



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0095976
(43) 공개일자 2011년08월25일

(51) Int. Cl.

A61K 31/4418 (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7018447

(22) 출원일자(국제출원일자) 2010년12월03일

심사청구일자 2011년08월08일

(85) 번역문제출일자 2011년08월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/058943

(87) 국제공개번호 WO 2011/069094

국제공개일자 2011년06월09일

(30) 우선권주장

10250379.4 2010년03월03일

유럽특허청(EPO)(EP)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

인터뮌, 인크.

미합중국 캘리포니아 브리스베인, 베이쇼어 블러바드 3280 (우 :94005)

(72) 발명자

브랜드포드 윌리엄슨 지글러

미국 94957 캘리포니아주 로스 피오 박스 566

슈워크베르크 하이베르

미국 94402 산 마테오 벙커 힐 드라이브 2173

(74) 대리인

김진희, 김성기

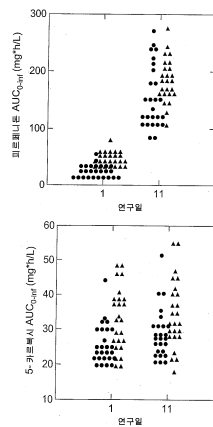
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 피르페니돈 요법의 실시 방법

(57) 요약

본 발명은 플루복사민과 피르페니돈 또는 다른 CYP 효소의 중간 내지 강한 억제제와의 불리한 약물 상호작용을 피하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(30) 우선권주장

12/684,879	2010년01월08일	미국(US)
2,710,358	2010년08월17일	캐나다(CA)
61/266,815	2009년12월04일	미국(US)
61/310,679	2010년03월04일	미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

피르페니돈 요법이 필요한 환자의 치료에 사용하기 위한 피르페니돈으로서, 상기 치료는 (a) (i) 시토크롬 P450 1A2 (CYP1A2) 및 (ii) CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 시토크롬 P450 1A2 (CYP1A2) 억제제의 병합 사용 또는 공동투여를 회피, 금지, 중단하거나, 또는 주의하여 사용하는 것, 또는 (b) 강한 CYP1A2 억제제를 제공받은 환자에서 피르페니돈을 주의하여 사용하는 것, 또는 (c) 피르페니돈을 제공받은 환자에서 강한 CYP1A2 억제제를 주의하여 사용하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 피르페니돈.

청구항 2

피르페니돈 요법이 필요한 환자의 치료용 의약의 제조에 있어서 피르페니돈의 용도로서, 상기 치료는 (a) (i) 시토크롬 P450 1A2 (CYP1A2) 및 (ii) CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 시토크롬 P450 1A2 (CYP1A2) 억제제의 병합 사용 또는 공동투여를 회피, 금지, 중단하거나, 또는 주의하여 사용하는 것, 또는 (b) 강한 CYP1A2 억제제를 제공받은 환자에서 피르페니돈을 주의하여 사용하는 것, 또는 (c) 피르페니돈을 제공받은 환자에서 강한 CYP1A2 억제제를 주의하여 사용하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 3

피르페니돈 요법이 필요한 환자에서 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 유효량의 피르페니돈을 투여하는 것과, (a) (i) 시토크롬 P450 1A2 (CYP1A2) 및 (ii) CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 시토크롬 P450 1A2 (CYP1A2) 억제제를 회피, 금지, 중단하거나, 또는 주의하여 사용하는 것, 또는 (b) 강한 CYP1A2 억제제를 제공받은 환자에서 피르페니돈을 주의하여 사용하는 것, 또는 (c) 피르페니돈을 제공받은 환자에서 강한 CYP1A2 억제제를 주의하여 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 CYP1A2 억제제는 CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소의 중간 내지 강한 억제제인 피르페니돈, 용도 또는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 CYP1A2 억제제는 강한 CYP1A2 억제제인 피르페니돈, 용도 또는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 CYP1A2 억제제는, 피르페니돈과의 불리한 약물 상호작용을 피하거나, 또는 피르페니돈의 클리어런스 감소를 피하기 위해서 피르페니돈 요법 개시 전에 중단되는 것인 피르페니돈, 용도 또는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 CYP1A2 억제제는 피르페니돈 요법 개시 전 1개월 내에 중단되는 것인 피르페니돈.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 CYP1A2 억제제는 피르페니돈 요법 개시 전 2주 내에 중단되는 것인 피르페니돈.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 CYP1A2 억제제는 피르페니돈 요법 동안 회피되는 것인 피르페니돈, 용도 또는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자는 CYP1A2 억제제를 이용한 요법이 필요한 환자인 피르페니돈, 용도 또는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 CYP1A2 억제제는 주의하여 사용되는 것인 피르페니돈, 용도 또는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자는 특발성 폐 섬유증(IPF)을 갖는 것인 피르페니돈.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 환자는 특발성 폐 섬유증, 폐 섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 자가면역 폐 질환, 양성 전립선 비대증, 관상동맥 또는 심근 경색, 심방세동, 뇌경색, 심근 섬유화, 근골격 섬유화, 수술후 유착, 간경변증, 신장 섬유화 질환, 섬유화 혈관 질환, 경피증, 헤르만스키-푸트락 증후군, 신경섬유종증, 알츠하이머병, 당뇨병성 망막병증, 또는 피부 병변, HIV 관련 림프절 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 염증성 폐 섬유증, 류마티스성 관절염; 류마티스성 척추염; 골관절염; 통풍, 다른 관절염 병태; 폐혈증; 폐혈성 쇼크; 내독성 쇼크; 그람-음성 폐혈증; 독성 쇼크 증후군; 근근막증후군(MPS); 세균성이질; 천식; 성인호흡곤란증후군; 염증성 장 질환; 크론병; 건선; 습진; 궤양성 대장염; 사구체신염; 경피증; 만성 갑상선염; 그레이브병; 오몬드병; 자가면역 위염; 중증근무력증; 자가면역 용혈성 빈혈; 자가면역 호중구감소증; 혈소판감소증; 췌장섬유증; 간섬유증을 포함하는 만성 활성 간염; 급성 또는 만성 신장 질환; 신장 섬유증; 당뇨병성 신장병증; 과민성 장증후군; 발열; 재협착증; 뇌말라리아; 뇌졸중 또는 허혈성 손상; 신경 외상; 알츠하이머병; 헌팅턴병; 파킨슨병; 급성 또는 만성 통증; 알러지성 비염 또는 알러지성 결막염을 포함하는 알러지; 심비대, 만성 심부전; 급성관상동맥증후군; 악액질; 말라리아; 나병; 리슈마니아증; 라임병; 라이터 증후군; 급성 활막염; 근변성, 활액낭염; 건염; 건막염; 추간관 탈출증, 추간관 파열증, 또는 추간관 돌출증; 골화석증; 혈전증; 규폐증; 폐 사르코이드증; 골흡수 질환, 예컨대 골다공증 또는 다발성 골수종 관련 골 질환; 비제한적인 예로서 전이성 유방암, 대장암, 악성 흑색종, 위암 또는 비소세포 폐암을 포함하는 암; 이식편대숙주 반응; 또는 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증, 루푸스 또는 섬유근통; AIDS 또는 다른 바이러스 질환, 예컨대 대상포진, 단순포진 바이러스 I 또는 II, 인플루엔자 바이러스, 중증급성호흡기증후군(SARS) 또는 사이토메가로 바이러스; 또는 진성당뇨병, (양성 또는 악성 과형성증 둘다를 포함하는) 증식성 질환, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 카포시 육종, 전이성 흑색종, 다발성 골수종, 전이성 유방암을 포함하는 유방암; 대장암; 악성 흑색종; 위암; 비소세포 폐암(NSCLC); 뼈 전이; 신경근 통증, 두통, 압성 통증, 치통, 또는 관절염 통증을 포함하는 통증 질환; 고형 종양 혈관형성, 안구혈관신생, 또는 유아 혈관종을 포함하는 혈관형성성 질환; 프로스타글란딘 엔도피옥시드 신타제-2와 관련된 병태(부종, 발열, 통각상실 또는 통증 포함)를 포함하는 사이클로옥시게나제 또는 리폭시게나제 신호전달 경로와 관련된 병태; 장기 저산소증; 트롬빈 유도 혈소판 응집; 또는 원충감염증으로부터 선택되는 질병을 앓고 있는 것인 피르페니돈.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 피르페니돈은 1800 mg 이상의 총 1일 용량으로 투여되는 것인 피르페니돈.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 피르페니돈은 약 2400 mg 또는 2403 mg의 총 1일 용량으로 투여되는 것인 피르페니돈.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 800 또는 801 mg의 피르페니돈이 식품과 함께 1일 3회 환자에

게 투여되는 것인 피르페니돈.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, CYP1A2 억제제는 플루복사민인 피르페니돈.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, CYP1A2 억제제는 시프로플록사신, 아미오다론 또는 프로파페논인 피르페니돈.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, CYP1A2 억제제는 자몽 주스인 피르페니돈.

청구항 20

(a) 경우에 따라 용기 내의, 피르페니돈, 및 (b) (1) 강한 CYP1A2 억제제 및 (2) (i) CYP1A2, 및 (ii) CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제의 병합 사용 또는 공동투여를 회피, 중단 또는 금지하거나, 또는 주의하여 사용한다는 것과, 경우에 따라 제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 따른 양태를 포함하는 패키지 삽입물, 패키지 라벨, 설명서 또는 다른 라벨을 포함하는 패키지 또는 키트.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 CYP1A2의 강한 억제제인 플루복사민과의 불리한 약물 상호작용을 피하는 것을 포함하는 피르페니돈 요법의 개선된 실시 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 피르페니돈은 화학명이 5-메틸-1-페닐-2-(1H)-피리돈이고 분자량이 185.23 달톤인 소형 분자이다. 피르페니돈은 항섬유화 성질을 나타내며, 각종 섬유화 병태를 앓고 있는 환자에 대한 치료 유용성에 대해 연구되고 있다. 이것은 일본에서 상표명 Pirespa[®]로 특발성 폐 섬유증(IPF)의 치료를 위해 승인되었다.

[0003] 피르페니돈은 시토크롬 P450(CYP) 단백질의 각종 이소폼에 의해 대사되는 것으로 알려져 있다(Report on the Deliberation Results, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health Labour and Welfare, September 16, 2008 참조). 특히, 몇몇 시토크롬 P 450(CYP) 이소폼 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 및 2E1)은 피르페니돈의 산화성 대사의 최초 단계와 관련이 있었다.

[0004] 플루복사민은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)로 알려진 치료제 유형에 속한다. SSRI는 유사한 약리학적 효과를 갖지만 화학 구조는 다른 일군의 항우울제이다. 플루복사민은 사회 불안 장애(사회 공포증), 강박 장애(OCD) 치료용으로 승인되었으며, 대부분의 우울증과, 다른 불안 장애, 예컨대 공황 장애 및 외상후 스트레스 장애의 치료를 위해 처방되고 있다[McClellan et al., (Drugs October 2000). "Fluvoxamine An Updated Review of its Use in the Management of Adults with Anxiety Disorders". *Adis Drug Evaluation* 60 (4): 925-954]. 플루복사민 외에, 다른 임상적으로 이용가능한 SSRI는 시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴 및 세르트랄린이다. 친지성 화합물의 제거는 주로 간에서 CYP에 의해 촉진되는 산화에 의해 진행된다. SSRI는 CYP 효소 억제 효능을 가진다[Brosen, The pharmacogenetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Invest* 71(12):1002-1009, 1993]. Jeppesen 등은 플루복사민이 생체내에서 인간의 CYP1A2의 유효 억제라고 보고하였다 [Jeppesen et al., Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 51: 73-78, 1996]. 플루복사민은 또한 시험관 내에서 매우 유효한 CYP1A2 억제제인 것으로 밝혀졌다[Brosen et al., Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. *Biochem Pharmacol* 45:1211-1214, 1993; Rasmussen et al., Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 39:151-159, 1995].

발명의 내용

[0005] 발명의 개요

[0006] 본원에 개시된 발명은 피르페니돈과 플루복사민의 불리한 약물 상호작용의 발견에 기초한 것이다.

