 부위를 갖는 직쇄 또는 분지된 1가 하이드로카빌 기를 지칭한다. 상기 알키닐 기의 예는 아세틸레닐($-C\equiv CH$) 및 프로파르길($-CH_2C\equiv CH$)을 포함한다.

[0049] "치환된 알킬"은, 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노카보닐, 아미노티오카보닐, 아미노카보닐아미노, 아미노티오카보닐아미노, 아미노카보닐옥시, 아미노설포닐, 아미노설포

닐옥시, 아미노설폰닐아미노, 아미디노, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 아릴티오, 치환된 아릴티오, 카복실, 카복실 에스테르, (카복실 에스테르)아미노, (카복실 에스테르)옥시, 시아노, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 치환된 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬티오, 치환된 사이클로알킬티오, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 사이클로알케닐옥시, 치환된 사이클로알케닐옥시, 사이클로알케닐티오, 치환된 사이클로알케닐티오, 구아니디노, 치환된 구아니디노, 할로, 하이드록시, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 치환된 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릭, 치환된 헤테로사이클릭, 헤테로사이클릴옥시, 치환된 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴티오, 치환된 헤테로사이클릴티오, 니트로, SO_3H , 치환된 설폰닐, 치환된 설폰닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오 및 치환된 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 5개, 바람직하는 1 내지 3개 또는 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭하고, 상기 치환기는 본원에 정의된 바와 같다.

[0050] "치환된 알케닐"은 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노카보닐, 아미노티오카보닐, 아미노카보닐아미노, 아미노티오카보닐아미노, 아미노카보닐옥시, 아미노설폰닐, 아미노설폰닐옥시, 아미노설폰닐아미노, 아미디노, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 아릴티오, 치환된 아릴티오, 카복실, 카복실 에스테르, (카복실 에스테르)아미노, (카복실 에스테르)옥시, 시아노, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 치환된 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬티오, 치환된 사이클로알킬티오, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 사이클로알케닐옥시, 치환된 사이클로알케닐옥시, 사이클로알케닐티오, 치환된 사이클로알케닐티오, 구아니디노, 치환된 구아니디노, 할로, 하이드록실, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 치환된 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릭, 치환된 헤테로사이클릭, 헤테로사이클릴옥시, 치환된 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴티오, 치환된 헤테로사이클릴티오, 니트로, SO_3H , 치환된 설폰닐, 치환된 설폰닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오 및 치환된 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기를 갖는 알케닐 기를 지칭하고, 상기 치환기는 본원에 정의된 바와 같되, 단 임의의 하이드록실 또는 티올 치환기는 비닐(불포화) 탄소 원자에 부착되지 않는다.

[0051] "치환된 알킬닐"은 알콕시, 치환된 알콕시, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노카보닐, 아미노티오카보닐, 아미노카보닐아미노, 아미노티오카보닐아미노, 아미노카보닐옥시, 아미노설폰닐, 아미노설폰닐옥시, 아미노설폰닐아미노, 아미디노, 아릴, 치환된 아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 아릴티오, 치환된 아릴티오, 카복실, 카복실 에스테르, (카복실 에스테르)아미노, (카복실 에스테르)옥시, 시아노, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알킬옥시, 치환된 사이클로알킬옥시, 사이클로알킬티오, 치환된 사이클로알킬티오, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 사이클로알케닐옥시, 치환된 사이클로알케닐옥시, 사이클로알케닐티오, 치환된 사이클로알케닐티오, 구아니디노, 치환된 구아니디노, 할로, 하이드록시, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 치환된 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오, 치환된 헤테로아릴티오, 헤테로사이클릭, 치환된 헤테로사이클릭, 헤테로사이클릴옥시, 치환된 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴티오, 치환된 헤테로사이클릴티오, 니트로, SO_3H , 치환된 설폰닐, 치환된 설폰닐옥시, 티오아실, 티올, 알킬티오 및 치환된 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1 내지 3개의 치환기, 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기를 갖는 알킬닐 기를 지칭하고, 상기 치환기는 본원에 정의된 바와 같되, 단 임의의 하이드록실 또는 티올 치환기는 아세틸렌계 탄소 원자에 부착되지 않는다.

[0052] "알콕시"는 기 O 알킬을 지칭하고, 여기서 알킬은 본원에 정의된다. 알콕시는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n 프로폭시, 이소프로폭시, n 부톡시, t 부톡시, sec 부톡시 및 n 펜톡시를 포함한다.

[0053] "치환된 알콕시"는 기 O(치환된 알킬)를 지칭하고, 여기서 치환된 알킬은 본원에 정의된다.

[0054] "아실"은 기 H-C(O)- , 알킬- C(O)- , 치환된 알킬- C(O)- , 알케닐- C(O)- , 치환된 알케닐- C(O)- , 알킬닐- C(O)- , 치환된 알킬닐- C(O)- , 사이클로알킬- C(O)- , 치환된 사이클로알킬- C(O)- , 사이클로알케닐- C(O)- , 치환된 사이클로알케닐- C(O)- , 아릴- C(O)- , 치환된 아릴- C(O)- , 헤테로아릴- C(O)- , 치환된 헤테로아릴- C(O)- , 헤테로사이클릭- C(O)- 및 치환된 헤테로사이클릭- C(O)- 를 지칭하고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다. 아실은 "아세틸" 기 $\text{CH}_3\text{C(O)-}$ 를 포함한다.

[0055] "아실아미노"는 기 $-\text{NR}^{47}\text{C(O)알킬}$, $-\text{NR}^{47}\text{C(O)치환된 알킬}$, $-\text{NR}^{47}\text{C(O)사이클로알킬}$, $-\text{NR}^{47}\text{C(O)치환된}$

사이클로알킬, $-NR^{47}C(O)$ 사이클로알케닐, $-NR^{47}C(O)$ 치환된 사이클로알케닐, $-NR^{47}C(O)$ 알케닐, $-NR^{47}C(O)$ 치환된 알케닐, $-NR^{47}C(O)$ 알키닐, $-NR^{47}C(O)$ 치환된 알키닐, $-NR^{47}C(O)$ 아릴, $-NR^{47}C(O)$ 치환된 아릴, $-NR^{47}C(O)$ 헤테로아릴, $-NR^{47}C(O)$ 치환된 헤테로아릴, $-NR^{47}C(O)$ 헤테로사이클릭 및 $NR^{47}C(O)$ 치환된 헤테로사이클릭을 지칭하고, 여기서 R^{47} 은 수소 또는 알킬이고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0056]

"아실옥시"는 기 알킬-C(O)O-, 치환된 알킬-C(O)O-, 알케닐-C(O)O-, 치환된 알케닐-C(O)O-, 알키닐-C(O)O-, 치환된 알키닐-C(O)O-, 아릴-C(O)O-, 치환된 아릴-C(O)O-, 사이클로알킬-C(O)O-, 치환된 사이클로알킬-C(O)O-, 사이클로알케닐-C(O)O-, 치환된 사이클로알케닐-C(O)O-, 헤테로아릴-C(O)O-, 치환된 헤테로아릴-C(O)O-, 헤테로사이클릭-C(O)O- 및 치환된 헤테로사이클릭-C(O)O-를 지칭하고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0057]

"아미노"는 기 NH_2 를 지칭한다.

[0058]

"치환된 아미노"는 기 $-NR^{48}R^{49}$ 를 지칭하고, 여기서 R^{48} 및 R^{49} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 치환된 헤테로사이클릭, SO_2 알킬, $-SO_2$ -치환된 알킬, $-SO_2$ -알케닐, $-SO_2$ -치환된 알케닐, $-SO_2$ -사이클로알킬, $-SO_2$ -치환된 사이클로알킬, $-SO_2$ -사이클로알케닐, $-SO_2$ -치환된 사이클로알케닐, $-SO_2$ -아릴, $-SO_2$ -치환된 아릴, $-SO_2$ -헤테로아릴, $-SO_2$ -치환된 헤테로아릴, $-SO_2$ -헤테로사이클릭 및 $-SO_2$ -치환된 헤테로사이클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{48} 및 R^{49} 는 선택적으로 이들에 결합된 질소와 함께 연결되어 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하되, 단 R^{48} 및 R^{49} 는 둘 모두가 수소가 아니고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다. R^{48} 이 수소이고, R^{49} 가 알킬인 경우, 치환된 아미노 기는 때때로 본원에서 알킬아미노로 지칭된다. R^{48} 및 R^{49} 가 알킬인 경우, 치환된 아미노 기는 때때로 본원에서 디알킬아미노로 지칭된다. 일치환된 아미노를 지칭한 경우, R^{48} 또는 R^{49} 가 수소이지만 둘 모두가 그렇지 않은 의미를 의미한다. 이치환된 아미노를 지칭한 경우, R^{48} 및 R^{49} 가 수소가 아님을 의미한다.

[0059]

"약학적으로 허용가능한 염"은 트레프로스티닐의 생리학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라 트레프로스티닐의 비-생리학적으로 허용가능한 염을 지칭할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 본 기술의 범위 내에 있으며, 원하는 약리학적 활성을 유지하고, 생물학적으로 바람직하지 않은 산 또는 염기 부가염을 포함한다(예를 들어, 염은 지나친 독성, 알려지성 또는 자극성이 아니며, 생체 이용이 가능함). 본 기술의 화합물이, 예를 들어 아미노 기와 같은 염기성 기를 갖는 경우, 약학적으로 허용가능한 염은 무기산(예컨대, 염산, 하이드로보릭산(hydroboric acid), 질산, 황산 및 인산), 유기산(예를 들어, 알기네이트, 포름산, 아세트산, 벤조산, 글루콘산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 락트산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 나프탈렌 설폰산 및 p-톨루엔설폰산) 또는 산성 아미노산(예컨대, 아스파르트산 및 글루탐산)으로 형성될 수 있다. 본 기술의 화합물(트레프로스티닐, 이의 에스테르, 전구약물 또는 유도체)이, 예를 들어 카복실산 기와 같은 산성 기를 갖는 경우, 이는 금속, 예컨대 알칼리 및 알칼리 토금속(예를 들어, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}), 암모니아 또는 유기 아민(예를 들어, 디사이클로헥실아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민) 또는 염기성 아미노산(예를 들어, 아르기닌, 라이신 및 오르니틴)과 염을 형성할 수 있다. 상기 염은 화합물의 단리 및 정제 동안 또는 유리 염기 또는 유리 산 형태로 정제된 화합물을 각각 적합한 산 또는 염기와 개별적으로 반응시키고 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 in situ로 제조될 수 있다.

- [0060] ILD는 다양한 질환 및 장애, 예를 들어 특발성 폐 섬유증(IPF), 박리성 간질성 폐렴(DIP), 급성 간질성 폐렴(AIP), 비특이적 간질성 폐렴(NSIP), 호흡세기관지염-관련 간질성 폐 질환(RB-ILD), 특발성 기질화 폐렴(COP), 림프성 간질성 폐렴(LIP), 사르코이드증, 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스, 전신 경화증, 다발성근염, 피부근염, 항합성효소 증후군, 규폐증, 석면증, 직업성 폐 질환, 만성 과민성 폐렴, 특발성 간질성 폐렴(IIP), 자가면역 ILD, 림프관평활근종증(LAM), 랑게르한스 세포 조직구증식증(LCH), 약물 관련 ILD, 혈관염, 육아종증 및 베릴륨증을 포함할 수 있다.
- [0061] 본원에 이용된 바와 같이, "폐 기능"은 산소를 흡수하고 팽창 및 수축하는 폐의 능력을 지칭한다. 폐 기능, 이의 저하 또는 저하의 감소는 당업자에게 알려진 의학적으로 인정된 도구를 이용하여 평가될 수 있다. 방법은 폐 기능 테스트(PFT), 폐활량측정법, 폐 용적, 최대 호흡 압력, 확산 능력, 산소 불포화도 및 동맥혈 가스 평가를 포함한다.
- [0062] 본원에 이용된 바와 같이, "노력성 폐활량"은 폐활량측정법으로 측정하였을 때, 가능한 가장 깊은 호흡을 한 후 폐로부터 강제로 내설 수 있는 공기의 양을 지칭한다.
- [0063] 본 발명의 추가 양태는 간질성 폐 질환 또는 간질성 폐 질환과 관련된 병태의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서 트레프로스티닐 또는 이의 유도체, 이의 전구약물, 에스테르 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 의약은 흡입용으로 제형화된다. 흡입에 의해 투여되는 경우, 제형은 건조 분말 흡입기(DPI)용으로 제형화되거나 분무될 수 있다.
- [0064] 방법에 필요한 트레프로스티닐 또는 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양은, 다수의 인자들, 예컨대 이것이 이용되는 특정 적응증, 이용된 특정 화합물의 성질, 투여 방식, 농도, 대상체의 체중 및 상태에 따라 다를 수 있다. ILD 또는 ILD와 관련된 병태를 위한 대상체당 1일 투여량은 킬로그램 체중 당 1일 25 µg 내지 250 mg, 또는 7 µg 내지 285 µg의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 1일 투여량은 1일당 약 150 µg 내지 약 350 µg, 1일당 약 200 µg 내지 약 300 µg, 또는 1일당 약 225 µg 내지 약 275 µg의 범위일 수 있다. 킬로그램 체중당 1일 0.5 µg 내지 1.5 mg 범위의 정맥내 투여량은 1분에 킬로그램 체중당 0.5 ng 내지 1.0 µg의 주입으로 투여될 수 있다.
- [0065] 트레프로스티닐 또는 이의 유도체, 이의 전구약물, 에스테르 또는 약학적으로 허용가능한 염은 임의의 적합한 치료 일정을 이용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물은 1일 여러 회(1, 2, 3, 4 또는 5회) 투여될 것이고, 다른 실시양태에서, 약물은, 예컨대 주입 펌프를 이용함으로써 연속적으로 투여될 수 있다. 치료 기간은 질환의 중증도, 치료 목표 또는 개체의 상황에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 기간은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 8주 또는 적어도 16주이다. 일부 실시양태에서, 치료 기간은 무기한이며, 예를 들어 치료는 대상체의 수명 동안 또는 질환 증상이 일부 역치 아래로 감소할 때까지 계속될 수 있다.
- [0066] 이하에 "제형" 또는 "조성물"로 지칭된, 트레프로스티닐 및/또는 이의 전구약물, 이의 에스테르, 유도체 및/또는 약학적으로 허용가능한 염의 본원에 기재되거나 대상체에 투여되는 약학 조성물은, 특히 허용가능한 담체와 혼합될 수 있다. 담체는 제형의 임의의 다른 성분과 호환가능할 수 있고, 대상체에 해롭지 않을 수 있다. 담체는 고체 또는 액체 또는 양쪽 모두일 수 있다. 트레프로스티닐 또는 이의 유도체, 이의 에스테르, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염 중 하나 이상은 본 발명의 제형에 혼합될 수 있다. 투여되는 제형은 비경구, 경구, 흡입, 직장, 국소, 구강 및 경피 투여에 적합한 것을 포함한다.
- [0067] 비경구 투여된 조성물은 의도된 수용자의 혈액과 등장성일 수 있다. 피하 주사, 정맥내, 근육내 또는 피내 주사가 이용될 수 있다. 이러한 제제는 화합물을 물 또는 글리신 또는 시트레이트 완충제와 혼합하고 생성된 용액을 멸균하고 혈액과 등장성으로 만듦으로써 편리하게 제조될 수 있다.
- [0068] 경구 투여에 적합한 제형은, 각각 트레프로스티닐 또는 이의 유도체, 이의 전구약물, 에스테르 또는 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 캡슐, 카세, 로젠지 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 또는 유중수 에멀전으로 제공될 수 있다. 투여될 수 있는 경구 제형은 (상업 제품인 오레니트람®(트레프로스티닐) 연장 방출성 정제 포함하여) 미국 특허 번호 7,384,978 및 8,747,897에 기재된 것들을 포함하며, 이들의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다. 일반적으로, 본 발명의 제형은 트레프로스티닐, 이의 에스테르, 전구약물 또는 염을 액체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두를 균일하고 긴밀히 혼합한 후, 필요한 경우, 생성된 혼합물을 성형함으로써 제조된다.
- [0069] 구강(설하) 투여에 적합한 제형은 트레프로스티닐 또는 이의 유도체, 이의 전구약물, 에스테르 또는 약학적으로 허용가능한 염을, 향미 베이스(flavored base), 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스(tragacant

h)에 포함하는 로젠지; 및 젤라틴 및 글리세린 또는 스쿠로스 및 아카시아와 같은 불활성 베이스에 화합물을 포함하는 향정(pastil)을 포함한다.

