



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0089862
(43) 공개일자 2019년07월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7013644
(22) 출원일자(국제) 2017년11월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/063549
(87) 국제공개번호 WO 2018/102323
국제공개일자 2018년06월07일
- (30) 우선권주장
62/428,163 2016년11월30일 미국(US)
62/432,425 2016년12월09일 미국(US)
- (71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자
관 린
미국 94080 캘리포니아주 샌프란시스코 디엔에이
웨이 1 제넨테크, 인크. 내
청 도로시 쓰윅
미국 94080 캘리포니아주 샌프란시스코 디엔에이
웨이 1 제넨테크, 인크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

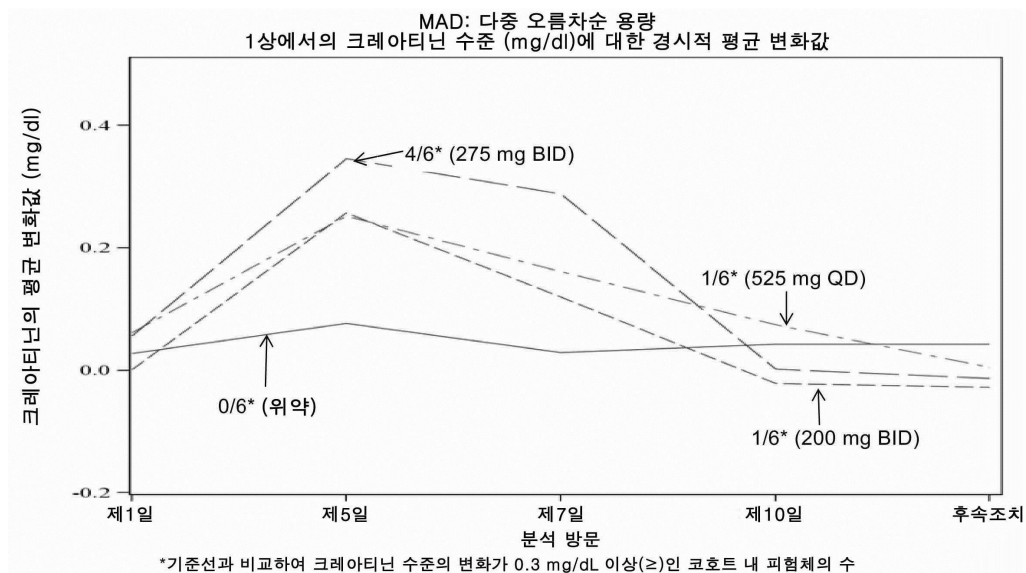
전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 항-섬유화 요법을 투여하는 방법

(57) 요약

본 개시내용은 섬유증 장애, 염증 장애 또는 자가면역 장애를 치료하기 위하여 화합물 I을 투여하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 37/02 (2018.01)

(72) 발명자

해리스 제프리 마크

미국 94080 캘리포니아주 샌프란시스코 디엔에이
웨이 1 제넨테크, 인크. 내

스트롬볼름 인디애나

미국 94080 캘리포니아주 샌프란시스코 디엔에이
웨이 1 제넨테크, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

섬유증 장애, 염증 장애, 또는 자가면역 장애를 앓는 대상체를 치료하기 위하여 화합물 I을 투여하는 방법으로, 치료적 유효량의 화합물 I을 식품과 병용하여 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 화합물 I의 양은 1일당 약 10mg 내지 약 2000mg인, 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 화합물 I의 양은 1일당 약 25mg 내지 약 1600mg인, 방법.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I의 양은 1일당 약 25mg, 약 75mg, 약 200mg, 약 275mg, 약 400mg, 약 550mg, 약 575mg, 약 800mg, 약 1150mg, 또는 약 1600mg인, 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I은 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I은 1일 2회 이상 투여되는, 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식품은 저지방 식사, 중간 지방 식사, 또는 고지방 식사로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 식품은 고지방 식사인, 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 양성자 펌프 억제제 (PPI)의 동시 투여를 회피하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 10

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I의 투여 이전에, 또는 이에 후속하여 양성자 펌프 억제제 (PPI)의 투여를 회피하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 11

화합물 I 요법 중 약물 생체이용률을 증가시키는 방법으로서,

식품과 함께 치료적 유효량의 화합물 I을 대상체에 투여하는 단계를 포함하되,

화합물 I의 생체이용률은 식품의 부재 하에서 투여된 동일한 양의 화합물 I의 생체이용률에 비해 증가되는, 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 생체이용률을 증가시키는 것은, 화합물 I의 흡수도 (AUC_{0-t} 또는 $AUC_{0-\infty}$) 또는 최대

혈장 농도 (C_{max})를 증가시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 13

청구항 11 또는 12에 있어서, 상기 생체이용률 증가는, 금식 상태 동안 복용한 동일한 양의 화합물 I에 비해, 식품과 함께 복용될 경우 화합물 I에 대하여 약 20% 내지 약 250%의 범위의 C_{max} 증가를 포함하는, 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 C_{max} 증가는 약 64% 내지 약 126% 범위인, 방법.

청구항 15

청구항 11 또는 12에 있어서, 상기 생체이용률 증가는, 금식 상태 동안 복용한 동일한 양의 화합물 I에 비해, 식품과 함께 복용될 경우 화합물 I에 대하여 약 20% 내지 약 250%의 범위의 AUC_{0-t} 증가를 포함하는, 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 AUC_{0-t} 증가는 약 37% 내지 약 114% 범위인, 방법.

청구항 17

청구항 11 또는 12에 있어서, 상기 생체이용률 증가는, 금식 상태 동안 복용한 동일한 양의 화합물 I에 비해, 식품과 함께 복용될 경우 화합물 I에 대하여 약 20% 내지 약 250%의 범위의 $AUC_{0-\infty}$ 증가를 포함하는, 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 $AUC_{0-\infty}$ 증가는 약 35% 내지 약 103% 범위인, 방법.

청구항 19

청구항 11 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I의 양은 1일당 약 25mg 내지 약 1600mg인, 방법.

청구항 20

청구항 11 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I의 양은 1일당 약 25mg, 약 75mg, 약 200mg, 약 275mg, 약 400mg, 약 575mg, 약 800mg, 또는 약 1600mg인, 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 화합물 I의 양은 1일당 약 400mg 또는 약 800mg인, 방법.

청구항 22

청구항 11 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I은 적어도 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 23

청구항 11 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식품은 저지방 식사, 중간 지방 식사, 또는 고지방 식사로부터 선택되는, 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 식품은 고지방 식사인, 방법.

청구항 25

청구항 11 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, 위산 감소제의 동시 투여를 회피하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 위산 감소제는 양성자 펌프 억제제 (PPI), 히스타민 2 수용체 길항제 (H2RA), 또는 제산제 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 위산 감소제는 PPI인, 방법.

청구항 28

화합물 I 요법을 대상체에 제공하기 위한 방법으로서,

치료적 유효량의 화합물 I을 상기 대상체에 제공하는 단계; 및

위산 감소제를 화합물 I과 동시에 복용하지 않도록 상기 대상체에게 권고하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 위산 감소제는 양성자 펌프 억제제 (PPI), 히스타민 2 수용체 길항제 (H2RA), 또는 제산제 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 위산 감소제는 PPI인, 방법.

청구항 31

청구항 28 내지 30 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I을 복용하기 이전에, 또는 이에 후속하여 상기 위산 감소제를 복용하지 않도록 상기 대상체에게 권고하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 32

청구항 28 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I을 식품과 함께 복용하도록 상기 대상체에게 권고하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 33

청구항 29 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PPI는 라베프라졸인, 방법.

청구항 34

화합물 I 요법을 제공하기 위한 방법으로서,

4 이하의 위-내 pH를 갖는 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 상기 대상체는 3 미만의 위-내 pH를 갖는, 방법.

청구항 36

청구항 34 또는 35에 있어서, 화합물 I은 식품과 함께 투여되는, 방법.

청구항 37

대상체에 화합물 I 요법을 제공하는 방법으로서,

상기 대상체의 신장 기능을 평가하는 단계; 및

상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 대상체의 신장 기능을 평가하는 단계는 상기 대상체의 크레아티닌 청소율을 계측하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 39

청구항 38에 있어서, 상기 대상체는 90ml/분 이상(\geq)의 크레아티닌 청소율을 갖는, 방법.

청구항 40

청구항 38에 있어서, 상기 대상체는 60 내지 89ml/분의 크레아티닌 청소율을 갖는, 방법.

청구항 41

청구항 38에 있어서, 상기 대상체는 30 내지 59ml/분이되, 50ml/분 미만(<)의 크레아티닌 청소율을 갖는, 방법.

청구항 42

청구항 38에 있어서, 상기 대상체는 15 내지 29ml/분의 크레아티닌 청소율을 갖는, 방법.

청구항 43

청구항 37 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 투석을 필요로 하는 말기 신장 질환을 갖지 않는, 방법.

청구항 44

청구항 37 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 I의 투여 후에, 상기 대상체의 혈청 크레아티닌 (Scr) 수준 변화를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 45

청구항 37 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I의 양을 조정하거나, 또는 화합물 I 요법을 중지하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 46

청구항 37 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 화합물 I 요법을 중지하도록 권고하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 47

대상체에 항-섬유화 요법을 제공하는 방법으로서,

상기 대상체의 신장 기능을 평가하는 단계;

상기 대상체에게 화합물 I을 복용하지 않도록 권고하는 단계; 및

화합물 I 이외의 항-섬유화 요법을 제공하는 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 48

청구항 1 내지 47 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 섬유증 장애를 앓고 있는, 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 대상체는 특발성 폐 섬유증 (IPF)을 앓고 있는, 방법.

청구항 50

약학적 조성물, 처방 정보, 및 용기를 포함하는 키트로서, 상기 약학적 조성물은 치료적 유효량의 화합물 I을 포함하는, 키트.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 상기 처방 정보는 대상체에게 상기 약학적 조성물을 식품과 함께 복용할 것을 권고하는, 키트.

청구항 52

청구항 50 또는 51에 있어서, 상기 처방 정보는 상기 대상체에게 화합물 I과 동시에 위산 감소제를 복용하지 않도록 권고하는, 키트.

청구항 53

청구항 52에 있어서, 상기 처방 정보는 상기 대상체에게 화합물 I과 동시에 양성자 펌프 억제제 (PPI)를 복용하지 않도록 권고하는, 키트.

청구항 54

청구항 50에 있어서, 상기 처방 정보는 부작용을 모니터링하고, 필요에 따라 신장 손상이 있는 대상체에 대하여 투여량 수정 또는 중단을 고려하도록 건강관리 제공자에게 권고하는, 키트.

청구항 55

청구항 50에 있어서, 상기 처방 정보는 건강관리 제공자가 투석을 요하는 말기 신장 질환이 있는 대상체에게 상기 약학적 조성물을 투여하지 말도록 권고하는, 키트.

청구항 56

청구항 50 내지 55 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 단위 당 약 25mg 내지 약 1600mg의 화합물 I을 포함하는 단위 투여 형태를 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 2016년 11월 30일 출원된 미국 가특허 출원 제62/428,163호 및 2016년 12월 9일 출원된 미국 가출원 제 62/432,425호의 35 USC § 119(e)에 따른 이점이 본원에 청구되며, 이의 개시내용은 본원에 참고로 인용된다.

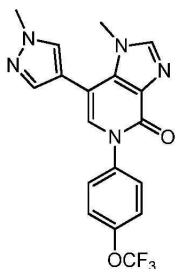
배경 기술

[0002] 분야

[0003] 본 개시내용은 화합물 I을 투여하는 방법에 관한 것이다.

[0004] 기재사항

[0005] 화합물 I은 하기 구조를 갖는, 경구로 이용가능한 소분자이다:



[0006]

[0007] 화합물 I은 특발성 폐 섬유증 (IPF)과 같은 섬유성 병태생리학을 나타내는 여러 가지 징후에서 치료적 가치가 있다.

[0008] 특발성 폐 섬유증은 중년 및 노년 환자에서 주로 발생하는 원인 불명의 질환으로, 폐 부전 및 사망에 이르는 폐의 진행성 섬유증을 특징으로 한다. 섬유증은 오랫동안 임상적으로 돌이킬 수 없는 과정으로 간주되어 왔기 때문에, 치료법은 전통적으로 병태의 진행을 현저하게 둔화시키기보다 증상과 합병증을 관리하는데 집중되어 왔다. 수년 동안, 주류의 치료법은 전형적으로 항염증제, 면역억제제 및 항산화제였다. IPF 및 다른 섬유증 병

태의 치료에서 이러한 치료법의 효과는 미미하고 가변적인 것으로 나타나며, 환자는 종종 이의 부작용에 대해 내약성이 좋지 않았다.

- [0009] 신규한 치료 선택사항은 최근에서야 이용가능하게 되었다. 피페리돈과 닌테다닙 둘 모두는 IPF 치료에 사용 승인되었다. 신규한 항-섬유화 제제를 개발하기 위한 현재의 연구 노력은 근원적인 분자 병원성 과정으로 연결될 것이라고 제안된 다수의 기전을 목표로 하고 있다. 이러한 변화하는 환경은, 추가의 경로를 표적화하는 신규한 단일 제제 또는 병용 요법으로 달성가능한 것에 대한 희망과 기대를 높여주었다.