[0007] 본 발명은 일반적으로 피르페니돈 요법이 필요한 환자에서 피르페니돈을 투여하는 개선된 용도 및 방법과, 피르페니돈 의약, 용기, 패키지 및 키트의 제조 또는 패키징 방법에 관한 것이다. 임의의 측면 또는 실시 양태에서, 환자는 특발성 폐 섬유증(IPF)이 있을 수 있고 의약은 IPF 치료용 의약이다. 임의의 측면 또는 실시 양태에서, 투여되는 피르페니돈의 치료 유효량은 1일 2400 mg, 또는 2403 mg의 1일 용량일 수 있다. 본 발명의 임의의 측면에서, 일일 용량을 1일 3회, 또는 1일 2회의 분할 용량으로 투여할 수 있거나, 또는 대안적으로 1일 1회 단일 용량으로 투여한다. 본 발명의 임의의 측면에서, 피르페니돈을 식품과 함께 투여할 수 있다. 예를 들어, 1일 2400 mg 또는 2403 mg 피르페니돈의 1일 용량을 다음과 같이 투여할 수 있다: 식품과 함께, 1일 3회 801 mg.

[0008] 일부 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요한 환자(예컨대, IPF 환자)에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, 플루복사민 요법이 필요한 환자임에도 불구하고 플루복사민 투여를 피하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0009] 다른 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 불리한 약물 상호작용을 피하기 위해서 플루복사민의 투여를 중단하고, 치료 유효량의 피르페니돈을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일 실시 양태에서, 환자는 플루복사민이 필요하여 이를 제공받고 있는 중이며, 피르페니돈의 투여 시작과 동시에 플루복사민이 중단된다. 다른 실시 양태에서, 플루복사민은 피르페니돈 요법 개시 후 또는 전 적어도 3일 내지 1개월 내에 중단된다. 이들 기간은, 예를 들어 부작용 없이 점감 및 중단하기에 적당한 시간이다. 일례로서, IPF 환자에게 피르페니돈의 치료 유효량을 투여하는 방법에 있어서, 본 발명은 플루복사민의 투여를 회피 또는 중단하고 피르페니돈의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 개선점을 제공한다.

[0010] 본원에서 사용되는 바와 같이, 불리한 약물 상호작용은 피르페니돈의 클리어런스 감소, 피르페니돈의 클리어런스 감소 가능성, 피르페니돈에의 노출 증가, 또는 피르페니돈에의 노출 증가 가능성을 포함할 수 있다.

[0011] 따라서, 본 발명의 일 측면은 피르페니돈 요법이 필요한 환자의 치료에 사용하기 위한 피르페니돈으로서, 상기 치료는 플루복사민의 병합 사용(또는 공동투여)의 회피, 금지 또는 중단을 포함하는 것을 특징으로 하는 피르페니돈을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 플루복사민의 병합 사용을 회피, 금지 또는 중단하여, 피르페니돈의 클리어런스 감소, 또는 피르페니돈의 클리어런스 감소 가능성을 피한다. 일부 실시 양태에서, 플루복사민의 병합 사용을 회피, 금지 또는 중단하여, 피르페니돈에의 노출 증가, 또는 피르페니돈에의 노출 증가 가능성을 피한다. 플루복사민을 동시에 사용하거나 투여한 환자에서의 피르페니돈의 투여는 피르페니돈 노출을 약 6배 증가시킨다. 치료 방법과 관련하여 본원에 개시된 임의의 측면 또는 실시 양태 또는 실시예는 환자 치료에 사용하기 위한 피르페니돈을 제공하는 본 발명의 이 측면에 적용되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 환자는 IPF 환자일 수 있으며, 투여되는 치료 유효량은 1일 2400 mg, 또는 2403 mg일 수 있다.

[0012] 유사하게, 본 발명의 추가의 측면은 피르페니돈 요법이 필요한 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 피르페니돈의 용도로서, 상기 치료는 플루복사민의 병합 사용(또는 공동투여)의 회피, 금지 또는 중단을 포함하는 것을 특징으로 하는 용도를 제공한다. 치료 방법 또는 환자의 치료에 "사용하기 위한 피르페니돈"과 관련하여 본원에 개시된 임의의 측면 또는 실시 양태 또는 실시예는 의약의 제조에 있어서의 피르페니돈의 용도를 제공하는 본 발명의 이 측면에 적용되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 환자는 IPF 환자일 수 있으며, 투여되는 치료 유효량은 1일 2400 mg, 또는 2403 mg일 수 있다.

[0013] 본원에 사용된 바와 같은 "병합 사용"은 동시 투여 또는 공동투여와 호환가능한 것으로 이해된다. 따라서, 이 용어는 2종의 제제가 동시에 신체에 영향을 주도록 하는 방식으로 양 제제가 제공되는 한, 동시에 또는 상이한 시점에, 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의한 투여를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 병합 사용은 동일한 또는 상이한 전문의에 의한, 또는 동일한 또는 상이한 적응증에 대한 처방 여부와 무관하게, 동시에 투여되는 의약 치료를 의미할 수 있다.

[0014] 일부 실시 양태에서, 환자는 CYP1A2 억제제를 이용한 요법이 필요한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 강한 CYP1A2 억제제, 또는 중간 내지 강한 CYP1A2 억제제를 이용한 요법이 필요한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 플루복사민 요법이 필요한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는, 예를 들어 플루복사민과 피르페니돈의 병합 사용이 금지되기 때문에, 플루복사민의 병합 사용을 회피중인 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는

강한 CYP1A2 억제제, 또는 중간 내지 강한 CYP1A2 억제제, 예컨대 플루복사민을 투여하였거나 또는 투여 중인 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 피르페니돈의 클리어런스 감소(또는 피르페니돈에의 노출 증가), 또는 피르페니돈의 클리어런스 감소(또는 피르페니돈에의 노출 증가) 가능성을 피하기 위해서 피르페니돈 요법 개시 전에 강한 CYP1A2 억제제, 또는 중간 내지 강한 CYP1A2 억제제의 사용을 중단한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 피르페니돈의 클리어런스 감소, 또는 피르페니돈의 클리어런스 감소 가능성을 피하기 위해서 피르페니돈 요법 개시 전에 플루복사민의 사용을 중단한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 피르페니돈에의 노출 증가, 또는 피르페니돈에의 노출 증가 가능성을 피하기 위해서 피르페니돈 요법 개시 전에 플루복사민의 사용을 중단한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 피르페니돈 요법 개시 전 1개월 내 또는 2주 내에, 또는 피르페니돈 요법 개시와 동시에, 강한 CYP1A2 억제제, 또는 중간 내지 강한 CYP1A2 억제제, 예컨대 플루복사민의 투여를 중단한 환자이다. 치료 방법과 관련하여 본원에 개시된 임의의 측면 또는 실시 양태 또는 실시예는 피르페니돈으로 치료하고자 하는 환자의 특성을 제공하는 본 발명의 이 측면에 적용되는 것으로 이해된다.

- [0015] 일부 측면에서, 피르페니돈 요법이 필요하고 플루복사민 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, 플루복사민이 아닌 대체 요법을 실시하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일 측면에서, 플루복사민이 아닌 대체 요법은 강하거나, 또는 중간 내지 강한 시토크롬 P4501A2(CYP1A2)의 억제제인 약물이다. 바람직하게는, 그러한 약물은 CYP1A2와, CYP3A4, CYP2C9, 및/또는 CYP2C19로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제는 아니다. 일부 예에서, 대체 약물은 시탈로프람(Celexa), 에스시탈로프람(Lexapro), 플루옥세틴(Prozac, Prozac Weekly), 파록세틴(Paxil, Paxil CR, Pexeva), 및/또는 세르트랄린(Zoloft)으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0016] 일부 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요한 환자(예컨대, IPF 환자)에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, 하기 (a) 내지 (f)의 방식 중 임의의 1가지, 2가지, 3가지 또는 그 이상의 방식으로 환자에게 권고하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0017] (a) 플루복사민을 회피 또는 중단해야 한다고 환자에게 권고하는 것,
- [0018] (b) CYP1A2와, CYP3A4, CYP2C9, 및/또는 CYP2C19로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는 것을 환자에게 권고하는 것,
- [0019] (c) 플루복사민과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는 것을 환자에게 권고하는 것,
- [0020] (d) 플루복사민으로 치료 중인 환자에서 피르페니돈의 사용이 금지된다고 환자에게 권고하는 것,
- [0021] (e) 피르페니돈 및 플루복사민의 공동투여가 평균 6배의 피르페니돈에 노출 증가를 초래한다고 환자에게 권고하는 것, 및/또는
- [0022] (f) 피르페니돈 클리어런스 감소 가능성으로 인해 피르페니돈을 제공받은 환자는 강한 CYP1A2 억제제를 주의하여 사용해야 한다고 환자에게 권고하는 것.
- [0023] 일부 구체예에서, 상기 방법은 피르페니돈과 플루복사민의 공동투여가 피르페니돈의 평균 피크 혈청 농도(C_{max})의 2배 증가를 초래한다고 환자에게 권고하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 추가의 구체예에서, 상기 방법은 강한 CYP1A2 억제제의 투여를 회피하거나, 또는 강한 CYP1A2 억제제의 투여를 중단하는 것을 또한 포함한다.
- [0024] 일부 실시 양태에서, 환자에게 치료 유효량의 피르페니돈을 투여하고 전술한 임의의 권고사항을 환자에게 권고하는 것을 포함하는 환자의 피르페니돈 치료의 독성 감소 방법이 제공된다.
- [0025] 일부 실시 양태에서, 환자에게 치료 유효량의 피르페니돈을 투여하고 전술한 임의의 권고사항을 환자에게 권고하는 것을 포함하는 환자의 피르페니돈 치료의 안전성 향상 방법이 제공된다.
- [0026] 일부 실시 양태에서, 환자에게 치료 유효량의 피르페니돈을 투여하고 전술한 임의의 권고사항을 환자에게 권고하는 것을 포함하는 환자의 피르페니돈 치료와의 불리한 약물 상호작용의 감소 방법이 제공된다.
- [0027] 따라서, 일부 구체예에서, 플루복사민의 병합 사용은 하기 (a) 내지 (i)를 위해서 회피, 금지 또는 중단된다.
- [0028] (a) 피르페니돈의 치료 효과 프로파일의 변경 회피, 및/또는
- [0029] (b) 피르페니돈의 부작용 프로파일의 변경 회피, 및/또는

- [0030] (c) 노출 증가 또는 노출 증가 가능성 회피, 및/또는
- [0031] (d) 클리어런스 감소 또는 클리어런스 감소 가능성 회피, 및/또는
- [0032] (e) 플루복사민과 병합 투여시 피르페니돈에의 노출의 평균 6배 증가의 회피, 및/또는
- [0033] (f) 플루복사민과의 병합 투여시 피르페니돈의 평균 피크 혈청 농도(Cmax)의 평균 2배 증가의 회피, 및/또는
- [0034] (g) 피르페니돈 치료의 독성 감소, 및/또는
- [0035] (h) 피르페니돈 치료의 안전성 향상, 및/또는
- [0036] (i) 피르페니돈 치료와 관련된 불리한 약물 상호작용 감소.

도면의 간단한 설명

- [0037] 도 1은 해당 연구일에서의 AUC_{0-∞} 추정값의 대칭적 도트 플롯을 나타내며, 원형은 흡연자를, 삼각형은 비흡연자를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 발명의 상세한 설명

[0039] 피르페니돈은 경구 활성의 항섬유화제이다. 시험관내 실험 결과는, 피르페니돈이 주로 CYP1A2(약 48%)에 의해 대사되며 다른 여러가지 CYP(즉, 1A1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5, 4A11, 및 4F2)가 또한 기여한다(각각 <13%)는 것을 보여준다. 피르페니돈의 경구 투여는 4가지 대사물질, 5 하이드록시메틸-피르페니돈, 5-카르복시-피르페니돈, 4-하이드록시-피르페니돈, 및 5 카르복시-피르페니돈의 5-O-아실 글루쿠로나이드 대사물질을 형성한다. 인간에 있어서, 피르페니돈 및 5-카르복시-피르페니돈만이 유의적인 양으로 혈장 중에 존재하며; 다른 대사물질은 PK 분석을 위해 허용되는 충분한 양으로 존재하지 않는다. 고유한 인간 대사물질은 없다.

[0040] 플루복사민은 유효 CYP1A2 및 CYP2C19 억제제 및 중간 CYP2C9, CYP2D6, 및 CYP3A4 억제제이다[Hemeryck *et al.*, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Cytochrome P-450 Mediated Drug-Drug Interactions: An Update. *Current Drug Metabolism* 3(1): 13-37, 2002].

[0041] 본원에 개시된 발명은 피르페니돈과 플루복사민의 불리한 약물 상호작용의 발견에 기초한 것이다. 불리한 약물 상호작용은 예방가능한 병원의 약물 부작용의 3-5%를 나타내며, 응급실 내원 및 입원 환자수에 대한 중요한 기여인자이다[Leape LL *et al.*, JAMA 1995;274(1):35-43; Raschetti R *et al.* Eur J Clin Pharmacol 1999;54(12):959-963].