- [0070] 직장 투여에 적합한 제형은 바람직하게는 단위 투여량 좌약으로 제공된다. 이들은 트레프로스티닐 또는 이의 유도체, 이의 전구약물, 에스테르 또는 약학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 고체 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0071] 국소 및 경피 제형은 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일일 수 있다. 가능한 담체는 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알코올 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0072] 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 에스테르 및 염은 미국 특허 번호 4,306,075, 미국 특허 번호 6,528,688 및 미국 특허 번호 6,441,245에 기재된 것과 동일하거나 유사한 방법에 의해 편리하게 제조되고, 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0073] 본 방법의 일부 실시양태에서, 투여되는 트레프로스티닐은 ILD 치료에 이용하기 위한 지침서를 갖는 키트로 제공된다. 특정 키트 실시양태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 유도체, 이의 전구약물, 에스테르 또는 약학적으로 허용가능한 염은 피하 투여, 연속 피하 주입, 정맥내 투여 또는 흡입에 적합한 형태이다. 대상체에게 투여되는 피하 제형은 (상업 제품인 레모돌린®(트레프로스티닐) 주사를 포함하여) 미국 특허 번호 7,999,007에 기재된 것들 중 임의의 것을 포함할 수 있으며, 이의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 다른 키트 실시양태에서, 트레프로스티닐 또는 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정제 및 캡슐로 이루어진 군으로부터 선택되는 경구 이용가능한 형태이다.
- [0074] 방법이 폐 섬유증(PF)에 미치는 영향은 문헌 [Bonner JC, Rice AB, Ingram JL, Moomaw CR, Nyska A, Bradbury A, Sessoms AR, Chulada PC, Morgan DL, Zeldin DC and Langenbach R. Susceptibility of cyclooxygenase-2-deficient mice to pulmonary fibrogenesis. *Am J Pathol* 161: 459-470, 2002; 23]; 및 [Keerthisingam CB, Jenkins RG, Harrison NK, Hernandez-Rodriguez NA, Booth H, Laurent GJ, Hart SL, Foster ML, and McNulty RJ]에 기재된 바와 같이, 블레오마이신 및 마나들펜톡시드(V_2O_5) 모델과 같은 PF의 동물 모델을 통해 확인할 수 있다. 사이클로옥시게나제-2 결핍은 인간 섬유성 폐 섬유아세포에서 성장 31 인자-베타를 변형시키는 항-증식 반응의 상실을 초래하고, 마우스에서 블레오마이신-유도 폐 섬유증을 촉진한다. 문헌 [*Am J Pathol* 158: 1411-1422, 2001], 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.
- [0075] 바람직한 실시양태에서, 트레프로스티닐은 흡입을 통해 투여된다. 트레프로스티닐을 포함하는 흡입 조성물은 스프레이, 에어로졸 및 건조 분말 조성물을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 다양한 부형제를 포함할 수 있다. 투여되는 흡입가능한 조성물은 (상업 제품인 타이바소®(트레프로스티닐) 흡입 용액을 포함하여) 미국 특허 번호 9,339,507, W02017192993 및 W02014085813에 기재된 것들 중 임의의 것을 포함할 수 있고, 이들의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0076] 본 발명에 따른 약학 조성물의 부형제 또는 부형제들은, 5 g/l를 초과하면서 종종 100 g/l보다 더 많이 초과하는 수용해도를 가질 수 있다. 이들은 바람직하게는 당, 염 또는 아미노산 중에서 선택되고, 흡입 조성물이 유체의 세포 결과물에 미치는 영향을 최소화하는 이중 기능을 갖는다. 고체 건조 형태의 조성물과 관련하여, 부형제는 또한 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 에스테르, 염 또는 유도체가 분산되어 있는 고체 매트릭스를 형성한다.
- [0077] 조성물은 부형제, 예컨대 락토스 또는 옥수수 전분 등, 활택제(glidant), 예컨대 마그네슘 스테아레이트 등, 유화제, 현탁제, 안정화제 및 등장화제 등을 포함할 수 있다. 원하는 경우, 감미제 및/또는 향미제가 추가될 수 있다. 예시적인 부형제는, 비제한적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 수소화된 피마자유(HCO), 크레모포어(cremophor), 탄수화물, 전분(예를 들어, 옥수수 전분), 무기염, 향균제, 항산화제, 결합제/충전제, 계면활성제, 윤활제(예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 스테아레이트), 활택제, 예컨대 활석, 붕해제, 희석제, 완충제, 산, 염기, 필름 코팅 및 이들의 조합 등을 포함한다. 본 발명에 따른 조성물에 이용될 수 있는 가용성 부형제의 다른 예는 알리탐, 아세살팜, 칼륨, 아스파탐, 사카린, 사카린 나트륨, 시클라메이트 나트륨, 수크랄로스, 트레알로스(threulose), 자일리톨, 시트르산, 타르타르산, 사이클로덱스트린, 텍스트린, 하이드록시메틸셀룰로오스, 젤라틴, 말산, 말티톨, 말토덱스트린, 말토스, 폴리덱스트로스, 타르타르산, 중탄산 나트륨 또는 중탄산 칼륨, 염화나트륨 또는 염화칼륨, 시트르산나트륨 또는 시트레이트 칼륨, 인지질, 락토스, 수크로스, 글루코스, 프럭토스, 만니톨, 소르비톨, 천연 아미노산, 알라닌, 글리신, 세린, 시스테인, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 히스티딘, 메티오닌, 트레오닌, 발린, 이소류신, 류신, 아르기닌, 라이신, 아스파르트산, 글루

탐산, 아스파라긴, 글루타민, 프롤린, 이들의 염 및 이들의 가능한 단순 화학적 변형, 예컨대 N-아세틸시스테인 및 카보시스테인이다.

- [0078] 바람직한 가용성 부형제는 알칼리 금속 염, 예컨대 염화나트륨 또는 염화칼륨 및 당, 예컨대 락토스이다. 특정 탄수화물 부형제는, 예를 들어 단당류, 예컨대 프럭토스, 말토스, 갈락토스, 글루코스, D-만노스 및 소르보스 등; 이당류, 예컨대 락토스, 수크로스, 트레할로스 및 셀로비오스 등; 다당류, 예컨대 라피노스, 멜레지토스, 말토덱스트린, 텍스트란 및 전분 등; 및 일디톨, 예컨대 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨, 소르비톨(글루시톨), 피라노실 소르비톨 및 미오이노시톨 등을 포함한다.
- [0079] 건조 분말 입자의 중공 물폴로지에 관한 한, 조성물은 조성물의 제조 중 용매 증발 단계의 초기에, 스프레이 건조 동안, 입자의 핵본을 형성하여 높은 다공성의 입자를 생성할 수 있는 가용성 부형제, 바람직하게는 락토스와 같은 당의 존재를 필요로 한다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 부형제는 계면활성제를 포함한다. 조성물의 계면활성제는 약학적 용도의 상이한 부류의 계면활성제 중에서 선택될 수 있다.
- [0081] 본 발명에 이용되기에 적합한 계면활성제는, 일반적으로 유기 용매에서 쉽게 용해가능하지만 물에서는 약한 가용성이거나 불용성인 소수성 모이어티, 및 유기 용매에서 약한 가용성이거나 불용성이지만 물에서 쉽게 용해가능한 친수성(또는 극성) 모이어티를 함유하는 중간 또는 저분자량을 특징으로 하는 모든 물질이다. 계면활성제는 이들의 극성 모이어티에 따라 분류된다. 따라서 음으로 하전된 극성 모이어티를 갖는 계면활성제가 음이온성 계면활성제로 지칭되는 한편, 양이온성 계면활성제는 양으로 하전된 극성 모이어티를 갖는다. 하전되지 않은 계면활성제는 일반적으로 비-이온성이라 지칭되는 한편, 양 및 음으로 모두 하전된 계면활성제는 양쪽이온성(zwitterionic)으로 지칭된다. 음이온성 계면활성제의 예는 지방산의 염(비누로 더 잘 알려져 있음), 설페이트, 설페이트 에테르 및 포스페이트 에스테르이다. 양이온성 계면활성제는 종종 아미노 기를 함유하는 극성 기를 기반으로 한다. 가장 통상적인 비-이온성 계면활성제는 올리고-(에틸렌-옥시드) 기를 함유하는 극성 기를 기반으로 한다. 양쪽이온성 계면활성제는 일반적으로 4차 아민과 황산 또는 카복실 기에 의해 형성된 극성 기를 특징으로 한다.
- [0082] 본 출원의 특정 예는 다음과 같은 계면활성제이다: 벤잘코늄 클로라이드, 세트리미드, 도큐세이트 나트륨, 글리세릴 모노라우레이트, 소르비탄 에스테르, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리소르베이트, 인지질, 담즙산염.
- [0083] "폴록사머(Poloxamer)"로 알려진, 폴리소르베이트 및 폴리에틸렌 및 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체와 같은 비-이온성 계면활성제가 이용될 수 있다. 폴리소르베이트는 CTFA 국제 화장품 원료집(International Cosmetic Ingredient Dictionary)에서 에틸렌 옥시드와 축합된 소르비톨 및 소르비톨 무수물 지방산 에스테르의 혼합물로 기재되어 있다. "트윈(Tween)"으로 알려진 시리즈의 비-이온성 계면활성제, 특히 폴리옥시에틸렌소르비탄인 "트윈 80"으로 알려진 계면활성제가 특히 바람직하다. 추가 예시적인 부형제는 계면활성제, 예컨대 다른 폴리소르베이트, 예를 들어 "트윈 20" 및 플루로닉(pluronic), 예컨대 F68 및 F88(이 둘 모두 뉴저지 마운트 올리브 소재의 바스프(BASF)로부터 입수가 가능함), 소르비탄 에스테르, 지질(예를 들어, 인지질, 예컨대 레시틴 및 다른 포스파티딜콜린 및 포스파티딜에탄올아민), 지방산 및 지방 에스테르, 스테로이드, 예컨대 콜레스테롤, 및 킬레이트제, 예컨대 EDTA, 아연 및 다른 그러한 적합한 양이온을 포함한다.
- [0084] 계면활성제, 바람직하게는 트윈 80의 존재는 계면활성제가 없는 조성물에서 발견되는 정전기 전하, 분말의 흐름 및 초기 결정화 없이 균일한 방식으로 고체 상태의 유지를 감소시키기 위해 필요할 수 있다. 본 발명에 따르면, 인지질은 계면활성제 또는 부형제의 상기 정의에 포함된다.
- [0085] 투여에 따른 흡입 제형은 습도에 대한 민감성을 감소시키기 위해 소수성 물질을 포함할 수 있다. 이러한 소수성 물질은 바람직하게는 류신이며, 이는 입자 분해를 용이하게 만든다.
- [0086] 분말 형태의 고체 생성물을 제조하는 경우, 이는 제약 산업에서 잘 통합된 상이한 기술들을 이용하여 발생할 수 있다. 스프레이-건조를 통한 미세 입자의 제조는 본 발명에 따른 바람직한 방법을 대표한다. 산업적 제조의 경우, 이러한 기술은 현시점에서 이용되는 장치 및 수율과 제조 시간 모두에서 가장 값비싼 건조 공정인 동결 건조보다 의심할 여지 없이 바람직하다.
- [0087] 본 발명에 따른 약학 조성물은 pH 완충제 및 방부제와 같은 다른 구성성분을 포함할 수 있다. 완충제는 비제한적으로 시트르산, 염화나트륨, 염화칼륨, 황산나트륨, 질산칼륨, 일염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨 및 이들의 조합을 포함한다.

- [0088] 또한, 투여되는 조성물은 선택적으로 하나 이상의 산 또는 염기를 포함할 수 있다. 이용될 수 있는 산의 비-제한적인 예는 염산, 아세트산, 인산, 시트르산, 말산, 락트산, 포름산, 트리클로로아세트산, 질산, 과염소산, 인산, 황산, 푸마르산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산을 포함한다. 적합한 염기의 비-제한적인 예는 수산화나트륨, 아세트산나트륨, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 아세트산암모늄, 아세트산칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨, 시트르산나트륨, 포름산나트륨, 황산나트륨, 황산칼륨, 푸마르산칼륨 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 염기를 포함한다.
- [0089] 부형제는 항산화제, 예를 들어 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 차아인산(hypophosphorous acid), 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 중아황산나트륨, 포름알데하이드 설폭실산나트륨, 메타중아황산나트륨 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0090] 본 발명의 조성물과 관련하여 용어 "건조 분말"은 적시에 조성물 화학 안정성을 보장하는 습도 함량을 갖는 분말, 과립, 정제 형태 조성물 또는 임의의 다른 고체 형태를 지칭한다. 보다 정확하게는, 용어 "건조"는 수분 함량이 10% w/w 미만, 보통 5% 미만, 바람직하게는 3% 미만인 고체 조성물을 지칭한다.
- [0091] 본 발명의 건조 분말 조성물에서 임의의 부형제의 양은 넓은 범위 내에서 변할 수 있다. 조성물 중 임의의 개별 부형제의 양은 부형제의 역할, 활성제 구성성분의 투여량 요건, 및 조성물의 특정 필요성에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 부형제는, 부형제의 중량%로서, 약 1 중량% 내지 약 99 중량%, 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 98 중량%, 보다 바람직하게는 약 15 중량% 내지 약 95 중량%의 양으로 조성물에 존재할 것이다. 일반적으로, 본원의 조성물에 존재하는 부형제의 양은 적어도 약 2 중량%, 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 55 중량%, 60 중량%, 65 중량%, 70 중량%, 75 중량%, 80 중량%, 85 중량%, 90 중량% 또는 심지어 95 중량%로부터 선택된다.
- [0092] 투여되는 트레프로스티닐 조성물은 트레프로스티닐 또는 이의 유도체, 이의 에스테르, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 함유하는 계량된 투여량 흡입기를 포함하는 키트로서 제공될 수 있다. 이러한 키트는 트레프로스티닐을 흡입하기 위해 계량된 투여량 흡입기를 이용하는 방법에 대한 지침서를 추가로 포함할 수 있다. 상기 지침서는, 예를 들어 환자의 호흡을 조정하는 방법 및 흡입기 작동에 대한 정보를 포함할 수 있다. 키트는 트레프로스티닐에 의해 치료될 수 있는 ILD에 걸린, 인간과 같은 대상체에 의해 이용될 수 있다. 일부 경우에, 키트는 (i) 트레프로스티닐 또는 이의 유도체, 이의 에스테르, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 함유하는 계량된 투여량 흡입기; 및 (ii) 폐 고혈압 치료에서, 트레프로스티닐을 함유하는 계량된 투여량 흡입기 이용에 대한 지침서를 포함하는, ILD 치료용 키트이다.
- [0093] 또한, 본원은, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을, 폐 고혈압을 갖는 인간과 같은 대상체에 투여함으로써, 만성 폐 질환 및/또는 저산소증(낮은 산소 수준)으로부터 선택된 병태로 인한 상기 폐 고혈압을 치료하는 방법을 제공한다. 만성 폐 질환 및/또는 저산소증으로 인한 폐 고혈압은 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 3군 폐 고혈압에 속한다.
- [0094] 만성 폐 질환은 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 폐기종과 같이 폐 기도가 좁아 숨을 내쉬기 어렵게 만드는 폐쇄성 폐질환; 간질성 폐 질환 또는 폐 섬유증과 같이 한 번 들이마실 때 폐가 팽창하기 어려운 제한성 폐 질환; 수면 무호흡증; 높은 고도 지역에서 장기간 거주; 및 상기 병태들의 다양한 조합을 포함할 수 있다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 만성 폐 질환은 특발성 간질성 폐렴, 예컨대 특발성 폐 섬유증, 특발성 비특이적 간질성 폐렴, 호흡세기관지염(예를 들어, 간질성 폐 질환에 관련된 호흡세기관지염), 박리성 간질성 폐렴, 급성 간질성 폐렴; 만성 과민성 폐렴, 직업성 폐 질환, 폐 섬유증, 폐기종, 결합 조직 질환 또는 상기 병태들 중 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계는, 기준선 6MWD 값, 즉 투여 전 6MWD 값과 비교하여 만성 폐 질환 및/또는 저산소증으로부터 선택된 병태로 인한 폐 고혈압을 갖는 대상체에서 6분 보행 거리(6MWD)의 통계적으로 유의미할 수 있는 증가를 제공할 수 있다. 예를 들어, 6MWD 값은 투여의 적어도 4 주, 적어도 5 주, 적어도 6 주, 적어도 7 주, 적어도 8 주, 적어도 9 주, 적어도 10 주, 적어도 11 주, 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 또는 적어도 20 주 또는 적어도 24 주 또는 적어도 28 주 또는 적어도 32 주 또는 적어도 36 주 또는 적어도 40 주 또는 적어도 44 주 또는 적어도 48 주 또는 적어도 52 주 후에 통계적으로 유의미하게 증가할 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여 단계는 투여의 적어도 8 주, 적어도

9 주, 적어도 10 주, 적어도 11 주, 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 또는 적어도 20 주 또는 적어도 24 주 또는 적어도 28 주 또는 적어도 32 주 또는 적어도 36 주 또는 적어도 40 주 또는 적어도 44 주 또는 적어도 48 주 또는 적어도 52 주 후에 기준선 6MWD 값과 비교하여 6MWD에서 적어도 5 m, 적어도 10 m 또는 적어도 15 m의 증가를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여 단계는 투여의 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 후에 기준선 6MWD 값과 비교하여 6MWD에서 적어도 5 m, 적어도 10 m, 적어도 15 m, 적어도 18 m 또는 적어도 20 m의 증가를 제공할 수 있다.

[0097] 일부 실시양태에서, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계는, 기준선 NT-proBNP 혈장 농도 즉, 투여 전 NT-proBNP 혈장 농도 값과 비교하여 만성 폐 질환 및/또는 저산소증으로부터 선택된 병태로 인한 폐 고혈압을 갖는 대상체에서 proBNP의 혈장 농도의 통계적으로 유의미할 수 있는 감소를 제공할 수 있다. 예를 들어, NT-proBNP 혈장 농도는 투여의 적어도 4 주, 적어도 5 주, 적어도 6 주, 적어도 7 주, 적어도 8 주, 적어도 9 주, 적어도 10 주, 적어도 11 주, 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 또는 적어도 20 주 또는 적어도 24 주 또는 적어도 28 주 또는 적어도 32 주 또는 적어도 36 주 또는 적어도 40 주 또는 적어도 44 주 또는 적어도 48 주 또는 적어도 52 주 후에 통계적으로 유의미하게 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여 단계는 투여의 적어도 8 주, 적어도 9 주, 적어도 10 주, 적어도 11 주, 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 후에 기준선 NT-proBNP 혈장 농도 값과 비교하여 NT-proBNP 혈장 농도에서 적어도 50 pg/ml, 적어도 100 pg/ml, 적어도 150 pg/ml, 적어도 200 pg/ml, 적어도 250 pg/ml, 적어도 300 pg/ml 또는 적어도 350 pg/ml의 감소를 제공할 수 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 만성 폐 질환으로 인한 폐 고혈압을 갖는 대상체에게 투여하는 단계는, 만성 폐 질환의 다수의 악화(들)의 통계적으로 유의미할 수 있는 감소를 제공할 수 있다. 예를 들어, 만성 폐 질환의 다수의 악화(들)는, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여 받은 만성 폐 질환으로 인한 폐 고혈압을 갖는 환자 부분집단에서, 적어도 4 주, 적어도 5 주, 적어도 6 주, 적어도 7 주, 적어도 8 주, 적어도 9 주, 적어도 10 주, 적어도 11 주, 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 또는 적어도 20 주 또는 적어도 24 주 또는 적어도 28 주 또는 적어도 32 주 또는 적어도 36 주 또는 적어도 40 주 또는 적어도 44 주 또는 적어도 48 주 또는 적어도 52 주 동안, 트레프로스티닐 대신 위약을 투여 받은 동일 병태를 갖는 환자 부분집단과 비교하여 더 낮을 수 있다. 예를 들어, 악화(들)의 수는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70 % 또는 적어도 80%만큼 낮아질 수 있다. 악화(들)는 새로운 광범위한 폐포 이상의 증거를 특징으로 하는 급성의 임상적으로 유의미한 호흡 저하를 포함할 수 있다.