발명의 내용

- [0010] 이하에서, 화합물 I 요법에 대한 예기치 않은 식이의 영향이 식별되었다. 본원에 기술된 것은 식품과 함께 화합물 I을 투여하는 것이 예기치 않게 약물의 생체 이용률을 증가시켜 긍정적인 식품 효과를 나타내는 것으로 밝혀진 임상 시험이다. 예를 들어, 고지방 또는 저지방 식사와 함께 화합물 I을 투여하는 것은 약물의 C_{max} 및 AUC를 개선시키고, 이로써 치료의 효능을 개선시킨다.
- [0011] 본 개시내용의 일부 구현에는 섬유증 장애, 염증 장애, 또는 자가면역 장애를 앓는 환자를 치료하기 위하여 화합물 I을 투여하는 방법에 관한 것이며, 이는 치료적 유효량의 화합물 I을 식품과 병용하여 투여하는 단계를 포함한다.
- [0012] 본 개시내용의 일부 구현에는 섬유증 장애, 염증 장애, 또는 자가면역 장애를 앓는 대상체를 치료하기 위하여 화합물 I 요법 중 약물 생체이용률을 증가시키는 방법에 관한 것이며, 이는 치료적 유효량의 화합물 I을 식품과 함께 대상체에 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 화합물 I의 생체이용률은 식품의 부재 하에서 투여된 동일한 양의 화합물 I의 생체이용률에 비해 증가된다.
- [0013] 본 개시내용의 일부 구현에는 대상체에 화합물 I 요법을 제공하는 방법에 관한 것이며, 이는 상기 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 제공하는 단계; 및 상기 대상체에 화합물 I과 동시에 위산 감소제를 복용하지 않도록 권고하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 위산 감소제는 양성자 펌프 억제제 (PPI)이다. 본 개시내용의 일부 구현에는 대상체에 화합물 I 요법을 제공하는 방법에 관한 것이며, 이는 상기 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 제공하는 단계; 및 상기 대상체에게 화합물 I과 동시에 PPI를 복용하는 것은 화합물 I의 투여량 조절을 필요로 할 수 있다는 것을 권고하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 일부 구현에는 PPI를 복용하는 대상체에 화합물 I 요법을 제공하는 방법에 관한 것이며, 이는 PPI를 복용하는 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 제공하는 단계를 포함하되; 여기서 PPI를 복용하는 대상체에서의 화합물 I의 치료적 유효량은 PPI를 복용하지 않는 대상체에서의 화합물 I의 치료적 유효량보다 크다.
- [0014] 본 개시내용의 일부 추가 구현에는 화합물 I 요법을 제공하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 4 이하의 위내 pH를 갖는 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0015] 본 개시내용의 일부 추가 구현에는 화합물 I 요법을 대상체에게 제공하는 방법에 관한 것이며, 이는 대상체의 신장 기능을 평가하는 단계; 및 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체의 신장 기능을 평가하는 것은 대상체의 크레아티닌 청소율을 계측하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체의 신장 기능은 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하기 이전에 평가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 신장 기능은 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하기 이후에 평가된다.
- [0016] 본 개시내용의 일부 추가 구현에는 대상체에 항-섬유화 요법을 제공하는 방법에 관한 것이며, 이는 대상체의 신장 기능을 평가하는 단계; 상기 대상체에게 화합물 I을 복용하지 않을 것을 권고하는 단계; 및 화합물 I 대신 항-섬유화 요법을 제공하는 단계를 포함한다.
- [0017] 본 개시내용의 일부 추가 구현에는 약학적 조성물, 처방 정보, 및 용기를 포함하는 키트에 관한 것이며, 여기서 상기 약학적 조성물은 치료적 유효량의 화합물 I을 포함한다.
- [0018] 본원에 기술된 방법 또는 키트의 임의의 구현예에서, 화합물 I의 1일 유효량은 1일당 약 1mg 내지 약 5000mg, 1일당 약 5mg 내지 약 2500mg, 또는 1일당 약 10mg 내지 약 2000mg이다. 일부 추가 구현예에서, 투여되는 화합물 I의 양은 1일당 약 25mg 내지 약 1600mg이다. 일부 추가 구현예에서, 투여된 화합물 I의 양은 1일당 약 25mg, 약 75mg, 약 200mg, 약 275mg, 약 400mg, 약 550mg, 약 575mg, 약 800mg, 약 1150mg, 또는 약 1600mg, 또는 상기 값들 중 임의의 2개에 의하여 정의된 범위 내에 있다.
- [0019] 본원에 기술된 방법의 임의의 구현예에서, 치료되는 대상체는 섬유증 장애, 특히 특발성 폐 섬유증 (IPF)을 앓

고 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 본원에 기술된 임상 연구의 다중 상승 투여량 (MAD) 파트의, 조합된 스크리닝 및 사전-투여 기준선으로부터의 혈청 크레아티닌의 평균 변화치를 예시한다.

도 2는 본원에 기술된 임상 연구의 MAD 파트의, 스크리닝 수준으로부터의 크레아티닌 수준의 평균 변화치를 예시한다. 분석 방문은 1일차 (D1); 5일차 (D5); 7일차 (D7); 10일차 (D10), 및 후속조치 (FU)에서 수행되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본원에 기술된 다양한 구현예는 화합물 I을 식품과 함께 투여함으로써 화합물 I의 생체이용률을 증가시키는 방법을 제공한다. 화합물 I의 생체이용률을 증가시키는 것은 다양한 이점을 갖는다. 예를 들어, 증가된 생체이용률은 보다 효과적인 투여를 유발할 수 있다. 일부 구현예에서, 보다 유효한 투여는 개체에게 투여될 화합물 I의 보다 낮은 투여량을 가능하도록 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I을 식품과 함께 투여하는 것은 또한 화합물 I, 또는 다른 약물과 연관된 빈도 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 본원에 사용된 각 절의 제목은 구성을 위한 것일 뿐으로, 본원에 기재된 요지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0022] 본원에 사용된 바와 같이, 다음과 같이 일반적인 약어가 정의된다:

[0023] AE 부작용

[0024] Ae_{0-12} 첫번째 12시간 중 배설된 약물의 양

[0025] Ae_{0-24} 첫번째 24시간 중 배설된 약물의 양

[0026] ANOVA 변동 분석

[0027] AUC 농도-시간 곡선하 영역

[0028] BID 1일 2회

[0029] CI 신뢰구간

[0030] CLcr 크레아티닌 청소율

[0031] C_{max} 최대 혈장 농도

[0032] eGFR 추산된 사구체 여과율

[0033] ESRD 말기 신장 질환

[0034] fe_{0-12} 첫번째 12시간 중 배설된 약물의 백분율

[0035] fe_{0-24} 첫번째 24시간 중 배설된 약물의 백분율

[0036] PK 약동학

[0037] PPI 양성자 펌프 억제제

[0038] QD 1일 1회

[0039] RA_{AUC} 투여 간격 동안 혈장 농도시간 곡선하 영역에 기반한 누적율

[0040] SAD 단일 상승 투여량

[0041] Scr 혈청 크레아티닌

[0042] SD 표준 편차

[0043] $t_{1/2}$ 겔보기 혈장 최종 제거 반감기

[0044] TEAE 치료-발생된 부작용

[0045] T_{last} 최종 측정가능한 농도에 도달하는 시간

[0046] 본원에 사용된 용어 "식품과 함께"는 일반적으로, 화합물 I의 투여 약 1시간 이전부터 화합물 I의 투여 약 2시간 이후까지의 기간 동안 식품을 소비한 상태를 의미한다. 일부 구현예에서, 식품은 위에서 빠르게 용해되고 흡수되지 않는 충분한 덩어리 및 지방 함량을 갖는 고형 식품이다. 바람직하게는, 식품은 식사, 예컨대 아침, 점심, 또는 저녁 식사이다. 일부 구현예에서, 식품은 적어도 약 100 칼로리, 약 200 칼로리, 약 250 칼로리, 약 300 칼로리, 약 400 칼로리, 약 500 칼로리, 약 600 칼로리, 약 700 칼로리, 약 800 칼로리, 약 900 칼로리, 약 1000 칼로리, 약 1250 칼로리, 약 1500 칼로리이다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "고지방 식사"는, 지방이 식사의 총 칼로리 함량의 약 50% 이상을 차지하는 식사이다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "중간 지방 식사"는, 지방이 식사의 총 칼로리 함량의 약 26-49%를 차지하는 식사이다.

[0049] 본원에 사용된 용어 "저지방 식사"는, 지방이 식사의 총 칼로리 함량의 약 25% 이하를 차지하는 식사이다.

[0050] 용어 "식품의 부재 하에서", "금식 상태", 또는 "공복 상태"는, 화합물 I의 투여 약 1시간 이전으로부터 화합물 I의 투여 약 2시간 이후까지의 기간 내에 식품을 소비하지 않은 상태를 의미하도록 정의된다. 일부 구현예에서, 식품은 화합물 I의 투여 전 약 10시간, 약 8시간, 약 6시간, 약 4시간, 약 2시간 동안 소비되지 않았다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "경구 투여 형태"는, 당업자에 의해서 이해되는 통상적인 의미를 가지며, 따라서, 비제한적인 예로서 알약, 정제, 코어, 캡슐, 당의정, 루스 파우더, 용액 및 현탁액을 포함하는, 인간에게 투여가능한 형태로의 약물 또는 약물들의 제형을 포함한다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "식품 영향"은, 투여 후 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있는 현상을 지칭한다. 식품 영향은 흡수가 감소하면 "음성"으로, 흡수가 증가하면 "양성"으로 표시되고, 그리고 생체이용률 증가로서 나타날 수 있다 (예컨대, AUC에 의하여 반영됨). 식품 영향은 또한 최대 농도 (C_{max}), 또는 전체 흡수와는 무관하게 최대 농도 (T_{max})에 도달하는 시간에서의 변화를 지칭할 수 있다. 결과적으로, 일부 약물은 바람직하게는 최적의 원하는 효과를 얻기 위해 금식 또는 식이 상태로 섭취될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "식품과 함께" 및 "금식"은 상호 교환가능하게 사용될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "식품의 부재 하에서", "금식상태", 및 "금식중"은 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "신장 손상"은, 하기 표에 요약된 문헌 [FDA Draft Guidance, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling (March 22, 2010)]에 정의된 바와 같은 손상된 신장 기능을 지칭한다.

[0054] 추산된 GFR (eGFR) 또는 추산된 크레아티닌 청소율 (CLcr)^a 을 기준으로 한 신장 기능의 분류

단계	기재사항 ^b	eGFR ^c (mL/분/1.73m ²)	CLcr ^d (mL/분)
1	대조군 (정상)	≥90	≥90
2	GFR의 경미한 감소	60-89	60-89
3	GFR의 중간정도의 감소	30-59	30-59
4	GFR의 현저한 감소	15-29	15-29
5	말기 신장 질환 (ESRD)	<15 (투석 상에는 나타나지 않음)	<15 (투석 상에는 나타나지 않음)
		투석을 요함	투석을 요함

[0055]

[0056] ^a일부 경우에서, 크레아티닌 청소율의 측정 또는 외인성 여과 마커의 청소율의 측정을 위한 24-시간 뇨 샘플의 수집은, 예측 방정식보다 양호한 GFR의 추산치를 제공할 수 있다. 상기 경우는 하기 시나리오의 환자에 대한 GFR의 계측을 포함한다: 신장 대체 요법을 수용 중인 상태; 급성 신부전; 연령, 신체 크기, 또는 근육량의 극한의 상태; 심각한 영양 실조 또는 비만 상태; 골격근의 질병; 또는 채식주의 식단 중인 상태.^b 신장 손상의 단계는 2002년 국립 신장 재단 (National Kidney Foundation)의 만성 신장 질환 (CKD)에 대한 K/DOQI 임상 지침 (Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease, CKD); GFR : 사구체 여과율에 기반함; ^ceGFR:

MDRD 방정식에 근거한 GFR의 추정치; ^dCL_{Cr}: C-G 방정식에 근거한 추산된 크레아티닌 청소율.

