

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0154801

(43) 공개일자 2022년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4439 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7036071

(22) 출원일자(국제) 2021년03월17일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년10월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/022786

(87) 국제공개번호 WO 2021/188688

국제공개일자 2021년09월23일

(30) 우선권주장

62/991,292 2020년03월18일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

메타크린, 인크.

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 스위트 씨 쏘렌
토 밸리 블러바드 3985

(72) 발명자

송 케네스

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 스위트 씨 쏘렌
토 밸리 블러바드 3985

첸 휴버트

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 스위트 씨 쏘렌
토 밸리 블러바드 3985

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 82 항

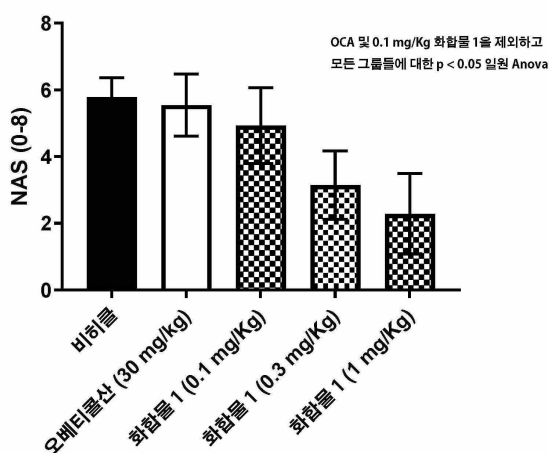
(54) 발명의 명칭 질환의 치료를 위한 파르네소이드 X 수용체 작용제

(57) 요약

본원에는 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제로의 요법으로부터 이익을 얻을 질환, 병태 또는 장애의 치료 또는 예방에서, 단독으로 또는 추가 요법과 함께 FXR 작용제의 용도가 기술된다.

대표도 - 도1

생검 후 NAFLD 활성 스코어



(52) CPC특허분류

A61P 1/00 (2018.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 3/06 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

와그너 브랜디

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 스위트 씨 쏘렌토
밸리 블러바드 3985

스미스 니콜라스 디

미국 캘리포니아 92121 샌디에고 스위트 씨 쏘렌토
밸리 블러바드 3985

(30) 우선권주장

63/069,667 2020년08월24일 미국(US)
63/140,735 2021년01월22일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

간 질환 또는 병태, 지질 질환 또는 장애, 대사성 염증-매개 질환 또는 장애, 또는 이들의 조합을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아세트딘-트랜스-1-카복실레이트인 화합물(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 간 질환 또는 병태가 지방간염, 담관염, 지방간 질환, 담즙정체, 간경변, 섬유성 간 질환, 간염증, 담도 폐쇄증, 알라질 증후군, IFALD(장 부전 관련 간 질환), 비 경장 영양 관련 간 질환(PNALD), 간염, 간세포 암종, 담관암종, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 지방간염이 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 지방간염(ASH), 또는 HIV-관련 지방간염인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 간 질환 또는 병태가 비알코올성 지방간염(NASH)인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 간 질환 또는 병태가 간 섬유증을 수반하는 NASH인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 간 질환 또는 병태가 간 섬유증이 없는 NASH인 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 담관염이 원발성 담즙성 담관염(PBC) 또는 원발성 경화성 담관염(PSC)인 방법.

청구항 8

제2항에 있어서, 지방간 질환이 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 또는 알코올-관련 지방간 질환인 방법.

청구항 9

제2항에 있어서, 담즙정체가 간내 담즙정체 또는 간외 담즙정체인 방법.

청구항 10

제2항에 있어서, 담즙정체가 임신 간내 담즙정체 또는 진행성 가족성 간내 담즙정체(PFIC)인 방법.

청구항 11

제2항에 있어서, 간경변이 HIV-관련 간경변인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 대사성 염증-매개 질환 또는 장애가 진성 당뇨병인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 진성 당뇨병이 제2형 진성 당뇨병인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 지질 질환 또는 장애가 이상지질혈증인 방법.

청구항 15

제2항에 있어서, 섬유성 간 질환이 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 지방간염(ASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 원발성 담즙성 담관염(PBC), 원발성 경화성 담관염(PSC), C형 간염 바이러스(HCV), 간경변, 윌슨병, HIV-관련 지방간염, HIV-관련 간경변, 또는 선천성 간 섬유증으로 인한 섬유성 간 질환인 방법.