[0099] 일부 실시양태에서, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 만성 폐 질환 및/또는 저산소증으로 인한 폐 고혈압을 갖는 대상체에게 투여하는 단계는, 다수의 임상 악화 사례(들)의 통계적으로 유의미할 수 있는 감소를 제공할 수 있다. 예를 들어, 다수의 임상 악화 사례(들)는, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여 받은 만성 폐 질환 및/또는 저산소증으로 인한 폐 고혈압을 갖는 환자 부분집단에서, 적어도 4 주, 적어도 5 주, 적어도 6 주, 적어도 7 주, 적어도 8 주, 적어도 9 주, 적어도 10 주, 적어도 11 주, 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 또는 적어도 20 주 또는 적어도 24 주 또는 적어도 28 주 또는 적어도 32 주 또는 적어도 36 주 또는 적어도 40 주 또는 적어도 44 주 또는 적어도 48 주 또는 적어도 52 주 동안, 트레프로스티닐 대신 위약을 투여 받은 동일 병태를 갖는 환자 부분집단과 비교하여, 더 낮을 수 있다. 예를 들어, 임상 악화 사례(들)의 수는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70 % 또는 적어도 80%만큼 낮아질 수 있다. 임상 악화 사례(들)는 심폐 적응증으로 인한 입원, 기준선 6MWD 값으로부터 15%를 초과하여 6MWD 감소, 사망 또는 폐 이식 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0100] 일부 실시양태에서, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계는, 만성 폐 질환 및/또는 저산소증으로부터 선택된 병태로 인한 폐 고혈압을 갖는 대상체에서 노력성 폐활량(FVC)의 통계적으로 유의미할 수 있는 개선을 제공할 수 있다. 예를 들어, FVC는, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여 받은 만성 폐 질환 및/또는 저산소증으로 인한 폐 고혈압을 갖는 환자 부분집단에서, 적어도 4 주, 적어도 5 주, 적어도 6 주, 적어도 7 주, 적어도 8 주, 적어도 9 주, 적어도 10

주, 적어도 11 주, 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 또는 적어도 20 주 또는 적어도 24 주 또는 적어도 28 주 또는 적어도 32 주 또는 적어도 36 주 또는 적어도 40 주 또는 적어도 44 주 또는 적어도 48 주 또는 적어도 52 주 동안, 트레프로스티닐 대신 위약을 투여 받은 동일 병태를 갖는 환자 부분집단과 비교하여, 더 높을 수 있다. 예를 들어, FVC 값은,

[0101] 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여 받은 만성 폐 질환 및/또는 저산소증으로 인한 폐 고혈압을 갖는 환자 부분집단에서, 트레프로스티닐 대신 위약을 투여 받은 동일 병태를 갖는 환자 부분집단과 비교하여, 투여의 적어도 4 주, 적어도 5 주, 적어도 6 주, 적어도 7 주, 적어도 8 주, 적어도 9 주, 적어도 10 주, 적어도 11 주, 적어도 12 주, 적어도 13 주, 적어도 14 주, 적어도 15 주 또는 적어도 16 주 후에, 적어도 10 ml 또는 적어도 15 ml 또는 적어도 20 ml 또는 적어도 25 ml 또는 적어도 30 ml 또는 적어도 35 ml 또는 적어도 40 ml 또는 적어도 45 ml만큼 더 높을 수 있다. 만성 폐 질환, 예컨대 간질성 폐 질환, 및/또는 저산소증을 갖는 환자에서, FVC 값은 일반적으로 치료하지 않으면 시간이 지남에 따라 감소한다. 따라서, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계는, 투여 전의 FVC 값과 비교하여 FVC 값을 증가시키거나; 투여 전 FVC 값 내에서 5%, 10% 또는 20% 이내로 FVC 값을 유지하거나; 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 염 대신 위약이 투여될 경우의 FVC 값 감소와 같이, 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 약학적으로 허용가능한 염을 투여하지 않은 FVC 값의 감소와 비교하여 시간이 지남에 따른 FVC 값의 감소를 줄일 수 있다.

[0102] 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염은 흡입에 의해 투여될 수 있으며, 이는, 예를 들어 경구 흡입 또는 비강 흡입일 수 있다. 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염은 흡입 장치에 의해 투여될 수 있고, 이는, 예를 들어 펄스 흡입 장치, 예컨대 계량된 투여량 흡입기 및/또는 펄스 분무기일 수 있다. 펄스 흡입 장치는, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 번호 20080200449, 미국 특허 번호 9,358,240; 9,339,507; 10,376,525; 및 10,716,793에 개시되어 있고, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0103] 일부 실시양태에서, 흡입 장치, 예컨대 펄스 흡입 장치는, 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 예를 들어, 상기 용액 또는 현탁액은 흡입 장치, 예컨대 분무기 및/또는 계량된 투여량 흡입기에 의해 에어로졸 분사(aerosolizing) 또는 분무를 위해 이용될 수 있다. 용액의 하나의 예는 상업 제품인 타이바소®일 수 있다. 상기 용액에서 트레프로스티닐의 농도는 변할 수 있다. 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐 농도는 200 µg/ml 내지 2000 µg/ml, 또는 300 µg/ml 내지 1500 µg/ml, 또는 400 µg/ml 내지 1200 µg/ml, 또는 이들 범위 내의 임의의 값이나 하위범위일 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 트레프로스티닐 농도는 600 µg/ml일 수 있다.

[0104] 일부 실시양태에서, 흡입 장치, 예컨대 펄스 흡입 장치는, 건조 분말 흡입기일 수 있고, 이는 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 건조 분말 조성물 또는 제형을 함유할 수 있다. 예를 들어, 트레프로스티닐을 포함하는 건조 분말 흡입기 및 건조 분말 조성물 또는 제형은 W02019/237028에 개시되어 있고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염 외에도, 건조 분말 조성물은 디케토피페라진, 예컨대 (E)-3,6-비스[4-(N-카보닐-2-프로페닐)아미도부틸]-2,5- 디케토피페라진(FDKP)을 촉진할 수 있다.

[0105] 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염은 대상체에 의해 제한된 수의 호흡(또는 흡입)을 포함할 수 있는 단일 투여 사례에서 흡입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 단일 투여 사례에서 호흡의 수는 20 호흡(또는 흡입) 또는 19 호흡(또는 흡입) 또는 18 호흡(또는 흡입) 또는 17 호흡(또는 흡입) 또는 16 호흡(또는 흡입) 또는 15 호흡(또는 흡입) 또는 14 호흡(또는 흡입) 또는 13 호흡(또는 흡입) 또는 12 호흡(또는 흡입) 또는 11 호흡(또는 흡입) 또는 10 호흡(또는 흡입) 또는 9 호흡(또는 호흡(또는 흡입) 흡입) 또는 8 호흡(또는 흡입) 또는 7 호흡(또는 흡입) 또는 6 호흡(또는 흡입) 또는 5 호흡(또는 흡입) 또는 4 호흡(또는 흡입) 또는 3 호흡(또는 흡입) 또는 2 호흡(또는 흡입) 또는 1 호흡(또는 흡입)을 초과하지 않을 수 있다.

[0106] 단일 투여 사례에서 흡입에 의해 투여되는 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또

는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 변할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단일 투여 사례 투여량은 7.5 µg 내지 100 µg, 또는 10 µg 내지 100 µg, 또는 15 µg 내지 100 µg, 15 µg 내지 90 µg, 또는 15 µg 내지 75 µg, 또는 30 µg 내지 75 µg, 또는 이들 범위 내의 임의의 값이나 하위범위일 수 있다.

[0107] 흡입에 의해 투여되는 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하기 위한 1일당 단일 투여 사례의 횟수는 변할 수 있다. 예를 들어, 1일당 단일 투여 사례의 횟수는 1일당 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회일 수 있다.

[0108] 하기 표는 건조 분말 흡입기에 이용될 수 있는 건조 분말 제형의 트레프로스티닐의 예시적인 투여량, 및 이들을 타이바소® 흡입 용액의 트레프로스티닐 투여량과 어떻게 비교할 수 있는지에 대해 제공한다.

DPI(트레프로스티닐) 흡입 분말 카트리지 강도(QID)	타이바소(트레프로스티닐) 흡입 용액 흡입 횟수(QID)
16 mcg	2 내지 4(18 내지 24 mcg)
32 mcg	5 내지 7(30 내지 42 mcg)
48 mcg	8 내지 10(48 내지 60 mcg)
64 mcg	11 내지 13(66 내지 78 mcg)

[0109]

[0110] 앞서 인용된 모든 간행물의 개시내용은, 각각 개별적으로 참조로 포함되는 바와 같은 정도로, 이들의 전체에서 참조로 본원에 명시적으로 포함된다.

[0111] 본원에 기재된 실시예는 본 발명을 예시하는 것이며 이에 한정되도록 의도되지 않는다. 본 발명의 상이한 실시양태가 본 발명에 따라 기재되어 있다. 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 본원에 기재되고 예시된 기술에 대해 많은 수정 및 변형이 이루어질 수 있다. 따라서, 실시예는 단지 예시적인 것이며 본 발명의 범위를 한정하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0112] 실시예

[0113] **실시예 1: 기저 폐 질환에 대한 흡입 트레프로스티닐 결과**

[0114] 기저 폐 질환의 악화는 새로운 광범위한 폐포 이상의 증거를 특징으로 하는 급성의 임상적으로 유의미한 호흡저하로 정의된다(Collard et al., 2016). 본 실시예는 흡입 트레프로스티닐을 이용한 치료가 환자에서 기저 폐 질환의 악화를 유의미하게 더 적게 초래하였음을 보여준다.

[0115] 기저 폐 질환을 갖는 대상체를 16주 동안 흡입 트레프로스티닐로 치료하였다. 대상체는 트레프로스티닐 또는 위약을 3회 호흡(18 mcg)의 투여량으로 1일 4번(깨어 있는 동안) 시작하였다. 연구 약물 투여량을 연구 전반에 걸쳐 최대화하였다. 투여량 증량(1일 4번 1회 호흡 추가)은 임상적으로 허용되는 1일 4번 9회 호흡(54 mcg)의 목표 투여량 요법 및 1일 4번 12회 호흡(72 mcg)의 최대 투여량으로 최대 3일마다 일어날 수 있다. 대상체를 스크리닝과 기준선 동안 평가하여 연구에 대한 적격성을 결정하였다. 적격이면, 4주차, 8주차, 12주차, 15주차 및 16주차(최종 연구 방문)에 병원에 대한 5회의 치료 단계 방문이 필요하였다. 16주차 이전에 중단한 대상체에 대해 조기 종료(ET) 방문을 수행하였고; 최종 16주차 방문을 위해 계획한 모든 평가를, 해당되는 경우, ET 방문 동안 수행하였다. 대상체에게 적어도 매주 전화 또는 이메일로 연락하여 연구 약물에 대한 내성, 유해 사례(AE) 및 병용 약에 대한 변화를 평가하였다.

[0116] 효능 평가는 6MWD, 혈장 NT-proBNP 농도 및 임상 악화까지의 시간으로 구성되었다. 탐구 종결시점은 SGRQ, DSP의 변화, 기저 질환 악화까지의 시간, 폐 기능 테스트를 포함하였다. 안전성 평가는 AE의 발달, 활력 징후, 임상 실험실 매개변수, ECG 매개변수, 심폐 적응증으로 인한 입원, 기저 폐 질환의 악화 및 산소 공급으로 구성되었다.

[0117] 도 1에 도시된 바와 같이, 치료는 16주의 치료 기간 동안 기저 폐 질환의 악화를 유의미하게 낮추었고(흡입 트레프로스티닐 그룹에서 26.4%, 위약 그룹에서 38.7%; p=0.018), 기저 폐 질환 악화 위험을 감소시켰다(위험 비율 0.66 또는 위험도 34% 감소).

[0118] 또한, 본 연구로부터 다음과 같은 FVC 시사적인 데이터를 얻었다. 흡입 트레프로스티닐로 치료된 환자 중, 치료의도 그룹의 전체 결과는 다음과 같다:

[0119] 전체 ITT

[0120] 8주차 및 16주차에 FVC에서 28.47 mL 및 44.40 mL

[0121] 8주차(**1.79%**; p=0.0139) 및 16주차(**1.80%**; p=0.0277)에서 예상된 FVC 퍼센트.

[0122] 서브세트 IIP 병인학:

[0123] 8주차 및 16주차에 **46.48 mL** 및 **108.18 mL**(p=0.0229)

[0124] 8주차(**1.95%**, p=0.0373) 및 16주차(**2.88%**; p=0.0096)에서 예상된 FVC 퍼센트

[0125] 서브세트 IPF 병인학:

[0126] 8주차 및 16주차에 **84.52 mL** 및 **168.52 mL**(p=0.0108)

[0127] 8주차(**2.54%**; p=0.0380) 및 16주차(**3.50%**; p=0.0147)에서 예상된 FVC 퍼센트

[0128] 다테다닙: 52주에 IPF ~ 109 mL(3.2% 예상됨)

[0129] 피르페니돈: 52주에 IPF ~ 153-193 mL

[0130] 위약 보정, 감소율(개선 아님)

[0131] 상기 나타낸 ILD(다테다닙 및 피르페니돈)에 대한 알려진 치료와 비교할 때, 흡입 트레프로스티닐은 더 짧은 치료 기간으로 비슷한 효과를 달성한다.

[0132] 폐 기능 테스트를 연구 기간 동안 안전성 평가(안전 개체군)로 초기에 수행하였다. 그 결과는 연구에서 대부분의 PFT 매개변수가 대상체에 대해 안정적으로 유지되었지만, 흡입 트레프로스티닐 그룹에서 16주차에 FVC의 현저한 개선(예측된 %)이 관찰되었음을 나타내었다(위약 그룹에서 1.0% 감소와 비교하여 1.0%의 중간치 개선). 그 결과, FVC 데이터의 사후 MMRM 분석을 ITT 개체군에 대해 수행하였고, 하기 나타낸 표 1(ITT 개체군), 표 2(IIP의 PH ILD 병인학에 의함) 및 표 3(IPF를 갖는 대상의 경우)에 제공된다.

[0133] **표 1: 혼합 모델 반복 측정 - ITT 개체군을 이용한 FVC 데이터의 분석**

방문	치료	N	LS 평균	대조	추정 차이	95% CI	p-값
FVC(mL)							
8 주차	흡입 트레프로스티닐	142	5.49	흡입 트레프로스티닐 위약	-28.47	-30.81, 87.74	0.3453
	위약	141	-22.98				
16 주차	흡입 트레프로스티닐	130	9.77	흡입 트레프로스티닐 위약	-44.40	-25.25, 114.05	0.2106
	위약	126	-34.63				
FVC(예측된 %)							
8 주차	흡입 트레프로스티닐	142	0.77	흡입 트레프로스티닐 위약	-1.79	0.37, 3.21	0.0139
	위약	141	-1.02				
16 주차	흡입 트레프로스티닐	130	1.07	흡입 트레프로스티닐 위약	-1.80	0.20, 3.39	0.0277
	위약	126	-0.72				

[0134]

[0135] 약어: CI, 신뢰 구간; FVC, 노력성 폐활량; ITT, 치료 의도(Intent-to-Treat); LS, 최소 제곱; MMRM, 혼합 모델 반복 측정

[0136] LS 평균, p-값, 추정 차이 및 관련 95% CI는, 종속 변수로서 FVC/예측 FVC %에서 기준선으로부터의 변화; 고정 효과로서 치료, 주, 주별 치료 상호작용; 공변인으로서 기준선 FVC/ 예측 FVC %; 및 무작위 효과로서 대상체를 이용한 MMRM로부터 구하였다. 치료 그룹 간에 공유되는 구조화되지 않은 분산/공분산 구조를 이용하여 대상체 내 오류를 모델링하였다.

표 2: IIP - ITT 개체군의 PH-ILD 병인학에 대해 혼합 모델 반복 측정을 이용한 FVC 데이터의 분석

방문	치료	N	LS 평균	대조	추정 차이	95% CI	p-값
PH-ILD 병인학: IIP							
FVC(mL)							
8 주차	흡입 트레프로스티닐	58	9.27	흡입 트레프로스티닐 - 위약	46.48	-32.55, 125.51	0.2467
	위약	71	-37.21				
16 주차	흡입 트레프로스티닐	52	22.16	흡입 트레프로스티닐 - 위약	108.18	15.25, 201.10	0.0229
	위약	63	-86.02				
FVC(예측된 %)							
8 주차	흡입 트레프로스티닐	58	0.92	흡입 트레프로스티닐 - 위약	1.95	0.12, 3.79	0.0373
	위약	71	-1.03				
16 주차	흡입 트레프로스티닐	52	1.66	흡입 트레프로스티닐 - 위약	2.88	0.72, 5.05	0.0096
	위약	63	-1.23				

약어: CI, 신뢰 구간; CPFE, 조합된 폐 섬유증 및 폐기종; CTD, 결합 조직 질환; FVC, 노력성 폐활량; ILD, 간질성 폐 질환; IIP, 특발성 간질성 폐렴; ITT, 치료 의도; LS, 최소 제곱; MMRM, 혼합 모델 반복 측정

LS 평균, p-값, 추정 차이 및 관련 95% CI는, 종속 변수로서 FVC/예측 FVC %에서 기준선으로부터의 변화; 고정 효과로서 치료, 주, 주별 치료 상호작용; 공변인으로서 기준선 FVC/예측 FVC %; 및 무작위 효과로서 대상체를 이용한 MMRM로부터 구하였다. 치료 그룹 간에 공유되는 구조화되지 않은 분산/공분산 구조를 이용하여 대상체 내 오류를 모델링하였다.

표 3: IIP 대상체에 대한 IPF - ITT를 갖는 대상체에 대한 혼합 모델 반복 측정을 이용한 FVC 데이터의 분석

IPF							
FVC(mL)							
8 주차	흡입 트레프로스티닐	31	41.69	흡입 트레프로스티닐 - 위약	84.522	-20.409, 189.454	0.1128
	위약	47	-42.83				
16 주차	흡입 트레프로스티닐	28	38.24	흡입 트레프로스티닐 - 위약	168.524	40.078, 296.970	0.0108
	위약	42	-130.3				
FVC(예측된 %)							
8 주차	흡입 트레프로스티닐	31	1.60	흡입 트레프로스티닐 - 위약	2.543	0.145, 4.941	0.0380
	위약	47	-0.94				
16 주차	흡입 트레프로스티닐	28	1.62	흡입 트레프로스티닐 - 위약	3.504	0.712, 6.295	0.0147
	위약	42	-1.88				

약어: CI, 신뢰 구간; FVC, 노력성 폐활량; IPF, 특발성 폐 섬유증; ITT, 치료 의도; LS, 최소 제곱; MMRM, 혼합 모델 반복 측정

LS 평균, p-값, 추정 차이 및 관련 95% CI는, 종속 변수로서 FVC/예측 FVC %에서 기준선으로부터의 변화; 고정 효과로서 치료, 주, 주별 치료 상호작용; 공변인으로서 기준선 FVC/예측 FVC %; 및 무작위 효과로서 대상체를 이용한 MMRM로부터 구하였다. 치료 그룹 간에 공유되는 구조화되지 않은 분산/공분산 구조를 이용하여 대상체 내 오류를 모델링하였다.

흡입 트레프로스티닐을 이용한 치료는 8주차 및 16주차에 FVC에서 각각 28.47 mL 및 44.40 mL의 개선을 가져왔고; 이는 8주차(1.79%; p=0.0139) 및 16주차(1.80%; p=0.0277)에 예측된 FVC %로 제시될 때 유의미하다.

FVC를 IIP의 PH-ILD 병인학에 의해 분석하였을 때, 흡입 트레프로스티닐을 이용한 치료는 8주차 및 16주차에 위약과 비교할 때, 각각 46.48 mL 및 108.18 mL(p=0.0229)의 개선을 가져왔다. 예측된 FVC %에 대한 그룹 간의 차이는 8주차(1.95%, p=0.0373) 및 16주차(2.88%; p=0.0096)에서 통계적으로 유의미하였다.

IPF 병인학을 이용한 대상체에 대한 FVC의 추가 분석(ITT 개체군에서 IIP 대상체만 이용)은 흡입 트레프로스티닐을 이용한 치료가 8주차 및 16주차에 위약과 비교하여, 각각 84.52 mL 및 168.52 mL(p=0.0108)의 개선을 가져온 것으로 나타났다. 예측된 FVC %에 대한 그룹 간의 차이는 8주차(2.54%; p=0.0380) 및 16주차(3.50%;

p=0.0147)에 통계적으로 유의미하였다.

[0148] 실시예 2

[0149] 하기 예상(prophetic) 실시예는 IPF를 포함한 특발성 간질성 폐렴(IIP), 만성 과민성 폐렴(CHP) 및 환경/직업성 섬유화 폐 질환을 포함하는 만성 섬유화 간질성 폐 질환(CF-ILD)의 치료에 대해 나타낸 바와 같이 트레프로스티닐의 효능을 평가할 것이다.