- [0057] 본원에 사용된 용어 "약동학 프로파일" 또는 "약동학"은, 본 분야의 숙련가에 의하여 이해된 바와 같은 통상의 의미를 가지며, 이에 따라 비제한적인 예로서, 대상체에 약물 투여한 후 시간의 경과에 따른 약물의 농도 (예를 들어, 혈장, 혈청 또는 조직)를 플로팅함으로서 생성된 곡선의 특성을 포함한다. 따라서, 약동학 프로파일은 적합한 집단에 투여될 때 특정 약물 또는 투여 형태의 약동학을 특성화하는데 사용될 수 있는 약동학 변수 또는 변수 세트를 포함한다. 일부 구현예에서, 적합한 집단은 신장 기능 장애가 있는 환자, 간 기능 장애가 있는 환자, 노인의학 또는 소아과 환자 등으로 정의될 수 있다. 하기를 포함하는, 다양한 약동학 변수가 당업자에게 공지되어 있다: 농도-시간 곡선하 면적 (AUC), 제0시간으로부터 최종 정량가능한 샘플시간까지의 농도시간 곡선하 면적 (AUC_{0-t}), 외삽된 제0시간으로부터 무한대까지의 농도시간 곡선하 면적 (AUC_{0-∞}), 항정 상태 투여 간격에 대한 농도시간 곡선하 면적 (AUC_{ss}) 또는 1일 2회 투여로 0 시간으로부터 12시간까지의 곡선하 면적 (AUC₀₋₁₂), 투여 후 최대 농도 (예컨대 혈액 혈장/혈청) (C_{max}), 투여 후 최소 농도 (예컨대 혈액 혈장/혈청) (C_{min}), 및 투여 후 최대 농도 (예컨대 혈액 혈장/혈청)에 도달한 시간(T_{max}). AUC_{last}는 투여 시간으로부터 최종 정량 가능한 농도 시간까지의 혈장 농도 대시간 곡선하 면적을 표시한다. 약동학 변수는 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 다양한 방법으로, 예를 들어, 단일 투여량 또는 항정 상태에 대해 측정될 수 있다. 약동학 변수 (예컨대, C_{max}) 중 하나 이상의 차이는 2개 제형들 또는 2개 투여 방법들 간의 약동학 구별성을 나타낼 수 있다.
- [0058] 용어 "환자"또는 "대상체"는 인간 환자를 지칭한다.
- [0059] 본원에 사용된 바와 같이, "제공"의 행위는 본원에 기술된 조성물을 공급하거나, 획득하거나, 또는 투여 (자가-투여 포함)하는 것을 포함한다.
- [0060] 본원에 사용된 용어 약물을 "투여하는 것"은, 개체가 약물을 스스로 수득하고 복용하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 개체는 약국으로부터 약물을 수득하고, 본원에서 제공된 방법에 따라 약물을 자가-투여한다.
- [0061] 본원에 기술된 어느 구현예에서, 치료 방법은 대안적으로, 용도 청구항, 예컨대 스위스(Swiss)-유형 용도 청구항을 수반할 수 있다. 예를 들어, 섬유증 장애를 조성물로 치료하는 방법은 대안적으로, 섬유성 장애, 특히 IPF의 치료를 위한 약제의 제조에서의 조성물의 사용을 수반하거나, 또는 섬유증 장애, 특히 IPF의 치료를 위한 조성물의 용도를 수반할 수 있다.
- [0062] 당업자는, 예를 들면, 본원에 명시된 실시예에서 기술된 약동학 변수가 당업계에 공지되어 있고, 이를 허용된 임상 시험을 사용한 참조 표준과의 비교에 의해 당업자가 계속할 수 있음을 이해할 것이다. 약물의 약동학은 환자마다 다를 수 있으므로 이러한 임상 시험에는 일반적으로 다수 환자 및 수득된 데이터의 적절한 통계적 분석 (예를 들어, 90% 신뢰도에서의 ANOVA)이 포함된다. 약동학 변수의 비교는 당업자가 이해할 수 있는 투여량-조정 기준 (dose-adjusted basis)을 기준으로 할 수 있다.
- [0063] 본 개시내용의 일부 구현예는 섬유증 장애, 염증 장애, 또는 자가면역 장애를 앓는 대상체를 치료하기 위하여 화합물 I을 투여하는 방법에 관한 것이며, 이는 치료적 유효량의 화합물 I을 식품과 병용하여 투여하는 단계를 포함한다.
- [0064] 본원에 개시된 방법은 화합물 I을 식품과 함께 환자 또는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 화합물 I은 하루 중 어느 때라도 음식과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 식품은 화합물 I의 투여 약 1시간 이전으로부터 화합물 I의 투여 약 2시간 이후까지의 기간 동안의 어느 시점에서 소비될 수 있다. 일부 구현예에서, 식품은 화합물 I의 투여로부터 약 1시간, 약 45분, 약 30분, 약 15분, 약 10분, 또는 약 5분 전의 기간 내에 소비될 수 있다. 일부 구현예에서, 식품은 화합물 I의 투여로부터 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 30분, 약 45분, 약 1시간, 약 1.5시간, 또는 약 2시간 후의 기간 내에 소비될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자로서의 화합물 I의 투여는, 식품 소비 후 즉시 (예컨대, 식품 소비 후 약 1분 내에)로부터 식품 소비로부터 약 1시간 후까지 수행된다. 일부 구현예에서, 화합물 I은 식품의 소비와 실질적으로 동일한 시점에 투여된다.
- [0065] 일부 구현예에서, 투여된 화합물 I의 양은 1일당 약 1mg 내지 약 5000mg, 1일당 약 5mg 내지 약 2500mg, 또는 1일당 약 10mg 내지 약 2000mg이다. 일부 추가 구현예에서, 투여되는 화합물 I의 양은 1일당 약 25mg 내지 약 1600mg이다. 일부 추가 구현예에서, 투여된 화합물 I의 양은 1일당 약 25mg, 약 75mg, 약 200mg, 약 275mg, 약 400mg, 약 550mg, 약 575mg, 약 800mg, 약 1150mg, 또는 약 1600mg, 또는 상기 값들 중 임의의 2개에 의하여

정의된 범위 내에 있다. 일 구현예에서, 화합물 I은 1일당 400mg로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 I은 1일당 550mg로 투여된다. 추가의 또 다른 구현예에서, 화합물 I은 1일당 800mg로 투여된다.

[0066] 투여는 투여량당 1 이상의 단위로 1일에 1회, 2회, 또는 3회일 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 I의 유효 일일 섭취량은 하루 동안 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 1, 2, 3, 4, 5, 6 회 또는 그 이상의 투여량으로 투여된다. 본원에 기술된 방법의 일부 구현예에서, 화합물 I은 1일 1회 투여된다. 일부 다른 구현예에서, 화합물 I은 매일 2회 이상 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 I은 1일 2회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 I은 1일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 각각의 투여량은 1, 2, 3, 또는 그 이상의 단위 투여 형태를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 1 이상의 단위는 1일당 1회 이상으로 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I은 전일 간격으로 다중 투여량으로 투여되며, 그리고 각 투여는 치료적 유효량의 화합물 I을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 I은 식품과 함께 1일 1회 투여된다.

[0067] 일부 구현예에서, 화합물 I은 단위당 약 25mg 내지 약 500mg, 또는 약 50mg 내지 약 400mg, 또는 약 100mg 내지 약 200mg의 화합물 I을 포함하는, 단위 투여 형태로 대상체에 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 I은 캡슐 또는 정제 당 약 25mg의 화합물 I을 포함하는 단위 투여 형태로 대상체에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 I은 캡슐 또는 정제 당 약 200mg의 화합물 I을 포함하는 단위 투여 형태로 대상체에 투여된다. 본원에 사용된 용어 "단위 투여 형태"는, 인간과 동물 개체에 대한 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 구별된 단위를 지칭하고, 각 단위는 약제학적으로 허용가능한 희석제, 담체 또는 비히클와 관련하여 원하는 효과를 생산하는데 충분한 양으로 계산된 소정의 양의 화합물 I을 함유한다. 일부 구현예에서, 단위 투여 형태는 예를 들어 환약, 캡슐 또는 정제이다. 일 구현예에서, 단위 투여 형태는 정제이다.

[0068] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 I의 치료적으로 허용가능한 양을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "치료적 유효량"은, 식별된 질환 또는 병태를 치료, 완화 또는 예방하거나, 또는 검출가능한 치료 효과를 나타내기에 충분한 화합물 I의 양을 지칭한다. 상기 효과는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 검출될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 병태의 성질과 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라질 수 있다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상상의 기술과 판단 범위 내에 있는 일상적인 실험에 의해 예측될 수 있다.

[0069] 상기 방법의 일부 구현예에서, 식품은 저지방 식사, 중간 지방 식사, 또는 고지방 식사로부터 선택된다. 일 구현예에서, 식품은 고지방 식사이다.

[0070] 일부 구현예에서, 상기 방법은 위산-감소 치료제의 동시 투여를 회피하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 위산-감소 치료제는 양성자 펌프 억제제 (PPI), 히스타민 2 수용체 길항제 (H2RA) 및/또는 제산제이다. 일부 구현예에서, 위산-감소 치료제는 PPI이다. 일부 구현예에서, PPI는 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸, 에소메프라졸, 라베프라졸 및 텍스란소프라졸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 위산-감소 치료제는 H2RA이다. 일부 구현예에서, H2RA는 시메티딘, 파모티딘, 니자티딘, 및 라니티딘으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 위산-감소 치료제는 제산제이다. 일부 구현예에서, 제산제는 알루미늄 하이드록사이드/카보네이트, 칼슘 하이드록사이드/카보네이트 및 비스무트 서브살리실레이트로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 위산-감소제를 투여받는 환자에게 재-산성화 화합물 및 화합물 I을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 재-산성화 화합물은 베타인 하이드로클로라이드 및 글루탐산 하이드로클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 양성자 펌프 억제제 (PPI)의 동시 투여를 회피하는 단계, 예를 들어, 약 6.0, 5.0, 4.0, 3.0, 2.0, 또는 1.0 또는 그 이상의 범위, 또는 상기 2개의 선행 값들 중 어느 것에 의하여 정의된 범위의 24-시간 평균 위-내 pH를 야기하는 PPI의 동시 투여를 회피하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 24-시간 평균 위-내 pH가 4 이상인 PPI는 회피되어야 한다. 또 다른 구현예에서, 24-시간 평균 위-내 pH가 3 이상인 PPI는 회피되어야 한다. 추가의 일부 구현예에서, 화합물 I의 투여 이전에, 또는 이에 후속하여 양성자 펌프 억제제의 투여를 회피하는 단계를 포함한다.

[0071] 본 개시내용의 일부 구현예는 섬유증 장애, 염증 장애, 또는 자가면역 장애를 앓는 대상체를 치료하기 위하여 화합물 I 요법 중 약물 생체이용률을 증가시키는 방법에 관한 것이며, 이는 치료적 유효량의 화합물 I을 식품과 함께 대상체에 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 화합물 I의 생체이용률은 식품의 부재 하에서 투여된 동일한 양의 화합물 I의 생체이용률에 비해 증가된다.

[0072] 생체이용률 증가는 본 분야의 숙련가에게 공지된 하나 이상의 수단, 예컨대 AUC 또는 C_{max} 증가를 이용하여 측정될 수 있으며, 이는 각각 독립적으로 하기 값 중 어느 2개에 의하여 정의된 범위 (예컨대, 5%-500%, 10%-400%, 또는 20%-300%) 내에서의, 또는 약, 또는 적어도, 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 100%,

125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 600%, 700% 이상의 증가일 수 있으며, 여기서 상기 증가는 참조 치료 (예컨대, 금식 상태 또는 상이한 식이 상태)와 비교한 것이다. 일부 구현예에서, 화합물 I의 생체 이용률을 증가시키는 것은, 화합물 I의 흡수도 (AUC_{0-t} 또는 $AUC_{0-\infty}$) 또는 최대 혈장 농도 (C_{max})를 증가시키는 것을 포함한다.

[0073] 일부 구현예에서, 생체 이용률의 증가는, 동일한 양의 화합물 I을 금식 상태로 복용한 경우에 비해 음식과 함께 섭취할 경우 약 10% 내지 약 400%, 약 15% 내지 약 300%, 또는 약 20% 내지 약 250%의 범위의, 화합물 I의 C_{max} 증가를 포함한다. 일부 추가의 구현예에서, 화합물 I의 C_{max} 의 증가는 약 20% 내지 약 200%, 약 40% 내지 약 150%, 또는 약 60% 내지 약 125% 범위이다. 일 구현예에서, 화합물 I의 C_{max} 의 증가는 약 64%이다. 또 다른 구현예에서, C_{max} 의 증가는 약 69%이다. 추가의 또 다른 구현예에서, C_{max} 의 증가는 약 126%이다.

[0074] 일부 구현예에서, 생체 이용률의 증가는, 동일한 양의 화합물 I을 금식 상태로 복용한 경우에 비해 음식과 함께 섭취할 경우 약 10% 내지 약 400%, 약 15% 내지 약 300%, 또는 약 20% 내지 약 250%의 범위의, 화합물 I의 AUC_{0-t} 증가를 포함한다. 일부 추가의 구현예에서, 화합물 I의 AUC_{0-t} 의 증가는 20% 내지 약 200%, 약 25% 내지 약 150%, 또는 약 30% 내지 약 125% 범위이다. 일 구현예에서, 화합물 I의 AUC_{0-t} 의 증가는 약 37%이다. 또 다른 구현예에서, AUC_{0-t} 의 증가는 약 49%이다. 또 다른 구현예에서, AUC_{0-t} 의 증가는 약 114%이다.

[0075] 일부 구현예에서, 생체 이용률의 증가는, 동일한 양의 화합물 I을 금식 상태로 복용한 경우에 비해 음식과 함께 섭취할 경우 약 10% 내지 약 400%, 약 15% 내지 약 300%, 또는 약 20% 내지 약 250%의 범위의, 화합물 I의 $AUC_{0-\infty}$ 증가를 포함한다. 일부 추가의 구현예에서, 화합물 I의 $AUC_{0-\infty}$ 의 증가는 20% 내지 약 200%, 약 25% 내지 약 150%, 또는 약 30% 내지 약 125% 범위이다. 일 구현예에서, 화합물 I의 $AUC_{0-\infty}$ 의 증가는 약 35%이다. 또 다른 구현예에서, $AUC_{0-\infty}$ 의 증가는 약 46%이다. 또 다른 구현예에서, $AUC_{0-\infty}$ 의 증가는 약 103%이다.

[0076] 본 개시내용의 일부 구현예는 대상체에 화합물 I 요법을 제공하는 방법에 관한 것이며, 이는 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 제공하는 단계; 및 상기 대상체에게 양성자 펌프 억제제 (PPI)와 화합물 I을 동시에 복용하지 않도록 권고하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 일부 다른 구현예는 대상체에 화합물 I 요법을 제공하는 방법에 관한 것이며, 이는 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 제공하는 단계; 및 상기 대상체에게 화합물 I을 복용하기 이전에, 또는 이에 후속하여 양성자 펌프 억제제 (PPI)를 복용하지 않도록 권고하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 일부 구현예는 대상체에 화합물 I 요법을 제공하는 방법에 관한 것이며, 이는 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 제공하는 단계; 및 상기 대상체에게 양성자 펌프 억제제 (PPI)와 화합물 I을 동시에 복용하지 않도록 권고하는 단계를 포함하되, 여기서 상기 PPI는 4 이상의 24-시간 위-내 pH를 야기한다. 일부 구현예에서, PPI는, 약 6.0, 5.9, 5.8, 5.7, 5.6, 5.5, 5.4, 5.3, 5.2, 5.1, 5.0, 4.9, 4.8, 4.7, 4.6, 4.5, 4.4, 4.3, 4.2, 4.1, 4.0, 3.9, 3.8, 3.7, 3.6, 3.6, 3.5, 3.4, 3.3, 3.2, 3.1, 3.0, 2.9, 2.8, 2.7, 2.6, 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, 2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 또는 1.0 이상의, 또는 상기 2개 선행 값들 중 어느 것에 의하여 정의된 범위의 24-시간 평균 위-내 pH를 야기하는 것들을 포함한다. 일 구현예에서, 24-시간 평균 위-내 pH가 4.0 이상인 PPI는 회피되어야 한다. 또 다른 구현예에서, 24-시간 평균 위-내 pH가 3.0 이상인 PPI는 회피되어야 한다. 일 구현예에서, PPI는 라베프라졸이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체에게 화합물 I을 식품과 함께 복용하도록 권고하는 단계를 추가로 포함한다.