[0042] 본원에 보고된 데이터는 플루복사민과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈에의 노출(AUC, 또는 곡선하 면적)을 평균 6배 증가시킨다는 것을 제시한다. 그 결과 평균 최대 혈장 농도인 Cmax의 평균 2배 증가가 초래된다. FDA 초안 지침은, 상황에 따라서, 단독으로 제공될 때와 비교하여 제2의 약물과 병행하여 제공된 경우 비교 결과가 약물에 대한 2배 이상의 전신 노출을 나타내는 경우 약물-약물 상호작용이 존재한다고 제시하였다. FDA Preliminary Concept Paper, "Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling," October 1, 2004.

[0043] 정의

[0044] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료 유효량"은 확인된 질병 또는 병태를 치료, 개선 또는 예방하거나, 또는 검측가능한 치료적, 예방적 또는 억제적 효과를 발현하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 이러한 효과는, 예를 들어 임상적 증상의 개선 또는 징후의 감소에 의해 검측될 수 있다. 피험체에 대한 정확한 양은 피험체의 체중, 크기 및 건강; 병태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제 조합에 따라서 달라진다. 약물이 미국 식품의약국(FDA)에 의해 승인된 경우, "치료 유효량"은 특정 질병 또는 병태의 치료를 위해 FDA 또는 대응 외국 기관에 의해 승인된 용량을 의미한다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같은 "피르페니돈 요법이 필요한" 환자는 피르페니돈 투여가 유리한 환자이다. 환자는 피르페니돈 요법이 증상 호전에 유용할 수 있는 임의의 질병 또는 병태를 앓고 있을 수 있다. 그러한 질병 또는 병태는 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 자가면역 폐 질환, 양성 전립선 비대증, 관상동맥 또

는 심근 경색, 심방세동, 뇌경색, 심근 섬유화, 근골격 섬유화, 수술후 유착, 간경변증, 신장 섬유화 질환, 섬유화 혈관 질환, 경피증, 헤르만스키-푸드락 증후군, 신경섬유종증, 알츠하이머병, 당뇨병성 망막병증, 및/또는 피부 병변, HIV 관련 림프절 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 염증성 폐 섬유증, 류마티스성 관절염; 류마티스성 척추염; 골관절염; 통풍, 다른 관절염 질환; 폐혈증; 폐혈성 쇼크; 내독성 쇼크; 그람-음성 패혈증; 독성 쇼크 증후군; 근근막증후군(MPS); 세균성이질; 천식; 성인호흡곤란증후군; 염증성 장 질환; 크론병; 건선; 습진; 췌양성 대장염; 사구체신염; 경피증; 만성 갑상선염; 그레이브병; 오펜드병; 자가면역 위염; 중증근무력증; 자가면역 용혈성 빈혈; 자가면역 호중구감소증; 혈소판감소증; 채식섬유증; 간섬유증을 포함하는 만성 활성 간염; 급성 및 만성 신장 질환; 신장 섬유증; 당뇨병성 신장병증; 과민성장증후군; 발열; 재협착증; 뇌말라리아; 뇌졸중 및 허혈성 손상; 신경 외상; 알츠하이머병; 헌팅톤병; 파킨슨병; 급성 및 만성 통증; 알러지성 비염 및 알러지성 결막염을 포함하는 알러지; 심비대, 만성 심부전; 급성관상동맥증후군; 악액질; 말라리아; 나병; 리슈마니아증; 라임병; 라이터증후군; 급성 활막염; 근변성, 활액낭염; 건염; 건막염; 추간관 탈출증, 추간관 파열증, 또는 추간관 돌출증; 골화석증; 혈전증; 규폐증; 폐 사르코이드증; 골흡수질환, 예컨대 골다공증 또는 다발성 골수종 관련 골 질환; 비제한적인 예로서 전이성 유방암, 대장암, 악성 흑색종, 위암 및 비소세포 폐암을 포함하는 암; 이식편대숙주 반응; 및 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증, 루푸스 및 섬유근통; AIDS 및 다른 바이러스 질환, 예컨대 대상포진, 단순포진 바이러스 I 또는 II, 인플루엔자 바이러스, 중증 급성호흡기증후군(SARS) 및 사이토메가로바이러스; 및 진성당뇨병을 포함한다. 또한, 상기 실시 양태들의 방법은 (양성 및 악성 과형성증 둘다를 포함하는) 증식성 질환, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 카포시 육종, 전이성 흑색종, 다발성 골수종, 유방암, 예컨대 전이성 유방암; 대장암; 악성 흑색종; 위암; 비소세포 폐암(NSCLC); 뼈 전이 등; 통증 질환, 예컨대 신경근 통증, 두통, 암성 통증, 치통, 및 관절염 통증; 혈관 형성성 질환, 예컨대 고형 종양 혈관형성, 안구혈관신생, 및 유아 혈관종; 사이클로옥시게나제 및 리폭시게나제 신호전달 경로와 관련된 병태, 예컨대 프로스타글란딘 엔도퍼옥시드 신타제-2와 관련된 병태(부종, 발열, 통각 상실 및 통증 포함); 장기 저산소증; 트롬빈 유도 혈소판 응집; 원충감염증을 치료하는데 이용될 수 있다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같은 "플루복사민 요법"이 필요한 환자는 "선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 요법"이 필요한 환자인 것으로 이해된다. 그러한 환자는 사회 불안 장애(사회 공포증), 강박 장애(OCD), 우울증, 불안 장애, 공황 장애 및 외상후 스트레스 장애를 겪고 있는 환자를 포함한다.

[0047] CYP 효소의 경우, FDA는 일반적으로 "강한 억제제"를 임상 평가시 혈장 AUC 값의 > 5배 증가 또는 CYP 기질(민감성 CYP 기질에 한정되지 않음)의 클리어런스의 80% 이상의 감소를 유발하는 것으로 정의한다. FDA는 일반적으로 "중간 억제제"를 임상 평가시 승인 최대량과 최단 투약 간격으로 억제제를 제공한 경우 AUC 값의 > 2배 증가 그러나 < 5배의 증가를 유발하거나, 또는 민감성 CYP 기질의 클리어런스의 50-80% 감소를 유발하는 것으로 정의한다.

[0048] CYP 억제제 및 기질

[0049] 비제한적인 예로서 환자의 치료에 사용하기 위한 피르페니돈, 피르페니돈 요법이 필요한 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 피르페니돈의 용도, 권고, 경고, 중단 또는 하향 용량 적정을 포함하는 치료 방법, 패키지 및 키트, 및/또는 피르페니돈의 제조 또는 패키징 방법을 포함하는 본원에 개시된 임의의 실시 양태에서, 피르페니돈, 용도, 방법, 패키지, 키트, 권고, 경고, 중단 또는 용량 적정은 플루복사민뿐 아니라, CYP1A2 및, CYP3A4, CYP2C9, 및/또는 CYP2C19로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 임의의 다른 약물 (또는 다른 CYP 이소자임[2C9, 2C19, 및/또는 3A4]에 대한 억제 효과를 가지는 CYP1A2의 강한 억제제인 약물), 예컨대 플루복사민에도 적용할 수 있다. 이 실시 양태는 CYP1A2와, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, 및/또는 CYP2D6로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 임의의 다른 약물에 적용할 수 있다. 이 실시 양태는 CYP1A2와, 피르페니돈을 대사하는, 예컨대 CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 임의의 다른 약물에 적용할 수 있다.

[0050] 또 다른 대안예로서, 비제한적인 예로서 환자의 치료에 사용하기 위한 피르페니돈, 피르페니돈 요법이 필요한 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서 피르페니돈의 용도, 권고, 경고, 중단 또는 하향 용량 적정을 포함하는 치료 방법, 패키지 및 키트, 및/또는 피르페니돈의 제조 또는 패키징 방법을 포함하는 본원에 개시된 임의의 실시 양태에서, 피르페니돈, 용도, 방법, 패키지, 키트, 권고, 경고, 중단 또는 용량 적정은 플루복사민뿐 아니라 CYP1A2의 강한 억제제 또는 CYP1A2에 대한 기질인 임의의 다른 약물에도 적용할 수 있다.

- [0051] CYP1A2는 테오필린, 이미프라민, 프로프라놀롤, 및 클로자핀을 포함하는 여러가지 일반적으로 사용되는 약물을 대사한다. 이들 약물은 보통 CYP1A2에 대한 "기질"로서 언급된다. 추가의 CYP1A2 기질은 아세토미노펜, 아미트리프틸린, 카페인, 클로르디아제폭사이드, 시나칼세트, 클로미프라민, 클로피도그렐, 사이클로벤자프린, 데시프라민, 디아제팜, 돌록세틴, 엘로티닙, 에스트라디올, 플루타미드, 할로페리돌, 레보부피카인, 메타돈, 미타자핀, 나프록센, 노르트립틸린, 올란자핀, 온단세트론, 라벨테온, 릴루졸, 로피니롤, 로피카인, 타크린, 티자나딘, 베라파밀, 및 와파린을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0052] CYP1A2 억제제는 플루복사민, 시메티딘, 아미오다론, 에키나시아, 에녹사신, 노플록사신, 경구 피임약, 타크린, 티클로피딘, 및 여러 플루오로퀴놀론 항생제를 포함한다. CYP1A2의 중간 억제제는 시프로플록사신, 맥시레틴, 프로파페논 및 질루톤이다. 추가의 CYP1A2 억제제는 아타자나비어, 시탈로프람, 클라리트로마이신, 딜리티아젯, 에리트로마이신, 에티닐 에스트라디올, 이소니아지드, 케토코나졸, 메톡살렌, 날리딕스산, 노레틴드론, 오메프라졸, 파록세틴, 티프라나비어, 및 트롤레안도마이신을 포함한다. 다른 CYP1A2의 억제제는 아시클로비어, 카페인, 파모티딘, 플루타미드, 자몽 주스, 리도카인, 로메플록사신, 모클로베마이드, 오플록사신, 페페나진, 페나세틴, 프로파페논, 로피니롤, 토카나이드, 및 베라파밀을 포함한다.
- [0053] CYP3A4의 억제제는 아미오다론, 시메티딘, 시프로플록사신, 텔라비어딘, 플루복사민, 미코나졸, 및 보리코나졸(VFEND)을 포함한다. CYP3A4의 강한 억제제는 아타자나비어, 클라리트로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 벨피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어 및 텔리트로마이신을 포함한다. CYP3A4의 중간 억제제는 암프레나비어, 아프레피탄트, 딜리티아젯, 에리트로마이신, 플루코나졸, 포스암프레나비어, 자몽 주스 및 베라파밀을 포함한다. 추가의 CYP3A4의 억제제는 아시트레틴, 사이클로스포린, 다나졸, 디에틸디티오카바메이트, 에파비렌츠, 에티닐 에스트라디올, 플루옥세틴, 게스토덴, 이메티닙, 이소니아지드, 메트로니다졸, 메틸프레드니솔론, 미페프리스톤, 니카디핀, 니페디핀, 노레틴드론, 노플록사신, 노르플루옥세틴, 옥시코나졸, 포메그라네이트, 프레드니손, 퀴닌, 라놀라진, 록시트로마이신, 세르트랄린, 시너지드, 트롤레안도마이신, 자피어루카스트, 및 질루톤을 포함한다. 다른 CYP3A4의 억제제는 독시사이클린, 에키나시아, 및 에녹사신을 포함한다.
- [0054] CYP2C9의 억제제는 시메티딘, 텔라비어딘, 에파비렌츠, 페노피브레이트(Tricor), 플루옥세틴, 플루바스타틴, 플루복사민, 이소니아지드, 케토코나졸, 레플루노마이드, 모다피닐, 세르트랄린, 보리코나졸(VFEND), 및 자피어루카스트(Accolate)를 포함한다. CYP2C9의 중간 억제제는 아미오다론, 플루코나졸 및 옥산드롤론을 포함한다. 추가의 CYP2C9 억제제는 아타자나비어, 클로람페니콜, 클로피도그렐, 코트리목사졸, 크랜베리, 디술피람, 플루오로우라실, 겐피브로질, 징코, 이메티닙, 이트라코나졸, 로바스타틴, 메트로니다졸, 오메프라졸, 파록세틴, 숄폰아미드, 트리클로피딘, 및 티프라나비어를 포함한다. 다른 CYP2C9의 억제제는 아나스트라졸, 페닐부타존, 설파메톡사졸, 숄파페나졸, 타목시펜, 테니소피드, 발프로익산, 및 5-플루오로우라실을 포함한다.
- [0055] CYP2D6의 억제제는 아미오다론, 부프로피온, 셀레코시브, 클로르페니라민, 시메티딘, 시나칼세트, 시탈로프람, 클로미프라민, 데시프라민, 디페닐하이드라민, 할로판트린, 할로페리돌, 메타돈, 모클로베마이드, 프로파페논, 리토나비어, 세르트랄린, 및 티오리다진을 포함한다. 강한 CYP2D6 억제제는 플루옥세틴, 파록세틴 및 퀴니딘을 포함하고, 중간 CYP2D6 억제제는 돌록세틴 및 터비나핀을 포함한다. 추가의 CYP2D6 억제제는 클로로퀸, 코카인, 다리페나진, 에스시탈로프람, 플루페나진, 하이드록시클로로퀸, 이메티닙, 레보메프로마진, 노르플루옥세틴, 페페나진, 포메그라네이트, 프로폭시펜, 프로프라놀롤, 퀴나크린, 라니티딘, 라놀라진, 및 티프라나비어를 포함한다. 다른 CYP2D6의 억제제는 아미트리프틸린, 클로르프로마진, 독세핀, 플루복사민, 골든시일, 하이드록시진, 이미프라민, 메토클로프라미드, 피모지드, 및 티클로피딘(Ticlid)을 포함한다.
- [0056] CYP2C19의 억제제는 텔라비어딘, 에파비렌츠, 에소메프라졸, 펠바메이트, 플루코나졸, 플루옥세틴, 플루복사민, 인도메타신, 이소니아지드(INH), 모다피닐(Provigil), 옥사카르바제핀, 티클로피딘, 토피라메이트, 및 보리코나졸(VFEND)을 포함한다. CYP2C19의 강한 억제제는 오메프라졸이다. 추가의 CYP2C19의 억제제는 시탈로프람, 플루바스타틴, 케토코나졸, 란소프라졸, 레트로졸, 파록세틴, 세르트랄린, 텔미사탄, 및 티프라나비어를 포함한다. 다른 CYP2C19의 억제제는 아르테미시닌, 클로람페니콜, 및 경구 피임제를 포함한다.
- [0057] CYP2B6의 억제제는 클로피도그렐(Plavix), 에파비렌츠, 플루옥세틴, 플루복사민, 케토코나졸, 메만틴, 벨피나비어, 경구 피임약, 파록세틴, 리토나비어, 티오테파, 및 티클로피딘(Ticlid)을 포함한다.
- [0058] *피르페니돈과의 불리한 약물 상호작용을 피하기 위한 약물의 투여 회피 또는 중단*
- [0059] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "회피"와 이의 변화형은 대안으로서 용어 절제, 중지, 자제 및 삼가와 이의 변화