[0150] 환자를 내약성에 기초하여 최대 15회 호흡 QID까지 흡입 트레프로스티닐로 치료할 수 있다. 1차 효능 종결시점으로서 FVC(절대 또는 예측 퍼센트)에서 기준선으로부터 치료 24주차까지의 변화를 평가할 것이다. 평가할 수 있는 매개변수는 기저 폐 질환의 악화까지의 시간, 6미터 보행 거리 테스트(6MWD), 모든-원인으로 인한 사망률/생존, 사망까지의 시간, FVC의 추가 분석(예를 들어, 절대 및 상대 변화), SpO₂의 기준선으로부터의 변화, 일산화탄소에 대한 폐의 확산 능력(DLCO), NT-proBNP 및 왕의 개략적 간질성 폐 질환 설문을 포함한다.

[0151] 참조문헌

1. Collard et al., *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Volume 194 Number 3, pg. 265.
2. Meyer et al., (2017-04-03). *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 13: 427-437.

[0153] 실시예 3: 간질성 폐 질환으로 인한 폐 고혈압에서 흡입 트레프로스티닐

[0154] 간질성 폐 질환을 갖는 환자에서 폐 고혈압의 치료를 위해 현재 승인된 치료법은 없다. 이러한 병태를 갖는 환자를 위한 흡입 트레프로스티닐의 안전성 및 효능은 불분명하다.

[0155] 방법

[0156] 본 출원은 다기관, 무작위, 이중-맹검, 위약-대조, 16주 시험에서 간질성 폐 질환 및 폐 고혈압(우심장 카테터 삽입으로 문서화됨)을 갖는 환자를 등록하였다. 초음파, 펄스-전달 분무기에 의하여, 하루 4번 최대 12회 호흡(총 72 µg)으로 투여하여 흡입 트레프로스티닐을 받거나, 위약을 받기 위한 환자를 1:1 비율로 배정하였다. 1차 효능 종결시점은 기준선으로부터 16주차까지의 정점 6분 보행 거리의 변화에서 두 치료 그룹 간의 차이였다. 2차 종결시점은 16주차에서 N-말단 pro-B-형 나트륨이뇨 펩티드(NT-proBNP) 수준의 변화 및 임상적 악화까지의 시간을 포함하였다.

[0157] 결과

[0158] 총 326명의 환자를 무작위 배정하였으며, 163명을 흡입 트레프로스티닐로 배정하였고, 163명을 위약으로 배정하였다. 기준선 특징은 두 그룹에서 유사하였다. 16주차에, 6분 보행 거리의 기준선으로부터의 변화에 있어서 트레프로스티닐 그룹 및 위약 그룹 간의 최소 제곱 평균 차이는 31.12 m였다(95% 신뢰 구간[CI], 16.85 내지 45.39; P<0.001). 기준선으로부터의 NT-proBNP 수준이 위약 이용 시 46% 증가와 비교하여 흡입 트레프로스티닐 이용 시 15% 감소하였다(치료 비율, 0.58; 95% CI, 0.47 내지 0.72로; P<0.001). 임상적 악화는 위약 그룹에서 54명의 환자(33.1%)와 비교하여 트레프로스티닐 그룹의 37명의 환자(22.7%)에서 발생하였다(위험 비율, 0.61; 95% CI, 0.40 내지 0.92; 로그 순위 테스트에 의한 P = 0.04). 가장 빈번하게 보고된 유해 사례는 기침, 두통, 호흡곤란, 현기증, 메스꺼움, 피로 및 설사였다.

[0159] 결론

[0160] 간질성 폐 질환으로 인한 폐 고혈압을 갖는 환자에서, 흡입 트레프로스티닐은 위약과 비교하여 6분 보행 테스트를 이용해 평가된, 기준선으로부터의 운동 능력을 개선하였다.

[0161] 모세혈관전 폐 고혈압은 평균 폐 동맥압 및 폐 혈관 저항의 상승으로 정의된다.¹ 폐 고혈압의 세계보건기구(WHO) 분류에서, 폐 질환으로 인한 모세혈관전 폐 고혈압은 3군으로 분류된다. 3군 폐 고혈압과 관련된 가장 통상적인 폐 질환은 만성 폐쇄성 폐 질환과 간질성 폐 질환이다.

[0162] 폐 고혈압은 간질성 폐 질환을 갖는 환자의 최대 86%에서 보고되었으며, 이는 운동 능력 감소, 산소 보충에 대한 더 많은 필요성, 삶의 질 저하 및 조기 사망과 관련이 있다.²⁻⁴ 간질성 폐 질환으로 인한 폐 고혈압의 불량한 임상 경과 및 세계적인 유병율에도 불구하고, 현재 이러한 환자들을 위해 승인된 요법이 없다. 데이터는 제한적

이지만, 1군 폐 고혈압(폐 동맥 고혈압)을 위해 승인된 요법이 3군 폐 고혈압을 치료하는 데 이용되어 왔다.⁵ 혈관확장 요법의 이전 연구는 상충되는 결과를 보여주었다. 현재까지 가장 큰 시험은 3군 폐 고혈압을 갖는 환자 개체군에서 가용성 구아닐레이트 사이클라제 자극제 리오시구아트를 평가하였으며, 심각한 위해로 인해 조기에 중단되었다.⁶

[0163] 트레프로스티닐은 프로스타사이클린의 안정적인 유사체로서, 이는 폐 및 전신 동맥 혈관상(vascular bed)의 직접적인 혈관확장을 촉진하고 혈소판 응집을 억제한다.⁷ 트레프로스티닐의 흡입 제형은 이전에 1군 폐 고혈압을 갖는 환자에서 치료의 12주 후에 운동 능력을 향상시키는 것으로 나타났다.⁸ 이전에 완료된 파일릿 연구의 데이터는 흡입 트레프로스티닐이 3군 폐 고혈압을 갖는 환자에서 혈류역학(hemodynamic) 및 기능적 능력을 개선시킬 수 있음을 시사한다.⁹⁻¹² 따라서, 인크리스(INCREASE) 시험의 목적은 간질성 폐 질환으로 인한 폐 고혈압을 갖는 환자에서 흡입 트레프로스티닐의 안전성과 효능을 평가하는 것이었다.

[0164] 시험 디자인 및 관리

[0165] 인크리스는 다기관, 무작위, 이중-맹검, 위약-대조 시험이었다. 시험을 독립적인 데이터 및 안전성 모니터링 위원회에 의해 모니터링하였으며, 임상시험 실시기준 가이드라인(Good Clinical Practice guideline)에 따라 수행하였다.

[0166] 시험 개체군

[0167] 시험 개체군을 무작위 배정 전 6개월 이내에 수행된 흉부 컴퓨터 단층촬영(중앙 검토(centrally adjudicated) 아님)에서 미만성 실질 폐 질환의 증거에 기초하여 간질성 폐 질환으로 진단 받은 18세 이상의 환자로 구성하였다. 무작위 배정 전 1년 이내에 우심장 카테터에 의해 3군 폐 고혈압의 확인이 필요하였다. 3군 폐 고혈압을 우드 단위(wood unit) 3 초과와 폐 혈관 저항, 15 mm Hg 이하의 폐 모세혈관 췌기압 및 25 mm Hg 이상의 평균 폐 동맥압에 의해 정의하였다. 또한, 결합 조직 질환으로 인한 3군 폐 고혈압을 갖는 환자는 70% 미만의 기준선 노력성 폐활량을 갖는 것이 필요하였다. 적격 환자는 또한 6분 보행 테스트 동안 적어도 100 m를 보행해야 했다. 기저 폐 질환을 위한 약물 치료(즉, 피르페니돈 또는 다테다닙)를 받고 있는 환자는 무작위 배정을 받기 전에 적어도 30일 동안 안정적인 투여량을 받았던 것이 필요하였다. 무작위 배정 전 60일 이내에 폐 동맥 고혈압을 위해 승인된 요법을 받고 있는 환자는 등록 자격이 없었다. 모든 환자로부터 서면 동의를 얻었다.

표 4.기준선에서 환자의 특징*

특징	흡입 트레프로스티닐 (N = 163)	위약 (N = 163)	모든 환자(N = 326)
여성 -수(%)	85(52.1)	68(41.7)	153(46.9)
무작위 배정 시 평균 연령(범위) - 세	65.6(26-90)	67.4(36-85)	66.5(26-90)
연령 분포— 수(%)			
<65 세	64(39.3)	48(29.4)	112(34.4)
65 내지 <80 세	83(50.9)	100(61.3)	183(56.1)
≥80 세	16(9.8)	15(9.2)	31(9.5)
인종 또는 인종 그룹 - 수(%)†			
백인	112(68.7)	126(77.3)	238(73.0)
흑인 또는 아프리카 출신 미국인	41(25.2)	30(18.4)	71(21.8)
미국 원주민 또는 알래스카 태생	2(1.2)	1(0.6)	3(0.9)
아시아인	7(4.3)	5(3.1)	12(3.7)

[0168]

다인종(Multiple)	0	1(0.6)	1(0.3)
알 수 없음	1(0.6)	0	1(0.3)
히스패닉 또는 라틴계 인종 그룹 - 수(%) [†]			
예	11(6.7)	16(9.8)	27(8.3)
아니오	152(93.3)	146(89.6)	298(91.4)
데이터 누락	0	1(0.6)	1(0.3)
진단 후 평균 시간 - 년	0.54±1.16	0.54±1.31	0.54±1.23
폐 질환의 원인 - 수(%)			
특발성 간질성 폐렴	65(39.9)	81(49.7)	146(44.8)
만성 과민성 폐렴	10(6.1)	9(5.5)	19(5.8)
직업성 폐 질환	5(3.1)	1(0.6)	6(1.8)
조합된 폐 섬유증 및 폐기종	42(25.8)	40(24.5)	82(25.2)
결합 조직 질환	40(24.5)	32(19.6)	72(22.1)
기타	1(0.6)	0	1(0.3)
특발성 간질 폐렴 하위 범주 - 수(%)			
특발성 폐 섬유증	37(22.7)	55(33.7)	92(28.2)
특발성 비특이적 간질 폐렴	21(12.9)	16(9.8)	37(11.3)
간질성 폐 질환과 관련된 호흡계기관지염	2(1.2)	0	2(0.6)
박리성 간질성 폐렴	0	1(0.6)	1(0.3)
급성 간질성 폐렴	0	1(0.6)	1(0.3)

미분류 특발성 간질성 폐렴	5(3.1)	8(4.9)	13(4.0)
산소 보충 이용 - 수(%)	119(73.0)	114(69.9)	233(71.5)
배경 요법 - 수(%)			
해당 없음	133(81.6)	119(73.0)	252(77.3)
피르페니돈 단독	19(11.7)	25(15.3)	44(13.5)
네티다닙 단독	11(6.7)	19(11.7)	30(9.2)

* 플러스-마이너스 값은 ±표준 편차(SD)를 의미한다. 기준선에서의 추가 환자 특징은 보충 부록의 표 S2에 제공된다. 백분율은 반올림으로 인해 합계가 100이 아닐 수 있다.

[†] 인종 및 인종 그룹은 환자에 의해 보고되었다.

시험 절차

스크리닝 후 30일 이내에, 이중-맹검 방식으로 흡입 트레프로스티닐(타이바소, 유나이티드 테라퓨틱스(United Therapeutics)) 또는 위약을 받기 위한 적격 환자를 1:1 비율로 무작위 배정하였다. 순열화 블록(permuted block)을 기반으로 하는 무작위 배정을 기준선 6분 보행 거리(≤350 m 대 >350 m)로 계층화하였으며, 대화형 웹-응답 시스템을 통해 시행하였다.

흡입 트레프로스티닐(밀리리터당 0.6 mg)을 초음파, 펄스 전달 분무기에 의하여 호흡당 6 µg으로 투여하였다. 위약을 시각적으로 동일한 용액으로 유사하게 투여하였다. 시험 약물의 첫 번째 투여량(3회 호흡)을 진료소에서

투여한 후, 적어도 1시간의 관찰 기간을 가졌다. 트레프로스티닐 또는 위약의 투여량을 1일 4번 9회 호흡의 목표 투여량 및 1일 4번 12회 호흡의 최대 투여량으로 3일마다 일어나는 투여량 증량(1일 4번 추가 1회 호흡)으로 조정하였다. 연구자들은 개별 환자에 대한 투여량을 조정하여 기능 개선으로 이어지는 최대 허용 투여량을 달성 하였다.

[0176] 시험 평가

[0177] 6분 보행 테스트를 수행하였고, 실험실 데이터를 기준선 및 4, 8, 12, 16주차 또는 트레프로스티닐 또는 위약의 조기 중단 시점에 얻었다. 각각의 6분 보행 테스트를 활성 약물 또는 위약의 가장 최근 투여 후 10 내지 60분 수행하였으며, 이는 정점 혈장 트레프로스티닐 노출 시간이다. 저점 테스트를 15주차에 참가자가 트레프로스티닐 또는 위약을 투여 받은 적어도 4시간 후 및 16주차 테스트의 적어도 24시간 전에 수행하였다. 맥박 산소측정을 각각의 6분 보행 테스트 직전, 도중 및 직후에 수행하였다. N-말단 pro-B형 나트륨이뇨 펩티드(NT-proBNP) 수준의 측정 및 폐 기능 테스트를 기준선 및 6분 보행 테스트로부터 환자가 회복된 후 8 및 16주차(또는 조기 중단)에 수행하였다. 삶의 질 측정인 세인트조지 호흡기질문(St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)을 기준선 및 16주차 또는 조기 중단 시점에 완료하였다.

[0178] 결과 측정

[0179] 시험의 1차 종결시점은 기준선으로부터 16주차까지의 정점 6분 보행 거리의 변화에서 두 그룹 간의 차이였다. 2차 효능 종결시점을 다음과 같은 계층형 테스트 순서로 분석하였다: 기준선으로부터 16주차까지의 NT-proBNP 수준의 변화, 임상 악화까지의 시간, 12주차에 정점 혈장 트레프로스티닐 수준에서 6분 보행 거리의 변화 및 15주차에 저점 트레프로스티닐 수준에서 6분 보행 거리의 변화. 임상적 악화까지의 시간을 무작위 배정 시점부터 환자가 시험으로부터 탈퇴할 때까지 평가하였으며, 다음과 같은 사례 중 어느 하나가 발생할 때까지의 시간으로 정의하였다: 심폐 적응증으로 인한 입원, 적어도 24시간 간격으로 2회 연속 방문 시 연구 중인 질환과 직접적으로 관련된 기준선으로부터 15%를 초과하는 6분 보행 거리의 감소, 임의의 원인으로 인한 사망 또는 폐 이식.

[0180] 탐구 종결시점은 4주차와 8주차에 정점 6분 보행 거리의 변화, 16주차에 SGRQ의 이용으로 측정된 삶의 질 및 16주차에 거리-포화 곱(distance-saturation product)(6분 보행 동안 가장 낮은 산소 포화도 측정으로 보행한 총 거리를 곱함으로써 계산됨)이었다. 안전 종결시점은 유해 사례, 비정상적인 실험실 결과, 맥박 산소측정(Spo2) 및 보충 산소 요구량에 의해 측정된 산소 공급, 폐 기능 테스트 결과의 변화, 심폐 적응증으로 인한 입원, 및 새로운 광범위한 폐포 이상의 증거를 특징으로 하는 급성, 임상적으로 유의미한 호흡 저하로 정의되는, 연구자-보고 기저 폐 질환의 악화를 포함하였다.

[0181] 통계 분석

[0182] 본래 추정치는, 흡입 트레프로스티닐 또는 위약을 받기 위해 1:1 비율로 무작위로 배정된 266명의 환자를 이용한 시험이, 75 m의 표준 편차를 가정하면, 16주차에서 기준선으로부터 정점 6분 보행 거리의 변화에서 30 m의 그룹 간 차이를 검출하기 위해 0.05(양측)의 유의 수준으로 적어도 90% 영향력(power)을 가질 것임을 시사하였다. 시험을 중단한 참가자의 약 15%를 차지하려면, 314명의 환자가 등록되어야 할 것이다.

[0183] 1차 효능 분석을 위해, 누락 데이터가 무작위로 누락되었다는 가정 하에 혼합 모델 반복 측정 방법으로 6분 보행 거리의 변화를 분석하였다. 상기 모델은 종속 변수로서 기준선으로부터 정점 6분 보행 거리까지의 변화, 고정 효과로서 치료, 주, 주별 치료 상호작용 및 공변인으로서 기준선 6분 보행 거리를 포함하였다. 1차 종결시점에 대한 민감도 분석을 마코브 연쇄 몬테 카를로 방법에 따라 다변량 정규 대체 모델을 이용한 다중 대체 접근법에 의하여 수행하였다. 대체 모델은 치료 그룹, 모든 예정된 방문, 무작위 배정 시 환자의 성별 및 환자의 연령을 포함하였다. 1차 효능 종결시점에 대한 결과가 유의미한 경우, 2차 효능 종결시점을 계층형 테스트 절차에 따라 평가해야 했다. 신뢰 구간은 다중도에 대해 조정되지 않았으며 2차 효능 종결시점에 대한 최종 치료 효과를 추론하는 데 이용될 수 없다.

[0184] 결과

[0185] 환자

[0186] 적격성을 위해 스크리닝된 462명의 환자 중, 326명을 93개 센터에 등록하였고, 위약(163명의 환자) 또는 흡입 트레프로스티닐(163명의 환자)을 받도록 무작위로 배정하였다(도 2). 기준선 특징은 두 그룹에서 유사하였다(표 4). 환자의 평균 연령은 66.5세였고, 여성이 46.9%였으며, 가장 통상적인 진단은 특발성 간질성 폐렴(44.8%)이었다. 기준선에서 평균 6분 보행 거리는 259.6 m였고, 평균 폐 혈관 저항은 6.2 우드 단위였으며, 평균 NT-

proBNP 수준은 밀리리터당 1832.9 pg였다.

[0187] 노출 및 후속 조치

[0188] 트레프로스티닐 그룹의 환자는 12주차 세션에서 1일 4번씩 흡입기로부터 중간값의 11회 호흡(66 μ g) 및 16주차 세션당 12회의 호흡(72 μ g)하였다. 세션당 10 내지 12회 호흡(60 내지 72 μ g)한 이 그룹의 환자의 백분율은 12주차에 57.0%였고, 16주차에 57.8%였다. 위약 그룹의 환자는 12 및 16주차에 세션당 흡입기로부터 중간값의 12회 호흡을 하였다.

[0189] 흡입 트레프로스티닐을 받도록 배정된 40명의 환자(24.5%) 및 위약에 배정된 38명의 환자(23.3%)는 배정된 요법을 조기에 중단하였다. 이들 환자를 시험에 남아서 16주차까지 평가를 완료하도록 장려하였고; 트레프로스티닐 그룹의 33명의 환자와 위약 그룹의 35명의 환자가 시험 참여를 중단하였다. 중단 이유는 도 2에 도시된다.

