(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0092868
(43) 공개일자 2022년07월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/095 (2019.01) *A61P 13/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/095 (2021.08)
A61P 13/12 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7013054
(22) 출원일자(국제) 2020년10월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년04월19일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/060185
(87) 국제공개번호 WO 2021/084483
국제공개일자 2021년05월06일
(30) 우선권주장
62/928,152 2019년10월30일 미국(US)

(71) 출원인
말린크로트 호스피탈 프로덕츠 아이피 언리미티드 컴파니
아일랜드 더블린 15 블랜차즈타운 크루즈라스 로드 컬리지 비즈니스 & 테크놀로지 파크
(72) 발명자
자밀 쿠람
아일랜드 더블린 15 블랜차즈타운 크루즈라스 로드 컬리지 비즈니스 & 테크놀로지 파크 말린크로트 호스피탈 프로덕츠 아이피 언리미티드 컴파니 내
파파스 스티븐 크리스
아일랜드 더블린 15 블랜차즈타운 크루즈라스 로드 컬리지 비즈니스 & 테크놀로지 파크 말린크로트 호스피탈 프로덕츠 아이피 언리미티드 컴파니 내
토이버 피터
아일랜드 더블린 15 블랜차즈타운 크루즈라스 로드 컬리지 비즈니스 & 테크놀로지 파크 말린크로트 호스피탈 프로덕츠 아이피 언리미티드 컴파니 내
(74) 대리인
양영준, 김윤기

전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 발명의 명칭 **제1형 간신증후군 및 낮은 평균 동맥압 환자의 치료 방법**

(57) 요 약

본 개시내용의 원리 및 구현예는 제1형 간신증후군(HRS-1) 및 낮은 평균 동맥압(MAP)을 갖는 환자의 생존을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 65 mmHg 미만의 기준선 MAP를 갖는 HRS-1 환자를 확인하고, 상기 환자에게 HRS-1 치료에 효과적인 양의 테르리프레신을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 상기 방법은 6시간마다 2분에 걸쳐 정맥내(IV) 볼루스 주사로 유효량의 테르리프레신을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 투여량은 MAP를 증가시키고 심박수를 감소시키기에 충분하다. 환자는 명백한 패혈증, 패혈성 쇼크 또는 조절되지 않는 감염이 없을 수 있다.

명 세 서

청구범위

청구항 1

제1형 간신증후군(HRS-1) 환자의 생존을 증가시키는 방법으로서,

65 mmHg 미만의 기준선 평균 동맥압(MAP)을 갖는 HRS-1 환자를 확인하는 단계; 및

환자에서 HRS-1을 치료하기에 효과적인 양의 테르리프레신을 환자에게 투여하는 단계

를 포함하고, 상기 환자는 명백한 패혈증, 패혈성 쇼크, 또는 조절되지 않는 감염이 없는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자에 대한 테르리프레신의 투여는 혈청 크레아티닌 수준을 ≤1.5 mg/dl로 감소시키고 HRS-1을 역전시키는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 테르리프레신의 양이 1 내지 14일 동안 1일 1.0 mg 내지 12.0 mg의 범위인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 투여되는 테르리프레신이 테르리프레신 아세테이트인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 테르리프레신 아세테이트가 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 테르리프레신을 정맥내(IV) 투여하는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 테르리프레신을 6시간마다 2분에 걸쳐 IV 볼러스 주사로 투여하는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 환자가 테르리프레신을 투여받는 기간의 각 일 동안 1일 최대 100g의 알부민으로 환자를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 환자가 위약으로 치료된 환자와 비교하여 개선된 전체 생존을 갖는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 환자가 테르리프레신 투여를 시작한 후 90일째에 살아있는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 환자가 위약으로 치료된 환자와 비교하여 개선된 무이식 생존을 갖는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 환자가 90일째에 생존하고 무이식인, 방법.

청구항 13

제1형 간신증후군(HRS-1)을 치료하는 방법으로서,

다수의 HRS-1 환자를 확인하는 단계;

다수의 환자가 65 mmHg 미만의 기준선 평균 동맥압(MAP)을 갖는 것으로 결정하는 단계;

환자가 명백한 패혈증, 패혈성 쇼크 또는 조절되지 않는 감염이 없음을 결정하는 단계;

환자가 65 mmHg 미만의 기준선 MAP를 나타내고 명백한 패혈증, 패혈성 쇼크 또는 조절되지 않는 감염이 없으므로, 환자의 HRS-1이 테르리프레신을 사용한 치료에 반응할 가능성이 있음을 결정하는 단계; 및

환자에서 HRS-1을 치료하는데 효과적인 양의 테르리프레신을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 환자에게 투여되는 테르리프레신의 양이 1 내지 14일 동안 1일 1.0 mg 내지 12.0 mg의 범위인, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 투여되는 테르리프레신이 테르리프레신 아세테이트인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 테르리프레신 아세테이트가 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 환자에게 4일 동안 4 내지 6시간마다 테르리프레신을 정맥내(IV) 투여하는, 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 테르리프레신을 6시간마다 2분에 걸쳐 IV 볼러스 주사로 투여하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 환자가 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 갖는지 여부를 결정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 환자가 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 나타내지 않는 경우 환자에게 테르리프레신의 투여를 중단하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 환자가 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 나타내는 경우 환자에게 추가의 3 내지 12일 동안 테르리프레신의 투여를 계속하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 22

제13항에 있어서, 상기 환자에 대한 테르리프레신 투여가 혈청 크레아티닌(SCr) 수준을 ≤1.5 mg/dl로 감소시키는, 방법.

청구항 23

제13항에 있어서, 상기 환자가 HRS 역전, 확인된 HRS 역전, 및/또는 SCr의 30% 초과 개선을 경험하는, 방법.

청구항 24

제13항에 있어서, 상기 환자가 위약으로 치료된 환자와 비교하여 개선된 전체 생존을 갖는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 환자가 테르리프레신 투여를 시작한 후 90일째에 살아있는, 방법.

청구항 26

제13항에 있어서, 상기 환자는 위약으로 치료된 환자와 비교하여 개선된 무이식 생존을 갖는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 환자가 90일째에 생존하고 무이식인, 방법.

청구항 28

제13항에 있어서, 환자가 테르리프레신을 투여받는 기간의 각 일 동안 1일 최대 100g의 알부민으로 환자를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

제1형 간신증후군(HRS-1)을 역전시키는 방법으로서, 상기 방법은

기준선 평균 동맥압(MAP)이 65mmHg 미만인 HRS-1 환자에게 환자에서 HRS-1을 역전시키는데 효과적인 양의 테르리프레신을 투여하는 것을 포함하며,

상기 환자는 명백한 패혈증, 패혈성 쇼크 또는 조절되지 않는 감염이 없으며,

상기 환자에 대한 테르리프레신의 투여가 혈청 크레아티닌 수준을 ≤1.5 mg/dl로 감소시키고, HRS-1을 역전시키며, 그리고

상기 환자는 테르리프레신 투여를 시작한 후 90일째에 살아 있는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 투여되는 테르리프레신이 테르리프레신 아세테이트인, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 테르리프레신 아세테이트가 약 1 mg 내지 약 2 mg의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 상기 테르리프레신을 6시간마다 2분에 걸쳐 정맥내(IV) 볼러스 주사로 투여하는, 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 상기 환자가 위약으로 치료된 환자와 비교하여 개선된 전체 생존을 갖는, 방법.

청구항 34

제29항에 있어서, 상기 환자가 위약으로 치료된 환자와 비교하여 개선된 무이식 생존을 갖는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 환자가 90일째에 살아 있고 무이식인, 방법.

청구항 36

제1형 간신증후군(HRS-1) 및 낮은 평균 동맥압(MAP)을 갖는 환자의 생존을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은

2분에 걸쳐 정맥내(IV) 볼러스 주사로 6시간마다 테르리프레신의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며,

상기 투여량은 환자의 MAP를 증가시키고 심박수를 감소시키기에 충분한, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 투여량에서 MAP에 대한 추정된 최대 효과는 16.2 mmHg의 증가인, 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 심박수에 대한 추정된 최대 효과는 10.6회/분의 감소인, 방법.

청구항 39

제36항에 있어서, 상기 투여되는 테르리프레신이 테르리프레신 아세테이트인, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 유효 투여량이 약 0.5 mg 내지 약 2 mg 테르리프레신 아세테이트인, 방법.

청구항 41

제36항에 있어서, 환자가 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 갖는지 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 환자가 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 나타내지 않는 경우 환자에게 테르리프레신의 투여를 중단하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 환자가 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 나타내는 경우 추가 3 내지 12일 동안 환자에게 테르리프레신의 투여를 계속하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 후에 테르리프레신의 투여량을 초기 투여량에서 변경 투여량으로 증가시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 초기 투여량이 약 0.5 mg 내지 약 1 mg 테르리프레신 아세테이트이고 변경 투여량이 약 1 mg 내지 약 2 mg 테르리프레신 아세테이트인, 방법.

청구항 46

제1형 간신증후군(HRS-1) 및 낮은 평균 동맥압(MAP)을 갖는 환자의 생존을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은

2분에 걸쳐 정맥내(IV) 볼러스 주사로 6시간마다 테르리프레신의 유효 투여량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며,

상기 투여량은 이완기, 수축기 및 MAP를 증가시키고 환자의 심박수를 감소시키기에 충분한, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 투여량에서 MAP에 대한 추정된 최대 효과는 16.2 mmHg의 증가인, 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 상기 심박수에 대한 추정된 최대 효과는 10.6회/분의 감소인, 방법.

청구항 49

제46항에 있어서, 상기 투여되는 테르리프레신이 테르리프레신 아세테이트인, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 유효 투여량이 약 1 mg 내지 약 2 mg 테르리프레신 아세테이트인, 방법.

청구항 51

제46항에 있어서, 환자가 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 갖는지 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 환자가 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 나타내지 않는 경우 환자에게 테르리프레신의 투여를 중단하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 환자가 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 나타내는 경우 추가 3 내지 12일 동안 환자에게 테르리프레신의 투여를 계속하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 테르리프레신 투여의 초기 1 내지 4일 후에 테르리프레신의 투여량을 초기 투여량에서 변경 투여량으로 증가시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 초기 투여량이 약 0.5 mg 내지 약 1 mg 테르리프레신 아세테이트이고 변경 투여량이 약 1 mg 내지 약 2 mg 테르리프레신 아세테이트인, 방법.

청구항 56

제1형 간신증후군(HRS-1) 및 낮은 평균 동맥압(MAP)을 갖는 환자의 생존을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은

약 1 내지 5분에 걸쳐 정맥내(IV) 볼러스 주사로 약 4 내지 10시간마다 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 테르리프레신 아세테이트의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며,

상기 투여량은 환자의 MAP를 증가시키고 심박수를 감소시키기에 충분한, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 투여량이 이완기 및 수축기 혈압을 증가시키기에 추가로 충분한 것인, 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 상기 투여량에서 MAP에 대한 추정된 최대 효과는 16.2 mmHg의 증가인, 방법.