[0077] 본 개시내용의 일부 추가 구현예는 화합물 I 요법을 제공하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 4.0, 3.5, 3.0, 2.5, 2.0, 1.5, 또는 1.0 이하의, 또는 상기 2개 선행 값들 중 어느 것에 의하여 정의된 범위의, 위-내 pH를 갖는 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 일부 추가 구현예는 화합물 I 요법을 제공하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 3.0 이하의 위내 pH를 갖는 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 일부 추가 구현예는 화합물 I 요법을 제공하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 2.0 이하의 위내 pH를 갖는 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함한다. 상기 일부 구현예에서, 위-내 pH는 평균 24-시간 위-내 pH이다. 일부 다른 구현예에서, 위-내 pH는 평균 12-시간 위-내 pH, 평균 8-시간 위-내 pH, 평균 6-시간 위-내 pH, 또는 평균 4-시간 위-내 pH로서 측정된다. 본원에 기술된 구현예 중 임의의 것에서, 화합물 I은 식품과 함께 투여될 수 있다.

[0078] 본 개시내용의 일부 추가 구현예는 화합물 I 요법을 대상체에 제공하는 방법에 관한 것이며, 이는 대상체의 신장 기능을 평가하는 단계; 및 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 평가

의 목적은, 화합물 I의 신장 영향, 예를 들어, 화합물 I 요법이 신장 손상을 유발할 수 있는지 여부를 예측하는 것이다.

[0079] 급성 신장 손상 (AKI)은 하기 중 임의의 것으로서 문헌[Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (Kidney International Supplements (2012) 2, 8-12)]에 의하여 정의된다: 48시간 내에서의 0.3mg/dl 이상(\geq) (26.5 $\mu\text{mol/l}$ 이상(\geq))인 혈청 크레아티닌 (SCr) 증가; 또는 이전 7일 내에 발생한 것으로 추정되거나 공지된, 기준선 1.5배 이상(\geq)의 SCr 증가; 또는 6시간 동안의 0.5 ml/kg/h 미만(<)의 뇨 용적. AKI는 하기 기준에 따라 중증도에 대하여 단계화된다.

단계	혈청 크레아티닌 (SCr)	뇨 산출량
1	기준선의 1.5-1.9배, 또는 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ 이상 ($\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$)의 증가	6-12 시간 동안 $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$
2	기준선의 2-2.9배	≥ 12 시간 동안 $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$
3	기준선의 3배, 또는 $\geq 4 \text{ mg/dl}$ (353.6 $\mu\text{mol/L}$)의 SCr의 증가, 또는 신장 대체 요법의 개시, 또는 <18세의 환자에서, 1.73 m ² 당 $< 35 \text{ ml/분}$ 의 eGFR의 감소	≥ 24 시간 동안 $< 0.3 \text{ ml/kg/h}$, 또는 ≥ 12 시간 동안 무뇨증

[0080]

[0081] 일부 구현예에서, 대상체의 신장 기능을 평가하는 것은 대상체의 크레아티닌 청소율을 예측하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체의 크레아티닌 청소율은 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하기 이전에 평가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 크레아티닌 청소율은 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 투여한 이후에 평가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 크레아티닌 청소율은 대상체에 치료적 유효량의 화합물 I을 투여하기 이전에, 그리고 그 이후에 평가된다. 상기 일부 구현예에서, 대상체는 90ml/분 이상(\geq)의 크레아티닌 청소율을 갖는다. 일부 다른 구현예에서, 대상체는 60-89 ml/분의 크레아티닌 청소율을 갖는다. 추가의 일부 구현예에서, 대상체는 30-59 ml/분의 크레아티닌 청소율을 갖는다. 또 다른 추가의 일부 구현예에서, 대상체는 15-29 ml/분의 크레아티닌 청소율을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 투석을 필요로 하는 말기 신장 질환 (ESRD), 또는 신부전증을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 I의 투여 후에 대상체의 혈청 크레아티닌 (scr) 수준의 변화를 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 추가의 구현예에서, 화합물 I의 투여 후 대상의 Scr의 증가가 모니터링된다. 일 특정 구현예에서, 기준선으로부터 0.3mg/dl 이상(\geq)인, 대상체의 Scr 증가가 측정된다. 또 다른 구현예에서, 기준선으로부터 30% 이상(\geq)인, 대상체의 Scr 증가율이 측정된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, 예를 들어, 기준선으로부터 대상체의 Scr의 변화율이 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 또는 200%일 경우, 화합물 I의 양을 조정하거나, 또는 화합물 I 요법을 중지하는 단계를 추가로 포함한다. 대안적으로, 화합물 I의 양을 조정하거나 화합물 I 요법을 중지하는 것은, 기준선으로부터 대상체의 Scr의 증가가 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 또는 4.0mg/dl 초과일 경우, 요구될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체에게 화합물 I 요법을 중지하도록 권고하는 단계를 추가로 포함한다.

[0082] 본 개시내용의 일부 추가 구현예는 대상체에 항-섬유화 요법을 제공하는 방법에 관한 것이며, 이는 대상체의 신장 기능을 평가하는 단계; 상기 대상체에게 화합물 I을 복용하지 않을 것을 권고하는 단계; 및 화합물 I 대신 항-섬유화 요법을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체의 신장 기능은 대상체에 항-섬유화 요법을 제공하기 전에 평가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 신장 기능은 대상체에 항-섬유화 요법을 제공한 후에 평가된다. 일부 구현예에서, 대상체의 신장 기능은 대상체에 항-섬유화 요법을 제공하기 이전에, 그리고 그 이후에 평가된다.

[0083] 본원에 기술된 방법의 임의의 구현예에서, 대상체는 섬유증 장애를 앓고 있다. 일 특정 구현예에서, 대상체는 특발성 폐 섬유증 (IPF)을 앓고 있다.

[0084] 본 개시내용의 일부 추가 구현예는 약학적 조성물, 처방 정보, 및 용기를 포함하는 키트에 관한 것이며, 여기서 상기 약학적 조성물은 치료적 유효량의 화합물 I을 포함한다. 일부 구현예에서, 처방 정보는 대상체에게 약학적 조성물을 식품과 함께 복용하도록 권고한다. 일부 추가 구현예에서, 처방 정보는 대상체에게 화합물 I과 동시에

양성자 펌프 억제제 (PPI)를 복용하지 않도록 권고한다. 일 구현예에서, 처방 정보는 4.0 이상의 24-시간 평균 위-내 pH를 야기하는 PPI을 회피하도록 권고한다. 또 다른 구현예에서, 처방 정보는 3.0 이상의 24-시간 평균 위-내 pH를 유발하는 PPI을 회피하도록 권고한다. 일 구현예에서, PPI는 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸, 에소메프라졸, 라베프라졸 및 텍스란소프라졸로부터 선택된다. 일 구현예에서, PPI는 라베프라졸이다. 키트는 화합물 I을 포함하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있다. 단위 투여 형태는 경구 제형의 것일 수 있다. 예를 들어, 단위 투여 형태는 환제, 정제 또는 캡슐을 포함할 수 있다. 키트는 복수의 단위 투여 형태를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단위 투여 형태는 용기 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 투여 형태는 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 단일 경구 투여 형태이다. 일부 추가의 구현예에서, 처방 정보는 건강관리 제공자에게 이상증 및/또는 부작용을 모니터링하고, 필요에 따라 투여량 수정 또는 중단을 신장 손상이 있는 대상체에서 고려하도록 권고한다. 일부 구현예에서, 이상증 및/또는 부작용은 정상 범위를 벗어나는 실험실 값을 포함한다. 일부 구현예에서, 정상 범위 밖의 실험실 값은 크레아티닌 청소율이다. 일부 구현예에서, 정상 범위 밖의 실험실 값은 혈청 크레아티닌이다. 일부 추가의 구현예에서, 처방 정보는 건강관리 제공자가 투석을 요하는 말기 신장 질환을 갖는 환자에게 약학적 조성물을 투여하지 않도록 권고한다. 일부 추가적인 추가 구현예에서, 처방 정보는 경미한 신장 손상을 갖는 환자에서 투여량 조절이 필요하지 않다는 것을 건강관리 제공자에게 권고한다. 일부 추가적인 추가 구현예에서, 처방 정보는 약학적 조성물이 중간정도 내지 중증의 신장 손상을 갖는 환자에서 주의하여 사용되어야 함을 건강관리 제공자에게 권고한다. 일부 추가적인 추가 구현예에서, 처방 정보는 약학적 조성물이 중간 정도의 신장 손상을 갖는 환자에서 주의하여 사용되어야 함을 건강관리 제공자에게 권고한다. 일부 추가적인 추가 구현예에서, 처방 정보는 건강관리 제공자에게 중증 신장 손상을 갖는 환자에게 약학적 조성물을 투여하지 않도록 권고한다.

[0085]

본 명세서에 개시된 방법, 조성물 및 키트는 정보를 포함할 수 있다. 정보는 약제들의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 단체가 규정한 형태로 존재할 수 있으며, 이의 통지는 약물의 형태 또는 인간 또는 가축 투여에 대하여 기관에 의한 승인을 반영한다. 이러한 정보는, 예를 들면, 처방 약물들을 위해 미국 식품 및 의약품 인정청이 승인한 표지 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 상기 정보는 투여량 및 투여 형태, 투여 일정 및 투여 경로, 부작용, 금기, 경고 및 주의 사항, 약물 상호 작용 및 특정 집단에서의 사용에 관한 필요 정보를 포함할 수 있으며 (참고: 예컨대, 21 C.F.R. § 201.57 (이의 전체 내용은 본원에 참조로 편입됨)), 그리고 일부 구현예에서, 이는 약물 판매용 약물에 존재하거나, 또는 상기와 연관되도록 요구된다. 일부 구현예에서, 키트는 미국 식품 의약품 (FDA)과 같은 정부 기관의 조절에 대하여 종속적이고, 이의 승인을 필요로 하는 처방 약물을 판매하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 키트는, 예를 들어 미국 내에서의, 소비자에 대한 키트의 판매를 위한, 기관, 예컨대 FDA에 의하여 요구된 라벨 또는 제품 삽입물을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 정보는 개체에게 화합물 I을 식품, 바람직하게는 식사와 함께 복용하도록 교시한다. 정보는 또한, 화합물 I을 복용하기 이전에, 또는 이에 후속하여 양성자 펌프 억제제를 복용하는 것을 회피할 것을 개체에게 교시할 수 있다. 일부 구현예에서, 정보는 건강관리 제공자에게 이상증 및/또는 부작용을 모니터링하고, 그리고 투석을 요하는 말기 신장 질환을 갖는 대상체에게 화합물 I을 투여하고/하거나 신장 손상을 갖는 대상체에서 필요에 따라 투여량 수정 또는 중단을 고려하도록 교시한다. 일부 구현예에서, 정보는 건강관리 제공자에게 이상증 및/또는 부작용을 모니터링하고, 그리고 경미한 신장 손상을 갖는 환자에게는 투여량 조절이 필요하지 않다는 것을 교시한다. 일부 구현예에서, 정보는 건강관리 제공자에게 이상증 및/또는 부작용을 모니터링하고, 그리고 화합물 I은 중간정도 내지 중증 신장 손상을 갖는 환자에서 주의하여 사용되어야 함을 교시한다. 일부 구현예에서, 정보는 건강관리 제공자에게 이상증 및/또는 부작용을 모니터링하고, 그리고 화합물 I은 중간 정도의 신장 손상을 갖는 환자에서 주의하여 사용되어야 함을 교시한다. 일부 구현예에서, 정보는 건강관리 제공자에게 이상증 및/또는 부작용을 모니터링하고, 그리고 중증 신장 손상을 갖는 대상체에 약학적 조성물을 투여하지 않도록 교시한다.

[0086]

일부 구현예는, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 동일한 양을 식품 없이 복용한 것에 비해, 화합물 I을 식품과 함께 복용하는 것은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 생체이용률의 증가를 유발한다는 내용의, 바람직하게는 인쇄된 형태로의, 정보를 포함한다.

[0087]

설명서 및/또는 정보는 다양한 형태로 존재할 수 있으며, 이는 적합한 매체 또는 기재 (예컨대, 정보가 인쇄된 단수 또는 복수의 종이), 컴퓨터 판독가능한 매체 (예컨대, 정보가 기록된 디스켓, CD 등), 또는 인터넷을 통하여 접속할 수 있는 웹사이트 주소를 포함한다. 인쇄된 정보는 예를 들어, 의약품과 관련된 라벨, 의약품용 용기, 의약품과 함께 포장되거나, 또는 의약품과 별도로 환자에게 별도로 제공되거나, 또는 환자가 독립적으로 정보 (예를 들어, 웹사이트)를 취득하는 방식으로 제공될 수 있다. 인쇄된 정보는 또한 환자 치료에 관련된 의료진에게 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 정보는 개인에게 구두로 제공된다.