형의 의미를 가지는 것으로 이해된다. 일부 예에서, 대체 용어도 동등하다. 예를 들어, "회피"는 "~를 삼가하다"의 의미이다. *Merriam-Webster Online Dictionary*, 11th ed., 24 November 2009. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "중단"과 이의 변화형은 대안으로서 용어 중지, 정지, 보류 및 포기를 의미하는 것으로 이해된다. 본원에 개시된 방법에 있어서, 회피 및/또는 중단 단계는 피르페니돈 요법에 선행하여 실시할 수 있다. 예를 들어, 임박한 또는 급박한 피르페니돈 투여가 회피 및/또는 중단 단계의 직접적인 원인일 수 있다. 또 다른 예로서, 동시 피르페니돈 투여가 중단 단계 및/또는 추가의 회피 단계의 직접적인 원인일 수 있다.

- [0060] 일부 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요한 환자(예컨대, IPF 환자)에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, CYP1A2의 투여를 회피 또는 금지하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시 양태에서, CYP1A2 억제제는 강한 CYP1A2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, CYP1A2 억제제는 중간 내지 강한 CYP1A2 억제제이다. 일부 실시 양태에서, CYP1A2 억제제는 CYP1A2와 CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물 (또는 다른 CYP 이소자임[2C9, 2C19, 및/또는 3A4]에 대한 억제 작용을 또한 가지는 CYP1A2의 강한 억제제인 약물), 또는 CYP1A2와 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, 및/또는 CYP2D6로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소의 중간 내지 강한 억제제인 약물이다. 일부 실시 양태에서, 약물은 플루복사민이다.
- [0061] 일부 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요한 환자(예컨대, IPF 환자)에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, CYP1A2와, CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소의 중간-강한 억제제의 투여를 회피 또는 금지하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0062] 일부 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요한 환자(예컨대, IPF 환자)에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, 강한 CYP1A2 억제제의 투여를 회피 또는 금지하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0063] 일부 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요한 환자(예컨대, IPF 환자)에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, CYP1A2 기질의 투여를 회피 또는 금지하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0064] 또 다른 측면에서, 피르페니돈 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 불리한 약물 상호작용을 피하기 위해서 CYP1A2와 CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물(또는 다른 CYP 이소자임[2C9, 2C19, 및/또는 3A4]에 대한 억제 효과를 나타내는 CYP1A2의 강한 억제제인 약물)의 투여를 중단하고, 치료 유효량의 피르페니돈을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 이 실시 양태에서, 중단되는 약물은 CYP1A2와, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, 및/또는 CYP2D6로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소의 중간 내지 강한 억제제인 약물이다. 일부 실시 양태에서, 약물은 플루복사민이다.
- [0065] 또 다른 측면에서, 피르페니돈 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 불리한 약물 상호작용을 피하기 위해서 CYP1A2와, CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 또다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물의 투여를 중단하고, 치료 유효량의 피르페니돈을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0066] 다른 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 불리한 약물 상호작용을 피하기 위해서 강한 CYP1A2 억제제인 약물의 투여를 중단하고, 치료 유효량의 피르페니돈을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 다른 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, CYP1A2 억제제, 예컨대 중간 내지 강한 CYP1A2 억제제인 약물의 투여를 중단하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0067] 일례로서, IPF 환자에게 피르페니돈의 치료 유효량을 투여하는 방법에 있어서, 본 발명은 CYP 억제제인 약물의 투여를 회피, 금지 또는 중단하고 피르페니돈의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는 개선점을 제공한다.
- [0068] 일부 실시 양태에서, CYP 억제제인 약물은 피르페니돈의 투여 개시와 동시에 중단한다. 다른 실시 양태에서, CYP 억제제인 약물은 피르페니돈 요법 개시 후 또는 전 적어도 3일 내지 1개월 내에 중단한다. 이들 기간은, 예

를 들어 부작용 없이 점감 및 중단하기에 적당한 시간이다.

- [0069] 따라서, 본 발명의 일측면은 피르페니돈 요법이 필요한 환자의 치료에 사용하기 위한 피르페니돈으로서, 상기 치료는 강한 CYP1A2 억제제; 또는 중간 내지 강한 CYP1A2 억제제; 또는 CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물; 다른 CYP 이소자임[2C9, 2C19, 및/또는 3A4]에 대한 억제 효과를 가지는 CYP1A2의 강한 억제제인 약물; 또는 CYP1A2와, CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 또다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물; 또는 플루복사민(총괄적으로 "CYP1A2 억제제"라고 함)의 병합 사용(또는 동시투여)를 회피, 금지, 또는 중단하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법을 제공한다. 일부 실시 양태에서, 피르페니돈의 클리어런스 감소, 또는 피르페니돈의 클리어런스 감소 가능성을 피하기 위해서 CYP1A2 억제제의 병합 사용을 회피, 금지 또는 중단한다. 일부 실시 양태에서, 피르페니돈의 노출 증가, 또는 피르페니돈에의 노출 증가 가능성을 피하기 위해서 CYP1A2 억제제의 병합 사용을 회피, 금지 또는 중단한다. 플루복사민을 동시에 사용하거나 투여한 환자에서의 피르페니돈의 투여는 피르페니돈 노출을 약 6배 증가시킨다. 치료 방법과 관련하여 본원에 개시된 임의의 측면 또는 실시 양태 또는 실시예는 환자 치료에 사용하기 위한 피르페니돈을 제공하는 본 발명의 이 측면에 적용되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 환자는 IPF 환자일 수 있으며, 투여되는 치료 유효량은 1일 2400 mg, 또는 2403 mg일 수 있다.
- [0070] 유사하게, 본 발명의 추가의 측면은 피르페니돈 요법이 필요한 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 피르페니돈의 용도로서, 상기 치료는 CYP1A2 억제제의 병합 사용(또는 공동투여)의 회피, 금지 또는 중단을 포함하는 것을 특징으로 하는 용도를 제공한다. 치료 방법 또는 환자의 치료에 "사용하기 위한 피르페니돈"과 관련하여 본원에 개시된 임의의 측면 또는 실시 양태 또는 실시예는 의약의 제조에 있어서의 피르페니돈의 용도를 제공하는 본 발명의 이 측면에 적용되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 환자는 IPF 환자일 수 있으며, 투여되는 치료 유효량은 1일 2400 mg, 또는 2403 mg일 수 있다.
- [0071] 일부 실시 양태에서, 환자는 CYP1A2 억제제를 이용한 요법이 필요한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 강한 CYP1A2 억제제를 이용한 요법이 필요한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 중간 내지 강한 CYP1A2 억제제를 이용한 요법이 필요한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물; 또는 다른 CYP 이소자임 [2C9, 2C19, 및/또는 3A4]에 대한 억제 효과를 나타내는 강한 CYP1A2 억제제인 약물을 이용한 요법이 필요한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 플루복사민 요법이 필요한 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는, 예를 들어 CYP1A2 억제제와 피르페니돈의 병합 사용이 금지되거나 또는 주의해서 사용되어야 하기 때문에, CYP1A2 억제제의 병합 사용을 회피중인 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 CYP1A2 억제제가 투여되었거나 투여중인 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 피르페니돈의 클리어런스 감소(또는 피르페니돈에의 노출 증가), 또는 피르페니돈의 클리어런스 감소(또는 피르페니돈에의 노출 증가) 가능성을 피하기 위해서 피르페니돈 요법 개시 전에 CYP1A2 억제제의 사용을 중단 중인 환자이다. 일부 실시 양태에서, 환자는 피르페니돈 요법 개시 전 1개월 내 또는 2주 내에, 또는 피르페니돈 요법 개시와 동시에, CYP1A2 억제제의 투여를 중단한 환자이다. 치료 방법과 관련하여 본원에 개시된 임의의 측면 또는 실시 양태 또는 실시예는 피르페니돈으로 치료하고자 하는 환자의 특성을 제공하는 본 발명의 이 측면에 적용되는 것으로 이해된다.
- [0072] 일부 실시 양태에서, CYP1A2 억제제의 병합 사용은 하기 (a) 내지 (i)를 위해서 회피, 금지 또는 중단된다.
- [0073] (a) 피르페니돈의 치료 효과 프로파일의 변경 회피, 및/또는
- [0074] (b) 피르페니돈의 부작용 프로파일의 변경 회피, 및/또는
- [0075] (c) 노출 증가 또는 노출 증가 가능성 회피, 및/또는
- [0076] (d) 클리어런스 감소 또는 클리어런스 감소 가능성 회피, 및/또는
- [0077] (e) 플루복사민과 병합 투여시 피르페니돈에의 노출의 평균 6배 증가의 회피, 및/또는
- [0078] (f) 플루복사민과의 병합 투여시 피르페니돈의 평균 피크 혈청 농도(Cmax)의 평균 2배 증가의 회피, 및/또는
- [0079] (g) 피르페니돈 치료의 독성 감소, 및/또는
- [0080] (h) 피르페니돈 치료의 안전성 향상, 및/또는
- [0081] (i) 피르페니돈 치료와 관련된 불리한 약물 상호작용 감소.