청구항 59

제56항에 있어서, 상기 심박수에 대한 추정된 최대 효과는 10.6회/분의 감소인, 방법.

청구항 60

제56항에 있어서, 환자가 테르리프레신 아세테이트 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 갖는지 여부를 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 환자가 테르리프레신 아세테이트 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 나타내지 않는 경우 환자에게 테르리프레신 아세테이트의 투여를 중단하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 62

제60항에 있어서, 환자가 테르리프레신 아세테이트 투여의 초기 1 내지 4일 동안 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 나타내는 경우 추가 3 내지 12일 동안 환자에게 테르리프레신 아세테이트의 투여를 계속하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 테르리프레신 아세테이트 투여의 초기 1 내지 4일 후에 테르리프레신 아세테이트의 투여량을 초기 투여량에서 변경 투여량으로 증가시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 초기 투여량이 약 0.5 mg 내지 약 1 mg 테르리프레신 아세테이트이고 변경 투여량이 약 1 mg 내지 약 2 mg 테르리프레신 아세테이트인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **우선권 주장**

[0002] 본 출원은 2019년 10월 30일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 62/928,152에 대해 35 USC § 119(e)에 따라 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **서열 목록의 포함**

[0004] 2020년 10월 28일경에 생성된 "669317_SequenceListing_ST25.txt"라는 제목의 컴퓨터 판독 가능한 텍스트 파일로서, 파일 크기가 약 1 킬로바이트이고 본 출원에 대한 서열 목록이 포함되어 있으며, 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본 개시내용의 원리 및 구현예는 일반적으로 낮은 평균 동맥압을 갖는 제1형 간신증후군 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] **배경**

[0008] 제 1형 간신증후군 (HRS 제1형 또는 HRS-1)은 다른 원인 없이 말기 간경변증 환자에서 급성 신부전이 발생하는 질환이다. 3개월 이내에 80%를 초과하는 높은 사망률로 신부전이 빠르게 발병하는 것이 특징이다. 신부전은 간경변의 확인된 합병증이고; 그리고, 급성 신부전증은 간경변증 환자의 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 다양한 경우에, 신부전은 저혈량증, 감염이 진행되지 않는 간신증후군 또는 감염이 진행 중인 간신증후군에 의해 유발될 수 있다. 불행히도 제1형 HRS 환자는 간 이식을 기다리는 동안 신부전으로 사망할 수 있다. 현재, 어떤 환자가 제1형 HRS을 역전시키기 위한 테르리프레신(Terlipressin) 치료를 통해 최대의 이익을 얻을 수 있는지 결정할 방법이 없다.

[0009] 간신증후군(HRS)은 신장 혈관 수축으로 인한 낮은 사구체 여과율, 혈관 저항 감소를 유발하는 내장 및 말초 동맥 혈관 확장, 및 문맥고혈압으로 나타난다. HRS는 복수가 있는 간경변증, 133 μmol/l(1.5mg/dL)를 초과하는 크레아티닌의 혈청 수준, 적어도 2일의 이뇨제 금단 및 알부민에 의한 부피 팽창 이후 크레아티닌의 혈청 수준의 개선(133 μmol/l 이하 수준으로 감소) 없음, 및 쇼크 및 실질 신장 질환의 부재로 나타난다. 제1형 HRS은 2주 미만 내에 초기 혈청 크레아티닌 수준이 226 μmol/l(2.56mg/dL) 초과로 두 배로 증가하는 것으로 나타난다.

[0010] 정상 크레아티닌 수준은 남성의 경우 0.7 내지 1.3 mg/dL, 여성의 경우 0.6 내지 1.1 mg/dL이다. 1 mg/dl의 크레아티닌은 88.4 μmol/l와 같다.

[0011] 그러나 간경변증 환자에서 효과적인 동맥혈량과 비교적 정상적인 동맥압을 유지하기 위해 작동하는 특정 기전은 나트륨 및 무용질 수분 저류와 같은 신장 기능에 영향을 미치며, 이는 복수 및 부종을 유발하고, 신장 내 혈관 수축 및 관류 저하를 유발함으로써 신부전을 유발한다. 복수는 문맥고혈압과 내장 동맥 혈관 확장의 조합으로 인해 발생할 수 있으며 이는 장 모세혈관 압력과 투과성을 변화시켜 복강에 보유된 체액의 축적을 촉진한다.

[0012] 복수 형성에 기여하는 요인은 유효 동맥혈량을 감소시키는 내장 혈관 확장이다. 문맥고혈압은 또한 간경변성 간에서 문맥 혈류에 대한 간 저항성 증가로 인해 발생하며, 내장 혈관 확장을 유발할 수 있다. 용질이 없는 신장 수분 배설 및 신장 혈관 수축에 현저한 장애가 있을 수 있으며, 이는 HRS를 유발할 수 있다.

[0013] 다양한 경우에 1.5 초과의 INR, 복수 및 뇌병증을 포함한 간 대상부전의 징후가 있을 수 있다. 저나트륨혈증은 또한 증가된 이환율과 관련된 간경변 및 복수 환자의 빈번한 합병증이다.

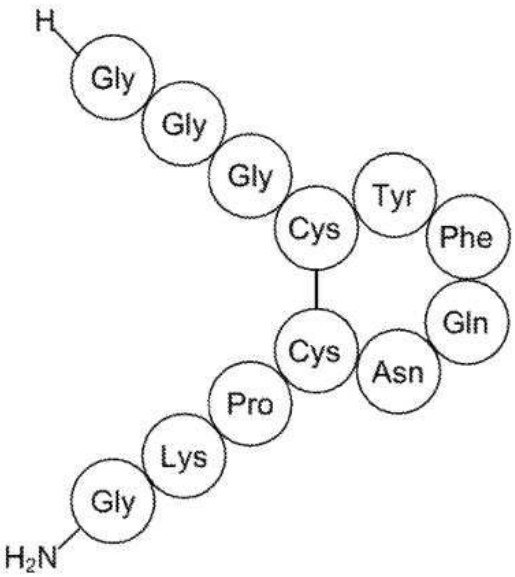
[0014] 패혈증은 감염에 대한 전신 염증 반응으로 정의되며, 패혈성 쇼크는 수액 소생술에 불응하는 저혈압 또는 고젖산혈증에 의해 복합된 패혈증이다.

[0015] 65 mmHg 미만의 낮은 평균 동맥압(MAP)인, 저혈압은 대상성 간경변증 환자에서 일반적이다. 저혈압은 저관류 이상(예를 들어, 말초 청색증, 저체온증, 현저한 무력증, 창백증, 간성 뇌병증에 기인하지 않는 둔화)으로 입증되는 명백한 쇼크가 없을 때 종종 발생한다. 이 발견은 문맥고혈압 및 말초 혈관 확장으로 이어지는 순환 인자와 관련된 내장 및 말초 혈관 확장을 특징으로 하는 혈류역학적 변화에서 기인한다.

[0016] 65 mmHg 미만의 낮은 MAP은 일반적으로 이러한 환자 그룹에서 더 나쁜 예후 및 추가 합병증을 발생시키는 경향과 관련이 있다. 이 환자들은 일반적으로 이 무증상 저혈압에 대해 승압제로 치료받지 않는다.

[0017] 테르리프레신은 장기간 효과를 갖는 바소프레신의 합성 유사체로서, 펩타이드 바소프레신 VIa 수용체 작용제로 작용한다. 테르리프레신은 N-말단을 3개의 아미노산 잔기로 연장하여 제조한 바소토신의 유도체로써, 저혈압 관리에 혈관 작용 약물로 사용된다. 테르리프레신은 펩타이드 합성기를 이용하여 액체 또는 고체 상태에서 아미노산을 단계적으로 커플링시켜 합성할 수 있다. 테르리프레신은 천천히 리신-바소프레신으로 대사되는 전구약물이며 이러한 방식으로 장기간의 생물학적 효과를 제공한다. 테르리프레신의 반감기는 6시간(작용 지속 시간은 2-10시간)이며, 바소프레신의 반감기는 6분(작용 지속 시간은 30-60분)으로 짧다.

[0018] 주사 가능한 제형에서 테르리프레신 (Gly-Lys-Pro-Cys-Asn-Gln-Phe-Tyr-Cys-Gly-Gly-Gly; 서열 번호: 1)에 대한 화학 구조는 다음과 같다.



[0019]

[0020] 분자식: $C_{52}H_{74}N_{16}O_{15}S_2$

[0021] 분자량: 1227.4 달톤

[0022] 성상: 균질한 동결건조된 백색 내지 회백색 고체

[0023] 용해도: 식염수에 용해된 투명한 무색의 용액

[0024] 바이알: 백색 내지 회백색 고체 11 mg, 활성 성분 1 mg 및 만니톨 10 mg을 함유하는 무색 유리 바이알.

[0025] 활성 성분인, N-[N-(N-글리실글리실)글리실]-8-L-리신바소프레신은 합성 제조된 8-리신-바소프레신 호르모노겐(hormonogen)으로, 12개의 아미노산으로 구성되고, 네 번째와 아홉 번째 아미노산 사이에 이황화 가교가 있는 고리형 노나펩타이드의 특징적인 고리 구조를 갖는다. 3개의 글리실-아미노산은 8-리신-바소프레신의 1 번 위치(시스테인)에서 치환되었다. 이러한 8-리신-바소프레신의 N-말단 연장에부 의해 활성 성분의 대사 분해 속도가 현저히 감소되는데, 이는 글리실 분자가 빠른 N-말단 효소 분해를 억제하기 때문이다. 테르리프레신은 염, 디아세테이트 염, 수화물 및/또는 유리 염기, 예를 들어 테르리프레신 아세테이트 또는 테르리프레신 디아세테이트

5 수화물로서 약제학적 조성물에 존재할 수 있다.

발명의 내용

[0026] **요약**

[0027] 본 개시내용의 원리 및 구현예는 일반적으로 HRS-1의 역전, 개선된 전체 생존 및/또는 개선된 무이식 생존을 얻기 위해 환자에게 테르리프레신을 투여함으로써 HRS-1을 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 하나 이상의 구현예에서, 65 mmHg 미만의 낮은 기준선 평균 동맥압(MAP)은 테르리프레신 투여에 대한 환자의 개선된 반응 가능성을 나타내는 새롭고 유용한 기능을 제공한다.