- [0088] 일부 구현예는 상업적 판매에 적합한 치료 패키지를 포함한다. 일부 구현예는 용기를 포함한다. 용기는 당업계에 공지된 임의의 통상적인 모양 또는 형태일 수 있으며, 이는 약제학적으로 허용가능한 물질, 예를 들어 종이 또는 판지 상자, 유리 또는 플라스틱 병 또는 병, 재-밀봉가능한 봉지 (예를 들어, 다른 용기로의 배치를 위한 정제의 "재충전"을 유지하기 위하여), 또는 치료 일정에 따라 팩(pack)을 압출하기 위하여 개별 투여량을 갖는 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 채택된 용기는, 수반된 정확한 투여 형태에 따라 달라질 수 있으며, 예를 들어, 통상적인 카드보드 박스는 현탁액을 유지하기 위하여 일반적으로 사용되지 않을 것이다. 1 초과의 용기는 단일 투여 형태를 시판하기 위하여 단일 패키지 내에서 함께 사용될 수 있다는 것이 실행가능하다. 예를 들어, 정제는 박스 내에 차례로 내장된 병에 내장될 수 있다.
- [0089] 정보는, 예를 들어, 하기에 의하여 용기와 함께 연합될 수 있다: 본원에 기술된 투여 형태를 내장하는 병에 접착식으로 고정된 라벨 (예컨대, 처방 라벨 또는 개별 라벨) 상에 쓰여진 것에 의하여; 패키지 삽입물로서 용기 내에, 예컨대 단위 투여 패킷(packet)을 내장하는 박스 내에 포함되는 것에 의하여; 용기에 직접적으로, 예컨대 박스의 벽 상에 인쇄되는 방식으로 적용됨에 의하여; 또는 묶이거나 테이핑됨에 의하여, 예컨대, 끈, 노끈, 또는 다른 선, 레이어드, 또는 연결형 장치를 통하여 병의 목에 부착된 교시형 카드로서 부착됨에 의하여. 정보는 단위 투여량 팩이나 블리스터 팩 또는 블리스터 카드 상에 직접 인쇄될 수 있다.
- [0090] 약학적 조성물
- [0091] 일부 구현예는 하기를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다: (a) 안전하고 치료적 유효량의 본원에 기술된 화합물 I (다형체 및 이의 용매화물을 포함함), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 (b) 이의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 조합물.
- [0092] 상기 기술된 유용한 화합물은 다양한 조건 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. 하기에 개시된 것과 같은 표준 약제학적 제형 기술이 사용된다: Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005) (이는 그 전체가 참고로 편입됨).
- [0093] 상기 기술된 바와 같이 유용한 선택된 화합물 외에, 일부 구현예는 약제학적으로-허용가능한 담체를 함유하는 조성물을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는, 본원에 사용된 바와 같이, 포유동물로의 투여에 적합한, 하나 이상의 양립가능한 고형물 또는 액체 충전제 희석제 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "양립가능한(compatible)"은, 조성물의 성분이 본 화합물과 함께 통상의 용도 하에서 조성물의 약제학적 효과를 실질적으로 감소시키는 상호 작용이 없도록 하는 방식으로 서로 혼합될 수 있음을 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 당연히 동물, 바람직하게는 치료되는 포유류에 바람직하게 투여하기에 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 가져야 한다.
- [0094] 약제학적으로 허용가능한 담체, 예를 들면, 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 하이드로트로피, 표면-활성제 및 캡슐화 물질을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 이의 성분으로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예시는 락토오스, 글루코즈 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 메틸 셀룰로오스; 분말형 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 고체 윤활제; 황산 칼슘; 땅콩유, 면실유, 참기름, 올리브유, 옥수수 기름 및 테오브로마 오일과 같은 식물성 오일; 폴리올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 알긴산; 유화제, 예컨대 TWEENS; 나트륨 라우릴 설페이트와 같은 습윤제; 착색제; 향료; 정제화제, 안정화제; 항산화제; 방부제; 발열원이 없는 물; 등장성 염수; 및 인산염 완충 용액이다.
- [0095] 화합물의 저해 활성을 실질적으로 방해하지 않는, 선택적인 약제학적-활성 물질이 포함될 수 있다. 화합물과 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 투여량 당 투여를 위하여 실질적인 양의 물질을 제공하기에 충분하다. 본원에 기술된 방법에서 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 하기 참조 문헌에 기술되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 편입된다: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).
- [0096] 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말로서 이러한 고체 형태를 포함하는, 다양한 경구 투여 형태가 사용될 수 있다. 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 향료, 유동-유도체 및 용융제를 함유하는, 정제는, 압축되거나, 정제로 분쇄되거나, 장용 코팅되거나, 설탕으로 코팅되거나, 코팅되거나, 다중-압축될 수 있다. 액체 경구 투여 형태는 하기를 포함한다: 비-발포성 과립으로부터 재구성된 수용액, 유화액, 현탁액, 용액 및/또는

현탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제 (적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 착색제 및 향료를 함유함).

[0097] 경구 투여를 위한 단위 투여 형태의 제조에 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 당해 분야에 공지되어 있다. 정제는 전형적으로 탄산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 락토오스 및 셀룰로오스와 같은 불활성 희석제로서 통상적인 약제학적으로-혼화성인 보조제; 전분, 젤라틴 및 수크로스와 같은 결합제; 전분, 알긴산 및 크로스카멜로즈와 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 탈크와 같은 윤활제를 포함한다. 이산화규소와 같은 유동화제는 분말 혼합물의 유동 특성을 개선시키는데 사용될 수 있다. 외관을 위하여 FD & C 염료와 같은 착색제를 첨가할 수 있다. 아스파탐, 사카린, 멘톨, 박하 및 과일 향과 같은 감미료 및 향미제는 씹을 수 있는 정제에 유용한 보조제이다. 캡슐은 전형적으로 상기 개시된 하나 이상의 고체 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은, 결정적 요소가 아닌, 맛, 비용 및 시판 보관 안정성과 같은 2차적인 고려 사항에 따라 달라지며, 이는 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다.

[0098] 경구 조성물은 또한 액체 용액, 에멀전, 현탁액 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있다. 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및 현탁액을 위한 담체의 전형적인 성분은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액상 수크로스, 솔비톨 및 물을 포함한다. 현탁액의 경우, 전형적인 현탁제는 메틸 셀룰로오즈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈, AVICEL RC-591, 트라가칸트, 및 알긴산 나트륨을 포함하고; 전형적인 습윤제는 레시틴 및 폴리솔베이트 80을 포함하며; 그리고 전형적인 보존제는 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 경구용 액상 조성물은 또한 상기 개시된 감미제, 향미제 및 착색제와 같은 하나 이상의 성분을 포함할 수 있다.

[0099] 상기 조성물은 통상적 방법에 의하여, 전형적으로 pH 또는시간-의존적 코팅으로 코팅될 수 있으며, 이로써 분해합물이 목적하는 작용을 연장하기 위하여 다양한 시점에서, 또는 목적하는 국소적 도포점 부근에서, 위장관 내에서 방출되도록 한다. 이러한 투여 형태는 전형적으로, 이들로 제한하는 것은 아니나, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 유드라짓(Eudragit) 코팅, 왁스 및 셀락(shellac) 중 하나 이상을 포함한다.

[0100] 본원에 기재된 조성물은 임의로 다른 활성 약물을 포함할 수 있다.

[0101] 본 분야의 당업자는, 수많은 다양한 변형이 본 발명의 사상을 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 본 발명의 실시예는 단지 예시적인 것이며 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니라는 것을 명확히 이해해야 한다. 본원에 언급된 임의의 참조내용은 본원에 검토된 물질에 대하여, 그리고 이의 전체내용으로, 참조로서 편입된다.

[0102] 실시예

[0103] 80명의 건강한 성인 대상체에서의 화합물 I의 1상, 무작위, 맹검, 위약-대조군 안전성, 내약성 및 약동학적 연구를 수행하였다.

[0104] 방법론

[0105] 본 연구는 건강한 대상체에서 화합물 I의 단일 (파트 A) 및 다중 (파트 B) 투여량의 안정성, 내약성, 및 약동학 (PK)을 평가하기 위한, 무작위, 맹검, 위약-대조군, 오름차순-투여 연구였다. 또한, 화합물 I의 단일 투여량의 내약성 및 PK에 대한, 표준 고지방 조식, 표준 저지방 조식 및 양성자 펌프 억제제 (PPI)의 사전처리 및 공동-투여의 영향을 파트 A 내 2개 그룹 중 조사하였다. 모든 대상체에, 적절한 수의 25 또는 200mg 정제로 투여된, 이들에 대한 화합물 I의 전체 투여량이 투여되었다. 고지방 조식은 하기를 포함하였다: 총 에너지: 895kcal; 총 지방: 61g; 총 단백질: 41g; 총 탄수화물: 46g. 저지방 조식은 하기를 포함하였다: 총 에너지: 611kcal; 총 지방: 14.7g; 총 단백질: 20.3g; 총 탄수화물: 106.3g.

[0106] 파트 A-단일 오름차순 투여량 (SAD):

[0107] 파트 A에서, 56명의 대상체를 6개 그룹 (그룹 A1 내지 A6)에서 연구했는데, 상기 그룹은 각각 8명의 대상체 (6명은 화합물 I을 복용하였고, 2명은 위약을 복용하였음)로 구성된 그룹 A1, A2, A3, A5, 및 A6, 및 16명의 대상체 (12명은 화합물 I을 복용하였고, 4명은 위약을 복용하였음)로 구성된 그룹 A4이다. 제1 투여량 그룹 (A1)은 그룹의 나머지에 앞서 48시간 투여된 2명의 대상체 (1명의 대상체는 화합물 I을 복용하였고, 그리고 1명의 대상체는 위약을 복용하였음)의 감시(sentinel) 코호트를 포함하였다.

[0108] 그룹 A1 내지 A6 중 모든 대상체는 치료 기간 1에 참여하였고, 그리고 금식 치료 요법을 받았다. 치료 기간 1에

서, 대상체는 1일차 (투여 전일) 내지 4일차 (투여로부터 72시간 후)에 임상적 연구 유닛(Clinical Research Unit; CRU)에 거주하였다. 치료 기간 1에서, 모든 투여량은 적어도 8시간의 밤샘 금식 후의, 1일차 아침에 투여되었다. 그룹 A1, A2, A3, 및 A6에서, 각 대상체에 연구 동안 단일 투여량의 화합물 I 단독 (그룹 A1 중 25mg, 그룹 A2 중 75mg, 그룹 A3 중 200mg, 및 그룹 A6 중 1600mg), 또는 (무작위 일정 당) 위약을 투여하였다.

[0109] 그룹 A4에서, 치료 기간 1 동안의 투여량 (400mg의 화합물 I 또는 위약)은 1일차 아침에 금식 상태로 투여하였다. 치료 기간 2에서의 투여량은, 1일차 아침에 고-지방 표준 조식의 개시로부터 30분 후, 그리고 고-지방 표준 조식이 완료된 후 대략 10분 이내에 투여하였다. 치료 기간 3 동안의 투여량은, 1일차 아침에 저-지방 표준 식사의 개시로부터 30분 후, 그리고 저-지방 표준 식사가 완료된 후 대략 10분 이내에 투여하였다. 치료 기간 4 동안의 투여량은, 3일 동안 PPI (라베프라졸 20mg)의 투여 후, 그리고 밤샘 금식 후에 1일차에 투여하였다 (3회의 1일 [QD] 투여량이 주어지고, 최종 PPI 투여량은 1일차 연구 약물 투여로부터 2시간 이전에 주어짐). 그룹 A4에서의 대상체는 모든 치료 기간 중 동일한 화합물 I 또는 위약 치료를 받았으며, 이로써 각 대상체는 최대 4회의 단일 투여량의 화합물 I 또는 위약을 복용하였다.

[0110] 그룹 A5에서, 치료 기간 1 동안의 투여량 (800mg의 화합물 I 또는 위약)은 1일차의 아침에 금식 상태에서 투여하였으며, 치료 기간 2 동안의 투여량은 1일차의 아침에 저-지방 표준 조식의 개시로부터 30분 후 투여하였으며, 그리고 치료 기간 3 동안의 투여량은 3일 동안 PPI (라베프라졸 20mg)의 투여 후, 및 저-지방 식사 후에 1일차에 투여하였다 (3회의 QD 투여량이 주어졌고, 최종 PPI 투여량은 1일차 연구 약물 투여로부터 2시간 이전에 주어짐). 그룹 A5에서의 대상체는 모든 치료 기간 중 동일한 화합물 I 또는 위약 치료를 받았으며, 이로써 각 대상체는 최대 3회 단일 투여량의 화합물 I 또는 위약을 복용하도록 하였다.

[0111] 그룹 A4에서, 각 대상체는 3개의 추가 치료 기간에 참여하였고, 각 기간은 최소 7일의 간격을 갖는다. 그룹 A4는 치료 기간 2, 3, 및 4의 1일차 내지 4차일에 CRU에서 거주하였다. 그룹 A5에서, 각 대상체는 2개의 추가 치료 기간에 참여하였고, 각 기간은 최소 7일의 간격을 갖는다. 그룹 A5는 치료 기간 2 및 3의 1일차 내지 4일차에 CRU에서 거주하였다. 모든 대상체는 연구 치료의 최종 투여로부터 5 내지 14일 후, 후속 조치 방문을 위하여 복귀하였다.

[0112] 파트 A에서, 치료 기간 1에서의 모든 투여량은 적어도 8시간의 밤샘 금식 후 투여하였다. A4 코호트에서, 치료 기간 2 및 3에서의 투여량은 고- 또는 저-지방 조식의 개시로부터 30분 후, 고- 또는 저-지방 조식이 완료된 시점으로부터 대략 10분 후에 투여하였다. 치료 기간 4에서, 투여량은 PPI의 투여 후, 그리고 밤샘 금식 후에 투여하였다 (PPI는 3회 투여량의 라베프라졸 20mg로 구성되어 있으며, 2일차에 개시되고, 그리고 최종 투여량은 1일차 화합물 I 투여로부터 2시간 이전에 복용됨). 그룹 A5에서, 치료 기간 2 동안의 투여량은 1일차 아침에 저-지방 표준 조식의 개시로부터 30분 후, 그리고 저-지방 표준 조식을 완료한 시점으로부터 대략 10분 후에 투여하였으며, 그리고 치료 기간 3 동안의 투여량은 3일 동안 PPI의 투여 후에, 그리고 저-지방 식사 후에 1일차에 투여하였다 (3회의 QD 투여량이 주어지고, 최종 PPI 투여량은 1일차 연구 약물 투여로부터 2시간 이전에 주어짐).

[0113] 금식 상태에서의 단일 투여량 투여 후 화합물 I의 PK 변수의 요약은 표 1에 요약되어 있다.