청구항 16

제2항에 있어서, 간 염증이 급성 간염, 만성 간염, 전격성 간염, 바이러스 간염, 박테리아 간염, 기생충 간염, 독성- 및 약물-유발 간염, 알코올성 간염, 자가면역 간염, 비알코올성 지방간염(NASH), 신생아 간염, 또는 허혈성 간염인 방법.

청구항 17

제2항에 있어서, 간염이 자가면역 간염인 방법.

청구항 18

제2항에 있어서, 간 질환 또는 병태가 알라질 증후군인 방법.

청구항 19

제2항에 있어서, 간 질환 또는 병태가 담도 폐쇄증인 방법.

청구항 20

제2항에 있어서, 간 질환 또는 병태가 간세포 암종인 방법.

청구항 21

제2항에 있어서, 간 질환 또는 병태가 담관암종인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환 또는 병태, 지질 질환 또는 장애, 대사성 염증-매개 질환 또는 장애, 또는 이들의 조합을 치료하는 것이 혈청 FGF-19 수준의 증가, 혈청 7 α -하이드록시-4-콜레스테롤-3-온(C4) 수준의 감소, 혈청 담즙산 수준의 감소, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 23

대상체에서 지방간 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 지방간 질환을 갖는 대상체에게 4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카복실레이트인 화합물(화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 지방간 질환이 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 알코올성 지방간염(ASH)인 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 지방간 질환을 치료하는 것이 간 지방 감소, 간 조직학의 개선, 간 혈액 검사의 개선, 담즙정체 소양증의 개선, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 지방간 질환을 치료하는 것이 혈청 FGF-19 수준의 증가, 혈청 7 α -하이드록시-4-콜레스테롤-3-온(C4) 수준의 감소, 혈청 담즙산 수준의 감소, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 진성 당뇨병을 갖는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 진성 당뇨병이 제2형 진성 당뇨병인 방법.

청구항 29

위장 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아세트산-트랜스-1-카복실레이트인 화합물(화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 위장 질환 또는 병태가 궤양성 장염, 염증성 장 질환(IBD), 과민성 장 증후군(IBS), 위장염, 방사선-유발 장염, 위막성 대장염, 장염, 셀리악병, 수술후 장 염증, 이식편 대 숙주 질환, 담즙산 역류 또는 결장직장암인 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 위장 질환 또는 병태가 염증성 장 질환(IBD)인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 염증성 장 질환(IBD)이 크론병 또는 궤양성 대장염인 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, 과민성 장 증후군(IBS)이 설사를 동반한 과민성 장 증후군(IBS-D), 변비를 동반한 과민성 장 증후군(IBS-C), 혼합형 IBS(IBS-M), 서브유형화되지 않은 IBS(IBS-U), 또는 담즙산 설사(BAD)인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, IBS-D가 담즙산 흡수 장애로 인한 것인 방법.

청구항 35

제29항에 있어서, 위장 질환 또는 병태가 궤양성 대장염, 미세 대장염, 또는 위막성 대장염인 방법.

청구항 36

제30항에 있어서, 장염이 방사선-유발 장염 또는 화학요법-유발 장염인 방법.

청구항 37

제30항에 있어서, 위장염이 특발성 위장염인 방법.

청구항 38

제29항에 있어서, 위장 질환 또는 병태가 위-식도 역류 질환(GERD)을 수반하는 담즙산 역류인 방법.

청구항 39

제29항에 있어서, 위장 질환 또는 병태가 GERD가 없는 담즙산 역류인 방법.

청구항 40

제29항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 위장 질환 또는 병태를 치료하는 것이 혈청 FGF-19 수준의 증가, 혈청 7 α -하이드록시-4-콜레스테놀-3-온(C4) 수준의 감소, 혈청 담즙산 수준의 감소, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 41

신장 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카복실레이트인 화합물(화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 신장 질환 또는 병태가 신장 섬유증, 급성 신장 손상, 만성 신장 손상, 허혈성 신병증, 당뇨병성 신병증, 세뇨관간질 신염/신병증, 사구체신염/신병증, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 43

암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카복실레이트인 화합물(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 암이 전립선암, 결장직장암, 담관암종 또는 간세포 암종인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 포유동물에게 약 1 mg 내지 약 300 mg의 화합물 1의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 포유동물에게 약 1 mg 내지 약 30 mg의 화합물 1의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 포유동물에게 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 또는 약 25 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 포유동물에게 약 3 mg 또는 약 6 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 대상체에게 전신 투여되는 것인 방법.