[0028] 본 개시내용의 일부 양태는 HRS-1을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 HRS-1을 갖는 것으로 환자를 확인하는 단계; 환자가 65 mmHg 미만의 평균 동맥압을 나타내는 것으로 결정하는 단계; 환자가 조절되지 않는 감염, 패혈증 또는 패혈성 쇼크를 갖고 있지 않은지 결정하는 단계; 환자가 65 mmHg 미만의 평균 동맥압을 나타내기 때문에 환자의 HRS-1이 테르리프레신을 사용한 치료에 반응할 가능성이 있다고 결정하는 단계; 및 환자에서 HRS-1을 치료하는데 효과적인 양의 테르리프레신을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 테르리프레신으로 치료받은 환자는 위약과 비교하여 증가된 전체 생존 및/또는 무이식 생존을 경험할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여되는 테르리프레신은 테르리프레신 아세테이트일 수 있다.

[0029] 본 개시내용의 추가 양태에서, HRS-1 및 낮은 MAP을 갖는 환자의 생존을 증가시키는 방법은 약 2분에 걸쳐 정맥내 (IV) 볼루스 주사에 의해 약 6시간마다 유효 투여량의 테르리프레신을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 투여량은 환자의 MAP을 증가시키고 심박수를 감소시키기에 충분하다.

[0030] 본 개시내용의 다른 양태에서, HRS-1 및 낮은 MAP를 갖는 환자의 생존을 증가시키는 방법은 약 2분에 걸쳐 정맥내(IV) 볼루스 주사에 의해 약 6시간마다 유효 투여량의 테르리프레신을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 투여량은 이완기, 수축기 및 MAP을 증가시키고 환자의 심박수를 감소시키기에 충분하다.

[0031] 본 개시내용의 추가 양태에서, HRS-1 및 낮은 MAP을 갖는 환자의 생존을 증가시키는 방법은 약 1 내지 5분에 걸쳐 정맥내(IV) 볼루스 주사에 의해 약 4 내지 10시간마다 약 0.5 mg 내지 약 2 mg의 유효 투여량의 테르리프레신 아세테이트를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 투여량은 환자의 MAP 증가시키고 심박수 감소를 시키기에 충분하다.

[0032] 추가적인 양태 및 특징은 하기의 설명에서 부분적으로 설명되고, 본 명세서를 검토할 때 당업자에게 명백해질 것이며, 또는 개시된 주제의 실행에 의해 학습될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 본 개시내용의 구현예의 추가 특징, 그들의 성질 및 다양한 이점은 또한 출원인에 의해 고려되는 최상의 모드를 예시하는 첨부 도면들과 관련하여 다음의 상세한 설명을 고려할 때 더 명백해질 것이며, 여기서 동일한 참조 문자는 전체에서 동일한 부분을 지칭한다:

도 1은 테르리프레신 치료 프로토콜의 예시적인 구현예를 도시한다;

도 2는 치료군과 위약을 비교한, 두 환자 그룹의 전체 생존의 그래프이다;

도 3은 치료군과 위약을 비교한, 두 환자 그룹의 무이식 생존의 그래프이고;

도 4는 테르리프레신 치료 프로토콜의 예시적인 구현예를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본원에 사용된 용어 "무증상 저혈압"은 쇼크가 없는 상태에서 65 mmHg 미만의 MAP로 정의된다.

[0035] 본원에 사용된 용어 "낮은 MAP"은 65 mmHg 미만의 MAP로 정의된다.

[0036] 본원에 사용된 "테르리프레신"는 테르리프레신 또는 그의 염, 디아세테이트 염, 수화물, 및/또는 유리 염기를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 테르리프레신의 사용은 테르리프레신 아세테이트 또는 테르리프레신 디아세테이트 5 수화물을 포함할 수 있다. 추가 예에서, 테르리프레신은 임의의 다른 적합한 그의 염 또는 수화물 또는 임의의 다른 생물학적으로 허용되는 그의 염 또는 수화물을 지칭할 수 있다.

[0037] 본 개시내용의 원리 및 구현예는 테르리프레신을 포함하는 치료 프로토콜을 포함하는 환자의 신장 상태를 개선하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 개시내용의 다양한 구현예는 테르리프레신 또는 테르리프레신 및 알부민으로 환자를 치료하는 방법을 제공한다.

[0038] 본 개시내용의 구현예에서, 환자는 그가 앓을 수 있는 특정 질환 및/또는 증후군을 결정하고, 테르리프레신의 투여로부터 이익을 얻을 환자를 위한 치료 요법을 시작하기 위해 평가된다.

[0039] 다양한 구현예에서, 환자는 HRS와 같은 급성 신부전과 복잡한 말기 간 질환을 가지며, 테르리프레신으로 치료된다.

[0040] 다양한 구현예에서, 말기 간 질환은 간경변 또는 전격성 간부전일 수 있다. 다양한 구현예에서, 말기 간 질환은 손상된 신장 기능에 의해 복잡해진다.

[0041] 본 개시내용의 일 양태는 HRS 역전의 증가된 확률에 의해 지시되는 바와 같이, 테르리프레신 치료에 대한 개선된 반응을 나타내는 환자의 진단 방법에 관한 것이다.

[0042] 하나 이상의 구현예에서, 테르리프레신 치료 요법에 반응할 가능성이 증가된 HRS-1 환자를 확인하는 방법은 환자를 말기 간 질환 및 손상된 신장 기능을 갖는 것으로 확인하는 단계, 다수의 환자가 평균 65 mmHg 미만의 평균 동맥압을 나타내는 것을 결정하는 단계; 환자가 65 mmHg 미만의 평균 동맥압을 나타내기 때문에 환자의 HRS-1이 테르리프레신을 사용한 치료에 반응할 가능성이 있다고 결정하는 단계; 환자에서 HRS-1을 치료하는데 효과적인 양의 테르리프레신을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0043] 다양한 구현예에서, 테르리프레신 투여량은 일련의 단일 투여량으로써, 약 4 내지 6시간마다 약 0.5 mg 내지 약 2.0 mg의 범위로 환자에게 투여되어, 환자는 약 0.5 mg 내지 약 2.0 mg 범위의 테르리프레신 단일 투여량을 투여 받은 후, 약 4 내지 6시간 후에 또 다른 단일 투여량을 투여 받는다. 다양한 구현예에서, 환자는 약 24시간 기간에 걸쳐 약 4 내지 6회 투여량을 받을 수 있으며, 여기서 각각의 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 2.0 mg의 범위이다. 다양한 구현예에서, 총 투여량은 24시간에 걸쳐 약 12.0 mg을 초과하지 않는다.

[0044] 다양한 구현예에서, 초기에 말기 간 질환을 갖는 것으로 확인되고, 이에 대해 혈관확장제를 사용한 치료가 신장 기능의 개선을 제공할 수 있는 환자는 환자의 간경변 및 신부전의 정도를 결정하기 위해 시험된다.

[0045] 위독하지만 일반적으로 무증상 저혈압 치료를 받지 않는 비대상성 간경변증 환자에 대한 테르리프레신 투여는 이 환자 그룹에서 놀랍게도 효과적이었다. 예를 들어, 낮은 기준선 MAP은 테르리프레신으로 치료한 HRS-1을 갖는 간경변 환자에서 예기치 않게 개선된 전체 생존(OS) 및 무이식 생존(TFS)을 예측했다.

[0046] OS 및 TFS는 위약에 비해 테르리프레신으로 치료한 65 mmHg 미만의 기준선 MAP을 갖는 환자에서 유의하게 더 높을 수 있다. 이에 비해, 기준선 MAP이 65mmHg 이상인 환자는 위약과 비교하여 테르리프레신으로 치료한 환자 간에 OS 또는 TFS에 차이가 없을 수 있다. 일부 예에서, 이러한 효과는 HRS 역전(혈청 크레아티닌(SCr)이 1.5mg/dL 이하로 감소)을 달성하여 정의된 테르리프레신 치료에 대한 반응과 무관할 수 있다. 어느 한 이론에 제한되지 않고, 이러한 효과는 테르리프레신으로 치료된 65 mmHg 미만의 MAP를 가진 대상체에서 유의하게 증가된 MAP와 관련될 수 있다.

[0047] 하나 이상의 구현예에서, 테르리프레신 치료 프로토콜은 말기 간 질환 및 손상된 신장 기능을 갖는 환자를 확인하는 단계를 포함하며, 상기 확인된 환자는 테르리프레신의 투여를 포함하는 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 단계, 환자가 65 mmHg 미만의 평균 동맥압을 나타내는지 결정하는 단계; 환자에게 테르리프레신을 신장 기능 개선에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 신장 기능의 개선은 기준선으로부터 적어도 25%의 SCr 감소, HRS의 역전(SCr 수준이 1.5 mg/dl 이하로 감소로 정의됨), 및/또는 확인된 HRS 역전(적어도 48시간 간격의 1.5 mg/dL 이하의 2개의 혈청 크레아티닌 값)으로 표시된다.

[0048] 하나 이상의 구현예에서, 테르리프레신 투여량은 단일 투여당 약 0.5 mg 내지 약 10 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 5.0 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 2.0 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 1 mg, 또는 약 1.0 mg 내지 약 2.0 mg의 범위일 수 있다. 다양한 구현예에서, 주사는 약 2분에 걸쳐 느린 볼루스 주사로서 정맥내 투여될 수 있으며, 여기서 투여량은 약 4 내지 6시간마다 반복될 수 있다. 치료 4일차(최소 10회 투여 후)에 SCr이 감소했지만 기준치의 30% 미만으로 감소한 경우에는 6시간(±30분)마다 투여량을 2mg(8mg/일)으로 증량할 수 있다. 피험자가 관상 동맥 질환을 앓고 있는 경우; 또는 순환 과부하, 폐부종 또는 치료 불응성 기관지 경련의 임상 환경에서는 투여량을 증가시키지 않을 수 있다. 다양한 구현예에서, 비허혈성 유해 사례로 인해 투여가 중단된 경우, 테르리프레신은 동일하거나 더 낮은 투여량(즉, 0.5 내지 1 mg q6h)으로 재개될 수 있다.

[0049] 도 1은 테르리프레신 치료 프로토콜의 예시적인 구현예를 도시한다.

[0050] 본 개시내용의 원리 및 구현예는 또한 HRS-1 및 낮은 MAP로 확인된 환자에게 4 내지 6시간마다 테르리프레신을 IV로 제공하는 것에 관한 것이다.

[0051] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 치료 전에 평균 동맥압에 대해 시험된다.

[0052] 본 개시내용의 하나 이상의 구현예에서, 테르리프레신은 특정 세트의 증상을 나타내는 환자에게 투여되어 신장의 혈관수축을 완화하고, 초기 기준선 대비 약 1.7 mg/dL의 혈청 크레아티닌 수준 감소에 의해 지시된 바와 같이 신장 기능을 개선한다.