- [0082] 불리한 약물 상호작용을 피하기 위해서 플루복사민을 중단한 일부 실시 양태에서, 플루복사민은 피르페니돈 요법 개시 후 또는 전 적어도 3일 내에 중단된다. 각종 실시 양태에서, 플루복사민은 피르페니돈 요법 개시 전 또는 후에, 적어도 4일, 또는 적어도 5일, 또는 적어도 6일, 또는 적어도 7일(또는 1주), 또는 적어도 8일, 또는 적어도 9일, 또는 적어도 10일, 또는 적어도 11일, 또는 적어도 12일, 또는 적어도 13일, 또는 적어도 14일(또는 2주), 또는 적어도 15일, 또는 적어도 16일, 또는 적어도 17일, 또는 적어도 18일, 또는 적어도 19일, 또는 적어도 20일, 또는 적어도 21일(또는 3주), 또는 적어도 22일, 또는 적어도 23일, 또는 적어도 24일, 또는 적어도 25일, 또는 적어도 26일, 또는 적어도 27일, 또는 적어도 28일(또는 4주), 또는 적어도 29일, 또는 적어도 30일, 또는 적어도 1개월 내에 중단된다. 일부 실시 양태에서, 플루복사민은 피르페니돈 요법 개시 전 1개월, 3주, 2주 또는 1주보다 이르지 않게 중단한다. 바람직하게는, 플루복사민 요법의 점감 및/또는 중단에 충분한 시간을 제공한다.
- [0083] 중단된 약물이 CYP 억제제인 일부 실시 양태에서, 약물은 피르페니돈 요법 개시 후 또는 전 적어도 3일 내에 중단된다. 각종 실시 양태에서, CYP 억제제인 약물은 피르페니돈 요법 개시 전 또는 후에, 적어도 4일, 또는 적어도 5일, 또는 적어도 6일, 또는 적어도 7일(또는 1주), 또는 적어도 8일, 또는 적어도 9일, 또는 적어도 10일, 또는 적어도 11일, 또는 적어도 12일, 또는 적어도 13일, 또는 적어도 14일(또는 2주), 또는 적어도 15일, 또는 적어도 16일, 또는 적어도 17일, 또는 적어도 18일, 또는 적어도 19일, 또는 적어도 20일, 또는 적어도 21일(또는 3주), 또는 적어도 22일, 또는 적어도 23일, 또는 적어도 24일, 또는 적어도 25일, 또는 적어도 26일, 또는 적어도 27일, 또는 적어도 28일(또는 4주), 또는 적어도 29일, 또는 적어도 30일, 또는 적어도 1개월 내에 중단한다. 일부 실시 양태에서, CYP 억제제인 약물은 피르페니돈 요법 개시 전 1개월, 3주, 2주 또는 1주보다 이르지 않게 중단한다. 바람직하게는, 중단시 약물의 점감 및/또는 중단에 충분한 시간을 제공한다.
- [0084] 일부 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 불리한 약물 상호작용을 피하기 위해서 CYP1A2 기질의 투여를 중단하고, 치료 유효량의 피르페니돈을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시 양태에서, CYP1A2 기질인 약물은 피르페니돈의 투여 개시와 동시에 중단한다. 다른 실시 양태에서, CYP1A2 기질인 약물은 피르페니돈 요법 개시 후 또는 전 적어도 3일 내지 1개월 내에 중단된다. 이들 기간은, 예를 들어 부작용 없이 점감 및 중단하기에 적당한 시간이다.
- [0085] 불리한 약물 상호작용을 피하기 위해서 CYP1A2 기질을 중단한 일부 실시 양태에서, CYP1A2 기질은 피르페니돈 요법 개시 후 또는 전 적어도 3일 내에 중단된다. 각종 실시 양태에서, CYP1A2 기질은 피르페니돈 요법 개시 전 또는 후에, 적어도 4일, 또는 적어도 5일, 또는 적어도 6일, 또는 적어도 7일(또는 1주일), 또는 적어도 8일, 또는 적어도 9일, 또는 적어도 10일, 또는 적어도 11일, 또는 적어도 12일, 또는 적어도 13일, 또는 적어도 14일(또는 2주), 또는 적어도 15일, 또는 적어도 16일, 또는 적어도 17일, 또는 적어도 18일, 또는 적어도 19일, 또는 적어도 20일, 또는 적어도 21일(또는 3주), 또는 적어도 22일, 또는 적어도 23일, 또는 적어도 24일, 또는 적어도 25일, 또는 적어도 26일, 또는 적어도 27일, 또는 적어도 28일(또는 4주), 또는 적어도 29일, 또는 적어도 30일, 또는 적어도 1개월 내에 중단된다. 일부 실시 양태에서, CYP1A2 기질은 피르페니돈 요법 개시 전 1개월, 3주, 2주 또는 1주보다 이르지 않게 중단한다. 바람직하게는, CYP1A2 기질 요법의 점감 및/또는 중단에 충분한 시간을 제공한다.
- [0086] *피르페니돈 요법과 동시에 투여하기 위한 대체 약물의 선택*
- [0087] 일부 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요하고, CYP1A2와, CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, CYP1A2와, CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제가 아닌 대체 요법을 실시하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0088] 다른 실시 양태에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요하고, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제가 아닌 대체 요법을 실시하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0089] 일부 실시 양태에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요하고, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19, 및/또는 CYP3A4로 이

루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19, 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제가 아닌 대체 요법을 실시하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

- [0090] 다른 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요하고 강한 CYP1A2 억제제인 약물 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, 강한 CYP1A2 억제제가 아닌 대체 요법을 실시하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0091] 또 다른 측면에서, 본 발명은 피르페니돈 요법이 필요하고 CYP1A2 기질인 약물 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, CYP1A2 기질이 아닌 대체 요법을 실시하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0092] *환자에게 권고 또는 주의를 주는 것에 의한 피르페니돈의 투여 개선*
- [0093] 피르페니돈 요법이 필요한 환자에게 치료 유효량의 피르페니돈의 투여를 향상시킬 수 있다. 일부 실시 양태에서, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는 것을 환자에게 권고한다. 일부 구체예에서, 플루복사민과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는 것을 환자에게 권고한다. 일부 실시 양태에서, CYP1A2와, CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는 것을 환자에게 권고한다. 일부 실시 양태에서, 강한 CYP1A2 억제제인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는 것을 환자에게 권고한다. 일부 실시 양태에서, CYP1A2 기질인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는 것을 환자에게 권고한다.
- [0094] 일부 실시 양태에서, 플루복사민으로 치료되는 환자에서 피르페니돈의 사용이 금지된다고 환자에게 권고한다. 일부 구체예에서, 플루복사민과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈에의 노출을 6배 증가시킨다고 환자에게 권고한다.
- [0095] 일부 실시 양태에서, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물로 치료되는 환자의 피르페니돈의 사용이 금지된다고 환자에게 권고한다. 일부 실시 양태에서, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물을 취한 환자는 주의하여 피르페니돈을 사용해야 한다고 환자에게 권고한다.
- [0096] 일부 실시 양태에서, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물로 치료되는 환자의 피르페니돈의 사용이 금지된다고 환자에게 권고한다. 일부 실시 양태에서, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물을 취한 환자는 주의하여 피르페니돈을 사용해야 한다고 환자에게 권고한다.
- [0097] *투약 및 용량 변경*
- [0098] 각종 실시 양태에서, 피르페니돈 및 플루복사민을 동시에 투여하는 방법으로서, 플루복사민을 취하지 않은 환자와 비교하여 감소된 피르페니돈 용량과 플루복사민의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 상기 감소된 피르페니돈 용량은 2400 mg/일 미만이다. 예를 들어, 감소된 용량은 약 2136 mg/일, 1869 mg/일, 1602 mg/일, 1335 mg/일, 또는 1068 mg/일(예컨대, 각 캡슐이 약 267 mg인 경우, 1일 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3 캡슐임)이다. 일부 실시 양태에서, 환자에게는 미리 플루복사민이 투여된다. 일부 실시 양태에서, 환자에게는 미리 피르페니돈이 투여된다. 관련 실시 양태에서, 플루복사민의 투여 전에 피르페니돈의 용량을 감소시킨다.
- [0099] 다른 측면에서 피르페니돈 및, CYP1A2와, CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물의 동시 투여 방법으로서, CYP 억제제인 약물의 치료 유효량과 CYP 억제제인 약물을 취하지 않은 환자와 비교하여 감소된 피르페니돈 용량을 환자에게 투여하는 것인 방법이 제공된다. 일부 측면에서, 상기 감소된 피르페니돈 용량은 2400 mg/일 미만이다. 예를 들어, 감소된 용량은 약 2136 mg/일,

1869 mg/일, 1602 mg/일, 1335 mg/일, 또는 1068 mg/일(예컨대, 각 캡슐이 약 267 mg인 경우, 1일 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3 캡슐임)이다. 일부 실시 양태에서, 환자에게는 미리 CYP 억제제인 약물이 투여된다. 일부 실시 양태에서, 환자에게는 미리 피르페니돈이 투여된다. 관련 실시 양태에서, CYP 억제제인 약물의 투여 전에 피르페니돈의 용량을 감소시킨다.

[0100] 다른 측면에서, 피르페니돈 및, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물의 동시 투여 방법으로서, CYP 억제제인 약물의 치료 유효량과 CYP 억제제인 약물을 취하지 않은 환자와 비교하여 감소된 피르페니돈 용량을 환자에게 투여하는 것인 방법이 제공된다. 관련 측면에서, 피르페니돈 및, CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물의 동시 투여 방법으로서, CYP 억제제인 약물의 치료 유효량과 CYP 억제제인 약물을 취하지 않은 환자와 비교하여 감소된 피르페니돈 용량을 환자에게 투여하는 것인 방법이 제공된다. 일부 측면에서, 상기 감소된 피르페니돈 용량은 2400 mg/일 미만이다. 예를 들어, 감소된 용량은 약 2136 mg/일, 1869 mg/일, 1602 mg/일, 1335 mg/일, 또는 1068 mg/일(예컨대, 각 캡슐이 약 267 mg인 경우, 1일 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3 캡슐임)이다. 일부 실시 양태에서, 환자에게는 미리 CYP 억제제인 약물이 투여된다. 일부 실시 양태에서, 환자에게는 미리 피르페니돈이 투여된다. 관련 실시 양태에서, CYP 억제제인 약물의 투여 전에 피르페니돈의 용량을 감소시킨다.

[0101] 또 다른 측면에서, 피르페니돈 및 강한 CYP1A2 억제제의 동시 투여 방법으로서, 강한 CYP1A2 억제제를 취하지 않은 환자와 비교하여 감소된 피르페니돈 용량과 강한 CYP1A2 억제제의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것인 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 상기 감소된 피르페니돈 용량은 2400 mg/일 미만이다. 예를 들어, 감소된 용량은 약 2136 mg/일, 1869 mg/일, 1602 mg/일, 1335 mg/일, 또는 1068 mg/일 (예컨대, 각 캡슐이 약 267 mg인 경우, 1일 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3 캡슐임)이다. 일부 실시 양태에서, 환자에게는 미리 강한 CYP 억제제가 투여된다. 일부 실시 양태에서, 환자에게는 미리 피르페니돈이 투여된다. 관련 실시 양태에서, 강한 CYP 억제제의 투여 전에 피르페니돈의 용량을 감소시킨다.

[0102] 각종 측면에서, 피르페니돈 및 CYP1A2 기질의 동시 투여 방법으로서, CYP1A2 기질을 취하지 않은 환자와 비교하여 감소된 피르페니돈 용량과 CYP1A2 기질의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것인 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 상기 감소된 피르페니돈 용량은 2400 mg/일 미만이다. 예를 들어, 감소된 용량은 약 2136 mg/일, 1869 mg/일, 1602 mg/일, 1335 mg/일, 또는 1068 mg/일 (예컨대, 각 캡슐이 약 267 mg인 경우, 1일 8, 7, 6, 5, 4, 또는 3 캡슐임)이다. 일부 실시 양태에서, 환자에게는 미리 CYP1A2 기질이 투여된다. 다른 실시 양태에서, 환자에게는 미리 피르페니돈이 투여된다. 관련 실시 양태에서, CYP1A2 기질의 투여 전에 피르페니돈의 용량을 감소시킨다.

[0103] 일부 실시 양태에서, 투여되는 피르페니돈 양은 2400 또는 2403 mg/일 미만이다. 피르페니돈을 1일 약 50 mg 내지 약 2400 mg의 총량으로 투약할 수 있다. 용량을 2회 또는 3회 용량으로 분할하거나 또는 단회 일일 용량으로 제공할 수 있다. 개시된 방법을 위해 고려되는 치료제의 1일 총량의 구체적인 양은 약 50 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 267 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 534 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1068 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1335 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1869 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 약 2000 mg, 약 2050 mg, 약 2100 mg, 약 2136 mg, 약 2150 mg, 약 2200 mg, 약 2250 mg, 약 2300 mg, 약 2350 mg, 및 약 2400 mg을 포함한다.

[0104] 대안적으로, mg/kg으로 측정된 용량으로 피르페니돈 용량을 투여할 수 있다. 개시된 치료제에 대해 고려되는 mg/kg 용량은 약 1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg이다. 구체적인 mg/kg 용량 범위는 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 및 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg을 포함한다.