[0114] 표 1. 치료군의 화합물 1의 평균 약동학 변수 (파트 A-금식 상태에 투여된 단일 투여량)

변수	화합물 1의 투여량					
	25mg (A1) (N=6)	75mg (A2) (N=6)	200mg (A3) (N=6)	400mg (A4) (N=12)	800mg (A5) (N=6)	1600mg (A6) (N=6)
AUC _{0-t} (hr*ng/ml)	4550(26.0)	13000(16.3)	32300(31.3)	53800(23.2)	74500(27.1)	73600(47.6)
AUC _{0-t} (기준) (hr*ng/ml/(mg/kg))	13400(25.0)	12600(31.8)	12000(33.6)	9420(31.0)	6700(35.4)	3090(41.4)
AUC _{0-∞} (hr*ng/ml)	4600(25.7)	13000(16.1)	32600(31.1)	55100(23.0)	78700(29.7)	86900(61.2) ^d
AUC _{0-∞} (기준) (hr*ng/ml/(mg/kg))	13600(24.9)	12600(31.6)	12100(33.5)	9650(30.0)	7080(38.0)	3740(51.2) ^d
%AUC _{extrap} ^a (%)	1.25 (0.493)	0.486 (0.248)	0.969 (0.434)	2.37 (2.83)	5.17 (6.34)	6.57 (4.04) ^d
C _{max} (ng/ml)	913(28.0)	2250(17.1)	3060(31.9)	4510(13.1)	5910(27.2)	5580(37.0)
C _{max} (기준) (hr*ng/ml/(mg/kg))	2700(29.8)	2180(31.4)	1140(30.1)	790(16.3)	532(28.9)	235(32.5)
t _{max} ^b (hr)	1.50 (1.00-2.50)	1.25 (1.00-2.00)	1.75 (1.00-6.00)	2.50 (1.00-4.25)	1.75 (1.50-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
t _{1/2} (hr)	3.61(43.8)	5.02(42.1)	10.2(14.5) ^c	11.7(54.5)	11.3(44.6) ^d	19.8(25.8) ^d
λ _z (hr ⁻¹)	0.192 (43.8)	0.138 (42.1)	0.0602 (34.0)	0.0594 (54.5)	0.0433 (70.8)	0.0351 (25.8) ^d
CL/F (ml/분)	90.5(25.7)	96.0(16.1)	102(31.1)	121(23.0)	169(29.7)	307(61.2) ^d
CL/F (기준) (ml/분/kg)	1.23(24.9)	1.32(31.6)	1.38(33.5)	1.73(30.0)	2.35(38.0)	4.46(51.2) ^d
V _Z F (L)	28.3(49.9)	41.7(53.8)	102(51.2)	122(54.1)	234(46.9)	525(47.8) ^d
V _Z F (기준) (L/kg)	0.384(49.6)	0.574(64.0)	1.37(56.0)	1.74(64.8)	3.26(49.8)	7.62(39.1) ^d
Ae ₀₋₂₄ (mg)	19.2(8.7)	54.8(6.8)	1.05(21.3)	133(12.4)	172(23.0)	145(16.2)
Ae ₀₋₂₄ (%)	76.9(8.7)	73.0(6.8)	52.5(21.3)	33.3(12.4)	21.5(23.0)	9.09(16.2)
CL _R (ml/분)	70.5(32.0)	71.8(19.7)	63.5(36.7)	49.7(21.2)	48.5(32.3)	47.6(50.5)

[0115]

[0116]

Ae₀₋₂₄= 24시간 동안 배설된 GDC-3280의 양; AUC_{0-t}= 시간 0에서 최종 정량화가능한 농도까지의 농도-시간 곡선 (AUC) 하의 면적; AUC_{0-∞}= 무한대로 외삽된 AUC; %AUC_{extrap}= 최종 측정가능한 농도로부터 무한대까지의 외삽에 기인한 AUC의 백분율; C_{max}= 최대로 관찰된 혈장 농도; CL/F= 겔보기 총 혈장 청소율; CL_R= 신장 청소율; CV%= 변이 계수; fe₀₋₂₄= 24시간에 걸쳐 배설된 GDC-3280의 백분율; N= 대상체의 수; norm= 체중-정규화 값; t_{max}= 최대 농도까지의 시간; t_{1/2}= 겔보기 최종 제거 반감기; V_ZF= 최종 제거기 동안의 겔보기 부피 분포; λ_z= 겔보기 최종 제거율 상수.

[0117]

^a 산술 평균 (산술 표준 편차)

[0118]

^b 평균 (최소-최대)

[0119]

^c n=5

[0120]

^d n=4

[0121]

전체 투여량에 대한 혈장 농도 대 시간 도식은 빠른 흡수 단계를 특징으로 하였다. t_{max}의 중앙값은 일반적으로 1.3 내지 2.5시간 범위의 전체 투여량에서 유사하였지만, 보다 높은 투여량 수준 (200-1600mg)에서는 개별 t_{max} 범위가 증가하는 경향이 있었고, t_{max}는, 25 및 75mg 투여량에 걸쳐 관찰된 2.5시간의 최신 시점에 비해, 6시간 늦게 발생하였다. 평균 t_{1/2}는 25 및 75mg 투여량에서 각각 3.6 및 5.0시간 (2.1 내지 9.6시간 범위)의 값과 유사하였으며, 200, 400 및 800mg 투여량에서 각각 10.2, 11.7 및 11.3 시간 (4.1 내지 27.0 시간 범위)으로 증

가하였다. 1600mg의 최고 투여량 수준에서 기하 평균 $t_{1/2}$ 는 19.8시간 (13.8 ~ 24.0시간 범위)이었다.

[0122] 투여량-정규화된 PK 변수는 ANOVA를 이용하여 분석하였다. 2가지 가장 낮은 투여량 수준들 (25 및 75mg) 사이의 AUC 및 C_{max} 에 기초한 전신 노출의 증가는 선형 PK와 일치하며, 투여량이 3배 증가하여, 투여량 및 몸체 중량 정규화된 AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 각각에 대하여 AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 의 2.9-, 2.8- 및 2.5배 증가를 유발하였다. 200 내지 800mg의 보다 높은 투여량 수준 사이에서는 AUC와 C_{max} 값이 비례 방식 미만으로 증가하는 경향이 있었다. 800mg 투여량 수준에서는, 32.0배의 투여량 증가가 AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 에서 각각 16.4, 17.1 및 6.5배 증가를 유발하였다. 1600mg 투여 후, 800mg 투여량의 경우와 비교하여 AUC 및 C_{max} 는 유의미하게 증가하지 않았다. 식이 및 금식 상태로, 그리고 라베프라졸 (PPI)과 함께 400 및 800mg의 단일 투여량 투여 후 화합물 I의 PK 변수의 요약은 하기 표 2에 제시된다.

[0123] 표 2. 치료 조건에 따른 화합물 I의 평균 약동학 변수 (파트 A-단일 투여량)

변수	화합물 I의 투여량						
	400 mg (A4) (N=12)				800 mg (A5) (N=6)		
	금식	고지방 식이	저지방 식이	+ 20 mg 라베프라졸 QD x 3 금식	금식	저지방 식이	+ 20 mg 라베프라졸 QD x 3 저지방 식이
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	53800 (23.2)	80200 (26.6)	73700 (36.1)	46500 (19.9)	74500 (27.1)	159000 (36.4)	122000 (21.6)
AUC_{0-t} (기준) (hr*ng/mL/(mg/kg))	9420 (31.0)	14000 (33.3)	12900 (40.0)	8130 (29.0)	6700 (35.4)	14300 (29.3)	11000 (29.9)
$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	55100 (23.0)	80300 (26.5)	74200 (35.5)	48100 (19.0)	78700 (29.7)	160000 (36.5)	124000 (20.7)
$AUC_{0-\infty}$ (기준) (hr*ng/mL/(mg/kg))	9650 (30.0)	14100 (33.3)	13000 (39.4)	8410 (27.0)	7080 (38.0)	14400 (29.2)	11100 (29.7)
% AUC_{extrap} ^a (%)	2.37 (2.83)	0.213 (0.114)	0.691 (0.659)	3.25 (4.03)	5.17 (6.34)	0.395 (0.410)	1.27 (2.08)
C_{max} (ng/mL)	4510 (13.1)	7620 (11.0)	7420 (17.4)	3770 (19.3)	5910 (27.2)	13300 (31.5)	10000 (28.7)
C_{max} (기준) (hr*ng/mL/(mg/kg))	790 (16.3)	1330 (17.7)	1300 (20.5)	660 (22.4)	532 (28.9)	1200 (21.7)	900 (34.5)
t_{max} ^b (hr)	2.50 (1.00-4.25)	3.50 (1.50-6.00)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (1.50-4.00)	1.75 (1.50-4.00)	3.00 (2.50-4.00)	3.00 (2.50-4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	11.7 (54.5)	8.05 (45.2)	7.52 (48.1) ^c	10.5 (62.8) ^c	11.3 (44.6) ^d	8.74 (57.1)	8.92 (43.8) ^c
λ_z (hr ⁻¹)	0.0594 (54.5)	0.0861 (45.2)	0.0852 (54.8)	0.0603 (70.3)	0.0433 (70.8)	0.0793 (57.1)	0.0666 (57.1)
CL/F (mL/분)	121 (23.0)	83.0 (26.5)	89.8 (35.5)	139 (19.0)	169 (29.7)	83.3 (36.5)	108 (20.7)
CL/F (기준) (mL/분)/kg)	1.73 (30.0)	1.19 (33.3)	1.28 (39.4)	1.98 (27.0)	2.35 (38.0)	1.16 (29.2)	1.50 (29.7)
V_z/F (L)	122 (54.1)	57.8 (58.6)	63.3 (68.4)	138 (71.3)	234 (46.9)	63.0 (78.2)	97.2 (67.7)
V_z/F (기준) (L/kg)	1.74 (64.8)	0.826 (68.5)	0.904 (77.5)	1.97 (84.7)	3.26 (49.8)	0.876 (79.8)	1.35 (61.6)

[0124]

[0125] AUC_{0-t} = 시간 0에서 최종 정량화가능한 농도까지의 농도-시간 곡선(AUC) 하의 면적; $AUC_{0-\infty}$ = 무한대로 외삽된 AUC; % AUC_{extrap} = 최종 측정가능한 농도로부터 무한대까지의 외삽에 기인한 AUC의 백분율; C_{max} = 최대로 관찰된 혈장 농도; CL/F= 겔보기 총 혈장 청소율; CL_R = 신장 청소율; t_{max} = 최대 농도까지의 시간; CV%= 변이 계수; N= 대상체의 수; norm= 체중-정규화 값; $t_{1/2}$ = 겔보기 최종 제거 반감기; V_z/F = 최종 제거기 동안의 겔보기 부피 분포; λ_z = 겔보기 최종 제거율 상수.

[0126] ^a 산술 평균 (산술 표준 편차)

[0127] ^b 평균 (최소-최대)

[0128] ^c n=11

[0129] $n=4$

[0130] $n=5$

[0131] 식품 영향

[0132] 고-지방 식이 상태에서의 400mg의 화합물 I의 투여 후, 저-지방 식이 및 금식 상태의 경우 (t_{max} 중앙값 2.5시간, 1.0 내지 4.3시간 범위)에 비해, 1.0시간의 t_{max} 지연이 있었다 (t_{max} 중앙값 3.5시간, 1.5 내지 6.0시간 범위). 참고: 표 2. C_{max} 달성 후, 혈장 화합물 I 농도는 금식 및 식이 상태 둘 모두에서 2상형(biphasic) 방식으로 감소하였다. 전신 노출은 고-지방 식이 상태에서 더 높았으며, 식이 대 금식의 비율은 AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max} 각각에 대하여 149.0%, 145.8% 및 168.9%이었다 (표 3). 저-지방 식이 상태에서는, 400mg의 화합물 I을 투여한 후, 전신 노출이 증가하였으며, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 각각에서 식이 대 금식의 비율은 각각 137.1%, 134.7% 및 164.4%였다 (표 3). 400mg의 화합물 I에서의 저-지방 식이 상태에 대한 고-지방 식이 상태의 통계적 비교는 각각 AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 에 대해 108.7%, 108.2% 및 102.7%의 비율로 유사한 노출을 나타냈다 (표 3).

[0133] 저-지방 식이 상태에서, 800mg의 화합물 I의 투여 후, t_{max} 중앙값은 1.25시간의 지연이 있었다. AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 에 의하여 측정시 저-지방 식이 상태의 화합물 I에 대한 전신 노출은 증가하였으며, 식이 대 금식의 비율은 각각 214.0%, 203.3% 및 225.5%였다 (표 3).

[0134] 400mg 및 800mg 화합물 I 둘 모두를 투여한 후, 금식 상태에서 $t_{1/2}$ 가 다소 긴 경향이 있었으며, 기하 평균 $t_{1/2}$ 값은 각각 11.7 및 11.3시간이었다. 이는 기하 평균이 7.5 내지 8.7시간 범위인 고-지방 및 저-지방 상태에 대하여 비교한 것이다.