[0053] 110 에서, 한 명 이상의 HRS- 1 환자가 확인된다. 일부 구현예에서, 말기 간 질환을 나타낼 수 있는 한 명 이상의 환자를 검사하여, 이들이 복수를 동반한 간경변증을 앓고 있는지, 혈청 크레아티닌 수준이 133 μmol/l 초과인지 여부를 결정한다. HRS를 갖는 것으로 확인된 환자는 2주 이내에 제1형 HRS를 나타내는 초기 혈청 크레아티닌 수준이 226 μmol/l 이상으로 두 배가 되었는지 확인하기 위해 추가 검사 및/또는 병력을 확인한다.

[0054] 120 에서, 일단 환자가 HRS-1을 앓고 있는 것으로 확인되면, 환자는 동일한 환자가 65mmHg 미만의 기준선 MAP를 갖는지를 결정하기 위해 시험된다.

[0055] 다양한 구현예에서, 65 mmHg 미만의 기준선 MAP를 나타내는 것으로 확인되지 않은 환자는 테르리프레신 치료 프로토콜에서 제외된다. HRS-1 및 65mmHg 미만의 기준선 MAP를 갖는 환자는, 증가된 전체 생존 및 무이식 생존으로 표시된 바와 같이 기준선 MAP가 65 mmHg 이상인 HRS-1 환자와 비교하여 놀랍게도 테르리프레신 치료에 대한 개선된 반응을 나타내었다.

[0056] 130 에서, HRS-1 및 65 mmHg 미만의 기준선 MAP를 갖는 것으로 확인된 환자는 조절되지 않는 감염, 패혈증 또는 패혈성 쇼크가 있을 수도 있는지 확인하기 위해 검사를 받는다. 조절되지 않는 감염, 패혈증 또는 패혈성 쇼크를 나타내는 것으로 확인된 환자는 테르리프레신 치료 프로토콜에서 제외된다.

[0057] 140 에서, HRS-1을 갖고, 기준선 MAP이 65mmHg 미만이고, 조절되지 않는 감염, 패혈증 또는 패혈성 쇼크가 없는 환자는 테르리프레신 치료를 시작한다. 하나 이상의 구현예에서, 테르리프레신 치료는 환자가 HRS-1 및 65 mmHg 미만의 기준선 MAP 둘 다를 갖는다는 초기 진단으로부터 48시간 이내에 시작된다. HRS-1 및 낮은 MAP 둘 다의 초기 진단 48시간 후에 환자가 조절되지 않는 감염, 패혈증 또는 패혈성 쇼크를 갖거나 갖지 않는다는 결정이 발생하는 다양한 구현예에서, 치료 프로토콜은 초기 진단 48시간 이내에 시작되며, 조절되지 않는 감염, 패혈증 또는 패혈성 쇼크가 나타나거나 확인되면 치료를 종료할 수 있다.

[0058] 다양한 구현예에서, 기준선 혈청 크레아티닌 수준은 환자에게 테르리프레신의 투여를 시작하기 전에 환자에 대해 결정될 수 있고; 테르리프레신의 투여는 기준선 혈청 크레아티닌 수준을 결정한 후 2일 이내 또는 3일 이내, 또는 4일 이내에 시작되었다. 다양한 구현예에서, 환자는 이전에 결정된 기준선 혈청 크레아티닌 수준과 비교하여 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 나타내는지를 결정하기 위해 환자는 테르리프레신 투여를 시작한 후 4일 이내에 적어도 1일 1회 시험될 수 있다.

[0059] 하나 이상의 구현예에서, 테르리프레신은 24시간에 걸쳐 느린 주입으로서 환자에게 투여될 수 있고, 여기서 24시간 동안의 투여량은 약 2.0 mg 내지 약 12 mg의 범위일 수 있다. 다양한 구현예에서, 24시간 동안의 투여량은 약 2.0 mg 내지 약 4.0 mg의 범위일 수 있다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신은 약 4시간 내지 약 6시간 동안 지속되고 약 0.5mg 내지 약 2.0mg의 투여량을 포함하는 연속 정맥내(IV) 점적제로서 투여된다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신 투여량은 볼루스 투여로 제공되지 않는다.

[0060] 다양한 구현예에서, 테르리프레신 투여량은 볼루스 주사로 제공된다. 하나 이상의 구현예에서, HRS-1 및 낮은 MAP를 갖는 환자는 투여량이 환자에서의 MAP의 증가 및 심박수 감소를 산출하기에 충분하도록 IV 볼루스 주사에 의해 유효 투여량의 테르리프레신을 투여받을 수 있다. 유효 투여량의 테르리프레신을 투여하면 환자의 생존율이 증가할 수 있다.

[0061] 하나 이상의 구현예에서, HRS-1 및 낮은 MAP를 갖는 환자는 IV 일시 주사에 의해 환자에게 유효 투여량의 테르리프레신을 투여할 수 있으며, 여기서 투여량은 환자의 이완기, 수축기 및 MAP의 증가시키고, 환자의 심박수 감소를 산출하기에 충분하다. 유효 투여량의 테르리프레신을 투여하면 환자의 생존율이 증가할 수 있다.

[0062] 일부 구현예에서, MAP의 증가는 약 1 mmHg 내지 약 20 mmHg일 수 있다. 적어도 하나의 예에서, 투여량에 대한 MAP의 추정된 최대 효과는 약 16.2 mmHg의 증가일 수 있다. 일부 구현예에서, 심박수의 감소는 약 1 비트/분 내

지 약 15 비트/분의 감소일 수 있다. 적어도 하나의 예에서, 심박수에 대한 추정된 최대 효과는 10.6 비트/분의 감소일 수 있다. 이완기, 수축기 및 MAP의 증가, 및 심박수 감소는 투여 후 5분 이내에 명백해질 수 있으며, 적어도 6시간 동안 유지될 수 있다. 혈압 및 심박수의 최대 변화는 투여 후 1.2 내지 2시간에 나타날 수 있으며, 이는 최대 리신-바소프레신 혈장 농도의 동일한 시간일 수 있다.

[0063] 하나 이상의 구현예에서, 테르리프레신 투여량은 약 1 내지 5분에 걸쳐 느린 정맥 주사로서 약 4 내지 12시간마다 정맥내 투여되는 약 0.5 mg 내지 약 2.0 mg의 투여량일 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량은 약 2분에 걸쳐 IV 볼루스 주사에 의해 약 6시간마다 투여될 수 있다. 하나 이상의 구현예에서, 테르리프레신 투여량은 약 2분에 걸친 느린 볼루스 주사로서 약 6시간마다 정맥내 투여되는 약 1 mg 테르리프레신 아세테이트이다.

[0064] 일 구현예에서, 투여되는 테르리프레신은 테르리프레신 아세테이트일 수 있다. 테르리프레신 아세테이트 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 4.0 mg 범위로 환자에게 투여될 수 있다. 다양한 예에서, 테르리프레신 아세테이트 투여량은 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 1.5 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 3.5 mg, 또는 약 4 mg일 수 있다. 일부 예에서, 테르리프레신 투여량은 약 0.85 mg 또는 약 1 mg 테르리프레신 아세테이트일 수 있다. 다른 예에서, 테르리프레신 아세테이트는 약 1 mg 내지 약 2 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 적어도 하나의 예에서, 초기 투여량은 약 1.0 mg의 테르리프레신 아세테이트(즉, 0.85 mg의 테르리프레신)일 수 있고 약 2mg의 테르리프레신 아세테이트의 투여량으로 증가될 수 있다.

[0065] 테르리프레신은 0.85 mg 테르리프레신(1 mg 테르리프레신 아세테이트와 동일)의 투여량으로 재구성을 위해 단일 투여량 바이알에 백색 내지 회백색 동결건조 분말로 주사용으로 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 테르리프레신 아세테이트 투여량은 약 0.5 mg 또는 약 1 mg의 초기 투여량으로 제공될 수 있다. 적어도 하나의 예에서, 투여는 1 mg 테르리프레신 아세테이트로 시작될 수 있다. 다른 구현예에서, 테르리프레신 투여량은 초기 투여량을 투여한 기간 후에 변경될 수 있다. 적어도 하나의 예에서, 변경된 투여량은 약 2 mg 테르리프레신 아세테이트일 수 있다.

[0066] 투여량은 느린 IV 볼루스 주사에 의해 약 4시간마다, 약 5시간마다, 약 6시간마다, 약 7시간마다, 약 8시간마다, 약 9시간마다, 약 10시간마다, 약 11시간마다, 또는 약 12시간마다 투여될 수 있다. 적어도 하나의 예에서, 투여량은 느린 IV 볼루스 주사에 의해 약 6시간마다 투여될 수 있다. 볼루스 주사는 약 1분, 약 2분, 약 3분, 약 4분 또는 약 5분에 걸쳐 제공될 수 있다. 적어도 하나의 예에서, 볼루스 주사는 약 2분에 걸쳐 주어질 수 있다.

[0067] 본 개시내용의 양태는 HRS-1을 치료 및/또는 역전시키는 방법에 관한 것이다. 도 4에 도시된 바와 같이, 테르리프레신 치료 프로토콜의 일 구현예를 통해 HRS-1을 갖는 성인 환자를 치료하는 방법의 예시적인 구현예다.

[0068] 단계 **410**에서, 일부 구현예에서, 기준선 혈청 크레아티닌 수준은 1일차에 테르리프레신을 투여하기 전에 측정될 수 있다. 그 다음, 테르리프레신의 초기 투여량이 HRS-1을 갖는 환자에게 투여될 수 있다. 하나의 예에서, 테르리프레신의 초기 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg의 테르리프레신 아세테이트일 수 있으며, 약 1-3일 동안 6시간마다 투여될 수 있다. 적어도 하나의 예에서, 초기 투여량은 약 1.0 mg 테르리프레신 아세테이트(즉, 0.85 mg 테르리프레신)일 수 있다.

[0069] 단계 **420**에서, 투여 4일 ± 1일차에(예를 들어, 최소 10회 투여 후), 혈청 크레아티닌 수준을 평가하고 기준선 수준과 비교할 수 있다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신이 투여되는 환자는 환자가 테르리프레신에 반응하는지를 결정하기 위해 투여 1일 내지 4일 ± 1일 동안 적어도 1회 평가된다. 다양한 구현예에서, 환자는 테르리프레신 투여 약 3일 또는 4일 후에 1회 시험될 수 있다. 일부 예에서, 혈청 크레아티닌 수준은 투여가 중단될 때까지 계속해서(예를 들어, 매일) 평가될 수 있다. 다양한 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 측정된 혈청 크레아티닌 수준(들)에 기초하여 조정될 수 있다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신이 투여되는 환자는 환자가 테르리프레신을 투여받는 전체 기간 동안 모니터링된 혈청 크레아티닌 수준을 가질 수 있다. 하나 이상의 구현예에서, 환자의 혈청 크레아티닌 수준은 환자가 테르리프레신 치료에 여전히 긍정적으로 반응하는지 확인하기 위해 매일, 또는 격일로, 또는 3일마다, 또는 4일마다 시험될 수 있다.