[0190] 1차 종결시점

[0191] 6분 보행 거리의 평균 그룹 내 변화는 도 2에 도시된다. 혼합 모델 반복 측정 분석은 정점 6분 보행 거리의 기준선으로부터의 변화에서 트레프로스티닐 그룹과 위약 그룹 간의 최소 제곱 평균 차이가 31.12 m였음을 보여준다(95% 신뢰 구간 [CI], 16.85 내지 45.39; $P<0.001$)(표 5 및 도 4). 질환 원인 및 중증도(기준선 6분 보행 거리에 의해 측정됨), 기준선 혈액역학 및 투여량 그룹(도 5)에 의해 정의된 하위그룹을 포함하여, 하위그룹들에 걸쳐서 유사한 효과를 관찰하였다. 또한 마코브 연쇄 몬테 카를로 방법에 따른 다중 대치를 이용해 분석하였을 때, 16주차에서 정점 6분 보행 거리의 기준선으로부터의 변화에서 그룹 간 차이가 유의미하였다(30.97 m; 95% CI, 16.53 내지 45.41; $P<0.001$)(도 6).

표 5.1 차 및 2 차 종결시점의 요약*

종결시점	흡입 트레프로스티닐 (N = 163)	위약(N = 163)	치료효과 (95% CI)	P 값
1 차 종결시점				
16 차까지 기준선으로부터 정점 6 분 보행 거리의 변화—m†	21.08±5.12	-10.04±5.12	31.12±7.25 (16.85 내지 45.39)‡	<0.001
2 차 종결시점§				
16 주차까지 기준선으로부터의 NT-proBNP 의 혈장 농도의 변화¶				
평균(±SD) 변화 — pg/ml	-396.35±1904.90	1453.95±7296.20		
중간값 — pg/ml	-22.65	20.65		
범위 — pg/ml	-11,433.0 내지 5373.1	-5483.3 내지 87,148.3		
기준선에 대한 비율	0.85±0.06	1.46±0.11	0.58±0.06(0.47 내지 0.72)	<0.001
임상적 악화의 발생 — 수(%)			0.61(0.4 내지 0.92)**	0.04
임의의 사례	37(22.7)	54(33.1)		
심폐 적응증으로 인한 입원	18(11.0)	24(14.7)		
기준선으로부터 >15%의 6 분 보행 거리 감소	13(8.0)	26(16.0)		

[0192]

임의의 사망	4(2.5)	4(2.5)		
폐 이식	2(1.2)	0		
12 주차 까지 기준선으로부터 정점 6 분 보행 거리의 최소 제곱 평균 변화—m†	18.77±4.99	-12.52±5.01	31.29±7.07 (17.37 내지 45.21)‡	<0.001
15 주차 까지 기준선으로부터 저점 6 분 보행 거리의 최소 제곱 평균 변화—m	9.3±5.5	-12.7±5.5	21.99±7.7 (6.85 내지 37.14)‡	0.005††

[0193]

[0194]

* 플러스-마이너스 값은 달리 나타내지 않는 한 ±표준 오차(SE)를 의미한다. 2차 종결시점의 경우, 신뢰 구간(CI)이 다중도에 대해 조정되지 않았으며 최종 치료 효과를 추론하는 데 이용될 수 없다. NT-proBNP는 N-말단 pro-B-형 나트륨이뇨 펩티드를 나타낸다.

[0195]

† 위약과 비교하여 흡입 트레프로스티닐이 6분 보행 거리의 변화에 미치는 효과를 종속 변수로서 정점 6분 보행 거리에서 기준선으로부터의 변화; 고정 효과로서 치료, 주 및 주별 치료 상호작용; 공변인으로서 기준선 6분 보행 거리 및 무작위 효과로서 대상체를 이용해 혼합 모델 반복 측정을 이용하여 평가하였다. 결과는 도 S1 및 S3에 도시된다.

[0196]

‡ 그룹 간의 최소 제곱 평균 차이이다.

[0197]

§ 위약과 비교하여 흡입 트레프로스티닐이 로그 변환 NT-proBNP의 변화에 미치는 효과를 종속 변수로서 로그 변환 NT-proBNP에서 기준선으로부터의 변화; 고정 효과로서 치료, 주 및 주별 치료 상호작용; 및 공변인으로서 로그 변환 기준선 NT-proBNP를 이용해 혼합 모델 반복 측정을 이용하여 평가하였다. 기준선에 대한 비율은 로그 변환 데이터에서 기준선으로부터의 변화의 최소 제곱 평균이다.

[0198]

¶ 16주차까지 기준선으로부터의 NT-proBNP의 혈장 농도 변화를 트레프로스티닐 그룹의 156명의 환자와 위약 그룹의 160명의 환자에서 평가하였다.

[0199]

|| 두 치료 그룹 간의 비율의 비율인 치료 비율이다.

[0200]

** 콕스(Cox) 비례 위험 모델로부터 계산된 위험 비율이다. P 값을 기준선 6분 보행 거리 범주로 계층화된 로그 순위 테스트를 이용하여 계산하였다.

[0201]

†† P 값을 종속 변수로 피크 6분 보행 거리에서 기준선으로부터의 변화, 고정 효과로서 치료 및 공변량으로 기준선 6분 보행 거리를 이용한 공분산(ANCOVA) 모델링 분석의 이용과 함께 마코브 연쇄 몬테 카를로 추정을 이용하여 100개의 다중 대치로부터 구하였다.

[0202]

2차 및 탐색 종결시점

[0203]

흡입 트레프로스티닐에 배정된 환자는 위약에 배정된 환자와 비교하여 각각의 2차 종결시점에서 유의미한 개선을 나타내었다(표 5). NT-proBNP 수준은, 16주차에서 기준선 수준에 대한 로그 변환 비율에 대한 최소 제곱 평균에 의해 평가할 때, 흡입 트레프로스티닐 이용 시 기준선으로부터 15% 감소하였고, 위약 이용 시 기준선으로부터 46% 증가하였다(치료 비율, 0.58; 95 % CI, 0.47 내지 0.72, $P<0.001$)(도 7). 임상적 악화는, 위약 그룹의 54명의 환자(33.1%)와 비교하여 트레프로스티닐 그룹의 37명의 환자(22.7%)에서 발생하였다(위험 비율, 0.61; 95% CI, 0.40 내지 0.92; 로그 순위 테스트에 의한 $P=0.04$)(도 1). 정점 6분 보행 거리에서 12주차까지 기준선으로부터의 최소 제곱 평균 변화는 위약 그룹보다 트레프로스티닐 그룹에서 31.29 m 더 컸으며($P<0.001$), 저점 6분 보행 거리에서 15주차까지 기준선으로부터의 변화는 트레프로스티닐 그룹에서 21.99 m 더 컸다($P=0.004$). 16주차에 SGRQ 또는 거리-포화 곱으로 평가했을 때 환자가 보고한 삶의 질에는 그룹 간 유의미한 차이가 없었다.

[0204] 안전성 종결시점

표 6. 유해 사례의 요약			
변수	흡입 트레프로스티닐 (N = 163)	위약 (N = 163)	P 값*
유해 사례의 총 수	890	793	
≥ 1 의 유해 사례를 가진 환자 — 수(%)	152(93.3)	149(91.4)	0.68
심각한 유해 사례의 총 수†	53	89	
≥ 1 의 심각한 유해 사례를 가진 환자 — 수(%)	38(23.3)	42(25.8)	0.70
트레프로스티닐 또는 위약의 투여중단으로 이어진 유해 사례의 총 수	47	38	
가장 빈번하게 일어난 유해 사례 — 환자의 수(%)‡			
기침	71(43.6)	54(33.1)	0.07
두통	45(27.6)	32(19.6)	0.12
호흡곤란	41(25.2)	51(31.3)	0.27
현기증	30(18.4)	23(14.1)	0.37
매스꺼움	25(15.3)	26(16.0)	>0.99
피로	23(14.1)	23(14.1)	>0.99
설사	22(13.5)	19(11.7)	0.74
목 과민상태	20(12.3)	6(3.7)	0.007
구강인두 통증	18(11.0)	4(2.5)	0.003
NT-proBNP 증가	9(5.5)	25(15.3)	0.006

[0205]

[0206]

[0207] * P 값을 피셔 정확 테스트(Fisher's exact test)를 이용하여 계산하였다.

[0208] † 무작위 배정을 받고 적어도 1회 투여량의 트레프로스티닐 또는 위약을 받은 모든 환자를 포함한 안전성 개체군에서 양쪽 그룹의 환자 중 10% 초과에서 발생하는 가장 빈번하게 발생한 유해 사례를 보여준다.

[0209] 가장 빈번하게 보고된 유해 사례는 기침, 두통, 호흡곤란, 현기증, 메스꺼움, 피로 및 설사였다(표 6). 이러한 사례의 대부분은 경증에서 중증 사이의 강도였다. 심각한 유해 사례는 흡입 트레프로스티닐을 받은 환자의 23.3%에서 발생하였고, 위약을 받은 환자의 25.8%에서 발생하였다. 심각한 유해 사례는 위약 그룹보다 트레프로스티닐 그룹에서 유의미하게 더 빈번하게 보고되지 않았다.

[0210] 위약 그룹보다 트레프로스티닐 그룹에서 유의미하게 더 적은 환자가 기저 폐 질환의 악화를 겪었다(43명 [26.4%] 대 63명 [38.7%]; 피셔 정확 테스트에 의한 P = 0.02). 위약 그룹보다 트레프로스티닐 그룹에서 더 적은 환자가 심폐 적응증으로 인한 입원을 수반했던 임상 악화의 첫 번째 발생을 겪었다(18명 [11.0%] 대 24명 [14.7%]; P = 0.41). 흡입 트레프로스티닐은 시험 동안 임의의 폐 기능 테스트 변수에 해로운 영향을 미치지 않았다. 시험 기간 동안 양쪽 그룹에서 맥박 산소 측정 또는 보충 산소 사용에서 유의미한 치료-관련 변화가 없었다.

- [0211] 검토
- [0212] 폐 고혈압은 종종 간질성 폐 질환을 갖는 환자의 치료를 복잡하게 하고, 기능적 상태 악화, 산소 보충에 대한 더 많은 필요성 및 좋지 못한 결과와 관련된다.^{3,13} 인크리스 시험에서, 흡입 트레프로스티닐로 치료된 환자는, 6분 보행 거리의 변화로 증명된 바와 같이, 운동 능력에 유의미한 개선이 있었다. 또한, 흡입 트레프로스티닐을 사용한 치료는, 16주 치료 기간 동안, 위약을 받은 환자보다 임상 악화 위험이 더 낮았을 뿐만 아니라 NT-proBNP 수준의 감소 및 기저 폐 질환의 더 적은 악화와 관련되었다. 이러한 취약한 환자 개체군에서 관찰된 흡입 트레프로스티닐의 안전성 프로파일은 이전 연구에서 보고된 것과 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된 유해 사례는 기침, 두통, 호흡곤란, 현기증, 메스꺼움, 피로 및 설사였다. 흡입 트레프로스티닐의 사용은 어떠한 폐 기능의 감소와도 관련되지 않았다.
- [0213] 3군 폐 고혈압을 갖는 환자는 종종 전신성 폐 혈관확장제로 치료되며, 이는 현재 1군 폐 고혈압의 치료용으로만 승인된 것이다. 그러나, 이러한 작용제가 3군 폐 고혈압을 갖는 환자에서 환기-관류 균형(ventilation-perfusion matching)을 악화시킬 수 있다는 우려가 있다. 흡입제는 혈류를 가장 잘 환기되는 폐 단위로 우선적으로 전용(redirecting)시켜 환기-관류 불균형(ventilation-perfusion mismatching)의 위험을 줄이는 이점을 갖는다.^{9,14} 실제로, 3군 폐 고혈압을 갖는 환자에서 흡입 트레프로스티닐의 후향 연구는, 상기 환자가 말초 산소 포화도에 대한 어떠한 부정적인 영향 없이 기능적 부류 및 6분 보행 거리의 개선을 겪었음을 보여주었고, 이는 흡입 트레프로스티닐로는 환기-관류 균형에 변화가 없거나 심지어 개선된다는 개념을 강화하였다.¹⁰ 유사하게, 현재 시험에서, 본 출원은 악화된 산소 공급의 증거를 발견한 바 없으며, 이는 환기-관류 불균형에 대한 우려를 추가로 완화시킨다.
- [0214] 인크리스 시험에 한계가 없는 것은 아니었다. 시험은 짧은 기간이었고, 환자의 21%가 시험을 조기에 중단하였다(16주차 이전). 또한, 기저 폐 질환의 임상적 악화 및 악화의 사례는 연구자가 보고하였으며, 독립적인 검토 위원회에서 판정하지 않았다. 마지막으로, 흡입 트레프로스티닐을 이용한 6분 도보 거리에 대한 유리한 치료 효과의 크기는 폐 질환을 갖는 환자에서 이러한 테스트에 대한 최소 임상적으로 중요한 차이의 추정치와 유사하다(문헌 [Nathan et al.]에 의한 연구에서 21.7 내지 37 m 및 문헌 [du Bois et al.]에 의한 연구에서 24 내지 45 m).^{15,16}
- [0215] 본 연구는 간질성 폐 질환으로 인한 폐 고혈압을 갖는 환자 중, 흡입 트레프로스티닐을 이용한 치료가 16주차 치료 기간의 종료까지 6분 보행 거리의 개선에 의해 입증된 바와 같이 운동 능력을 개선시켰음을 보여주었다. 또한, 흡입 트레프로스티닐을 이용한 치료는 위약을 이용한 치료보다 더 낮은 임상 악화 위험, NT-proBNP 수준 감소 및 기저 폐 질환의 더 적은 악화와 관련되었다.
- [0216] 보충 정보

표 7. 추가 기준선 환자 특징

	흡입 트레프로스티닐(N=163)	위약(N=163)	전체 환자(N=326)
6-분 보행 거리, 미터; 평균(범위) 중간값	254.1(100-538) 256.0	265.1(30-505) 260.0	259.6(30-538) 259.0
폐 혈관 저항, 우드 단위; 평균(범위) 중간값	6.369(3.11-18.05) 5.570	6.013(3.06- 17.62) 5.060	6.191(3.06- 18.05) 5.275
NT-proBNP, pg/mL; 평균(범위)	1857.53(10.2-21942.0)	1808.86(23.0- 16297.0)	1832.88(10.2- 21942.0)
중간값*	550.50	420.80	503.85
폐 동맥압, mmHg; 평균(범위)	37.2(25-74)	36.0(25-61)	36.6(25-74)
중간값	35.0	35.0	35.0
폐 모세혈관 췌기압, mmHg; 평균(범위)	10.1(2-20)	9.6(0-15)	9.8(0-20)
중간값	10.0	10.0	10.0
폐 기능 테스트			
예측된 FEV1%; 평균(범위)	63.9(23, 120)	65.0(22, 145)	
중간값	63.0	63.0	
예측된 FVC % 평균(범위)	62.5(24, 130)	63.8(20, 134)	
중간값	60.0	61.0	
예측된 TLC % 평균(범위)	62.9(25, 126)	64.2(30, 109)	
중간값	62.0	62.5	
예측된 DLCO % 평균(범위)	30.0(5, 86)	28.1(1, 86)	
중간값	29.0	26.0	

DLCO, 폐 확산 능력; FEV1, 1초 내 노력성 호기량; FVC, 노력성 폐활량; NT-proBNP, N-말단 전-뇌성나트륨이노펩티드; TLC, 전체 폐활량

*N=156 흡입 트레프로스티닐; N=160 위약

표 8. 세인트조지 호흡기설문 결과.

세인트조지 호흡기설문은 0 내지 100 결과의 범위를 가지며, 점수가 높을수록 더 큰 손상을 나타내고, 임상적으로 중요한 최소 차이는 4점이다.

흡입 트레프로스티닐 N=163			위약 N=163	
방문 통계	값	기준선으로부터의 변화	값	기준선으로부터의 변화
기준선				
n	143		134	
평균(SD)	57.17(15.77)		57.67(15.78)	
중간값	59.80		56.30	
사분위수	45.60, 67.90		46.50 70.70	
최소, 최대	14.7, 94.9		18.4 88.6	
16 주차				
n	143	143	134	134
평균(SD)	55.91(17.07)	-1.25(10.99)	57.49(15.33)	-0.18(10.72)
중간값	56.30	-0.70	55.50	0.10
사분위수	40.50, 67.00	-7.10, 5.20	46.80 69.70	-6.50, 6.10
최소, 최대	3.5, 92.0	-40.4, 29.0	16.9 96.5	-31.9, 33.3
LS 평균(SE)		-1.30(0.87)		-0.13(0.90)
LS 평균 차이(SE) 및 (95% CI)		-1.18, (1.25)(-3.63, 1.28)		

ANCOVA, 공분산 분석; CI, 신뢰 구간; LS 평균, 최소 제곱 평균; SD, 표준 편차; SE, 표준 오차

총 점수의 기준선으로부터의 변화 및 3개의 영역 점수의 각각을 누락된 데이터에 대한 대체 없이 매개변수

ANCOVA에 의해 분석하였다.

신뢰 구간은 다중도에 대해 조정되지 않았으며 최종 치료 효과를 추론하는 데 사용될 수 없다.

표 S4. 연구 방문에 의한 거리 포화 곱 결과(m%).

방문 / 변수 통계	흡입 트레프로스티닐 N=163	위약 N=163
기준선		
n	118	109
평균(SD)	208.140(81.130)	218.247(77.405)
중간값	201.320	215.760
사분위수	150.060, 256.750	170.800, 268.800
최소, 최대	77.04, 421.07	63.00, 417.35
기준선으로부터의 16 주차 변화		
n	118	109
평균(SD)	7.607(45.680)	-4.803(53.026)
중간값	8.385	-1.950
사분위수	-12.960, 34.890	-38.180, 32.000
최소, 최대	-217.26, 117.42	-184.85, 129.28
LS 평균(SE)	7.2(4.5)	-4.3(4.7)
LS 평균 차이(SE) 및 95% CI	11.51(6.5), 95% CI(-1.33, 24.35)	

ANCOVA, 공분산 분석; CI, 신뢰 구간; LS 평균, 최소 제곱 평균; SD, 표준 편차; SE, 표준 오차; SpO₂, 말초 모세혈관 산소 공급 포화도

거리 포화 곱의 변화는 보행한 거리와 6분 걷기 테스트 동안 기록된 최저 SpO₂의 곱이다.⁷ 기준선으로부터 16주차까지의 거리 포화 곱의 변화를 거리 포화 곱 값 누락에 대한 대치 없이 매개변수 ANCOVA에 의해 분석하였다.

신뢰 구간은 다중도에 대해 조정되지 않았으며 최종 치료 효과를 추론하는 데 사용될 수 없다.