청구항 50

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 대상체에게 경구 투

여되는 것인 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 포유동물에게 경구 용액, 경구 현탁액, 분말, 알약, 정제 또는 캡슐의 형태로 투여되는 것인 방법.

청구항 52

제29항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 대상체에게 비-전신적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 포유동물에게 매일 투여되는 것인 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 포유동물에게 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 적정 스케줄 (titration schedule)에 따라 포유동물에게 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 적정 스케줄이 초기 기간 동안 초기 용량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 투여한 후, 초기 용량보다 더 높은 용량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 초기 기간이 1일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 또는 약 12주를 포함하는 것인 방법.

청구항 58

제55항에 있어서, 적정 스케줄이 상향-적정, 또는 하향-적정 이후에 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 선택적 재-상향-적정을 포함하는 것인 방법.

청구항 59

제55항에 있어서, 적정 스케줄이 약 1주일 동안 초기 용량으로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하고, 환자가 초기 용량을 용인하는 경우, 제1 증분 값과 동일한 양만큼 용량을 증가시키거나, 또는 환자가 초기 용량을 용인하지 못하는 경우, 제1 증분 값과 동일한 양만큼 용량을 감소시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 적정 스케줄이, 약 1주일 동안 증가된 용량으로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하고, 환자가 증가된 용량을 용인하는 경우, 제2 증분 값과 동일한 양만큼 용량을 추가로 증가시키거나; 또는 약 1주일 동안 감소된 용량으로 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하고, 환자가 감소된 용량을 용인하는 경우, 제2 증분 값과 동일한 양만큼 용량을 선택적으로 증가시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 61

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 적정 스케줄이 최적화된 용량이 얻어질 때까지 반복되는 것인 방

법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 이외에 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제가 안지오텐신 유형 2 수용체 작용제, 케토-헥소 키나제(KHK) 억제제, 미토콘드리아 언커플러 또는 프로토노포어(protonophore), 소듐-글루코스 수송 단백질 2(SGLT2) 억제제, 소듐-글루코스 수송 단백질 1/2(SGLT1/2) 공동-억제제, 디하이드로세라미드 데사투라제 1(desaturase-1)(DES-1) 억제제, 인테그린 αVβ1 억제제, 인테그린 αVβ6 억제제, NOD-유사 수용체 단백질 3(NLRP3) 억제제, 사이클로필린 억제제, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 작용제, 17-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 유형 13(17β-HSD 유형 13) 억제제, 갑상선 호르몬 수용체 베타(THR-베타) 작용제, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제가 소듐-글루코스 수송 단백질 2(SGLT2) 억제제, 소듐-글루코스 수송 단백질 1/2(SGLT1/2) 공동-억제제, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 작용제, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 65

지방간 질환을 갖는 대상체에서 4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로의 치료에 대한 임상 반응을 평가하는 방법으로서,

- (a) 화합물 1로의 치료를 개시하기 전에 지방간 질환을 갖는 대상체의 간 지방 함량(LFC)을 평가하는 단계;
 - (b) 초기 기간 동안 지방간 질환을 갖는 대상체에게 화합물 1을 초기 일일 용량으로 투여하는 단계;
 - (c) 지방간 질환을 갖는 대상체의 간 지방 함량(LFC)을 재평가하는 단계; 및
 - (d) 단계 (a)의 LFC가 단계 (b)의 LFC 보다 더 높은 경우 화합물 1의 일일 투여를 계속하거나, 단계 (b)의 LFC가 단계 (a)의 LFC와 실질적으로 유사한 경우, FXR 작용제의 일일 투여 치료를 중단하는 단계
- 를 포함하는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 초기 기간이 약 2주, 약 3주, 또는 약 4주인 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 초기 기간이 약 4주인 방법.