[0070] 일부 구현예에서, 테르리프레신은 최대 4일 동안 환자에게 투여될 수 있으며, 상기 환자는 환자가 테르리프레신 치료에 반응하는지 여부를 결정하기 위해 4일 중 매일 테스트될 수 있다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신 치료에 대한 반응은 환자의 혈청 크레아티닌 수준의 변화에 의해 표시될 수 있으며, 여기서 표시는 기준선으로부터 적어도 25%의 SCr 감소일 수 있다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신은 적어도 4일 동안 투여될 수 있다.

[0071] 혈청 크레아티닌 수준은 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 알칼리성 피크레이트(picrate)를 사용하는 자

페(Jaffe) 반응에 의해 측정될 수 있다. GFR은 이눌린, 이오헥솔, 이오탈라메이트 및 Cr51-EDTA와 같은 외인성 마커의 제거 연구에 의해, 형광성 GFR 추적 제제의 환자 수준 변화를 비침습적으로 검출에 의해, 또는 동위원소 희석 질량 분석법(IDMS)을 기반으로 하는 참조 방법으로 추적가능한 크레아티닌 시험 방법을 사용하는 추정된 사구체 여과율(eGFR)에 의해 직접 측정될 수 있다.

[0072] 다양한 구현예에서, 환자의 크레아티닌 수준은 환자의 혈청 크레아티닌의 감소가 있었는지 여부를 결정하기 위해 평가되며, 여기서 환자의 초기 기준선 값으로부터 약 1.0 mg/dL 이상, 또는 약 1.0 mg/dL 내지 약 2.0 mg/dL의 범위, 또는 약 1.7 mg/dL 감소의 혈청 크레아티닌 수준 감소는 신장 기능의 개선을 나타내고 환자가 테르리프레신에 반응하고 있음을 나타낸다. 일부 예에서, 평가된 혈청 크레아티닌 수준은 기준선 혈청 크레아티닌 수준보다 30% 이상 낮거나, 기준선 혈청 크레아티닌 수준보다 1% 내지 29% 낮거나, 기준선 혈청 크레아티닌 수준보다 0% 이상일 수 있다. 단계 **430**, **440**, 및 **450**에서, 4 ± 1일에 평가된 혈청 크레아티닌 수준과 기준선 혈청 크레아티닌 수준의 비교에 기초하여 테르리프레신의 변경된 투여량이 투여될 수 있다.

[0073] 단계 **430**에서, 평가된 SCr 수준이 4 ± 1일에 기준선 SCr 수준에서 30% 이상 감소한 경우, 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg 투여량의 테르리프레신이 6시간마다 환자에게 계속 투여될 수 있다. 예를 들어, 변경된 투여량은 평가된 SCr 수준이 기준선 SCr 수준에서 30% 이상 감소한 경우 초기 투여량(예를 들어, 0.5 mg 내지 1.0 mg)과 동일할 수 있다.

[0074] 일부 구현예에서, 혈청 크레아티닌 변화량은 테르리프레신을 사용한 치료 4일 후에 결정되고, 혈청 크레아티닌 수준이 개선된 경우 테르리프레신을 사용한 치료가 계속된다. 다양한 구현예에서, 치료 4일 후 혈청 크레아티닌 수준의 충분한 개선은 혈청 크레아티닌 수준에서 적어도 1.0 mg/dL의 감소, 또는 혈청 크레아티닌 수준에서 약 1.7 mg/dL의 감소로 표시된다.

[0075] 일부 구현예에서, 환자가 지난 1 내지 4일 동안 개선을 나타내는 경우, 기준선 SCr 값 <1.5 mg/dL에 도달할 때까지 추가 일차 동안 테르리프레신을 투여받을 수 있다. 다양한 구현예에서, 지난 1 내지 4일 동안 개선이 나타난 경우, 환자는 추가로 약 1일 내지 약 10일, 약 3일 내지 약 4일, 약 3일 내지 약 6일, 약 3일 내지 약 8일, 약 3일 내지 약 10일, 또는 약 3일 내지 약 12일 동안 테르리프레신을 투여받는다. 다양한 구현예에서, 환자는 지난 1 내지 4일에 걸쳐 개선이 나타난 경우, 추가의 3일 내지 4일 동안 테르리프레신을 투여받는다.

[0076] 단계 **440**에서, 평가된 SCr 수준이 4 ± 1일에 기준선 수준로부터 30% 미만만큼 감소한 경우, 테르리프레신의 투여량은 약 6시간마다 약 1.0 mg 내지 약 2.0 mg으로 증가될 수 있다. 예를 들어, 변경된 투여량은 평가된 SCr 수준이 감소했지만 기준선 수준이 30% 미만인 경우, 약 6시간(±30분)(8 mg/일)마다 약 0.1 mg 내지 약 2.0 mg의 테르리프레신 아세테이트일 수 있다. 적어도 하나의 예에서, 변경된 투여량은 2 mg 테르리프레신 아세테이트일 수 있다. 피험자가 관상 동맥 질환을 앓고 있는 경우; 또는 순환 과부하, 폐부종 또는 치료 불응성 기관지경련의 임상 환경에서는 초기 용량에서 증가시키지 않을 수 있다. 다양한 구현예에서, 비허혈성 유해 사례로 인해 투여가 중단된 경우, 테르리프레신은 동일하거나 더 낮은 투여량(즉, 0.5 내지 1 mg q6h)으로 재개될 수 있다.

[0077] 단계 **450**에서, 평가된 SCr 수준이 4 ±1일에 기준선 SCr 수준 이상인 경우, 테르리프레신의 투여가 중단될 수 있다. 예를 들어, 변경된 투여량은 평가된 SCr 수준이 기준선 SCr 수준 이상인 경우 테르리프레신 투여를 중단하는 것일 수 있다. 이상반응 관리에는 일시적인 투여량 감량 또는 중단이 포함될 수 있다. 테르리프레신은 더 낮은 투여량(예를 들어, 0.5mg 또는 1mg) 또는 덜 빈번한 투여 간격(예를 들어, 8 내지 12시간)으로 제공될 수 있다. 이상반응이 해소/개선되면 테르리프레신은 동일하거나 더 낮은 투여량으로 재개될 수 있다. 중증 이상반응이 지속되거나 투여량 조절 후 재발하는 경우, 테르리프레신 투여를 영구적으로 중단할 수 있다.

[0078] 단계 **460**에서, 테르리프레신의 투여는 환자가 적어도 2시간 간격으로 또는 최대 14일 동안 1.5 mg/dL 이하의 두 번째 연속 혈청 크레아티닌 값을 달성한 후 24시간까지 계속될 수 있다. 다양한 구현예에서, 투여량은 환자가 회복을 나타낼 때까지 또는 환자가 더 이상 개선을 나타내지 않을 때까지 1일 이상의 기간 동안 약 4 내지 6시간마다 반복될 수 있다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신을 사용한 환자의 치료 기간은 1 내지 14일일 수 있다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신은 적어도 4일 동안 투여될 수 있다. 다양한 구현예에서, 환자가 유해 사례를 경험하지 않는 한 최대 약 14일 동안 환자에게 테르리프레신이 투여된다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신은 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일, 적어도 11일, 적어도 12일, 적어도 13일, 또는 적어도 14일 동안 투여될 수 있다. 일부 예에서, 테르리프레신은 약 2일 내지 약 14일 범위의 기간 동안, 또는 약 4일 내지 약 8일 범위의 기간 동안 환자에게 투여될 수 있다. 다양한 구현예에서, 기간은 약 7일의 범위이다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신 치료는 완전한 반응이 있을

때까지 계속될 수 있다.

[0079] 다양한 구현예에서, 환자가 혈청 크레아티닌 수준의 감소를 나타내는 경우, 환자에 대한 테르리프레신의 투여는 초기 4일 이후 추가로 3일 내지 12일 동안 계속된다. 다양한 구현예에서, 환자에 대한 테르리프레신의 투여는 적어도 하나의 1.5 mg/dL 미만의 SCr 값이 얻어질 때까지 계속될 수 있다(즉, HRS 역전). 일부 구현예에서, 환자에 대한 테르리프레신의 투여는 적어도 48시간 이상 간격으로 1.5 mg/dL 이하의 적어도 2개의 SCr 값이 얻어질 때까지 계속될 수 있다(즉, 확인된 HRS 역전). 다양한 구현예에서, 치료 기간은 HRS 역전이 각각 13일 또는 14일에 처음 달성된 경우, 최대 15일 또는 16일까지 연장될 수 있다. 다양한 구현예에서, 테르리프레신을 사용한 환자의 치료 기간은 1 내지 28일일 수 있다. 다양한 구현예에서, 혈청 크레아티닌 수준의 감소는 기준선으로부터 적어도 1%, 또는 적어도 5%, 또는 적어도 10%, 또는 적어도 15%, 또는 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 SCr의 감소에 의해 표시될 수 있다.

[0080] 다양한 구현예에서, 환자는 테르리프레신 투여를 개시한 후 약 4 내지 약 90일에 HRS 역전을 경험할 수 있다. 추가 구현예에서, 환자는 테르리프레신 투여를 개시한 후 약 4 내지 약 90일에 확인된 HRS 역전을 경험할 수 있다. 하나 이상의 구현예에서, HRS의 역전은 SCr 수준이 1.5 mg/dl 이하로 감소하는 것으로 표시되고, HRS의 확인된 역전은 적어도 48시간 간격으로 1.5 mg/dL 이하의 2개의 SCr 값으로 정의된다.

[0081] 한 구현예에서, 환자는 위약과 비교하여 증가된 전체 생존을 가질 수 있다. 예를 들어, 테르리프레신으로 치료한 기준선 MAP가 낮은 환자는 위약에 비해 생존 가능성이 더 높을 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 위약과 비교하여 테르리프레신의 투여를 시작한 후 증가된 전체 생존 일수의 중앙값을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 위약과 비교하여 테르리프레신의 투여를 시작한 후 약 90일에 증가된 전체 생존을 가질 수 있다. 예를 들어, 환자는 위약과 비교하여 테르리프레신 투여를 시작한 후 전체 생존이 50%에서 185%로 증가할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 HRS-1을 갖지만, 기준선 MAP이 65 mmHg 이상인 환자와 비교하여 테르리프레신 투여를 시작한 후 약 90일에 유사한 전체 생존을 가질 수 있다.