[0135] 표 3. 화합물 I의 약동학 데이터의 통계적 분석 (파트 A): 고-지방, 저-지방 및 식이 상태의 영향

LS 평균 ^a				LS 평균 ^a			
400mg 화합물 I 고지방 식이				400mg 화합물 I 금식 (참고)		90% 일치 간격 ^d (%)	CVw ^e
변수(들)(단위)	n ^b	(시험)	n ^b	시험/참고 ^c (%)			
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	12	80200	12	53800	149.0	(131.9, 168.4)	17.8
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	12	80300	12	55100	145.8	(129.3, 164.3)	17.5
C _{max} (ng/mL)	12	7620	12	4510	168.9	(151.8, 187.9)	15.5
400mg 화합물 I 저지방 식이				400mg 화합물 I 금식 (참고)		90% 일치 간격 ^d (%)	CVw ^e
변수(들)(단위)	n ^b	(시험)	n ^b	시험/참고 ^c (%)			
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	12	73700	12	53800	137.1	(121.3, 154.9)	17.8
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	12	74200	12	55100	134.7	(119.5, 151.8)	17.5
C _{max} (ng/mL)	12	7420	12	4510	164.4	(147.8, 182.9)	15.5
400mg 화합물 I 고지방 식이				400mg 화합물 I 저지방 식이 (참고)		90% 일치 간격 ^d (%)	CVw ^e
변수(들)(단위)	n ^b	(시험)	n ^b	시험/참고 ^c (%)			
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	12	80200	12	73700	108.7	(96.2, 122.9)	17.8
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	12	80300	12	74200	108.2	(96.0, 122.0)	17.5
C _{max} (ng/mL)	12	7620	12	7420	102.7	(92.3, 114.3)	15.5
800mg 화합물 I 저지방 식이				800mg 화합물 I 금식 (시험)		90% 일치 간격 ^d (%)	CVw ^e
변수(들)(단위)	n ^b	(시험)	n ^b	시험/참고 ^c (%)			
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	6	159000	6	74500	214.0	(167.3, 273.7)	23.9
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	6	160000	6	78700	203.3	(157.8, 262.0)	24.6
C _{max} (ng/mL)	6	13300	6	5910	225.5	(181.0, 280.9)	21.2

[0136]

[0137] AUC_{0-t} = 시간 0에서 최종 정량화가능한 농도까지의 농도-시간 곡선(AUC) 하의 면적; $AUC_{0-\infty}$ = 무한대로 외삽된 AUC; C_{max} = 최대로 관찰된 혈장 농도; CV_w = 대상체-내부의 가변 계수; LS= 최소 제곱

[0138] ^a자연-로그 평균을 선형 스케일로 변환함으로써 계산된, 변수 분석으로부터 나온 최소 제곱 평균 (즉, 기하 평균)

[0139] ^bn는 모델에 사용된 각 치료에서 관찰의 수이다.

[0140] ^c자연 로그-변환된 변수(백분율로 나타남)에 대한 변수 평균들의 비. 선형 스케일로 변환된 자연 로그-변환된 비율

[0141] ^d자연 로그-변환된 변수들(백분율로 나타남)의 변수 평균의 비율에 대한 90% 일치 간격. 선형 스케일로 변환된 자연-로그 변환된 일치 한계.

[0142] ^e대상체 내의 가변 상수 $CV_w(\%) = [\exp(mse) - 1]^{1/2} \times 100$

[0143] 양성자 펌프 억제제 (PPI) 영향

[0144] 금식 상태에서 20mg의 라베프라졸 (QD×3)과 함께 화합물 I의 단일 400mg을 투여한 후, 화합물 I은 빠르게 흡수 되었고, t_{max} 중앙값은 2.5시간 (1.5 내지 4.0시간 범위)으로 400mg의 화합물 I을 단독으로 투여했을 때의 결과 (t_{max} 중앙값은 2.5시간, 1.0 내지 4.3시간 범위)와 유사하였다. C_{max} 에 도달한 후, 화합물 I은 금식 상태 단독 에서 관찰된 것과 유사한 기하 평균 $t_{1/2}$ (각각 10.5시간 및 11.7시간)을 갖는 2상형 감소를 나타냈다.

[0145] 단일 투여량의 400mg의 화합물 I을 금식 상태에서 라베프라졸 (20mg QD×3)과 병용 투여할 경우, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 의 감소가 있었으며, 비-PPI 동시-투여에 대한 PPI 동시-투여의 비율은 각각 86.4%, 87.2%, 및 83.6%이었 으며, 여기서 90% CI는 전체 비교 중 100%를 제외한 것이다 (표 4). AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 에 근거한 대상체-간 변동성은, 화합물 I의 단독 투여 후, 그리고 금식 상태에서 라베프라졸과 함께 동시-투여될 경우 낮았으며, 이 는 각각, AUC에 대하여 19.0% 내지 23.2% 범위이고, 그리고 C_{max} 에 대하여 13.1% 내지 19.3% 범위였다.

[0146] 단일 투여량의 800mg의 화합물 I이 저-지방 식이 상태에서 라베프라졸 (20mg QD×3)과 동시-투여될 경우, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 의 감소가 있었으며, 비-PPI 동시-투여에 대한 PPI 동시-투여의 비율은 각각 77.5%, 77.2%, 및 75.0%이었다 (표 4). 이러한 결과는, 증가된 위내 pH (환원된 위산)이 화합물 I의 흡수에 있어서 일부 손실 을 야기한다는 것을 나타낸다. 최대 혈장 농도까지의 시간은 라베프라졸의 동시-투여 후 지연을 나타냈으며, 여 기서 t_{max} 중앙값은 단독 투여의 경우 1.8시간 (1.5 내지 4.0시간 범위)에 비해 3.0시간 (2.5 내지 4.0시간 범위)이었다.

[0147] 표 4. 화합물 I의 약동학 데이터의 통계적 분석 (파트 A): PPI 영향

LS 평균 ^a		LS 평균 ^a		시험/참고 ^c (%)	90% 일치 간격 ^d (%)	CVw ^e (%)
변수(들) (단위)	n ^b	400mg 화합물 I 금식 + 20 mg 라베프라졸 QD x 3 (시험)	400mg 화합물 I 금식 (참고)			
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	12	46500	53800	86.4	(76.5, 97.6)	17.8
$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	12	48100	55100	87.2	(77.4, 98.3)	17.5
C_{max} (ng/mL)	12	3770	4510	83.6	(75.2, 93.0)	15.5

800mg 화합물 I 저지방 식이 + 20 mg 라베프라졸 QD x 3 (시험)		800mg 화합물 I 저지방 식이 (참고)		시험/참고 ^c (%)	90% 일치 간격 ^d (%)	CVw ^e (%)
변수(들) (단위)	n ^b	n ^b				
AUC_{0-t} (hr*ng/mL)	6	122000	159000	76.5	(59.8, 97.9)	23.9
$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	6	124000	160000	77.2	(59.9, 99.5)	24.6
C_{max} (ng/mL)	6	10000	13300	75.0	(60.2, 93.5)	21.2

[0148]

[0149] AUC_{0-t} = 시간 0에서 최종 정량화가 가능한 농도까지의 농도-시간 곡선(AUC) 하의 면적; $AUC_{0-\infty}$ = 무한대로 외삽된

AUC; C_{\max} = 최대로 관찰된 혈장 농도; CV_w = 대상체-내부의 가변 계수; LS= 최소 제곱

- [0150] ^a은 자연-로그 평균을 선형 스케일로 돌림으로서 계산된, 분석으로부터 나온 변수의 최소 제곱 평균 (즉, 기하 평균)
- [0151] ^bn는 모델에 사용된 각 처치에서 관찰된 수이다.
- [0152] ^c자연 로그-변환된 변수(백분율로 나타남)에 대한 변수 평균들의 비. 선형 스케일로 돌아간 자연 로그-변환된 비율
- [0153] ^d자연 로그-변환된 변수들(백분율로 나타남)의 변수 평균의 비율에 대한 90% 일치 간격. 선형 스케일로 변환된 자연-로그 변환된 일치 한계.
- [0154] ^e대상체 내의 가변 상수 $CV_w(\%) = [\exp(mse) - 1]^{1/2} \times 100$
- [0155] 파트 B- 다중 오름차순 투여량 (MAD):
- [0156] 파트 B에서, 24명의 대상체는 3개 그룹 (그룹 B1 내지 B3)에서 연구되었고, 여기서 각 그룹은 8명의 대상체 (6명은 화합물 I을 복용하였고, 그리고 2명은 위약을 복용하였음)로 이루어졌다. 파트 B에 대한 투여량, 투여 빈도, 지속시간 및 식이 상태는 파트 A 및 B 유래의 이용가능한 PK, 안전성 및 내약성 데이터를 검토하여 예측되었다.
- [0157] 파트 B에서의 전체 투여량은 저-지방 식사의 투여 후 투여하였다. 그룹 B1 및 B3에서, 화합물 I (그룹 B1에 대하여 200mg, B3에 대하여 275mg) 또는 위약을 1일차 내지 6일차에 1일 2회 (BID), 그리고 7일차 아침에 1회 투여하였다. 그룹 B2에서, 대상체에 1일차 내지 7일차에 525mg의 화합물 I 또는 위약을 QD 투여하였다. 파트 B에서, 각 대상체는 치료 기간 1에 참여하였다. 대상체는 1일차 (투여 전일)로부터 10일차 아침 (7일차에서의 최종 투여로부터 72시간 후)까지 CRU에 거주하였다. 모든 대상체는 최종 투여로부터 5 내지 14일 후, 후속 조치 방문을 위하여 복귀하였다. 파트 B에서, 전체 투여량을 저-지방 식사 후 투여하였다. 1일차 및 7일차 (투여-후 PK 샘플링 일수)에, 대상체는 투여 30분 이전에 저-지방 조식을 개시하였고, 그리고 그들의 식사를 완료하도록 15분을 부여받았으며; 투여는 조식의 완료로부터 대략 15분 후에 수행되었다. 2일차 내지 6일차의 투여 중, 대상체는 투여 전 1시간 내에 이들의 조식을 완료하도록 하였다. 저녁 투여의 경우, 대상체는 표준 식사를 제공받았고, 그리고 투여로부터 1 내지 2시간 이전에 이들의 식사를 완료하였다. 200mg BID, 275mg BID, 및 525mg QD의 화합물 I의 단일 및 다중 투여 후, 화합물 I은 용이하게 흡수되었으며, 여기서 t_{\max} 중앙값은 1일차 투여-후 2.3 내지 3.5시간이었고, 그리고 7일차 투여-후 2.8 내지 4.0시간이었다. 7일차에서, 화합물 I의 혈장 농도는 C_{\max} 달성 후 일반적 2상형 방식으로 감소되었으며, 여기서 $t_{1/2}$ 기하 평균값은 각각 200- 및 275-mg BID 투여량 수준에서 4.9시간 (3.5 내지 6.3시간 범위의 개별 값) 및 5.6시간 (3.6 내지 12.1시간 범위의 개별 값)이었으며, 그리고 525mg QD에서 6.3시간 (3.7 내지 11.2시간 범위의 개별 값)이었다 (표 5). 대략적으로, 200mg BID 내지 525mg QD 투여 요법 중 $AUC_{0-\infty}$ 의 투여량-비례적인 증가가 있었으며, 여기서 2.6배의 투여량 증가는 기하 평균 $AUC_{0-\infty}$ 의 2.5배 증가를 유발하였다. 200- 및 275-mg BID 투여량의 경우, 1.4배 투여량 증가에 대하여 1.2배의 기하 평균 C_{\max} 증가가 있었다. 200 및 275mg BID 및 525mg QD의 다중 투여 후, 화합물 I의 항정-상태(steady-state) 혈장 농도는 일반적으로 2일 내에 달성되었다. 7일차에, 다중 BID 투여 후, 화합물 I의 누적의 일부 증가가 있었으며, 여기서 기하 평균 RA_{AUC} 값은 200mg BID 투여 후 1.1 (0.9 내지 1.3 범위), 275-mg BID 투여량 수준에서 1.5 (1.1 내지 1.9 범위), 및 525-mg QD 투여량 수준에서 1.3 (1.0 내지 1.6 범위)이었다. 상이한 투여 요법에 대하여 예상된 바와 같이, QD 요법에 비해 더 높은 트로프형(trough)의 농도가 BID 투여 요법에 대하여 달성되며, 여기서 7일차에서의 평균 사전-투여 화합물 I 농도는 200mg BID, 275mg BID, 및 525mg QD 투여량 각각에 대하여 1680, 3260, 및 897이었다.

[0158] 표 5. 치료군에 의한 화합물 I의 평균 약동학 변수 (파트 B - 저-지방 식사 후 투여된 다중 투여량)

변수	화합물 I의 투여량					
	200 mg BID (B1)		525 mg QD (B2)		275 mg BID (B3)	
	(N=6)		(N=6)		(N=6)	
	1일차	7일차	1일차	7일차	1일차	7일차
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	34900 (29.5) ^a	38800 (27.3)	78100 (31.3) ^a	97800 (19.5)	37700 (12.8) ^d	56500 (13.4)
AUC _{0-t} (기준) (hr*ng/mL/(mg/kg))	11300 (34.1) ^a	12600 (34.9)	10500 (26.9) ^a	13100 (14.8)	9560 (22.0) ^d	14300 (35.9)
C _{max} (ng/mL)	6080 (20.7)	6060 (20.1)	8510 (16.2)	9440 (10.8)	6070 (11.6)	7500 (10.9)
C _{max} (기준) (hr*ng/mL/(mg/kg))	1970 (30.5)	1970 (28.5)	1140 (11.3)	1260 (11.6)	1540 (18.2)	1900 (30.5)
t _{max} ^b (hr)	3.00 (2.00-4.00)	4.00 (2.50-4.02)	3.50 (1.50-4.00)	3.53 (2.50-4.02)	2.28 (1.50-4.00)	2.75 (2.00-4.00)
t _{1/2} (hr)	---	4.89 (23.0) ^b	---	6.25 (60.3) ^c	---	5.64 (43.6)
λ _z (hr ⁻¹)	---	0.142 (23.0) ^b	---	0.0544 (107.5)	---	0.123 (43.6)
CL/F (mL/분)	---	85.9 (27.3)	---	89.4 (19.5)	---	81.1 (13.4)
CL/F (기준) (mL/분)/kg)	---	1.32 (34.9)	---	1.27 (14.8)	---	1.16 (35.9)
V _z /F (L)	---	36.1 (33.7) ^b	---	98.6 (112.1)	---	39.6 (39.3)
V _z /F (기준) (L/kg)	---	0.576 (36.0) ^b	---	1.40 (110.6)	---	0.568 (43.6)
Ae ₀₋₁₂ (mg)	105 (18.0)	142 (15.2)	171 (13.3)	185 (27.1)	162 (9.7)	190 (13.1)
Ae ₀₋₂₄ (mg)	---	---	242 (7.2)	284 (19.4)	---	---
fe ₀₋₁₂ (%)	52.5 (18.0)	71.2 (15.2)	32.6 (13.3)	35.3 (27.1)	58.9 (9.7)	69.1 (13.1)
fe ₀₋₂₄ (%)	---	---	46.1 (7.2)	54.0 (19.4)	---	---
CL _R (mL/분)	50.2 (45.4)	61.2 (35.7)	51.7 (31.8)	48.3 (32.2)	71.6 (17.9)	56.1 (16.2)
RA _{AUC}	---	1.11 (13.3)	---	1.25 (13.7)	---	1.50 (19.1)

[0159]

[0160]

Ae₀₋₁₂= 첫 12시간 동안 분비된 GDC-3280의 양; Ae₀₋₂₄= 24시간 동안 배설된 GDC-3280의 양; AUC_{0-t}= 투여 간격(τ 또는 타우) 동안의 농도-시간 곡선(AUC) 하의 면적; C_{max}= 최대로 관찰된 혈장 농도; CL/F= 겔보기 총 혈장 청소율(GDC-3280 단독); CL_R= 신장 청소율; CV%= 변이 계수; fe₀₋₁₂= 첫 12시간 내에 배설된 약물의 백분율; fe₀₋₂₄= 24시간에 걸쳐 배설된 GDC-3280의 백분율; N= 대상체의 수; norm= 체중-정규화 값; RA_{AUC}= AUC_{0-t}에 기초한 누적 비율; t_{max}= 최대 농도까지의 시간; t_{1/2}= 겔보기 최종 제거 반감기; V_z/F= 최종 제거기 동안의 겔보기 부피 분포 (GDC-3280 단독); λ_z= 겔보기 최종 제거율 상수.