청구항 68

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 적정 스케줄에 따라 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 적정 스케줄이, 약 1주일의 기간 동안 화합물 1을 제1 일일 양(daily amount)으로 투여하고, 이후에 화합물 1을 증가된 일일 양으로 투여하는 것 또는 화합물 1을 감소된 일일 양으로 투여하고, 이후에 선택적으로, 투여되는 화합물 1의 일일 양을 증가시키는 것 중 하나 이상의 사이클을 포함하는 것인 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 제1 일일 양이 단계 (b)의 초기 일일 양 미만인 방법.

청구항 71

제69항 또는 제70항에 있어서, 투여 사이클이 반복되는 것인 방법.

청구항 72

제65항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 화합물 1로의 약 12주 치료 후에 지방간 질환을 갖는 대상체의 간 지방 함량(LFC)을 평가하는 단계;

(ii) 단계 (c)와 단계 (i) 사이의 LFC의 상대적 변화가 약 10% 미만인 경우, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계

를 추가로 포함하는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계가 화합물 1의 일일 용량의 양을 증가시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 74

제72항에 있어서, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계가 화합물 1의 일일 용량의 양을 감소시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 75

제72항에 있어서, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계가 단계 (c)와 단계 (i) 사이의 LFC의 상대적 변화가 10% 미만인 경우, 화합물 1 작용제의 일일 용량의 양을 증가시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 76

제72항에 있어서, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계가 단계 (c)와 단계 (i) 사이의 LFC의 상대적 변화가 20% 미만인 경우, 화합물 1의 일일 용량의 양을 증가시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 77

제72항에 있어서, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계가 적정 스케줄에 따라 일일 용량의 양을 증가시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 78

제61항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에서 화합물 1의 초기 일일 양이 약 1 mg 내지 약 3 mg인 방법.

청구항 79

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, FXR 작용제의 일일 용량의 양을 조정하는 단계가 단계 (c)와 단계 (i) 사이의 LFC의 상대적 변화가 10% 미만인 경우, 화합물 1의 일일 용량의 양을 약 1 mg 내지 약 3 mg에서 약 3 mg 내지 약 12 mg으로 증가시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 80

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에서 화합물 1의 초기 일일 양이 약 1 mg 내지 약 6 mg인 방법.

청구항 81

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, FXR 작용제의 일일 용량의 양을 조정하는 단계가 단계 (c)와 단계 (i) 사이의 LFC의 상대적 변화가 10% 미만인 경우, 화합물 1의 일일 용량의 양을 약 1 mg 내지 약 6 mg에서 약 3 mg 내지 약 12 mg으로 증가시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 82

제65항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, LFC가 자기 공명 영상-양성자 밀도 지방 분획(MRI-PDFF)으로 평가되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조문헌

[0002] 본 출원은 2020년 3월 18일에 출원된 미국 가특허출원 제62/991,292호; 2020년 8월 24일에 출원된 미국 가특허출원 제63/069,667호; 및 2021년 1월 22일에 출원된 미국 가특허출원 제63/140,735호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본원에는 단독으로 또는 다른 치료제와 함께 파르네소이드 X 수용체 작용제로의 치료로부터 이익을 얻을 병태, 질환 또는 장애의 치료를 위한 치료 전략이 기술된다.

배경 기술

[0005] 파르네소이드 X 수용체(FXR)는 간, 장, 신장, 및 지방 조직에서 발현되는 핵 수용체이다. FXR은 담즙산 합성 및 수송, 지질 대사, 및 글루코스 항상성의 제어에 관여하는 매우 다양한 표적 유전자를 조절한다. FXR 작용성은 많은 대사 및 간 병태에 대한 치료 방식이다.

발명의 내용

[0006] 일 양태에서, 본원에는 간 질환 또는 병태, 지질 질환 또는 장애, 대사성 염증-매개 질환 또는 장애, 또는 이들의 조합을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 4-((4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일))((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아세트딘-트랜스-1-카복실레이트인 화합물(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법이 기술된다.

[0007] 일부 구현예에서, 간 질환 또는 병태는 지방간염, 담관염, 지방간 질환, 담즙정체, 간경변, 섬유성 간 질환, 간 염증, 원발성 담즙성 담관염, 담도 폐쇄증, 알라질 증후군, IFALD(장 부전 관련 간 질환), 비 경장 영양 관련 간 질환(PNALD), 간염, 간세포 암종, 담관암종 또는 이들의 조합이다.

[0008] 일부 구현예에서, 지방간염은 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 지방간염(ASH), 또는 HIV-관련 지방간염이다.