[0082] 한 구현예에서, 환자는 위약과 비교하여 증가된 무이식 생존을 가질 수 있다. 예를 들어, 테르리프레신으로 치료한 기준선 MAP가 낮은 환자는 위약과 비교하여 생존하고 이식을 받지 않을 가능성이 더 높을 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 위약과 비교하여 테르리프레신 투여를 시작한 후 무이식 생존 기간의 중앙값이 증가할 수 있다. 다른 구현예에서, 환자는 위약과 비교하여 테르리프레신의 투여를 시작한 후 약 90일에 증가된 무이식 생존을 가질 수 있다. 예를 들어, 환자는 위약과 비교하여 테르리프레신 투여를 시작한 후 무이식 생존이 30% 내지 145% 증가할 수 있다. 다른 구현예에서, 환자는 HRS-1을 갖지만, 기준선 MAP이 65 mmHg 이상인 환자와 비교하여 테르리프레신 투여를 시작한 후 약 90일에 유사한 무이식 생존을 가질 수 있다.

[0083] 하나 이상의 구현예에서, 환자는 테르리프레신 치료 프로토콜을 시작하기 전에, 및/또는 환자가 HRS-1 또는 낮은 기준선 MAP를 갖는 것으로 결정되기 전에 알부민을 투여받았을 수 있다. 다양한 구현예에서, 알부민은 환자에게 테르리프레신의 투여를 시작하기 7일 내지 2일 전에 환자에게 투여될 수 있다. 다양한 구현예에서, 알부민 치료는 환자 체중 1kg당 알부민 1g을 환자에게 1일 최대 100g까지 투여하는 것을 포함한다. 다양한 구현예에서, 알부민은 약 20g/일 내지 약 50g/일의 범위로 투여될 수 있으며, 여기서 알부민은 환자에게 테르리프레신이 투여되는 기간 동안 투여될 수 있다.

[0084] 낮은 기준선 MAP을 나타내는 HRS-1 환자를 테르리프레신으로 치료하는 방법의 비제한적 구현예는 이러한 치료가 필요한 환자에게 1 내지 28일 동안 1일 2.0 mg 내지 12.0 mg 범위, 또는 1 내지 7일 동안 1일 2.0 mg 내지 4.0 mg의 범위의 테르리프레신 투여량을 투여하는 것을 포함하며, 상기 투여량은 연속 IV 공급으로서 또는 느린 볼루스 주사로 투여될 수 있다.

[0085] 본 개시내용의 구현예는 또한 HRS-1 역전을 달성하기 위해 3 내지 8일 동안 약 0.5 mg 내지 2.0 mg 범위인 테르리프레신의 6시간마다의 1회 투여량으로 HRS-1 및 낮은 기준선 MAP를 갖는 환자를 치료하는 것에 관한 것이다.

[0086] 본 개시내용의 구현예는 또한 환자가 HRS-1 및 65 mmHg 미만의 MAP을 나타내지만 패혈증, 패혈성 쇼크 또는 조절되지 않는 감염을 나타내지 않는 것으로 결정한 후 48시간 이내에 테르리프레신 치료를 시작하는 것에 관한 것이다.

[0087] 본 개시내용의 또 다른 양태는 약제학적 제품의 분배 방법에 관한 것이다.

[0088] 하나 이상의 구현예에서, 상기 분배 방법은 테르리프레신을 의료 제공자에게 공급하는 것을 포함하고, 여기서 의료 제공자는 제1형 간신증후군을 앓고 있는 환자를 치료할 책임이 있을 수 있다. 다양한 구현예에서, 환자는 명백한 패혈증, 패혈성 쇼크, 또는 조절되지 않는 감염이 없다. 다양한 구현예에서, 상기 방법은 명백한

패혈증, 패혈성 쇼크, 또는 조절되지 않는 감염이 없고 65 mmHg 미만의 기준선 MAP를 갖는 제1형 간신증후군을 앓고 있는 환자를, 전체 생존, 무이식 생존 개선 및/또는 SCr 감소에 효과적인 양의 테르리프레신으로 치료하도록 의료 제공자에게 권장사항을 제공하는 것을 포함한다. 하나 이상의 구현예에서, 의료 제공자는 권고사항을 따르되, 명백한 패혈증, 패혈성 쇼크, 또는 조절되지 않는 감염이 없고 65 mmHg 미만의 기준선 MAP을 갖는 HRS-1을 앓고 있는 환자에게 전체 생존, 무이식 생존을 개선 및/또는 SCr을 감소에 효과적인 양의 테르리프레신을 사용하여 약물을 투여한다.

[0089] **실시예**

[0090] *실시예 1:*

[0091] 제1형 HRS에서 테르리프레신의 효능을 평가하기 위해 무작위, 위약 대조, 이중 맹검 연구를 수행하였다. 이 연구의 목적은 정맥 알부민을 투여받는 성인 제1형 HRS 환자의 치료에서 테르리프레신 정맥 주사의 효능과 안전성을 위약과 비교하는 것이다. 2007년 국제 복수 클럽(IAC) 진단 기준(Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V., 간경변증의 간신증후군 예방 및 치료, Gut. 2007년; 56:1310-1318)에 따라 간경변, 복수를 갖고 제1형 HRS 진단을 받은 18세 이상의 남녀는 참가 자격이 있다. SCr 수준이 2.5 mg/dL 이상이고, 2주 이내에 SCr 수준이 2배가 되거나 2주 이내에 2배 이상의 기울기를 갖는 궤적을 나타내는 시간 경과에 따른 SCr 수준 변화가 있는 환자를 등록하였다. 조절되지 않는 감염, 패혈증 또는 패혈성 쇼크가 있는 환자는 제외되었다.

[0092] 기준선 MAP를 사용하여 HRS-1 환자 307명을 기준선 MAP에 따라 계층화된 2개의 그룹으로 이분화했다: 65 mmHg 미만 및 65 mm Hg 이상, 65 mmHg 미만의 기준선 MAP을 갖는 50명의 환자 및 65 mmHg 이상의 기준선 MAP을 갖는 257명의 환자.

[0093] HRS 역전에 대한 그룹 간 비교는 피셔 정확 검정(Fisher exact test)을 사용하여 각 MAP 그룹 내에서 수행하였으며; 생존 추정치를 비교하는 P 값은 2개의 샘플 로그 순위법(무작위화는 SCr 3.6 mg/dL 미만 또는 3.6 mg/dL 이하에 의해 계층화됨) 및 알코올성 간염(존재 여부)을 사용하여 계산되었다.

[0094] 배제 기준은 테르리프레신을 안전하게 투여받을 수 있고, 활성 연구 기간동안 생존할 것으로 예상되는 간경변 및 복수에 대해 2차 기능적 신장 장애를 갖는 개인에 한정된 환자 샘플을 생성하기 위한 것이다.

[0095] 무증상 저혈압 환자에 대한 평가는 무증상 저혈압이 하기 표 1과 같이 전신 염증 반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 또는 알코올성 간염의 존재와 관련이 없는 것으로 나타났다.

[0096] **표 1.**

[0097]

	SIRS	EtOH 간염	여성
<65mmHg N=32	7 (22%)	7 (22%)	52%
≥65mmHg N=164	51 (31%)	38 (23%)	32%

[0098] MAP <65 mmHg 그룹에서, 연구 치료에 대한 평균(SD) 노출 기간은 테르리프레신의 경우 4.7(3.54)일 대 위약의 경우 4.5(2.77)일이었다. MAP ≥65 mmHg 그룹에서, 각각의 평균(SD) 노출 기간은 6.0(4.27) 대 6.3(3.99)이었다.

[0099] *실시예 2:*

[0100] 두 환자 그룹은 HRS 역전, 확인 또는 검증된 HRS 역전, SCr의 변화 및 MAP의 변화에 대해 위약과 비교되었다.

[0101] 테르리프레신 치료 프로토콜에서 HRS-1 및 65 mmHg 미만의 기준선 MAP를 갖는 것으로 확인된 환자는 위약에 비해 HRS의 확인된 역전 (25% 대 8%, p<.247), HRS 역전 (24% 대 8%, p<.247), 신장 기능 (기준선으로부터의 SCr에서의 변화, mg/dL, -0.8 대 0.2, p<0.0001), 및 MAP(기준선 MAP으로부터의 변화, mmHg, 14.4 대 3.4, p<.001)에서 증가를 나타냈다. 대조적으로, HRS-1 및 65 mmHg 이상의 기준선 MAP을 갖는 환자 그룹에서, 확인된 HRS의 역전 대 위약은 24.2% 대 14%였고, HRS 역전 대 위약은 28.1% 대 15.5%였고, 신장 기능 변화 대 위약은 -0.9 대 -0.6mg/dL였고, 및 기준선으로부터의 MAP 변화 대 위약은 2.0 대 -2.4 mmHg였다.

[0102] 테르리프레신을 투여받은 환자의 HRS 역전율은 MAP <65 mmHg 및 ≥65 mmHg 그룹 간에 유사했다. MAP ≥65 mmHg 그룹에서 HRS 역전 환자의 비율은 위약을 투여받은 환자보다 테르리프레신을 투여한 환자에서 유의하게 더 높았다. 기준선에서 치료 종료까지 SCr의 개선은 두 MAP 그룹에서 위약보다 테르리프레신에서 유의하게 더 컸다. 그

러나 개선 정도는 MAP ≥65 mmHg 그룹에서 더 낮았다.

[0103] **표 2. HRS 역전, SCr 변화 및 MAP 변화**

	기준선 MAP < 65 mmHg			기준선 MAP ≥ 65 mmHg		
	테르리프레신 N=25	위약 N=25	P-값	테르리프레신 N=128	위약 N=129	P-값
HRS 역전	6 (24%)	2 (8%)	0.2467	36 (28.1%)	20 (15.5%)	0.0159
확인된 HRS 역전	6 (24%)	2 (8%)	0.2467	31 (24.2%)	18 (14 %)	0.0399
LS 평균 (SE) SCr 의 변화, EOT 에 대한 기준선, mg/dL	-0.8 (0.20)	0.2 (0.19)	0.0001	-0.9 (0.11)	-0.6 (0.10)	0.042
LS 평균 (SE) MAP 의 변화, EOT 에 대한 기준선, mmHg	14.4 (1.54)	3.4 (1.44)	<0.001	2.0 (0.81)	-2.4 (0.81)	<0.001

[0104]

[0105] *실시예 3:*

[0106] 두 환자 그룹은 전체 생존 및 무이식 생존에 대해 위약과 비교하였다.

[0107] 테르리프레신으로 치료한 HRS-1 및 낮은 MAP을 갖는 환자는 위약에 비해 90일에서 개선된 전체 생존(OS) 비율을 보여주었다(68% 대 24%; P=.005). 더욱이, HRS-1 및 낮은 MAP를 갖는 환자는 HRS-1을 앓고 있는 환자에 비해 90일에서 개선된 전체 생존율을 나타내었지만, 두 그룹 모두 테르리프레신으로 치료했을 때 낮은 MAP을 나타내지 않았다(68% 대 51.6%). 반면 MAP ≥65 mmHg 그룹에서 테르리프레신과 위약 간에 90일 OS의 차이는 관찰되지 않았다(51.6% 대 55.8%, P=.429). 도 2는 치료군과 위약을 비교하여 두 환자 그룹의 전체 생존을 보여준다.