[0105] 일 실시 양태에서, 피르페니돈의 용량을 식품과 함께 섭취한다. 또 다른 실시 양태에서, 식품과 함께 피르페니돈 용량을 투여받도록 환자에게 지시한다.

[0106] 일부 실시 양태에서, SSRI를 필요로 하는 환자에게 SSRI를 투여하는 방법으로서, 플루복사민의 투여를, 예컨대 피르페니돈 투여 개시와 동시에 중단하고, 경우에 따라서 CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제가 아닌 SSRI를 투여하는 것을 포함하는 점에서 개선

된 방법이 제공된다.

- [0107] 일부 실시 양태에서, 이전에 투여된 환자의 용량과 비교하여 환자에게 투여되는 피르페니돈 용량을 하향 적정하는 것을 포함하는 피르페니돈 요법의 최적화 방법이 제공되며, 여기서 환자에게 플루복사민의 공동투여는 피르페니돈에의 노출 증가를 초래하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 용량을 약 100 mg/일만큼 감소시킨다. 다른 구체예에서, 용량은 약 150 mg/일, 또는 약 200 mg/일, 또는 약 250 mg/일, 또는 약 267 mg/일, 또는 약 300 mg/일, 또는 약 350 mg/일, 또는 약 400 mg/일, 또는 약 450 mg/일, 또는 약 500 mg/일, 또는 약 550 mg/일, 또는 약 600 mg/일, 또는 약 650 mg/일, 또는 약 700 mg/일, 또는 약 750 mg/일, 또는 약 800 mg/일(약 1600 mg/일 또는 1602 mg/일의 총 1일 용량으로), 또는 약 850 mg/일, 또는 약 900 mg/일, 또는 약 950 mg/일, 또는 약 1000 mg/일, 또는 약 1050 mg/일, 또는 약 1100 mg/일, 또는 약 1150 mg/일, 또는 약 1200 mg/일, 또는 약 1250 mg/일, 또는 약 1300 mg/일, 또는 약 1350 mg/일, 또는 약 1400 mg/일, 또는 약 1450 mg/일, 또는 약 1500 mg/일, 또는 약 1600 mg/일(약 800 mg/일 또는 801 mg/일의 총 1일 용량으로) 이상 감소시킨다.
- [0108] 일부 실시 양태에서, 이전에 환자에게 투여된 용량과 비교하여 환자에게 투여되는 피르페니돈 용량을 하향 적정하는 것을 포함하는 피르페니돈 요법의 최적화 방법이 제공되며, 여기서 환자에게 CYP1A2와, CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 또다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물의 동시 투여는 피르페니돈에의 노출 증가를 초래하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 용량을 약 100 mg/일만큼 감소시킨다. 다른 구체예에서, 용량은 약 150 mg/일, 또는 약 200 mg/일, 또는 약 250 mg/일, 또는 약 267 mg/일, 또는 약 300 mg/일, 또는 약 350 mg/일, 또는 약 400 mg/일, 또는 약 450 mg/일, 또는 약 500 mg/일, 또는 약 550 mg/일, 또는 약 600 mg/일, 또는 약 650 mg/일, 또는 약 700 mg/일, 또는 약 750 mg/일, 또는 약 800 mg/일(약 1600 mg/일 또는 1602 mg/일의 총 1일 용량으로), 또는 약 850 mg/일, 또는 약 900 mg/일, 또는 약 950 mg/일, 또는 약 1000 mg/일, 또는 약 1050 mg/일, 또는 약 1100 mg/일, 또는 약 1150 mg/일, 또는 약 1200 mg/일, 또는 약 1250 mg/일, 또는 약 1300 mg/일, 또는 약 1350 mg/일, 또는 약 1400 mg/일, 또는 약 1450 mg/일, 또는 약 1500 mg/일, 또는 약 1600 mg/일 (약 800 mg/일 또는 801 mg/일의 총 1일 용량으로) 이상 감소시킨다.
- [0109] 일부 실시 양태에서, 이전에 환자에게 투여된 용량과 비교하여 환자에게 투여되는 피르페니돈 용량을 하향 적정하는 것을 포함하는 피르페니돈 요법의 최적화 방법이 제공되며, 여기서 환자에게 CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및/또는 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물의 동시 투여는 피르페니돈에의 노출 증가를 초래하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 이전에 환자에게 투여된 용량과 비교하여 환자에게 투여되는 피르페니돈 용량을 하향 적정하는 것을 포함하는 피르페니돈 요법의 최적화 방법이 제공되며, 여기서 환자에게 CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또다른 CYP 효소 둘다의 중간-강한 억제제인 약물의 동시 투여는 피르페니돈에의 노출 증가를 초래하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 용량을 약 100 mg/일만큼 감소시킨다. 다른 구체예에서, 용량은 약 150 mg/일, 또는 약 200 mg/일, 또는 약 250 mg/일, 또는 약 267 mg/일, 또는 약 300 mg/일, 또는 약 350 mg/일, 또는 약 400 mg/일, 또는 약 450 mg/일, 또는 약 500 mg/일, 또는 약 550 mg/일, 또는 약 600 mg/일, 또는 약 650 mg/일, 또는 약 700 mg/일, 또는 약 750 mg/일, 또는 약 800 mg/일(약 1600 mg/일 또는 1602 mg/일의 총 1일 용량으로), 또는 약 850 mg/일, 또는 약 900 mg/일, 또는 약 950 mg/일, 또는 약 1000 mg/일, 또는 약 1050 mg/일, 또는 약 1100 mg/일, 또는 약 1150 mg/일, 또는 약 1200 mg/일, 또는 약 1250 mg/일, 또는 약 1300 mg/일, 또는 약 1350 mg/일, 또는 약 1400 mg/일, 또는 약 1450 mg/일, 또는 약 1500 mg/일, 또는 약 1600 mg/일 (약 800 mg/일 또는 801 mg/일의 총 1일 용량으로) 이상 감소시킨다.
- [0110] 일부 실시 양태에서, 이전에 투여된 환자의 용량과 비교하여 환자에게 투여되는 피르페니돈 용량을 하향 적정하는 것을 포함하는 피르페니돈 요법의 최적화 방법이 제공되며, 여기서 환자에게 강한 CYP1A2 억제제의 공동투여는 피르페니돈에의 노출 증가를 초래하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 용량을 약 100 mg/일만큼 감소시킨다. 다른 구체예에서, 용량은 약 150 mg/일, 또는 약 200 mg/일, 또는 약 250 mg/일, 또는 약 267 mg/일, 또는 약 300 mg/일, 또는 약 350 mg/일, 또는 약 400 mg/일, 또는 약 450 mg/일, 또는 약 500 mg/일, 또는 약 550 mg/일, 또는 약 600 mg/일, 또는 약 650 mg/일, 또는 약 700 mg/일, 또는 약 750 mg/일, 또는 약 800 mg/일(약 1600 mg/일 또는 1602 mg/일 총 1일 용량으로), 또는 약 850 mg/일, 또는 약 900 mg/일, 또는 약 950 mg/일, 또는 약 1000 mg/일, 또는 약 1050 mg/일, 또는 약 1100 mg/일, 또는 약 1150 mg/일, 또는 약 1200 mg/일, 또는 약 1250 mg/일, 또는 약 1300 mg/일, 또는 약 1350 mg/일, 또는 약 1400 mg/일, 또는 약 1450 mg/일, 또는 약 1500 mg/일, 또는 약 1600 mg/일(약 800 mg/일 또는 801 mg/일의 총 1일 용량으로) 이상 감소시킨다.
- [0111] 일부 실시 양태에서, 이전에 투여된 환자의 용량과 비교하여 환자에게 투여되는 피르페니돈 용량을 하향 적정하

는 것을 포함하는 피르페니돈 요법의 최적화 방법이 제공되며, 여기서 환자에게 CYP1A2 기질의 공동투여는 피르페니돈에의 노출 증가를 초래하지 않는다. 일부 실시 양태에서, 용량을 약 100 mg/일만큼 감소시킨다. 다른 구체예에서, 용량은 약 150 mg/일, 또는 약 200 mg/일, 또는 약 250 mg/일, 또는 약 267 mg/일, 또는 약 300 mg/일, 또는 약 350 mg/일, 또는 약 400 mg/일, 또는 약 450 mg/일, 또는 약 500 mg/일, 또는 약 550 mg/일, 또는 약 600 mg/일, 또는 약 650 mg/일, 또는 약 700 mg/일, 또는 약 750 mg/일, 또는 약 800 mg/일(약 1600 mg/일 또는 1602 mg/일의 총 1일 용량으로), 또는 약 850 mg/일, 또는 약 900 mg/일, 또는 약 950 mg/일, 또는 약 1000 mg/일, 또는 약 1050 mg/일, 또는 약 1100 mg/일, 또는 약 1150 mg/일, 또는 약 1200 mg/일, 또는 약 1250 mg/일, 또는 약 1300 mg/일, 또는 약 1350 mg/일, 또는 약 1400 mg/일, 또는 약 1450 mg/일, 또는 약 1500 mg/일, 또는 약 1600 mg/일(약 800 mg/일 또는 801 mg/일의 총 1일 용량으로) 이상 감소시킨다.

[0112] 일부 실시 양태에서, 플루복사민 요법 실시 중인 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 플루복사민을 환자에게 투여하고 1일 2400 mg 또는 2403 mg 미만, 예컨대 1일 1600 mg 또는 1602 mg인 피르페니돈의 1일 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 실시 양태에서, 플루복사민의 투여 전에 피르페니돈의 용량을 감소시킨다. 유사하게, 다른 CYP 억제제 또는 CYP 기질과 관련된 상기 임의의 실시 양태들에서, 1일 2400 mg 또는 2403 mg 미만인 1일 피르페니돈 용량은 예컨대 1일 1600 mg 또는 1602 mg 일 수 있다.

[0113] 일부 실시 양태에서, 이전에 투여된 환자의 용량과 비교하여 환자에게 투여되는 피르페니돈 용량을 하향 적정하는 것을 포함하는 피르페니돈 요법의 최적화 방법이 제공되며, 여기서 환자에게 플루복사민의 공동투여는 피르페니돈에의 노출 증가를 초래하지 않는다. 플루복사민의 중단시 용량 하향 적정을 포함하는 실시 양태에서, 용량은 2400 또는 2403 mg/일 이상인 용량으로 다시 적정된다. 상기 언급한 바와 같이, 비제한적인 예로서 중단 또는 용량 하향 적정을 포함하는 본원에 개시된 임의의 실시 양태에서, 패키지 및 키트, 및/또는 피르페니돈의 제조 또는 패키징 방법, 피르페니돈, 용도, 방법, 패키지, 키트, 권고, 경고, 중단 또는 용량 적정은 플루복사민뿐 아니라, 하기 (a) 내지 (f)에도 적용할 수 있다: (a) CYP1A2와, CYP3A4, CYP2C9, 및/또는 CYP2C19로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 임의의 다른 약물, 또는 (b) 또한 다른 CYP 이소자임[2C9, 2C19, 및/또는 3A4]에 대한 억제 효과를 나타내는 CYP1A2의 강한 억제제인 약물, 또는 (c) CYP1A2와, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 임의의 다른 약물, 또는 (d) CYP1A2와, 예컨대 CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 피르페니돈을 대사하는 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 임의의 다른 약물, 또는 (e) CYP1A2의 강한 억제제인 임의의 다른 약물, 또는 (f) CYP1A2 기질인 임의의 다른 약물.

[0114] 패키지, 키트, 패키징 방법 및 전달 방법

[0115] 또 다른 측면에서, 임의로 용기 내에 피르페니돈과, 하기 정보 또는 권고 중 임의의 1개, 2개, 3개 또는 그 이상을 포함하는 패키지 삽입물, 패키지 라벨, 설명서, 또는 다른 라벨을 포함하는 패키지 또는 키트가 제공된다:

[0116] (a) 플루복사민의 사용이 회피 또는 중단되어야 함,

[0117] (b) CYP1A2와, CYP3A4, CYP2C9, 및/또는 CYP2C19로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있음,

[0118] (c) 플루복사민과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있음,

[0119] (d) 플루복사민으로 치료 중인 환자에서 피르페니돈의 사용이 금지됨,

[0120] (e) 피르페니돈 및 플루복사민의 공동투여가 평균 6배의 피르페니돈에의 노출 증가를 초래함, 및/또는

[0121] (f) 피르페니돈 클리어런스 감소 가능성으로 인해 피르페니돈을 제공받은 환자는 강한 CYP1A2 억제제를 주의하여 사용해야 함.