[0232]

표 9. 선호 용어에 의한 심각한 유해 사례

심각한 유해 사례	흡입 트레프로스티닐위약	
	N=163	N=163
	n	n
임의의 심각한 사례	38 명의 환자에서 53 가지 사례(23.3%)	42 명의 환자에서 89 가지 사례(25.8%)
급성 호흡 부전	4	5
원인 불명으로 인한 죽음	3	1
호흡곤란	3	7
간질성 폐 질환	3	2
기관지염	2	1
만성 폐쇄성 폐 질환	2	2
만성 호흡 부전	2	0
호흡 부전	2	5
상기도 감염	2	1
급성 심근경색	1	2
급성 우심실부전	1	0
부정맥	1	0
B-세포 림프종	1	0
기관지 폐 아스페르길루스증	1	0
심정지	1	2
충혈성 심부전	1	2
심폐 부전	1	0
봉소염	1	0
뇌 출혈	1	0
흉통	1	1
조합된 폐 섬유증 및 폐기종	1	0
허파 심장증	1	0
객혈	1	0
과혈당증	1	0
하이퍼볼레미아(Hypervolaemia)	1	0
저산소증	1	0
특발성 폐 섬유증	1	4
인플루엔자	1	1
좌심실부전	1	0
극도의 통증	1	0
폐렴	1	9

[0233]

기흉	1	1
폐 고혈압	1	1
폐 부종	1	0
리노바이러스 감염	1	0
우심실부전	1	2
실신	1	1
빈맥	1	0
복통	0	2
급성 신장 손상	0	1
사례	0	1
심방 세동	0	1
서맥	0	1
심부전	0	2
급성 심부전	0	1
심장성 쇼크	0	1
만성 우심실부전	0	1
응고장애	0	1
급성 허파 심장증	0	1
관상 동맥 질환	0	1
질환 진행	0	2
교출혈	0	1
채액 과잉	0	4
혈변 배설	0	1
고혈압	0	1
허리 척추 골절	0	1
대사성 뇌병증	0	1
통증	0	1
인플루엔자성 폐렴	0	1
시술 후 감염	0	1
전신실증	0	2
폐 울혈	0	1
호흡 곤란	0	1
경피증	0	1
폐혈증	0	2
이식 기능장애	0	1
요로성 패혈증	0	1

[0234]

[0235] 표 10. 혼합 모델 반복 측정을 이용한 폐 기능 테스트 매개변수의 분석.

가변적 방문 치료	N	LS 평균	대조: 흡입 트레프로스티닐 - 위약 추정된 차이 (95% CI)	P-값
FVC(mL)				
8 주차	142	5.49	28.47	0.35
흡입 트레프로스티닐 위약	141	-22.98	(-30.81, 87.74)	
16 주차	130	9.77	44.40	0.21
흡입 트레프로스티닐 위약	126	-34.63	(-25.25, 114.05)	
FVC(예측 %)				
8 주차	142	0.77	1.79	0.01
흡입 트레프로스티닐 위약	141	-1.02	(0.37, 3.21)	
16 주차	130	1.07	1.80	0.03
흡입 트레프로스티닐 위약	126	-0.72	(0.20, 3.39)	
FEV1(mL)				
8 주차	142	-21.34	-8.95	0.72
흡입 트레프로스티닐 위약	141	-12.39	(-57.16, 39.26)	
16 주차	130	-32.18	-2.56	0.93
흡입 트레프로스티닐 위약	126	-29.62	(-57.67, 52.55)	
FEV1(예측 %)				
8 주차	142	-0.18	0.57	0.43
흡입 트레프로스티닐 위약	141	-0.75	(-0.83, 1.96)	
16 주차	130	-0.24	0.38	0.65
흡입 트레프로스티닐 위약	126	-0.62	(-1.25, 2.01)	
TLC(mL)				
8 주차	135	-38.75	-16.23	0.80
흡입 트레프로스티닐 위약	136	-22.51	(-141.9, 109.41)	
16 주차	127	45.43	17.37	0.85
흡입 트레프로스티닐 위약	116	28.06	(-158.9, 193.61)	
TLC(예측 %)				
8 주차	135	-0.05	0.28	0.76
흡입 트레프로스티닐 위약	136	-0.32	(-1.49, 2.05)	
16 주차	127	2.52	1.49	0.34
흡입 트레프로스티닐 위약	116	1.03	(-1.57, 4.54)	
DLCO(mL/min/mmHg)				
8 주차	136	-0.27	0.19	0.56
흡입 트레프로스티닐 위약	136	-0.47	(-0.45, 0.84)	
16 주차	128	-0.61	0.02	0.96
흡입 트레프로스티닐 위약	112	-0.63	(-0.73, 0.76)	
DLCO(예측 %)				
8 주차	136	-0.13	1.07	0.13
흡입 트레프로스티닐 위약	136	-1.20	(-0.32, 2.47)	
16 주차	128	-1.14	0.60	0.44
흡입 트레프로스티닐 위약	112	-1.74	(-0.93, 2.14)	

[0237]

[0238] CI, 신뢰 구간; DLCO, 일산화탄소에 대한 폐의 확산 능력; FEV1, 1초 내 노력성 호기량; FVC, 노력성 폐활량; TLC, 전체 폐활량; LS 평균, 최소 제곱 평균; SE, 표준 오차; TLC, 전체 폐활량

[0239] LS 평균(SE), p-값, 추정 차이(SE) 및 관련 95% CI는, 종속 변수로서 폐 기능 테스트 매개변수의 기준선으로부터의 변화; 고정 효과로서 치료, 주, 주별 치료 상호작용; 공변인으로서 기준선 측정; 및 무작위 효과로서 대상체를 이용한 혼합 모델 반복 측정으로부터 구한다. 치료 그룹 간에 공유되는 구조화되지 않은 분산/공분산 구조

를 이용하여 대상체 내 오류를 모델링하였다.

신뢰 구간 및 p-값은 다중도에 대해 조정되지 않았으며 최종 치료 효과를 추론하는 데 사용될 수 없다.

표 11. 기준선 및 16주차에서 맥박 산소 측정 결과에 의해 측정된 SpO₂(%)

흡입 트레프로스티닐 N=163 위약 N=163					
방문 통계	값	보행 전 변화	값	보행 전 변화	P-값 *
보행 전 기준선 SpO ₂ (%)					
n	163		162		
평균(SD)	95.3(3.95)		94.5(4.81)		
중간값	96.0		96.0		
최소, 최대	72, 100		68, 100		
보행 중 기준선 SpO ₂ (%)					0.13
n	154	154	153	153	
평균(SD)	80.3(8.22)	-15.0(7.87)	78.5(8.20)	-16.1(7.76)	
중간값	81.0	-14.0	78.0	-15.0	
최소, 최대	53, 99	-41, 2	53, 98	-39, 4	
보행 후 기준선 SpO ₂ (%)					0.17
n	163	163	162	162	
평균(SD)	85.3(7.31)	-9.9(6.50)	83.7(8.74)	-10.9(8.06)	
중간값	86.0	-10.0	83.5	-11.0	
최소, 최대	59, 100	-26, 5	57, 99	-39, 7	
보행 전 16 주차 SpO ₂ (%)					
n	130		122		
평균(SD)	94.5(4.35)		94.5(4.22)		
중간값	95.0		95.0		
최소, 최대	74, 100		78, 100		
보행 중 16 주차 SpO ₂ (%)					0.27
n	123	123	114	114	
평균(SD)	76.8(7.70)	-17.6(7.01)	78.2(9.28)	-16.6(9.04)	
중간값	77.0	-17.0	79.0	-16.0	
최소, 최대	46, 99	-38, -1	28, 98	-61, -1	
보행 후 16 주차 SpO ₂ (%)					0.07
n	128	128	122	122	
평균(SD)	82.1(9.24)	-12.4(8.05)	83.7(7.75)	-10.8(7.09)	
중간값	83.0	-13.0	84.0	-11.5	
최소, 최대	51, 100	-29, 3	65, 100	-31, 6	

SD, 표준 편차; SpO₂, 말초 모세혈관 산소 공급의 포화도

*P-값은 종속 변수로서 보행 전 변화, 고정 효과로서 치료 및 공변인으로서 기준선 SpO₂를 이용한 공분산 분석으로부터 계산한다.

표 12. 기준선 및 16주차에 보충 산소 이용(L/min)

흡입 트레프로스티닐 N=163 위약 N=163					
방문 통계	값	기준선으로부터 변화	값	기준선으로부터 변화	P-값 *
보행 전 기준선(L/min)					
n	163		163		
평균(SD)	2.7(2.2)		2.4(2.0)		
중간값	3.0		2.0		
최소, 최대	0, 10		0, 8		
보행 중 기준선(L/min)					
n	163		163		
평균(SD)	4.9(4.0)		4.5(3.8)		
중간값	4.0		4.0		
최소, 최대	0, 25		0, 15		
보행 전 16 주차(L/min)					0.18
n	131	131	129	129	
평균(SD)	3.0(2.5)	0.4(1.4)	2.9(2.4)	0.6(1.3)	
중간값	3.0	0.0	3.0	0.0	
최소, 최대	0, 10	-3, 6	0, 10	-3, 5	
보행 중 기준선(L/min)					0.39
n	129	129	123	123	
평균(SD)	4.9(4.0)	0.1(0.8)	4.6(3.7)	0.1(0.3)	
중간값	4.0	0.0	4.0	0.0	
최소, 최대	0, 25	-2, 8	0, 15	0, 3	

- [0247] SD, 표준편차
- [0248] 보충 산소를 사용하지 않은 대상체는 요약에서 0으로 부호화하였다.
- [0249] 기준선 6분 보행 테스트 동안 보충 산소를 받은 대상체는 모든 후속 6분 보행 테스트 평가에서 동일한 유속을 계속 받았다.
- [0250] *P-값은 종속 변수로서 기준선으로부터의 변화, 고정 효과로서 치료 및 공변인으로서 기준선 산소 사용을 이용해 공분산 분석으로부터 계산하였다.
- [0251] 참조문헌

1. Simonneau G, et al. Eur Respir J 2019;53: 1801913.
2. Nathan SD. Int J Clin Pract Suppl 2008;160:21-8.
3. Nathan SD, et al. Clin Chest Med 2013;34:695-705.
4. King CS, et al. Chest 2020;158:1651-64.
5. Trammell AW, et al. Pulm Circ 2015;5:356-63.
6. Nathan SD, et al. Lancet Respir Med 2019;7:780-90.
7. Whittle BJ, et al. Biochem Pharmacol 2012;84:68-75.
8. McLaughlin VV, et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:1915-22.
9. Faria-Urbina M, et al. Lung 2018;196:139-46.
10. Agarwal M, et al. J Heart Lung Transplant 2015;34: Suppl:S343. abstract.
11. Bajwa AA, et al. Pulm Circ 2017;7:82-8.
12. Wang L, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:3353-60.
13. Lettieri CJ, et al. Respir Med 2006;100:1734-41.
14. Dernaika TA, et al. Respiration 2010; 79:377-82.
15. Nathan SD, et al. Respir Med 2015;109:914-22.
16. du Bois RM, et al. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1231-7.

[0252]

[0254] **실시예 4. 에어로졸화된 분말 흡입 트레프로스티닐**

[0255] 36명의 건강한 지원자에서 무작위, 6-치료, 6-기간, 6-순서, 교차 연구(6x6 윌리엄스(Williams) 디자인)를 수행하여 타이바소® 분무기에 의해 투여된 분무 흡입 트레프로스티닐 및 건조 분말 흡입기(미국 특허 출원 20190321290에 공개됨)를 통해 투여된 트레프로스티닐 흡입 분말(TreT)을 비교하였다. 4명의 대상체가 연구를 조기에 중단하였다(COVID-19, n=2; 대상체에 의한 투여중단, n=1, 연구 요건 미준수, n=1).

[0256] 표 13은 타이바소 및 TreT 투여된 트레프로스티닐에 대한 투여량을 제공한다.

타이바소 투여량	TreT 투여량
18 µg(3 분무기 호흡)	16 µg 카트리지
54 µg(9 분무기 호흡)	48 µg 카트리지
72 µg(12 분무기 호흡)	64 µg 카트리지

[0257]

[0258] 표 14. 타이바소 및 TreT 투여된 트레프로스티닐에 대한 다양한 투여량에 대한 약동학적 결과. 또한 도 9 및 10 참조하라.

비교	매개변수	기하학적 LSM(TreT) [CV%]	기하학적 LSM(타이바소) [CV%]	기하학적 LSM 비율(%) [TreT/타이바소]	90% 신뢰 구간
TreT 16 µg 대 타이바소 18 µg	AUC0-5	0.268 [24.1%]	0.233 [44.1%]	115	(104.59, 127.42)
	Cmax	0.377 [26.6%]	0.291 [59.8%]	130	(115.55, 145.95)
TreT 48 µg 대 타이바소 54 µg	AUC0-5	0.766 [21.8%]	0.757 [42.5%]	101	(91.63, 111.65)
	Cmax	1.07 [28.9%]	0.764 [53.4%]	139	(124.13, 156.73)
TreT 64 µg 대 타이바소 72 µg	AUC0-5	0.937 [23.8%]	1.02 [41.9%]	91.5	(83.16, 100.78)
	Cmax	1.27 [28.5%]	1.02 [54.7%]	124	(110.56, 139.61)

[0259]

[0260] 표 15. 타이바소 및 TreT 투여된 트레프로스티닐에 대한 다양한 투여량에 대한 유해 사례.

	TreT 16 µg N=34	타이바소 18 µg N=34	TreT 48 µg N=34	타이바소 54 µg N=34	TreT 64 µg N=33	타이바소 72 µg N=35
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
유해 사례	16(47.1)	13(38.2)	23(67.6)	21(61.8)	22(66.7)	25(71.4)
기침	15(44.1)	11(32.4)	20(58.8)	18(52.9)	21(63.6)	24(68.6)
두통	2(5.9)	3(8.8)	4(11.8)	7(20.6)	6(18.2)	6(17.1)
목 과민상태	1(2.9)	1(2.9)	3(8.8)	5(14.7)	3(9.1)	4(11.4)
현기증	1(2.9)	2(5.9)	1(2.9)	4(11.8)	2(6.1)	2(5.7)
메스꺼움	0	0	0	2(5.9)	2(6.1)	1(2.9)
가슴 불편함	1(2.9)	0	3(8.8)	2(5.9)	0	2(5.7)

[0261]

[0262] 결론

[0263] AUC0-5는 일반적으로 TreT 및 타이바소 투여량 수준 각각에 대해 비슷하였다. TreT에 대한 Cmax 값은 투여량 비교에 걸쳐서 타이바소 Cmax 값보다 약간 더 높았다. 알려진 프로스타사이클린 효과 및 타이바소의 이전 연구와 일치하는 AE 프로파일. AUC0-5 및 Cmax 모두에 대한 대상체 간 변동성은 타이바소와 비교하여 TreT의 경우 대략 2배 적었다. TreT 및 타이바소에 대한 AUC0-5 및 Cmax는 대략 용량 비례 방식으로 증가하였다. 중간값 Tmax: TreT의 경우 ~10분 및 타이바소 이용 시 ~10 내지 15분.

[0264] 실시예 5. 에어로졸화된 분말 흡입 트레프로스티닐. 안전성 평가

[0265] 1차 목표:

[0266] 현재 타이바소®(분무기를 통해 투여되는 트레프로스티닐 흡입 용액)로 치료되는 폐 동맥 고혈압(PAH)을 갖는 대상체에서, 도 11에 도시된 것과 같은 건조 분말 흡입기에 의해 투여되는 트레프로스티닐 흡입 분말(TreT)의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 것.

[0267] 2차 목표:

[0268] 타이바소® 및 TreT로 전달될 때, PAH를 갖는 대상체에서 트레프로스티닐의 전신 노출 및 약동학(PK)을 평가하기 위한 것. 연구 시작 시, 그리고 TreT 치료 3주 후, 6분 보행 거리(6MWD)를 평가하기 위한 것. 흡입 트레프로스티닐 장치에 대한 선호도 설문(PQ-ITD)으로 TreT에 대한 대상체 만족도 및 선호도를 평가하기 위한 것. PAH-증상 및 영향 설문(PAH-SYMPACT)으로 환자가 보고한 PAH 증상 및 영향을 평가하기 위한 것.

[0269] 자격 기준:

[0270] WHO 그룹 I PAH의 진단.

[0271] 대상체는 타이바소(6 내지 12회 호흡 QID)의 안정적인 요법(기준선 방문의 30일 이내에 투여량 변화 없음)으로 기준선 ≥3개월 전에 타이바소를 시작했어야 한다.

[0272] 스크리닝 전 최소 30일 동안 안정적인 투여량으로 PAH(예를 들어, 엔도텔린 수용체 길항제 또는 포스포디에스테라제-5-억제제 또는 둘 다)에 대한 배경 요법. 다른 프로스타사이클린 유사체 또는 아고니스트(셀렉시파그, 에

포프로스테놀, 일로프로스트 또는 베라프로스트)를 제외한다.

스크리닝 시 WHO 기능 클래스 IV를 갖는 대상체는 제외한다.

대상체는 흡기 훈련 기준을 충족하는 흡입 운동을 수행할 수 없다.

보행 또는 6MWT를 완료하는 능력을 제한하는 조건을 제외한다(기준선 6MWD >150 m).

기준선 방문 전 12주 이내에 폐 재활 시작은 제외된다.

도 12는 연구의 디자인을 도시한다. 표 16은 Tret 및 타이바소 투여량과 관련한 정보를 제시한다.

표 16.

타이바소 투여량(QID)	TreT 투여량(QID)	장치 사용량
6 내지 7 호흡	32 µg	32 µg 카트리지
8 내지 10 호흡	48 µg	48 µg 카트리지
11 내지 12 호흡	64 µg	32 µg + 32 µg 카트리지 s

표 17. 기준선 인구 통계

연령(세)	
중간값	57.0(범위: 23-82)
성별, n(%)	
여성	43(84.3)
남성	8(15.7)
현재 PAH 진단, n(%)	
특발성/가족력	29(56.9)
미수리된/수리된 선천성 선트(shunt)와 관련됨	4(7.8)
콜라겐혈관병과 관련됨	14(27.5)
HIV 와 관련됨	1(2.0)
식욕억제제/다른 약물 또는 독소 사용과 관련됨	3(5.9)
스크리닝 시 WHO 기능 클래스, n(%)	
I	6(11.8)
II	31(60.8)
III	14(27.5)

표 12. 대상체 책무의 요약

	치료 단계에서 TreT 투여량			전체 N=51 n(%)
	32 mcg N=2 n(%)	48 mcg N=27 n(%)	64 mcg N=22 n(%)	
등록된 대상체의 수	2	27	22	51
TreT 받음	2(100.0)	27(100.0)	22(100.0)	51(100.0)
선택적 확장 단계에 등록	2(100.0)	26(96.3)	21(95.5)	49(96.1)
치료 단계를 중단한 대상체	0	1(3.7)	1(4.5)	2(3.9)
유해 사례	0	1(3.7)	1(4.5)	2(3.9)
OEP 를 중단한 대상체*	0	3(11.1)	0	3(5.9)
유해 사례	0	2(7.4)	0	2(3.9)
후속 조치 취하지 못함	0	1(3.7)	0	1(2.0)

[0284] 표 13. 배경 PAH 약의 요약

	전체 N=51; n(%)
ERA	43(84.3%)
암브리센탄	24(47.1%)
보센탄	2(3.9%)
마시텐탄	17(33.3%)
PDE5-I	41(80.4%)
실데나필	17(33.3%)
타달라필	24(47.1%)
sGC	7(13.7%)
리오시구아트	7(13.7%)

[0285]

[0286] 등록된 51명의 대상체 중, 3주 치료 기간 동안 배정된 TreT 투여량은 2명의 대상체의 경우 32 µg; 27명의 대상체의 경우 48 µg; 22명의 대상체의 경우 64 µg이었다. 49명의 대상체가 선택적 확장 단계(OEP)에 들어갔다. 도 13은 OEP에서 다양한 유지 TreT 투여량에 대한 다수의 대상체를 도시한다.