[0108] 또한, 테르리프레신으로 치료한 HRS-1 및 낮은 MAP을 갖는 환자는 위약에 비해 개선된 무이식 생존율(TFS)을 보였다(68% 대 28%; P=.015). 치료 그룹에서 HRS-1 및 낮은 MAP 환자는 HRS-1을 앓고 있지만 낮은 MAP이 없는 환자에 비해 개선된 무이식 생존율을 보여주었다(68% 대 52%). 반면 MAP ≥65 mmHg 그룹에서는 테르리프레신과 위약 간에 90일 TFS의 차이가 관찰되지 않았다(52.3% 대 58.9%, P=.291). 도 3은 치료군과 위약을 비교하여, 두 환자 그룹의 무이식 생존을 보여준다.

[0109] 이러한 결과는 하기 표 3에 더 자세히 설명되어 있다.

[0110] **표 3. 기준선별 전체 생존 및 무이식 생존 MAP**

	기준선 MAP < 65 mmHg		기준선 MAP ≥ 65 mmHg	
	테르리프레신 N=25	위약 N=25	테르리프레신 N=128	위약 N=129
전체 생존, 90 일째 생존	17 (68%)	6 (24%)	66 (51.6%)	72 (55.8%)
무이식 생존, 90 일째 생존	17(68%)	7 (28%)	67 (52.3%)	76 (58.9%)

[0111]

[0112] 테르리프레신을 사용한 치료는 HRS-1 및 65 mmHg 미만의 기준선 MAP를 가진 환자에서 OS 및 TFS의 상당한 개선과 관련이 있었다. 이러한 효과는 HRS-1 역전과 무관한 것으로 보이며 이 그룹에서 기준선에서 EOT까지 SCr의 현저한 개선과 관련이 있을 수 있다. 테르리프레신을 투여받은 이 그룹의 환자는 또한 위약을 투여받은 환자와 비교하여 기준선에서 EOT까지 MAP에서 상당한 개선을 경험했다.

[0113] 이러한 결과는 65mmHg 미만의 기준선 MAP의 존재가 환자가 위약에 비해 테르리프레신 치료에 대해 긍정적인 반응을 보일 가능성이 더 높다는 것을 나타낸다.

[0114] 비대상성 간 질환 환자는 조절되지 않는 감염이나 패혈증이 없는 경우 흔히 낮은 MAP을 가지며, 낮은 MAP의 존재는 불량한 예후와 관련이 있다는 것도 인식되었다. 따라서, 낮은 MAP를 갖는 환자가 전체 생존 및 무이식 생존을 유의하게 향상시켰다는 것은 놀라운 일이었다.

[0115] *실시예 4:*

[0116] HRS 유형 1에서 테르리프레신의 효능을 평가하기 위해 무작위, 위약 대조, 이중 맹검 연구가 수행하였다. 연구의 목적은 잘 정의된 HRS-1 환자에서 HRS-1 치료에 대해 테르리프레신 + 알부민 대 알부민 단독의 효능과 안전성을 특성화하는 것이었다. 이 연구는 실시예 1에 기술된 것과 유사한 포함 및 제외 기준을 사용했다.

[0117] 300명의 피험자가 연구에 등록되었다. 300명의 피험자 중 199명은 테르리프레신으로, 101명은 위약(알부민 단독)으로 무작위 배정되었다. 인구통계학적 특성과 BL 임상 특성은 치료 그룹 간에 유사했다. 예를 들어, 두 치료 그룹은 유사한 평균 연령, 체중, 키, 성별 분포, 민족 분포, 인종 분포, 알코올성 간염의 존재, 기준선 혈청 크레아티닌, 대투여량 천자(LVP) 무작위화 계층, 기준선 모델 말기 간 질환(MELD) 점수, 기준선 차일드-푸(Child-Pugh) 점수, 기준선 백혈구 수, 기준선 빌리루빈, 기준선 평균 동맥압(MAP), 기준선 심박수, 기준선 혈액 요소 질소(BUN), 기준선 중탄산염(HCO_3) 또는 이산화탄소(CO_2), 기준선 온도, 기준선 호흡수, 만성 간부전(ACLF) 등급의 기준선 급성, 기준선 만성 간부전-패혈증 기관 부전 평가(CLIF-SOFA) 점수 및 식도 정맥류 출혈(EVH) 밴딩과 같은 이전 상태/치료의 존재, 폐렴, 요로 감염(UTI), 자발성 세균성 복막염(SBP), 알부민 수령을 가졌다. 각 그룹에서 LT를 앓은 환자의 비율은 테르리프레신이 23.1%이고, 위약이 28.7%였다.

[0118] 33명의 환자는 65 mmHg 미만의 기준선 MAP를 가지고 있었고, 이 중 24명은 테르리프레신 치료를 받았고 9명은 위약을 받았다. 기준선 MAP이 65mmHg 미만인 환자의 전체 생존 결과는 표 4에, 기준선 MAP이 65mmHg 미만인 환자의 무이식 생존 결과는 아래 표 5에 나와 있다.

[0119] **표 4. 전체 생존**

[0120]

	기준선 MAP < 65 mmHg			
	테르리프레신		위약	
	N	파라미터	N	파라미터
전체 생존 최대 90일				
생존 추정	24	0.497	9	0.250
평균 생존일수	24	72.0	9	27.0
90일차에 생존	24	12 (50.0)	9	3 (33.3)

[0121] **표 5. 무이식 생존**

[0122]

	기준선 MAP < 65 mmHg			
	테르리프레신		위약	
	N	파라미터	N	파라미터
무이식으로 최대 90 일까지 생존				
생존 추정	24	0.194	9	0.125
평균 생존 일수	24	20.0	9	15.5
90 일차에 생존 및 무이식 (n, %)	24	5 (20.8)	9	2 (22.2)

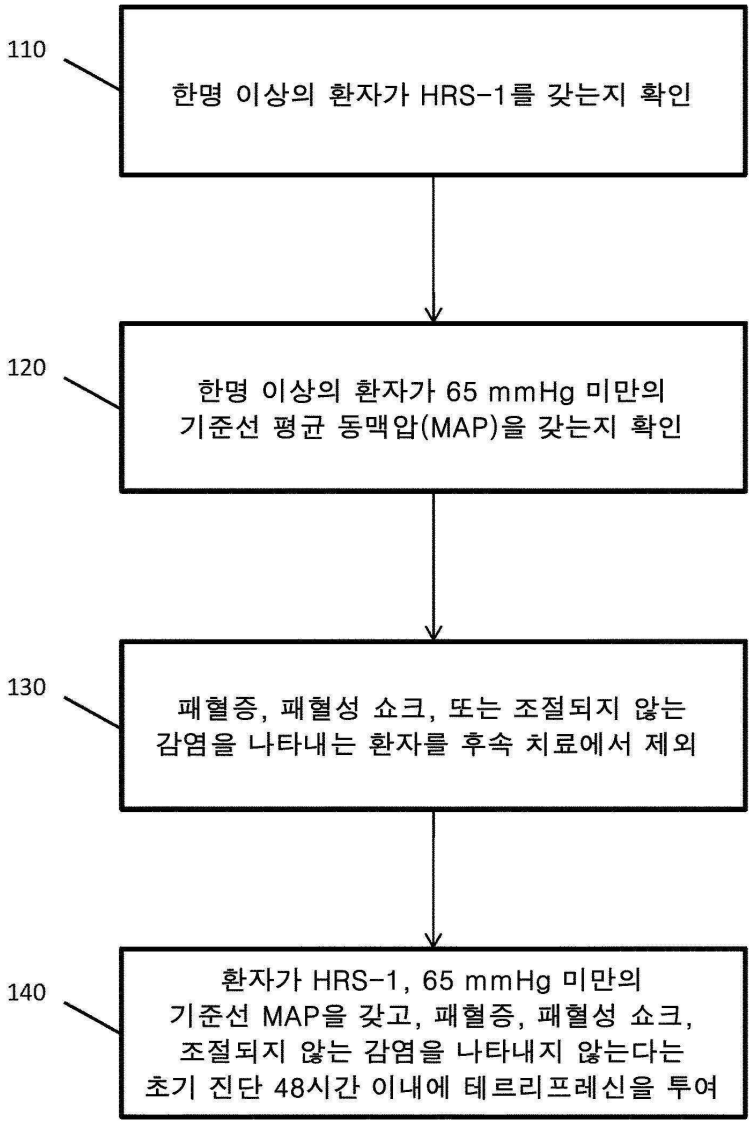
[0123] 본원의 개시내용이 특정 구현예를 참조하여 설명되었지만, 이들 구현예는 단지 본 개시내용의 원리 및 적용을 예시하는 것임을 이해해야 한다. 본 개시내용의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 본 개시내용의 장치, 시스템 및

방법에 대해 다양한 수정 및 변경이 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 개시내용은 첨부된 청구범위 및 그 균등물의 범위 내에 있는 수정 및 변경을 포함하도록 의도된다.