[0122] 일부 실시 양태에서, 상기 정보 및 권고는 피르페니돈과 플루복사민의 공동투여가 피르페니돈의 평균 피크 혈청 농도(C_{max})의 2배 증가를 초래한다는 내용을 포함할 수 있다.

[0123] 다른 실시 양태에서, 상기 정보 또는 권고는 CYP1A2와, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, 및/또는 CYP2D6으로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는 내용을 포함할 수 있다. 다른 실시 양태에서,

상기 정보 또는 권고는 CYP1A2와, CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2 CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 및/또는 CYP4F2로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는 내용을 포함할 수 있다. 다른 실시 양태에서, 상기 정보 또는 권고는 강한 CYP1A2 억제제인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 불리한 반응 프로파일을 변경할 수 있다는 내용을 포함할 수 있다. 다른 실시 양태에서, 상기 정보 또는 권고는 CYP1A2 기질인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 불리한 반응 프로파일을 변경할 수 있다는 내용을 포함할 수 있다.

[0124] 다른 실시 양태에서, 상기 정보 또는 권고는 CYP1A2와, CYP3A4, CYP2C9, 및/또는 CYP2C19로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 약물이 회피 또는 중단되거나, 금지되거나, 또는 주의하여 사용되어야 한다는 내용을 포함할 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, 상기 정보 또는 권고는 강한 CYP1A2 억제제의 투여가 회피 또는 중단되거나, 금지되거나, 또는 주의하여 사용되어야 한다는 내용을 포함할 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, 상기 정보 또는 권고는 CYP1A2 기질인 약물이 회피 또는 중단되거나, 금지되거나, 또는 주의하여 사용되어야 한다는 내용을 포함할 수 있다.

[0125] 패키지 삽입물, 패키지 라벨, 설명서 또는 다른 라벨은, 예컨대 1일 2400 mg, 또는 2403 mg의 용량으로, 피르페니돈을 투여하여 IPF를 치료하는 지침내용을 추가로 포함할 수 있다.

[0126] 관련 측면에서, 본 발명은 경우에 따라 용기 내에서, 피르페니돈을, 상기 정보 또는 권고 중 임의의 1개, 2개, 3개 또는 그 이상을 포함하는 패키지 삽입물 또는 패키지 라벨 또는 설명서와 함께 패키징하는 것을 포함하는 피르페니돈 의약의 제조 또는 패키징 방법을 제공한다.

[0127] 일부 실시 양태에서, 병원, 의사 또는 환자에게 본원에 개시된 임의의 키트를 제공, 판매 또는 전달하는 것을 포함하는 IPF의 치료 방법이 개시되어 있다.

[0128] 일부 실시 양태에서, 플루복사민과 하기의 경고 중 1가지, 2가지, 3가지 또는 그 이상을 포함하는 패키지 삽입물, 패키지 라벨, 설명서, 또는 다른 라벨을 포함하는 키트가 제공된다.

[0129] (a) 플루복사민과 피르페니돈의 사용을 금지함.

[0130] (b) 플루복사민으로 치료 중인 환자에서 피르페니돈의 사용을 금지함, 및/또는

[0131] (c) 피르페니돈 및 플루복사민의 공동투여가 평균 6배의 피르페니돈에의 노출 증가를 초래함.

[0132] (d) 피르페니돈 및 플루복사민의 공동투여가 피르페니돈의 피크 혈청 농도의 평균 2배 증가를 초래함.

[0133] 일부 실시 양태에서, 플루복사민이 필요한 환자를 치료하는 방법으로서, 병원, 의사 또는 환자에게 플루복사민을 포함하는 본원에 개시된 임의의 키트를 제공 또는 전달하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0134] 관련 측면에서, 본 발명은 SSRI가 필요한 환자에서 SSRI를 투여하는 방법으로서, 예를 들어 피르페니돈의 투여 개시와 동시에, 플루복사민의 투여를 중단하고, 경우에 따라서 CYP1A2와, CYP3A4, CYP2C9, 및/또는 CYP2C19로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제가 아닌 SSRI를 투여하는 것을 포함하는 것을 개선점으로 하는 방법을 제공한다.

[0135] 본 발명은 본 발명의 예시적인 실시 양태들을 상세히 설명하는 하기 실시예를 참조하여 더욱 충분하게 이해될 것이다. 그러나, 이것이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석해서는 안된다. 본 개시내용 전반에 걸쳐 모든 인용 문헌은 명백하게 참고로 포함된다.

[0136] **실시예**

[0137] **실시예 1**

[0138] 건강한 피험체에서 피르페니돈의 약물동태학 및 안전성에 대한 플루복사민의 영향을 결정하기 위해서, 개방 표지 1기 연구를 실시하였다.

[0139] **연구 교안.** 이 연구는 건강한 피험체에서의 1기의 개방 표지, 병행 그룹 연구였다. 54명의 피험체를 2개 그룹으로 등록하였는데, 이 두 그룹은 각각 흡연자인 27명 피험체(그룹 1)와 비흡연자인 27명 피험체(그룹 2)로 이루어졌다. 흡연은 CYP1A2 활성을 유도한다. 각 그룹(흡연자 및 비흡연자)은 최소 9명의 여성과 9명의 남성을 포함하도록 하였으며, 각 그룹에서 각 성별의 수가 동일해지도록 시도하였다. 각 피험체에게 1일 및 11일에 피르페니돈 단일 801 mg 용량을 제공하였다. 2일째에 플루복사민 투약을 개시하고 하기 계획에 따라서 최종 용량으로

적정하였다.

[0140]

· 2-4일: 취침전 플루복사민 50 mg

[0141]

· 5-7일: 1일 2회 플루복사민 50 mg(오전 및 취침전)

[0142]

· 8-11일: 오전에 플루복사민 50 mg 및 취침전 100 mg

[0143]

오픈 소스 소프트웨어 프로그램 S ADAPT 1.5.6으로 실행되는 몬테-카를로 파라미터 기대치 최대화를 이용한 집단 약물동태학 방법을 이용하여 모든 약물동태학(PK) 분석을 실시하였다(Bauer et al., *AAPS Journal* 9(1): E60-83, 2007). 예비적 집단 PK 분석으로부터 분석용 구조적 모델을 얻었다. 집단 PK 모델을 별도로 1일 및 11일로부터의 피르페니돈 및 5-카르복시-피르페니돈 혈장 농도-시간 데이터에 적용하였다. 최종 집단 PK 모델이 확정되면, $AUC_{0-\infty}$ 추정값을 혈장 PK 프로파일을 모의하여 생성하고 (플루복사민 공동투여의 효과를 시험하기 위해) 일별 및 (흡연 효과를 시험하기 위해) 그룹별로 통계학적으로 유의적인 차이에 대해 비교하였다.

[0144]

연구의 1차 중점으로서, 1일과 11일, 흡연자와 비흡연자에 대한 피르페니돈 및 5-카르복시 피르페니돈 $AUC_{0-\infty}$ 추정값의 차이를 유의성에 대해 시험하였다. 쌍을 이룬 데이터에 대한 생물학적 동등성의 FDA 기준(FDA 2003)을 이용하여 플루복사민의 효과(즉, 1일 대 11일)를 분석하였다. 11일의 $AUC_{0-\infty}$ 대 1일의 $AUC_{0-\infty}$ 의 비율을 이용하여 흡연 상태와 플루복사민 공동투여 간의 상호작용을 조사하였다. 다른 피험체의 특징(예, 신체 크기 또는 연령)도 또한 11일의 $AUC_{0-\infty}$ 대 1일 $AUC_{0-\infty}$ 의 비율과 관련이 있다면, 이들 공변량의 유의성도 조사하였다. 흡연자 및 비흡연자의 1일 피르페니돈 및 5-카르복시-피르페니돈 $AUC_{0-\infty}$ 추정값 차이의 유의성은, 다른 유의적 공변량의 효과를 고려하기 위해서 복합 선형 회귀(multivariable linear regression)를 이용하여 조사하였다.

[0145]

약물동태학 결과. 연구에 등록된 54명의 피험체 중 51명을 PK 분석에 포함시켰다. 3명의 피험체는 플루복사민 투약 계획에 적합한 프로토콜 지정 요건에 부합하지 않기 때문에 PK 분석으로부터 제외시켰다. 2명의 피험체는 부작용으로 인하여 초기에 연구를 중단하였으며, 1명의 피험체는 프로토콜 요구 플루복사민 용량의 73%만을 제공하였다. 모든 51명의 피험체는 분석에 이용가능한 전체 수량의 PK 샘플을 제공하였다. 각 피험체는 각각의 날짜에 2가지 프로파일을 나타내었다: 피르페니돈에 대해 1가지 및 5-카르복시 피르페니돈에 대해 1가지. 총 1224 샘플(1일 피험체당 12개)이 있었다; 총 2448 농도에 대해 피르페니돈 및 5-카르복시-피르페니돈에 대해 각 샘플을 분석하였다.

[0146]

집단 PK 구조 모델을 이용하여 데이터에 대한 확실한 적합도(robust fit)를 얻었다. 일반적으로 데이터 적합도가 양호하였다: 각 프로파일의 98%는 0.9 이상의 r^2 값을 나타내며, 적합도 있어서 체계적 편향은 없었다.

[0147]

연구일에 의해 총화 $AUC_{0-\infty}$ 의 약식 통계학이 표 1에 제공되어 있다. 흡연 상태에 의해 확인된, 연구일에 대한 피르페니돈 및 5-카르복시 피르페니돈 $AUC_{0-\infty}$ 값의 대칭점 밀도 플롯은 도 1에 제공되어 있다. 플루복사민의 공동투여는 피르페니돈 $AUC_{0-\infty}$ 의 유의적인 증가를 초래하였다($p < 0.00001$). 5-카르복시 피르페니돈 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 플루복사민 공동투여의 통계학적으로 유의적인 효과는 없었다.

표 1 연구일 간의 $AUC_{0-\infty}$ 의 비교(n=51)

연구일	통계값	$AUC_{0-\infty}$ (mg·hr/L)	
		피르페니돈 ^a	5-카르복시-피르페니돈 ^b
1: 플루복사민 투여전	평균(SD),	34.9 (16.9)	29.3 (8.22)
	중앙값(25 번째 - 75 번째)	34.7 (21.4 - 45.9)	26.9 (22.0 - 33.7)
11: 플루복사민 투여후	평균(SD),	171 (47.7)	31.7 (8.96)
	중앙값(25 번째 - 75 번째)	167 (126 - 206)	29.4 (25.4 - 36.5)

^a p-값 < 0.00001 (페어드 t-테스트)

^b p-값 = 0.168 (페어드 t-테스트)

$AUC_{0-\infty}$ = 0 내지 무한대의 농도-시간 곡선하 면적; SD = 표준 편차.

[0148]

[0149]

플루복사민 투여 전 및 후에 C_{max} 추정값에는 명백한 큰 차이가 있었다; 피르페니돈 C_{max} 는 플루복사민 투여 후에 높았지만, 5-카르복시 피르페니돈 C_{max} 는 플루복사민 투여 후에 낮았다. 11일의 C_{max} 대 1일의 C_{max} 비율의 평균(95% CI)은 피르페니돈의 경우 2.09(1.94 - 2.25)이고 5-카르복시-피르페니돈의 경우 0.369 (0.349 - 0.390)였다.

[0150] 흡연 상태에 의해 증화한, 11일의 $AUC_{0-\infty}$ 대 1일의 $AUC_{0-\infty}$ 비율의 약식 통계학이 표 2에 제공되어 있다. 흡연자나 비흡연자나 모두 플루복사민의 공동투여에 의해 영향을 받았지만, 11일 대 1일의 AUC 비율이 더 높은 것으로 입증되는 바와 같이, 흡연자는 더욱 현저한 피르페니돈에의 노출 증가를 나타내었다. 흡연자와 비흡연자 사이의 실험적인구통계의 불균형이 있음을 감안하여(흡연자가 더 젊고, 체중이 많이 나가며, 주로 남성임), 피르페니돈의 11일의 $AUC_{0-\infty}$ 대 1일의 $AUC_{0-\infty}$ 의 비율에 대한 이들 변수의 영향을 복합 선형 회귀법을 이용하여 조사하였다. 변수제거법(제거에 대한 p-값 = 0.10)을 이용하여, 흡연 상태가 피르페니돈의 11일의 $AUC_{0-\infty}$ 대 1일의 $AUC_{0-\infty}$ 의 비율의 유일하게 중요한 예측인자였으며; 신체 크기, 성별 및 연령은 유의적이지 않았다.