[0161]

^a평균 (최소-최대)

[0162]

^bn=5

[0163]

^cn=3

[0164]

^dt= 12시간

[0165]

^et= 24시간

[0166]

혈청 크레아티닌 (Scr) 관찰

[0167]

연구의 파트 둘 모두에서의 다양한 PK 변수의 측정에 더하여, 대상체의 혈청 크레아티닌 수준의 변화가 또한 본 연구에서 평가되었다. 표 6A 및 6B는, 적용가능할 경우, 각 치료군에서의 SAD 연구 중 대상체에 대한 사전-투여 값 및 평균화 스크리닝에 의한 혈청 크레아티닌의 퍼센트 변화 및 수준 변화를 요약한다. 표 7A 및 7B는, 적용가능할 경우, MAD 연구 중 대상체에 대한 사전-투여 값 및 평균화 스크리닝에 의한 혈청 크레아티닌의 퍼센트 변화 및 수준 변화를 요약한다. 혈청 크레아티닌의 정상 상한치 초과 증가(ULN)는 본 연구의 파트 A (SAD) 및 파트 B (MAD) 둘 모두에서 관찰되었다. 본 연구의 파트 A에서, 변화는 약 21%의, 200mg 이상의 투여량의 노출로 관찰되었다. 본 연구의 파트 B에서, 변화는 전체 투여량 수준에 걸쳐 대상체의 약 56%에서 관찰되었다. MAD 연

구 중 25% 퍼센트의 대상체는 0.3mg/dL 이상(\geq)의, Scr의 기준선으로부터의 평균 변화치를 갖고, 그리고 MAD 연구 중 50%의 대상체는 30% 이상(\geq)의, 기준선으로부터의 평균 퍼센트 변화치를 가졌다. 연구의 파트 B에서, 2명의 대상체 (275mg BID)가 5일차에 크레아티닌이 증가하는, 임상적으로 유의미한 TEAE를 경험하였다. 본 연구의 MAD 파트 중 조합된 스크리닝 및 사전-투여 기준선으로부터의 혈청 크레아티닌의 평균 변화치는 도 1에 예시된다. 또한, 본 연구의 MAD 파트 중 조합된 스크리닝 및 사전-투여 수준으로부터의 크레아티닌 수준의 평균 변화치는 도 2에 예시된다.

표 6A. SAD 연구에서 기준선으로부터의 혈청 크레아티닌 수준의 변화								
Scr의 변화	위약	25 mg	75 mg	200 mg	400 mg 금식	800 mg 금식	1600 mg	합계
<0.3 mg/dL의 변화	14	6	6	6	10	5	6	53
≥ 0.3 mg/dL의 변화	0	0	0	0	2	1	0	3
합계	14	6	6	6	12	6	6	56

표 6B. SAD 연구에서 기준선으로부터의 혈청 크레아티닌 수준의 변화율								
Scr 변화율	위약	25 mg	75 mg	200 mg	400 mg 금식	800 mg 금식	1600 mg	합계
<30%의 변화	14	6	6	6	9	4	6	51
$\geq 30\%$ 의 변화	0	0	0	0	3	2	0	5
합계	14	6	6	6	12	6	6	56

표 7A. MAD 연구에서 기준선으로부터의 혈청 크레아티닌 수준의 변화						
Scr의 변화	400 mg (200 mg BID)	위약	525 mg	550 mg (275 mg BID)	합계	
<0.3 mg/dL의 변화	5	6	5	2	18	
≥ 0.3 mg/dL의 변화	1	0	1	4	6	
합계	6	6	6	6	24	

표 7B. MAD 연구에서 기준선으로부터의 혈청 크레아티닌 수준의 변화율						
Scr 변화율	400 mg (200 mg BID)	위약	525 mg	550 mg (275 mg BID)	합계	
<30%의 변화	1	6	3	2	12	
$\geq 30\%$ 의 변화	5	0	3	4	12	
합계	6	6	6	6	24	

결론

화합물 I은 화합물 I의 단일 경구 투여 후 금식 상태에서 빠르게 흡수되었으며, 여기서 t_{max} 중앙값은 1.3 내지 2.5시간 범위였다. 기하 평균 $t_{1/2}$ 은 25 및 75mg의 화합물 I의 투여량에 대하여 유사하였으며, 이는 200mg 투여량 수준에서 10.2시간 내지 1600-mg 투여량 수준에서 19.8시간 범위의 투여량 증가로의 증가 경향을 나타내었다.

전신 노출 (C_{max} 및 AUC)은 투여량-비례 방식으로 증가하였으며 (25 내지 75mg), 그리고 이후, 비례 방식 미만의 증가가 200-mg 투여량 및 그 초과 투여량에 대하여 관찰되었다. 800 내지 1600mg 투여량에서, AUC 및 C_{max} 의 증가는 나타나지 않았으며, 이는 흡수 포화상태를 반영한다. 전신 노출의 비례 방식 미만의 증가는 노 중 배설된 화합물 I의 투여량-의존적 퍼센트 감소 (25mg에서 76.9% 내지 1600mg에서 9.1%)에 의하여 반영된다.

저-지방 식이 상태에서, 화합물 I은 빠르게 흡수되었고, 여기서 t_{max} 값은 1.0 내지 4.0시간 범위였다. 고-지방 식이 상태에서, t_{max} 는 증가하였으며, 이는 1.5 내지 6.0시간의 범위였다. 고-지방 식이 상태에서의 화합물 I의 투여는, 금식 상태와 비교하여, $AUC_{0-\infty}$ 및 AUC_{0-t} 각각에 대하여 45.8% 내지 49.0%의 증가, 및 C_{max} 에 대하여 68.9%의 증가를 야기하였다. 저-지방 식이 상태에서의 투여는 또한 전신 노출을 증가시켰으며, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} , 각각에서 37.1%, 34.7%, 및 64.4%의 증가를 나타냈다.

라베프라졸과의 약물-약물 상호작용이 사전치료로서 관찰되었고, 그리고 저-지방 식이 상태에서의 20mg 라베프라졸 (QD \times 3)의 동시-투여는 화합물 I의 단독 투여와 비교하여 AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, 및 C_{max} 각각에서 23.5%, 22.8%, 및 25.0%의 감소를 야기하였다.

200 및 275mg BID 및 525mg QD로의 화합물 I의 다중 투여량 투여 후, 항정-상태는 2일 내에 달성되었다. 7일차까지의 최소 누적의 증거가 있다 (BID에 대해서는 1.1-배 내지 1.5배 누적, 그리고 QD 요법에 대해서는 1.3배).

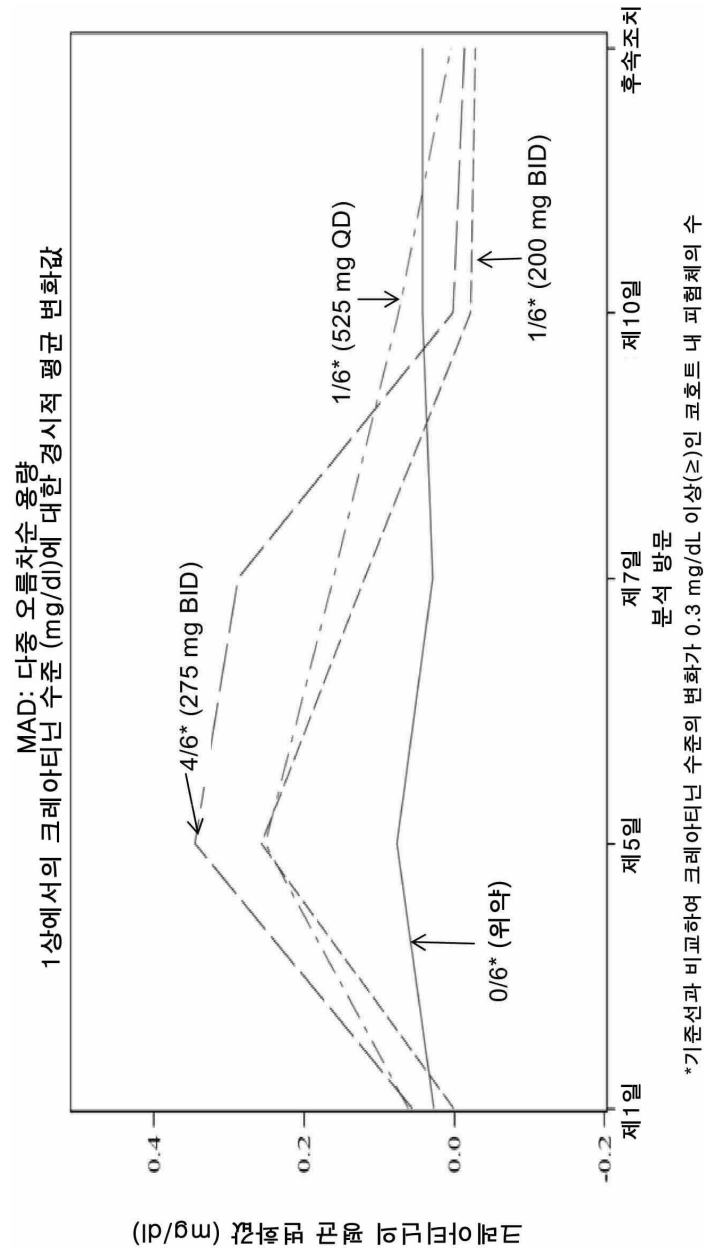
QD 투여 요법에 비해, 높은 트로프형(trough)의 낮은 피크 농도가 BID에 대하여 관찰되었다.

[0175]

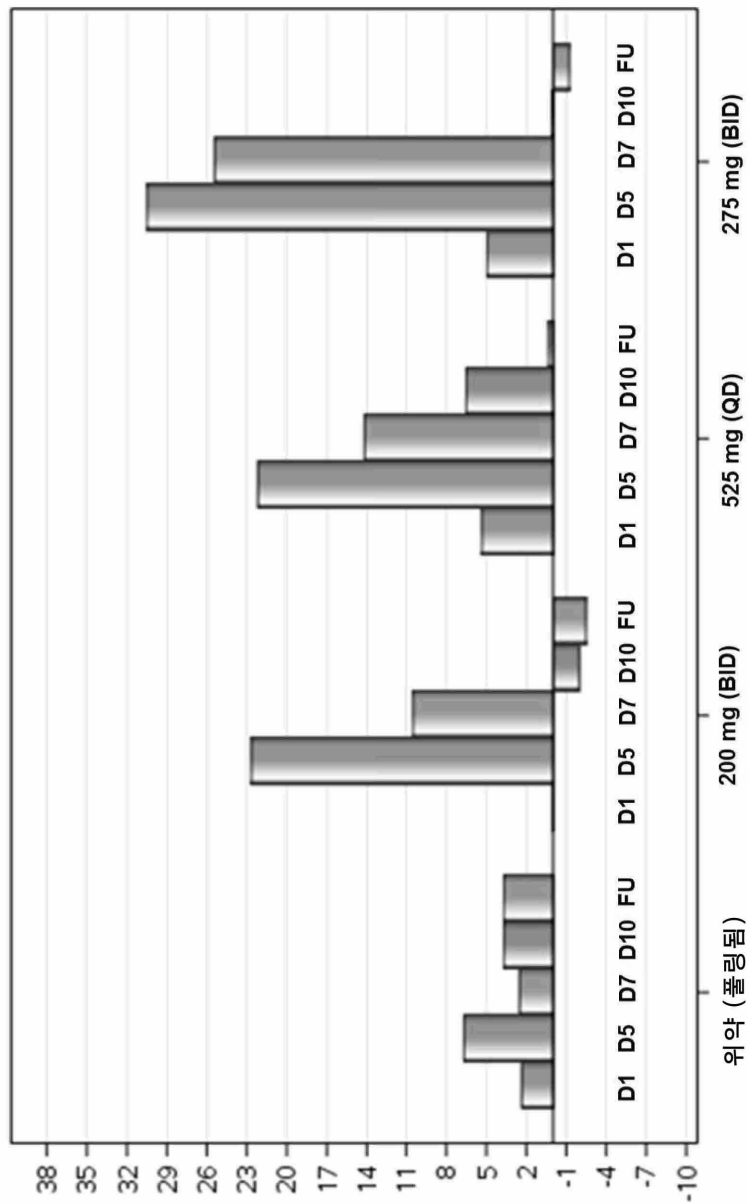
연구의 파트 B에서, 2명의 대상체 (275mg BID)가 5일차에 혈청 크레아티닌 수준이 증가하는, 임상적으로 유의미한 TEAE를 경험하였다.

도면

도면1



도면2



(1/10Mn) 275mg 200mg 525mg 위약