[0287] 도 14는 TreT 치료 기간의 함수로서 기준선 6MWD에 대한 6분 보행 거리(6MWD)의 변화를 도시한다. TreT 전체에 대한 6MWD에서 기준선으로부터의 변화는 3주차에 유의미한 개선(11.5 m 증가; p=0.0217)을 입증하였다. TreT 전체에 대한 6MWD의 개선은 선택적 확장 단계에서 지속되었다.

[0288] 환자가 보고한 결과 측정

[0289] PQ-ITD는 흡입 트레프로스티닐 장치에 대한 대상체의 만족도와 선호도를 평가하기 위한 환자 보고 결과 설문이다. PQ-ITD를 기준선에서 제공하여 타이바소 흡입 시스템을 평가하였고, 3주차에 제공하여 TreT 흡입기를 평가하였다.

[0290] PQ-ITD에 대한 각각의 질문에 대한 응답 분포는 기준선(타이바소 분무기) 및 3주차(TreT 흡입기) 사이에 유의미하게 개선되었다(p≤0.0003). TreT 흡입기에 대한 전반적인 만족도는 기준선에서 타이바소 분무기에 대한 만족도와 비교하여 3주차(95.7%, p<0.0001)에서 유의미하게 개선되었다(도 14).

[0291] PAH SYMPACT:

[0292] PAH-SYMPACT는 PAH 증상 및 효과를 평가하기 위해 제공되는 잘 검증된 환자 보고 결과 설문이다. PAH-SYMPACT는 4가지 영역(심폐 증상, 심혈관 증상, 신체적 영향, 인지/정서적 영향)을 포함하며, 기준선, 3주차 및 11주차에 제공되었다.

[0293] 환자가 보고한 PAH SYMPACT 데이터의 분석은 TreT를 받은 대상체들의 경우 3주차와 11주차 모두에서 개선 경향을 나타내었다.

[0294] 기준선으로부터의 평균 변화는, 3주차에 신체적 영향(범위: -1.1 내지 1.0, p=0.0438) 및 인지/정서적 영향(범위: -1.3 내지 0.5; p=0.0048)의 유의미한 개선과 함께, 두 주차 모두에서 PAH-SYMPACT의 모든 영역 점수(범위: -0.05 내지 -0.22)에 대해 더 낮았다.

표 18. 전반적인 안전성

	치료 단계에서 TreT 투여량			전체 N=51 n(%)
	32 mcg N=2 n(%)	48 mcg N=27 n(%)	64 mcg N=22 n(%)	
치료 단계				
AE 의 전체 수	0	37	22	59
SAE 의 전체 수	0	1	1	2
연구 약물의 투여중단으로 이어진 AE	0	1	1	2
선택적 확장 단계				
AE 의 전체 수	2	51	29	82
SAE 의 전체 수	0	10	4	14
연구 약물의 투여중단으로 이어진 AE	0	3	0	3

표 19. 치료 단계 동안 가장 빈번한 유해 사례

	치료 단계 투여량			전체 N=51 n(%)	TRIUMPH	
	32 mcg N=2 n(%)	48 mcg N=27 n(%)	64 mcg N=22 n(%)		타이바소 n(%)	위약 n(%)
기침	0	9(33.3)	4(18.2)	13(25.5)	62(54)	35(29)
두통	0	4(14.8)	4(18.2)	8(15.7)	47(41)	27(23)
호흡곤란	0	2(7.4)	1(4.5)	3(5.9)	6(5)	6(5)
플러싱(Flushing)	0	1(3.7)	1(4.5)	2(3.9)	17(15)	1(<1)
매스꺼움	0	2(7.4)	0	2(3.9)	22(19)	13(11)
목 과민상태	0	1(3.7)	1(4.5)	2(3.9)	29(25)*	17(14)*

* TRIUMPH는 목 과민상태 및 인후두 통증과 함께 그룹화된다.

표 20. 선택적 확장 단계 중 치료 단계 동안 가장 빈번한 유해 사례

	치료 단계에서 TreT 투여량			전체 N=49 n(%)
	32 mcg N=2 n(%)	48 mcg N=26 n(%)	64 mcg N=21 n(%)	
기침	0	3(11.5)	2(9.5)	5(10.2)
호흡곤란	1(50.0)	2(7.7)	2(9.5)	5(10.2)
두통	0	2(7.7)	2(9.5)	4(8.2)
설사	0	1(3.8)	2(9.5)	3(6.1)
폐렴	0	2(7.7)	1(4.8)	3(6.1)
관절통	0	2(7.7)	1(4.8)	3(6.1)
현기증	0	2(7.7)	1(4.8)	3(6.1)

결과

본 연구에서 타이바소에서 TreT로의 전환은 안전하고 잘 허용되었다. 대부분의 부작용(AE)은 중증도가 경증에서 중증 사이였으며 PAH를 갖는 환자에서 다른 흡입 트레프로스티닐 연구에서 나타난 것과 일치하는 중증도 및 빈도로 발생하였다.

TreT 투여 3주 후, 타이바소에서 TreT로 전환한 대상체는 하기 사항을 입증하였다:

3주차에 6MWD(8.0 m 증가, $p=0.0217$)의 유의미한 개선. 2020년 12월 23일(데이터 컷-오프 일) 기준으로, 전반적인 TreT에 대한 6MWD의 개선은 OEP에서 유지되었다. TreT 흡입기(PQ-ITD)의 사용에 대한 상당한 만족 및 선호도.

PAH 영향 점수의 유의미한 개선 및 PAH 증상 점수(PAH SYMPACT)의 개선 경향.

추가 실시양태

1. 치료적 유효량의 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르를 대상체에게 투여하는 단계를

포함하는, 도움이 필요한 대상체에서 간질성 폐 질환(ILD) 또는 폐 섬유증을 치료하는 방법.

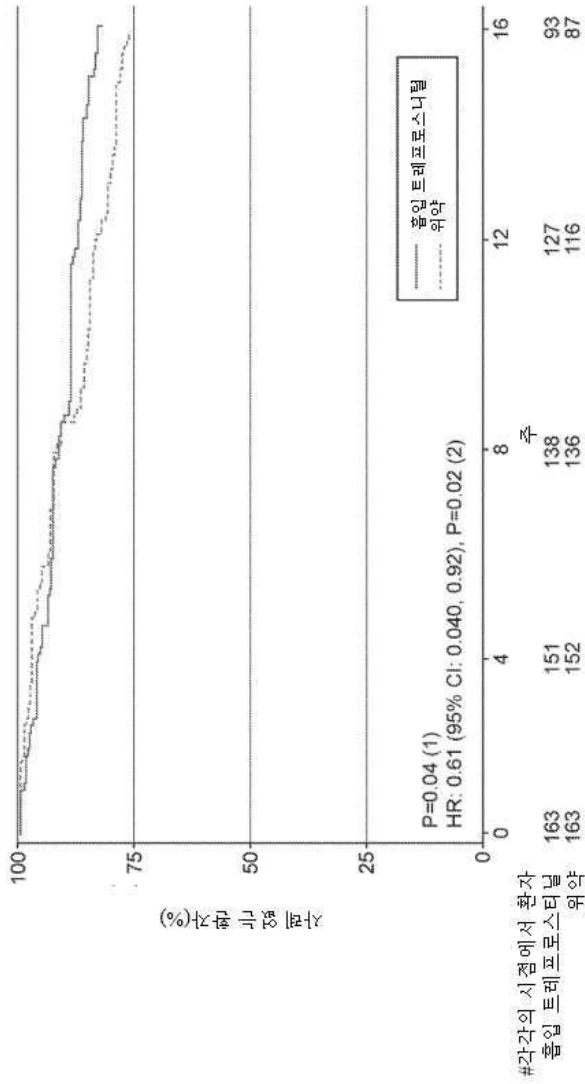
- [0309] 2. 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 간질성 폐 질환(ILD) 또는 폐 섬유증을 갖는 대상체에서 폐 기능 저하를 감소시키는 방법.
- [0310] 3. 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, ILD 또는 폐 섬유증을 앓고 있는 대상체에서 노력성 폐활량(FVC)을 증가시키는 방법.
- [0311] 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, ILD가 특발성 폐 섬유증(IPF), 박리성 간질 폐렴(DIP), 급성 간질성 폐렴(AIP), 비특이성 간질 폐렴(NSIP), 호흡계기관지염-관련 간질성 폐 질환(RB-ILD), 특발성 기질화 폐렴(COP), 림프성 간질성 폐렴(LIP), 사르코이드증, 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스, 전신 경화증, 다발성근염, 피부근염, 항합성효소 증후군, 규폐증, 석면증, 직업성 폐 질환, 만성 과민성 폐렴, 특발성 간질 폐렴(IIP), 자가면역 ILD, 림프관평활근증증(LAM), 랑게르한스 세포 조직구증식증(LCH), 약물 관련 ILD, 혈관염, 육아종증 및 베릴륨증 중 하나 이상을 포함하는 것인, 방법.
- [0312] 5. 실시양태 4에 있어서, ILD가 IPF를 포함하는 것인, 방법.
- [0313] 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, ILD가 전신 경화증-관련 간질성 폐 질환(SSc-ILD)을 포함하는 것인, 방법.
- [0314] 7. 실시양태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, ILD가 항생제, 화학요법, 항부정맥제, 코로나바이러스 질환 2019, 비정형성 폐렴, 주폐포자충 폐렴, 결핵(TB), 클라미디아 트라코마티스, 호흡기 세포융합 바이러스, 또는 림프관성암종증으로부터 유도된 것인, 방법.
- [0315] 8. 실시양태 1-7 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 계면활성제-단백질-B 결핍, 계면활성제-단백질-C 결핍, ABCA3-결핍, 뇌 폐 갑상선 증후군, 선천성 폐포 단백질증, 폐포 모세관 이형성증, 텔로머라제 역전사효소 돌연변이, 텔로머라제 RNA 구성요소 돌연변이, 텔로미어 연장 헬리카제 1의 조절자 돌연변이 및 폴리(A)-특이적 리보뉴클레아제 돌연변이 중 하나 이상을 갖는, 방법.
- [0316] 9. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 숨가쁨, 피로, 체중 감소, 마른 기침, 흉통 및 폐출혈 중 하나 이상의 증상을 겪는, 방법.
- [0317] 10. 실시양태 9에 있어서, 투여 후 증상이, 의학적으로 인정된 기술로 측정되었을 때, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100% 개선되는 것인, 방법.
- [0318] 11. 실시양태 10에 있어서, 의학적으로 인정된 기술이 수정된 의료 연구 위원회(MMRC) 호흡곤란 척도, 수정된 보그 호흡곤란 척도(0-10), 칼더 피로 척도, 체중 측정 척도, 기침에 대한 시각적 아날로그 척도(VAS), 왕의 간질성 폐 질환 설문, 레스터 기침 설문(LCQ), 컴퓨터 단층 촬영(CT) 스캔, X-선, 다중 자기 공명 영상(MRI), 폐 기능 테스트(PFT), 폐활량측정법, 폐 용적, 최대 호흡 압력, 확산 능력, 산소 불포화도 및 동맥혈 가스 평가 중 하나 이상을 포함하는 것인, 방법.
- [0319] 12. 실시양태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르가 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에스테르, 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물로 투여되는 것인, 방법.
- [0320] 13. 실시양태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 투여가 경구, 흡입, 피하, 비강, 정맥내, 근육내, 설하, 구강, 직장, 질 및 경피 투여 중 적어도 하나를 포함하는 것인, 방법.
- [0321] 14. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 투여가 흡입을 포함하는 것인, 방법.
- [0322] 15. 실시양태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 단일 흡입 투여 사례가 1 내지 20회의 호흡을 포함하는 것인, 방법.
- [0323] 16. 실시양태 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, ILD를 치료하기 위한 적어도 하나의 추가 활성제의 투여를 포함하는, 방법.
- [0324] 17. 실시양태 16에 있어서, 적어도 하나의 추가 활성제가 코르티코스테로이드, 미코페놀산, 미코페놀레이트 모페틸, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 리툭시맙, 피르페니돈 또는 닌테다닙을 포함하는 것인, 방법.
- [0325] 18. 실시양태 16 또는 17에 있어서, 적어도 하나의 추가 활성제 및 트레프로스티닐, 이의 전구약물, 염 또는 에

스테르가

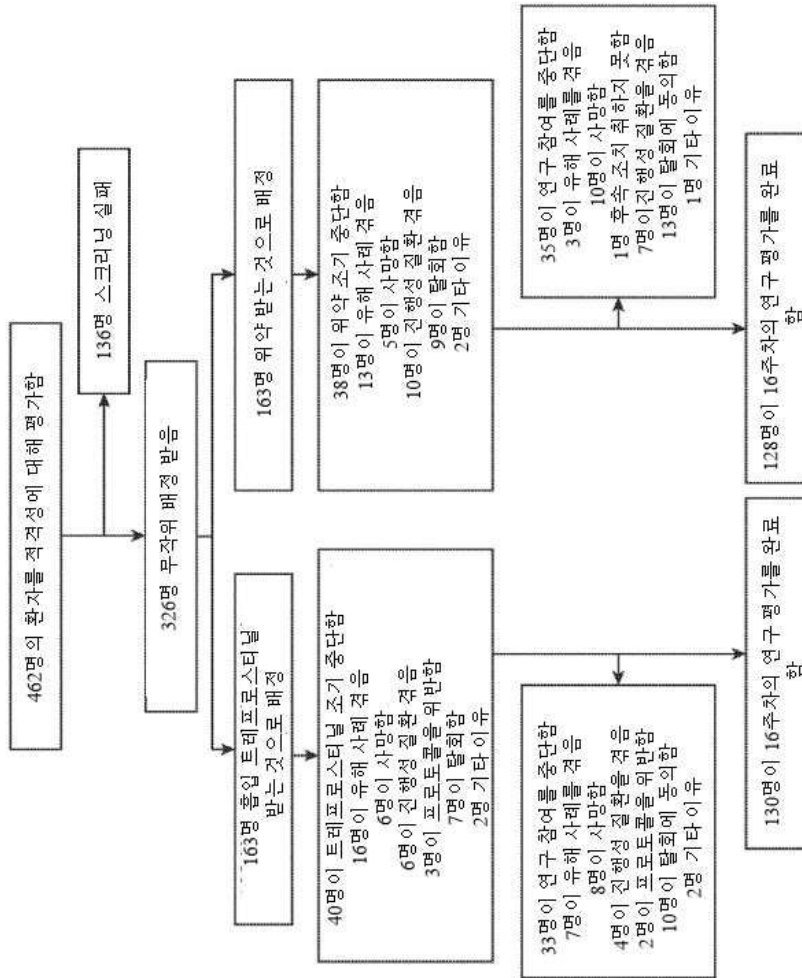
- [0326] (a) 부수적;
- [0327] (b) 혼합물;
- [0328] (c) 개별적 및 동시 또는 함께; 및
- [0329] (d) 개별적 및 순차적
- [0330] 으로 이루어진 군으로부터 선택된 방법을 통해 투여되는 것인, 방법.
- [0331] 19. 실시양태 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 투여가 1일 당 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 6회인, 방법.
- [0332] 20. 실시양태 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 투여가 약 1 일, 약 1 일 내지 약 3 일, 약 3 일 내지 약 6 일, 약 6 일 내지 약 9 일, 약 9 일 내지 약 12 일, 약 12 일 내지 약 15 일, 약 15 일 내지 약 18 일, 약 18 일 내지 약 21 일, 약 21 일 내지 약 24 일, 약 24 일 내지 약 27 일, 약 27 일 내지 약 30 일, 또는 약 30 일 초과로 이루어진 군으로부터 선택되는 기간 동안인, 방법.
- [0333] 21. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 인간인, 방법.
- [0334] 22. 실시양태 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 방법이 투여 시작 시 또는 투여 시작 전 FVC와 비교하여 증가된 FVC를 초래하는, 방법.
- [0335] 23. 실시양태 22에 있어서, 투여가 투여 시작 시 또는 투여 시작 전 FVC와 비교하여 투여 시작 후 16주에 증가된 FVC를 초래하는, 방법.
- [0336] 24. 실시양태 22 또는 23에 있어서, FVC의 증가가 적어도 20%인, 방법.
- [0337] 25. 실시양태 24에 있어서, FVC의 증가가 적어도 75%인, 방법.
- [0338] 전술한 것이 특정 바람직한 실시양태를 지칭하지만, 본 발명이 그렇게 한정되지 않음을 이해할 것이다. 다양한 수정이 개시된 실시양태에 대해 이루어질 수 있고, 그러한 수정이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다는 것이 당업자에게 생각될 것이다.
- [0339] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 출원 및 특허는 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