표 2 흡연 상태에 의한 11 일 $AUC_{0-\infty}$ 대 1 일 $AUC_{0-\infty}$ 의 비율 비교

흡연 상태	통계값	피르페니돈	5-카르복시-피르페니돈
흡연자	N	26.	26.
	평균(SD), 중앙값(25 번째 - 75 번째)	7.32 (2.12) 7.07 (6.12 - 8.25)	1.12 (0.0951) 1.13 (1.04 - 1.19)
비흡연자	N	25.	25.
	평균(SD), 중앙값(25 번째 - 75 번째)	4.13 (1.15) 3.99 (3.26 - 4.68)	1.05 (0.114) 1.03 (0.978 - 1.11)

$AUC_{0-\infty} = 0$ 내지 무한대의 농도-시간 곡선하 면적; SD = 표준 편차.

[0151] 요약하면, 이 연구의 고안 및 실행으로 피르페니돈의 약물동태학에 대한 CYP1A2 억제 효과의 확실하고 유의한 분석이 가능하였다. 유효 CYP 억제제인 플루복사민의 투여 결과 유의적인 약물 상호작용과 피르페니돈 노출의 현저한 증가가 나타났다. 흡연자는 아마도 흡연의 유도 효과로 인하여 (약물 상호작용의 부재 하에) 유의적으로 더 낮은 피르페니돈 노출을 나타내는 것 같았다.

[0153] 플루복사민의 공동투여는 유의적인 약물 상호작용을 초래하여 피르페니돈에의 노출($AUC_{0-\infty}$)이 플루복사민을 투약한지 10일 후에 평균 약 6배 더 높아졌다. 피험체는 플루복사민의 투여 후에 평균 2배의 C_{max} 증가를 나타내었다.

[0154] 본 발명은 각종 실시 양태 및 실시예를 참고로 개시되었지만, 당업자는 이를 변화 및 개선시킬 수 있는 것으로 이해된다.

[0155] **본 발명의 실시양태들의 예는 하기를 포함한다.**

- [0156] 1. 피르페니돈 요법이 필요한 환자의 치료에 사용하기 위한 피르페니돈으로서, 상기 치료는 플루복사민의 병합 사용의 회피, 금지 또는 중단을 포함하는 것을 특징으로 하는 피르페니돈.
- [0157] 2. 피르페니돈 요법이 필요한 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 피르페니돈의 용도로서, 상기 치료는 플루복사민의 병합 사용의 회피, 금지 또는 중단을 포함하는 것을 특징으로 하는 용도.
- [0158] 3. 상기 환자는 피르페니돈과 플루복사민의 병합 사용이 금지되었기 때문에 플루복사민의 병합 사용을 회피한 환자인 상기 1 또는 2의 피르페니돈 또는 용도.
- [0159] 4. 상기 환자는 피르페니돈의 클리어런스 감소 [또는 피르페니돈에의 노출 증가]를 피하기 위해서 피르페니돈 요법의 개시 전에 플루복사민의 사용이 중단된 환자인 상기 1 또는 2의 피르페니돈 또는 용도.
- [0160] 5. 환자에의 플루복사민의 투여가, 피르페니돈의 클리어런스 감소 [또는 피르페니돈에의 노출 증가]를 피하기 위해서 금지 또는 회피되는 것인 상기 1 내지 3 중 어느 하나의 피르페니돈 또는 용도.
- [0161] 6. 환자는 피르페니돈 투여 개시전 1개월 내에 플루복사민의 투여가 중단된 것인 상기 4의 피르페니돈 또는 용도.
- [0162] 7. 환자는 피르페니돈 투여 개시전 2주 내에 플루복사민의 투여가 중단된 것인 상기 4의 피르페니돈 또는 용도.
- [0163] 8. 환자는 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 특발성 간질성 폐렴, 자가면역 폐 질환, 양성 전립선 비대증, 관상동맥 또는 심근 경색, 심방세동, 뇌경색, 심근 섬유화, 근골격 섬유화, 수술후 유착, 간경변증, 신장 섬유화 질환, 섬유화 혈관 질환, 경피증, 헤르만스키-푸드락 증후군, 신경섬유종증, 알츠하이머병, 당뇨병성 망막병증, 또는 피부 병변, HIV 관련 림프절 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 염증성 폐 섬유증, 류마티스성 관절염; 류마티스성 척추염; 골관절염; 통풍, 다른 관절염 질환; 폐혈증; 폐혈성 쇼크; 내독성 쇼크; 그람-음성 폐혈증;

독성 쇼크 증후군; 근근막증후군(MPS); 세균성이질; 천식; 성인호흡곤란증후군; 염증성 장 질환; 크론병; 건선; 습진; 궤양성 대장염; 사구체신염; 경피증; 만성 갑상선염; 그레이브병; 오몬드병; 자가면역 위염; 중증근무력증; 자가면역 용혈성 빈혈; 자가면역 호중구감소증; 혈소판감소증; 채식염증증; 간염유증을 포함하는 만성 활성 간염; 급성 또는 만성 신장 질환; 신장 섬유증; 당뇨병성 신장병증; 과민성장증후군; 발열; 재협착증; 뇌말라리아; 뇌졸중 또는 허혈성 손상; 신경 외상; 알츠하이머병; 헌팅턴병; 파킨슨병; 급성 또는 만성 통증; 알러지성 비염 또는 알러지성 결막염을 포함하는 알러지; 심비대, 만성 심부전; 급성관상동맥증후군; 악액질; 말라리아; 나병; 리슈마니아증; 라임병; 라이터증후군; 급성 활막염; 근변성, 활액낭염; 긴염; 건막염; 추간관 탈출증, 추간관 파열증, 또는 추간관 돌출증; 골화석증; 혈전증; 규폐증; 폐 사르코이드증; 골흡수질환, 예컨대 골다공증 또는 다발성 골수종 관련 골 질환; 비제한적인 예로서 전이성 유방암, 대장암, 악성 흑색종, 위암 또는 비소세포 폐암을 포함하는 암; 이식편대숙주 반응; 또는 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증, 루푸스 또는 섬유근통; AIDS 또는 다른 바이러스 질환, 예컨대 대상포진, 단순포진 바이러스 I 또는 II, 인플루엔자 바이러스, 중증급성호흡기증후군(SARS) 또는 사이토메가로바이러스; 또는 진성당뇨병, (양성 또는 악성 과형성증 둘다를 포함하는) 증식성 질환, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 카포시 육종, 전이성 흑색종, 다발성 골수종, 유방암, 예컨대 전이성 유방암; 대장암; 악성 흑색종; 위암; 비소세포 폐암(NSCLC); 뼈 전이; 통증 질환, 예컨대 신경근 통증, 두통, 암성 통증, 치통, 또는 관절염 통증; 혈관형성성 질환, 예컨대 고형 종양 혈관형성, 안구혈관신생, 또는 유아 혈관종; 사이클로옥시게나제 또는 리폭시게나제 신호전달 경로와 관련된 병태, 예컨대 프로스타글란딘 엔도퍼옥시드 신타제-2와 관련된 병태(부종, 발열, 통각상실 또는 통증 포함); 장기 저산소증; 트롬빈 유도 혈소판 응집; 또는 원충감염증으로부터 선택되는 질병을 앓고 있는 상기 1 내지 7 중 어느 하나의 피르페니돈 또는 용도.

- [0164] 9. 상기 환자는 특발성 폐 섬유증(IPF)을 갖는 것인 상기 1 내지 7 중 어느 하나의 피르페니돈 또는 용도.
- [0165] 10. 상기 피르페니돈은 1일 2400 mg 또는 2403 mg의 총 1일 용량으로 투여되는 것인 상기 1 내지 9 중 어느 하나의 피르페니돈 또는 용도.
- [0166] 11. 투여되는 피르페니돈의 각 용량은 801 mg인 상기 1 내지 10 중 어느 하나의 피르페니돈 또는 용도.
- [0167] 12. 피르페니돈은 식품과 함께 1일 3회 환자에게 투여하기 위한 것인 상기 11의 피르페니돈 또는 용도.
- [0168] **본 발명의 실시 양태들의 다른 예들은 하기를 포함한다.**
- [0169] 1A. 피르페니돈 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, 플루복사민의 투여를 회피하는 것을 포함하는 방법.
- [0170] 2A. 환자는 특발성 폐 섬유증(IPF)을 갖는 것인 상기 1A의 방법.
- [0171] 3A. 치료 유효량의 피르페니돈이 1일 약 2400 mg 또는 2403 mg의 1일 용량인 상기 1A의 방법.
- [0172] 4A. 800 또는 801 mg의 피르페니돈은 식품과 함께 1일 3회 환자에게 투여되는 것인 상기 1A의 방법.
- [0173] 5A. 피르페니돈 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 불리한 약물 상호작용을 피하기 위해서 플루복사민의 투여를 중단하고 피르페니돈의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0174] 6A. 환자는 특발성 폐 섬유증(IPF)을 갖는 것인 상기 5A의 방법.
- [0175] 7A. 치료 유효량의 피르페니돈이 1일 약 2400 mg 또는 2403 mg의 1일 용량인 상기 5A의 방법.
- [0176] 8A. 800 또는 801 mg의 피르페니돈은 식품과 함께 1일 3회 환자에게 투여되는 것인 상기 5A의 방법.
- [0177] 9A. 플루복사민은 피르페니돈 요법 개시 전 1개월 내에 중단되는 것인 상기 5A의 방법.
- [0178] 10A. 플루복사민은 피르페니돈 요법 개시 전 2주 내에 중단되는 것인 상기 5A의 방법.
- [0179] 11A. 피르페니돈 요법이 필요한 환자에게 피르페니돈 요법을 실시하는 방법으로서, 치료 유효량의 피르페니돈을 환자에게 투여하고, 하기 (a) 내지 (e) 중 어느 하나 이상을 실시하는 방법:
 - [0180] (a) 플루복사민을 회피 또는 중단해야 한다고 환자에게 권고하는 것,
 - [0181] (b) CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는

것을 환자에게 권고하는 것,

- [0182] (c) 플루복사민과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다는 것을 환자에게 권고하는 것,
- [0183] (d) 플루복사민으로 치료되는 환자에서 피르페니돈의 사용이 금지된다고 환자에게 권고하는 것,
- [0184] (e) 피르페니돈 및 플루복사민의 공동투여가 6배의 피르페니돈에의 노출 증가를 초래한다고 환자에게 권고하는 것, 또는
- [0185] (f) 피르페니돈 클리어런스 감소 가능성으로 인해 피르페니돈을 제공받은 환자는 강한 CYP1A2 억제제를 주의하여 사용해야 한다고 환자에게 권고하는 것.
- [0186] 12A. 상기 환자에게 플루복사민이 회피 또는 중단되어야 한다고 권고하는 것인 상기 11A의 방법.
- [0187] 13A. 상기 환자에게 CYP1A2와, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4로 이루어진 군에서 선택된 또 다른 CYP 효소 둘다의 중간 내지 강한 억제제인 약물과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다고 권고하는 것인 상기 11A의 방법.
- [0188] 14A. 상기 환자에게 플루복사민과 피르페니돈의 공동투여가 피르페니돈의 치료 효과 또는 부작용 프로파일을 변경할 수 있다고 권고하는 것인 상기 11A의 방법.
- [0189] 15A. 상기 환자에게 플루복사민으로 치료 중인 환자에서 피르페니돈의 사용이 금지된다고 환자에게 권고하는 것인 상기 11A의 방법.
- [0190] 16A. 환자에게 플루복사민과 피르페니돈의 공동투여가 6배의 피르페니돈에의 노출 증가를 초래한다고 환자에게 권고하는 것인 상기 11A의 방법.
- [0191] 17A. 피르페니돈과 플루복사민의 공동투여가 피르페니돈의 평균 피크 혈청 농도(Cmax)의 2배 증가를 초래한다고 환자에게 권고하는 것을 추가로 포함하는 것인 상기 16A의 방법.
- [0192] 18A. 상기 환자에게 피르페니돈 클리어런스 감소 가능성으로 인해 피르페니돈을 제공받은 환자는 강한 CYP1A2 억제제를 주의하여 사용해야 한다고 권고하는 것인 상기 11A의 방법.
- [0193] 19A. 강한 CYP1A2 억제제를 투여하는 것을 피하는 것을 추가로 포함하는 상기 18A의 방법.
- [0194] 20A. 강한 CYP1A2 억제제의 투여를 중단하는 것을 추가로 포함하는 상기 18A의 방법.

도면

도면1