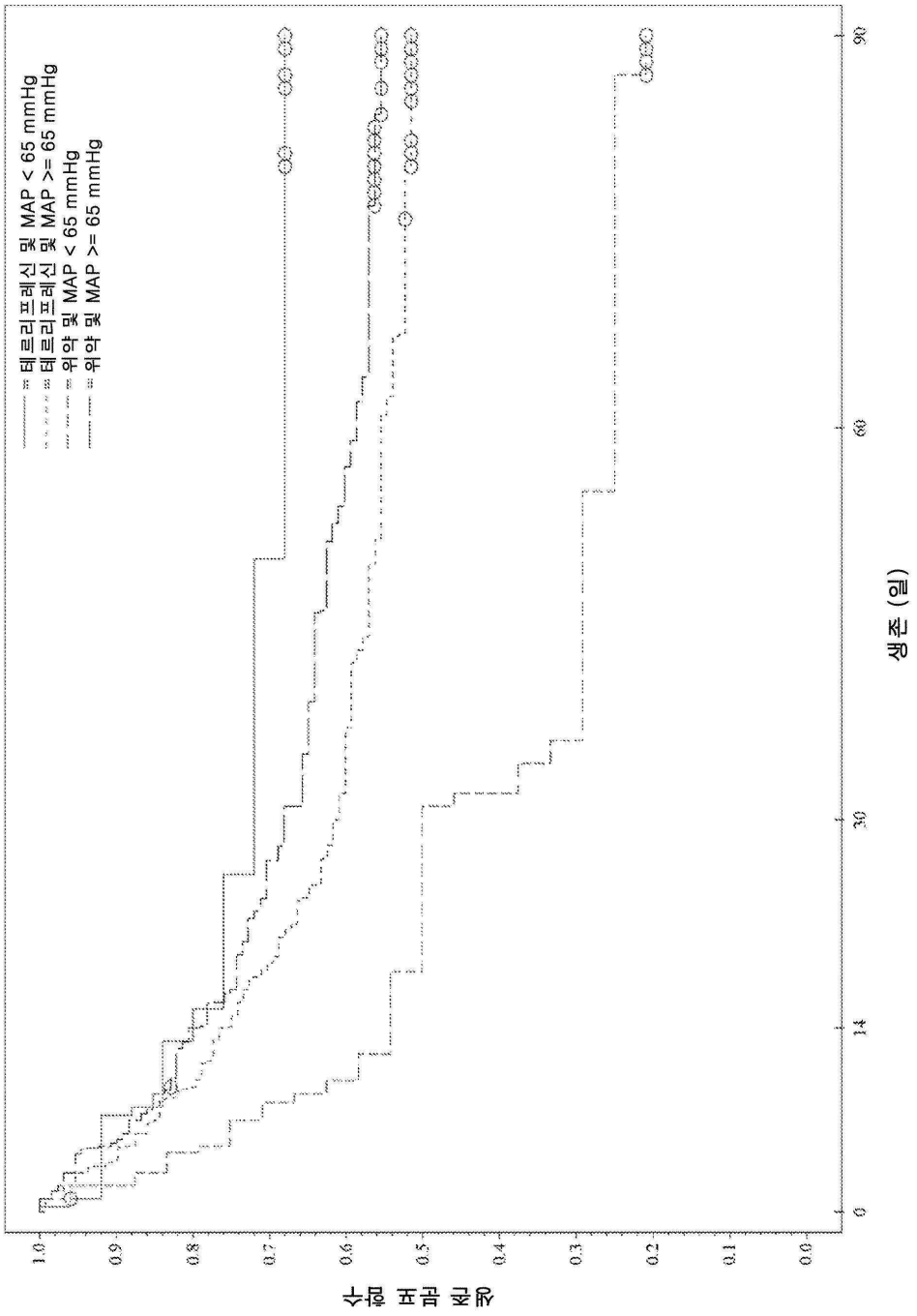
[0124] 본 명세서 전반에 걸쳐 "일(one) 구현예", "특정 구현예", "하나 이상의 구현예" 또는 "일(an) 구현예"에 대한 참조는 구현예와 관련하여 설명된 특정 특징, 구조, 재료 또는 특성이 본 개시내용에 적어도 하나의 구현예에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸친 다양한 곳에서 나타 날 수 있는 "하나 이상의 구현예에서", "특정 구현예에서", "일(one) 구현예에서" 또는 "일(an) 구현예에서"와 같은 문구는 반드시 본 개시내용의 동일한 구현예를 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정 특징, 구조, 재료, 또는 특성은 하나 이상의 구현예에서 임의의 적절한 방식으로 조합될 수 있다.

도면

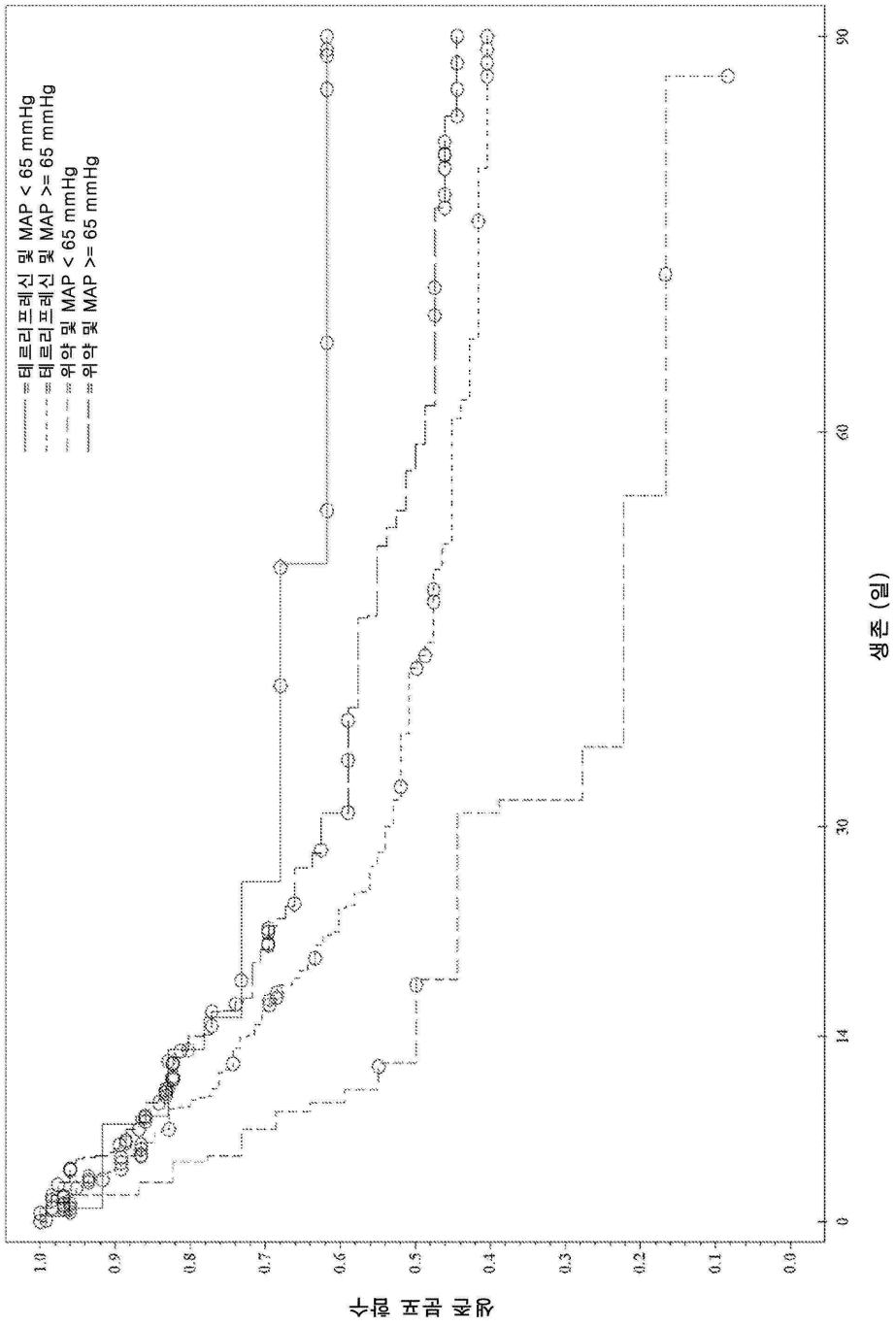
도면1



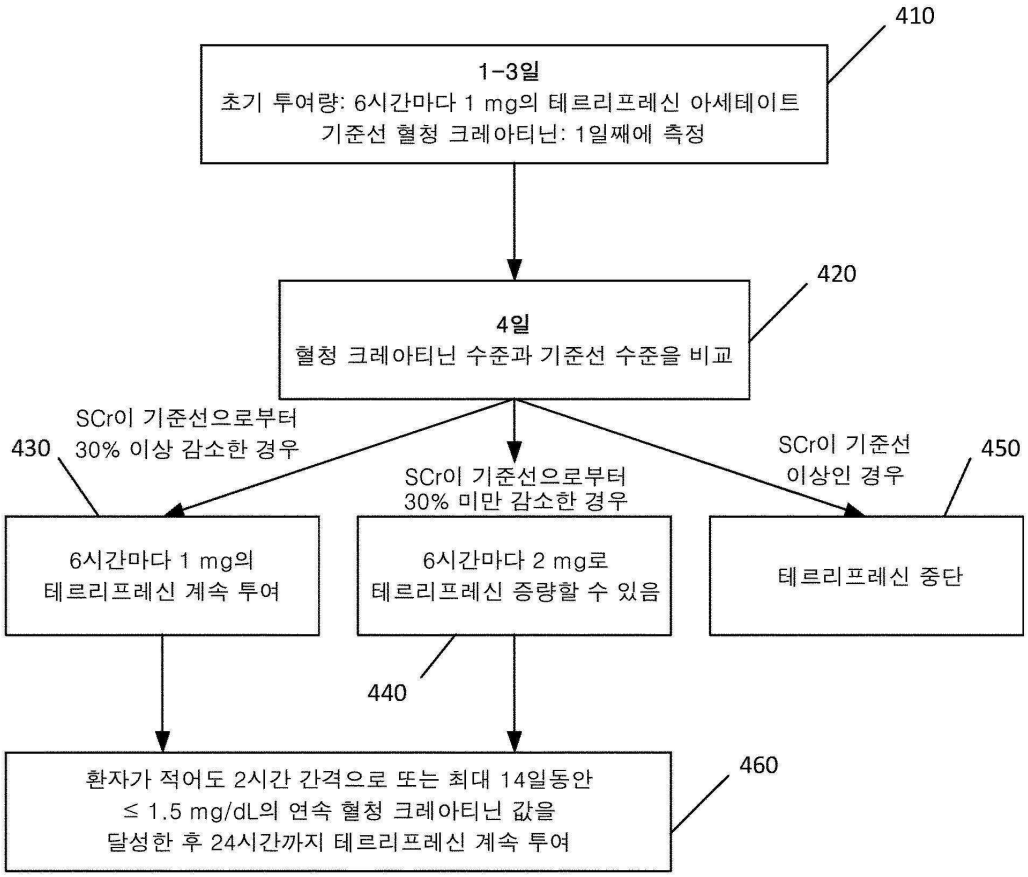
도면2


테르리프레신 및 MAP < 65 mmHg
테르리프레신 및 MAP >= 65 mmHg
위약 및 MAP < 65 mmHg
위약 및 MAP >= 65 mmHg
생존 분포 함수
생존 (일)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
0
14
30
60
90

도면3


테르리프레신 및 MAP < 65 mmHg
테르리프레신 및 MAP >= 65 mmHg
위약 및 MAP < 65 mmHg
위약 및 MAP >= 65 mmHg
생존 분포 함수
생존 (일)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
0
14
30
60
90

도면4



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Mallinckrodt Hospital Products IP Unlimited Company

Jamil, Khurram

Pappas, Stephen Chris

Teuber, Peter

<120> METHOD OF TREATING PATIENTS WITH HEPATORENAL SYNDROME TYPE 1 AND LOW MEAN ARTERIAL PRESSURE

<130> 105870-669317 (H-IK-00024 WO)

<150> US 62/928,152

<151> 2019-10-30

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SYNTHESIZED

<400> 1

Gly Lys Pro Cys Asn Gln Phe Tyr Cys Gly Gly Gly

1 5 10