도면

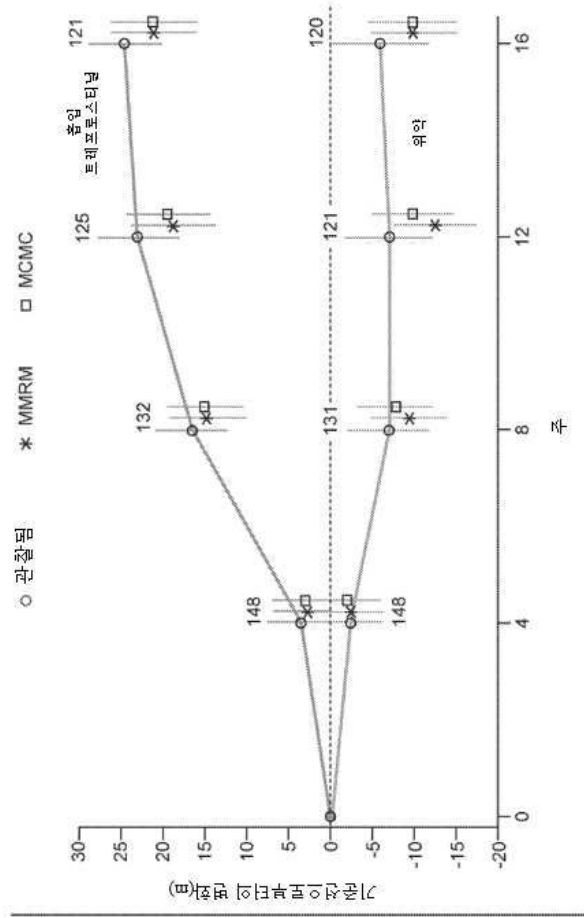
도면1



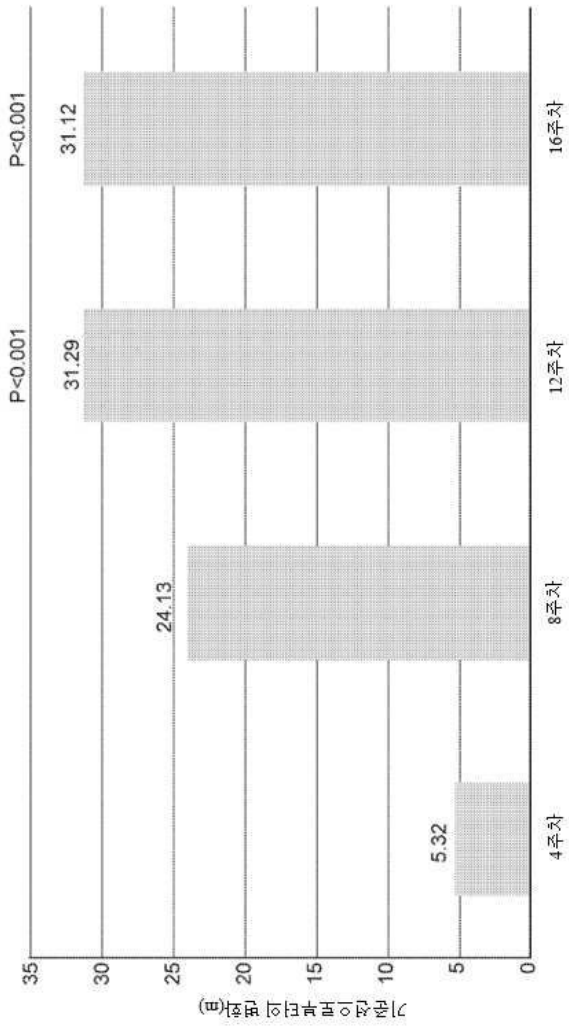
도면2



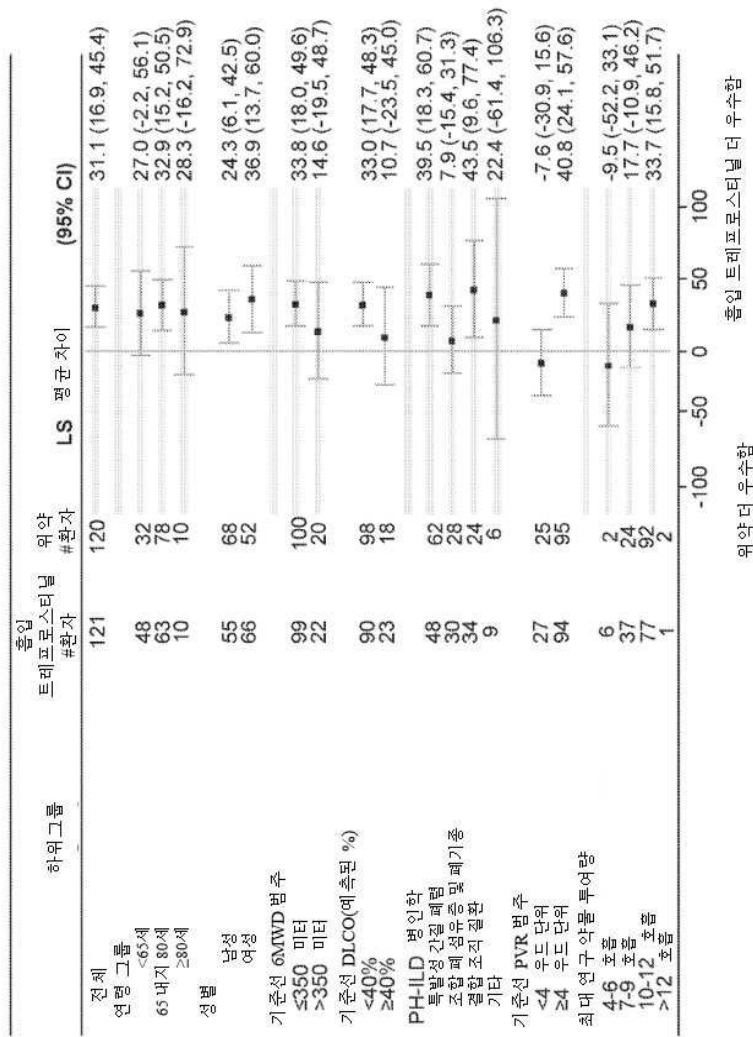
도면3



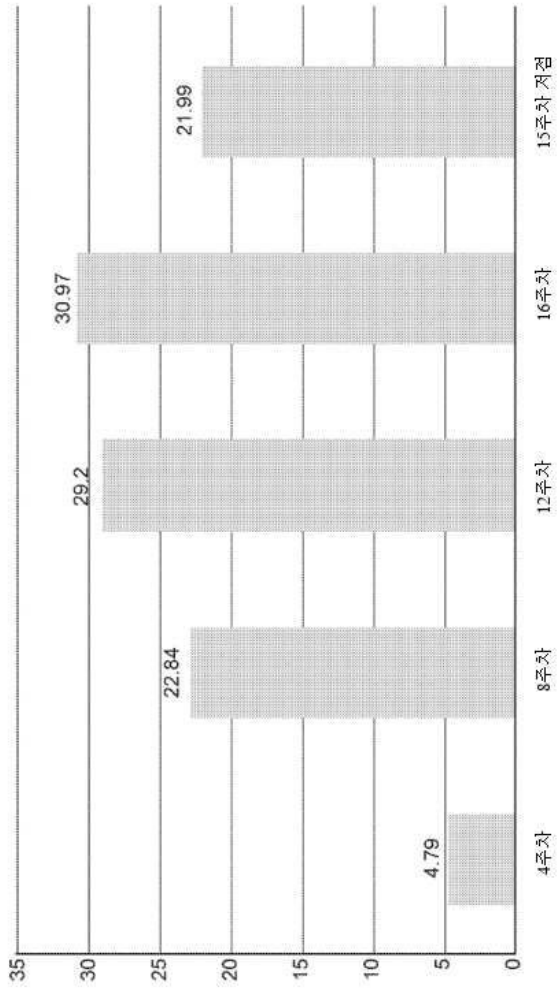
도면4



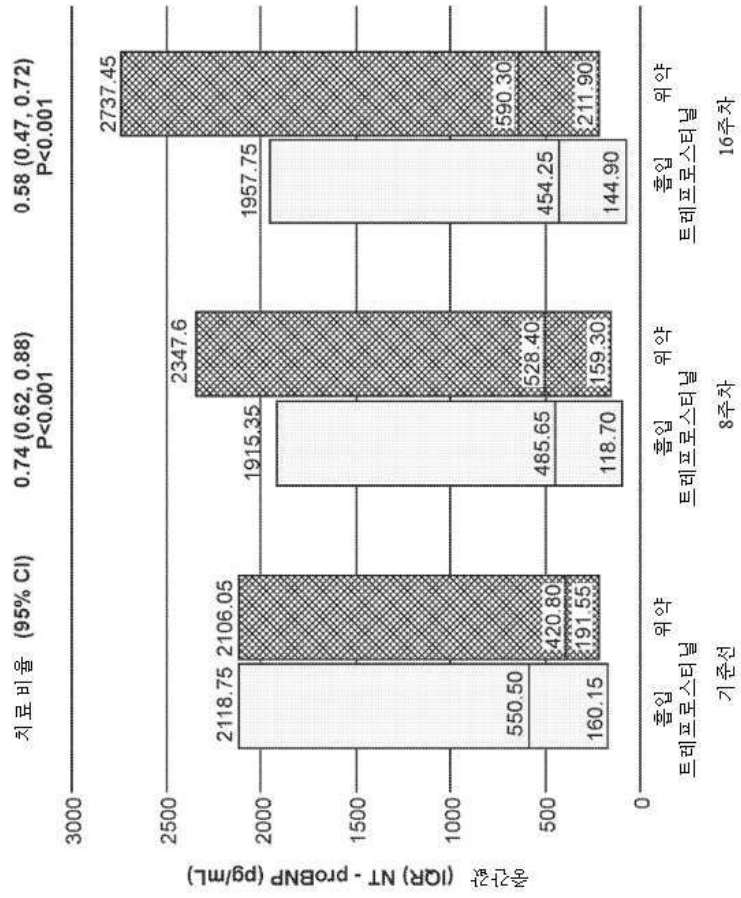
도면5



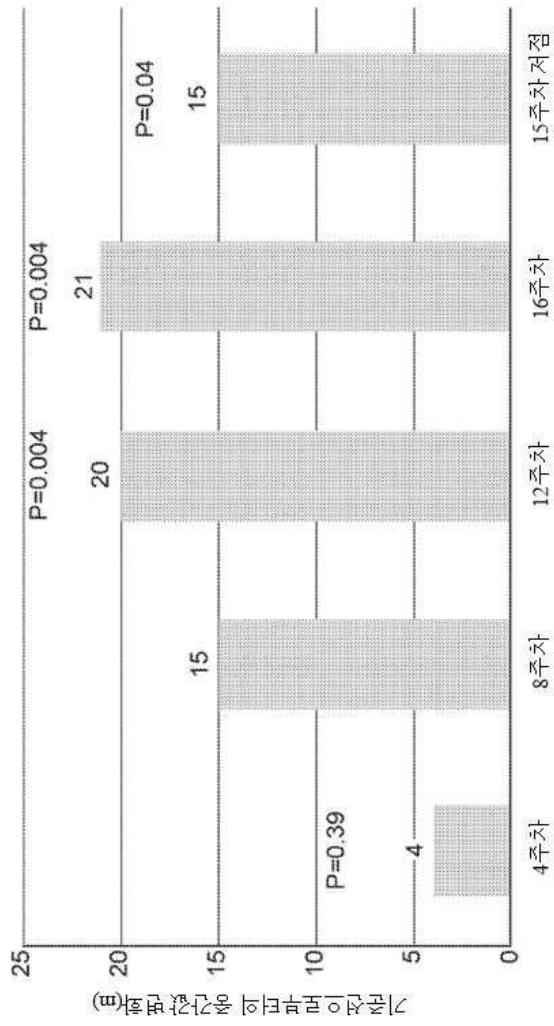
도면6



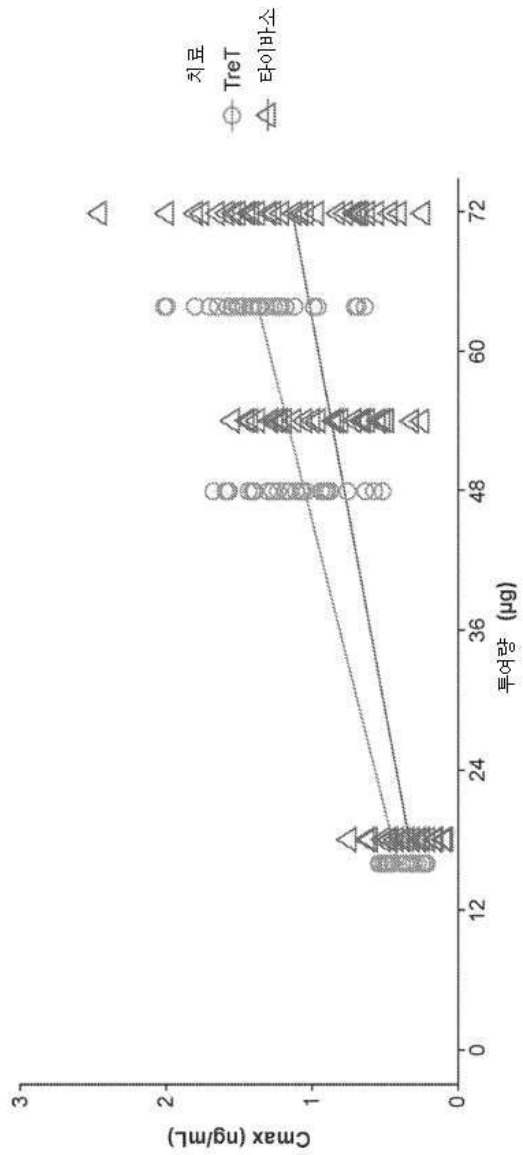
도면7



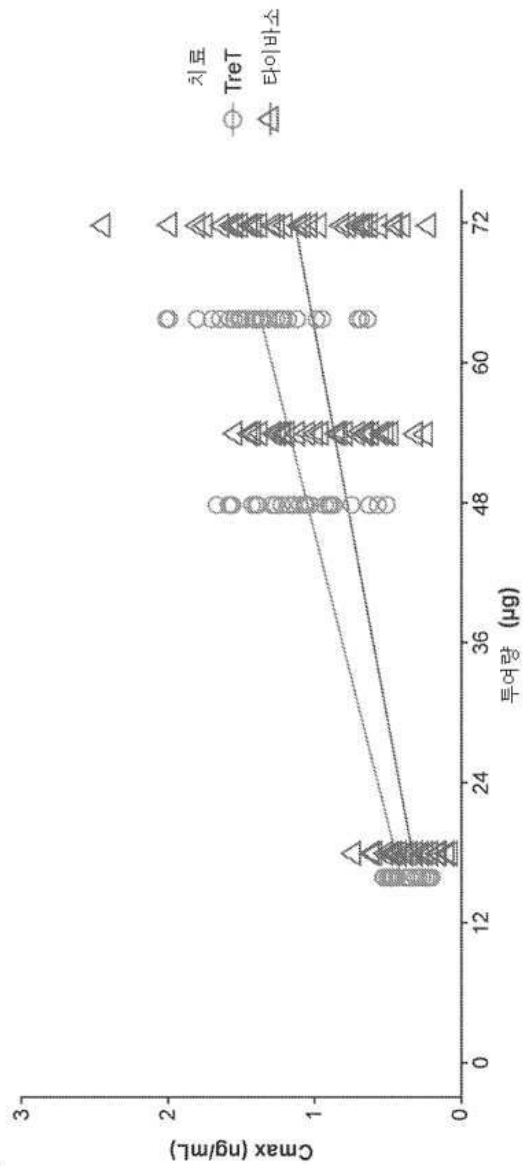
도면8



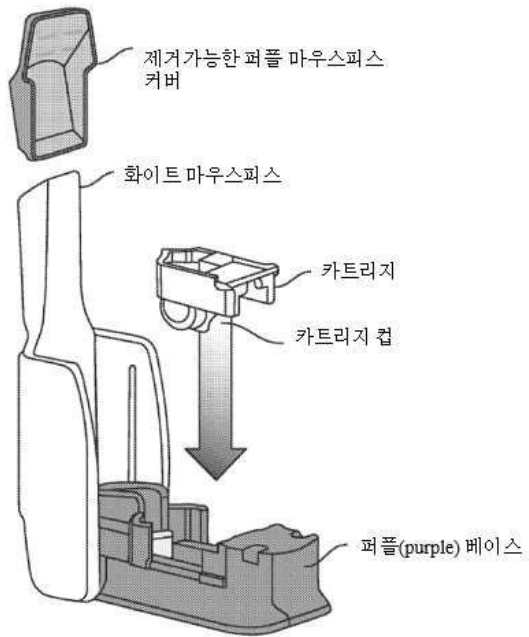
도면9



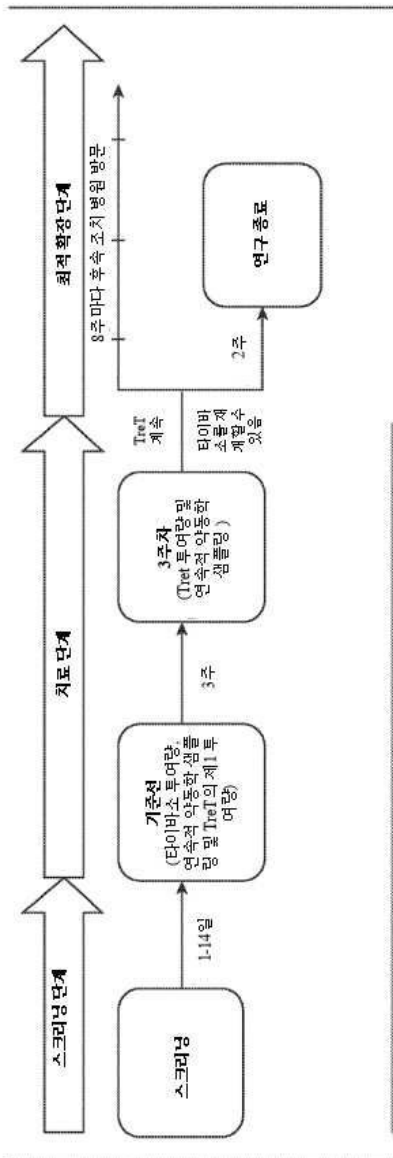
도면10



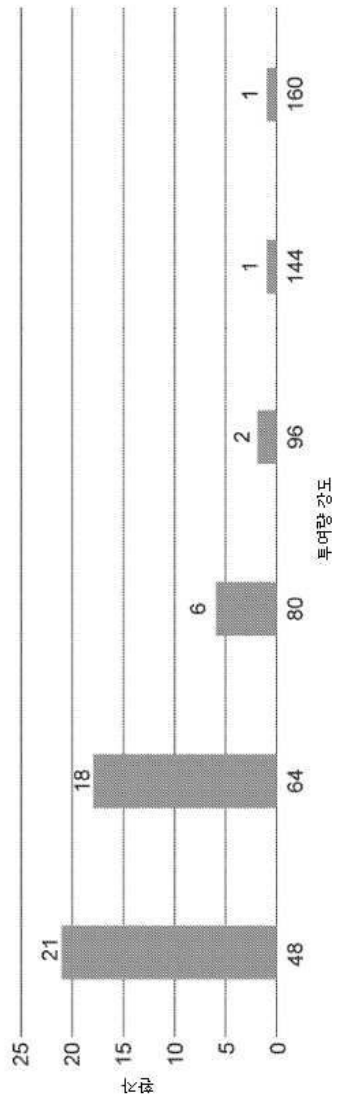
도면11



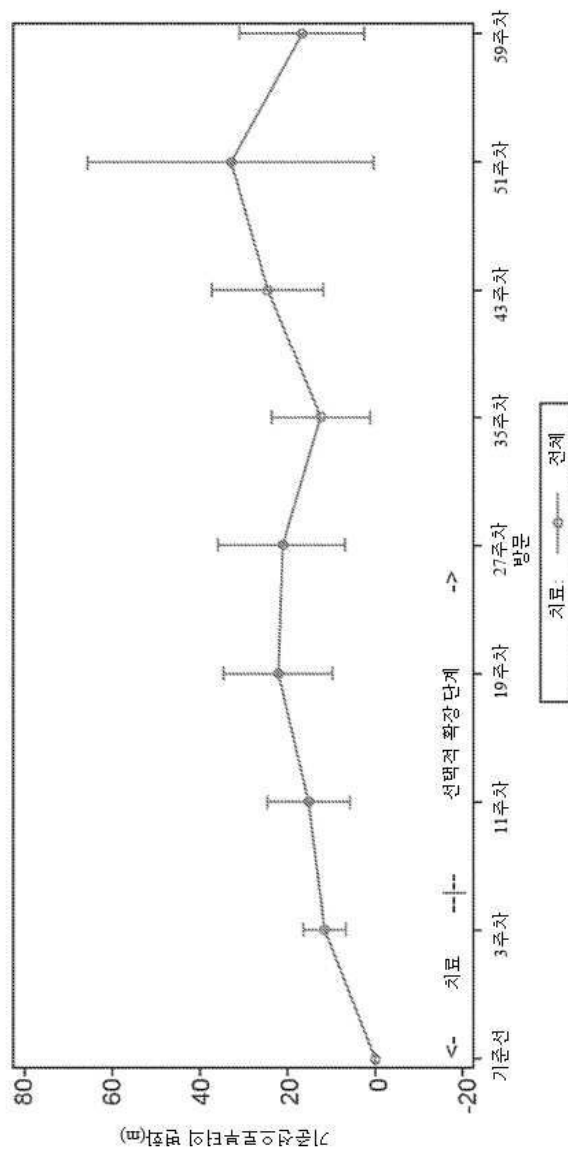
도면12



도면13



도면14



도면15