[0009] 일부 구현예에서, 간 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH)이다.

[0010] 일부 구현예에서, 간 질환 또는 병태는 간 섬유증을 동반하는 NASH이다.

[0011] 일부 구현예에서, 간 질환 또는 병태는 간 섬유증이 없는 NASH이다.

[0012] 일부 구현예에서, 담관염은 원발성 담즙성 담관염(PBC) 또는 원발성 경화성 담관염(PSC)이다.

[0013] 일부 구현예에서, 지방간 질환은 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD) 또는 알코올-관련 지방간 질환이다.

[0014] 일부 구현예에서, 담즙정체는 간내 담즙정체 또는 간의 담즙정체이다.

[0015] 일부 구현예에서, 담즙정체는 임신 간내 담즙정체 또는 진행성 가족성 간내 담즙정체(PFIC)이다.

[0016] 일부 구현예에서, 간경변은 HIV-관련 간경변이다.

[0017] 일부 구현예에서, 대사성 염증-매개 질환 또는 장애는 진성 당뇨병이다.

[0018] 일부 구현예에서, 당뇨병은 제2형 진성 당뇨병이다.

[0019] 일부 구현예에서, 지질 질환 또는 장애는 이상지질혈증이다. 이상지질혈증은 혈액 내 지질의 비정상적 양이다. 일부 구현예에서, 지질은 트리글리세라이드, 콜레스테롤 및 지방 인지질로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 인슐린 수준의 연장된 상승은 이상지질혈증을 유발한다. 일부 구현예에서, 증가된 수준의 O-GlcNAc 트랜스퍼라제

(OGT)는 이상지질혈증을 유발한다.

- [0020] 일부 구현예에서, 섬유성 간 질환은 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 지방간염(ASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 원발성 담즙성 담관염(PBC), 원발성 경화성 담관염(PSC), C형 간염 바이러스(HCV), 간경변, 윌슨 병, HIV-관련 지방간염, HIV-관련 간경변, 또는 선천성 간 섬유증으로 인한 섬유성 간 질환이다.
- [0021] 일부 구현예에서, 간 염증은 급성 간염, 만성 간염, 전격성 간염, 바이러스 간염, 박테리아 간염, 기생충 간염, 독성- 및 약물-유발 간염, 알코올성 간염, 자가면역 간염, 비알코올성 지방간염(NASH), 신생아 간염, 또는 허혈성 간염이다.
- [0022] 일부 구현예에서, 간염은 자가면역 간염이다.
- [0023] 일부 구현예에서, 간 질환 또는 병태는 알라질 증후군이다.
- [0024] 일부 구현예에서, 간 질환 또는 병태는 담도 폐쇄증이다.
- [0025] 일부 구현예에서, 간 질환 또는 병태는 간세포 암종이다.
- [0026] 일부 구현예에서, 간 질환 또는 병태는 담관암종이다.
- [0027] 일부 구현예에서, 간 질환 또는 병태, 지질 질환 또는 장애, 대사성 염증-매개 질환 또는 장애, 또는 이들의 조합을 치료하는 것은 혈청 FGF-19 수준의 증가, 혈청 7 α -하이드록시-4-콜레스테놀-3-온(C4) 수준의 감소, 혈청 담즙산 수준의 감소, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0028] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 전신 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 경구로, 주사에 의해, 또는 정맥내로 투여된다.
- [0029] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 이외에 적어도 하나의 추가 치료제가 대상체에게 투여된다.
- [0030] 또 다른 양태에서, 본원에는 지방간 질환을 갖는 대상체에게 4-((4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카복실레이트인 화합물(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 지방 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 기술된다. 일부 구현예에서, 지방간 질환은 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 알코올성 지방간염(ASH)이다. 일부 구현예에서, 지방간 질환의 치료는 간 지방 감소, 간 조직학의 개선, 간 혈액 검사의 개선, 담즙정체 소양증의 개선, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 진성 당뇨병을 갖는다. 일부 구현예에서, 진성 당뇨병은 제2형 진성 당뇨병이다. 일부 구현예에서, 지방간 질환을 치료 또는 예방하는 것은 혈청 FGF-19 수준의 증가, 혈청 7 α -하이드록시-4-콜레스테놀-3-온(C4) 수준의 감소, 혈청 담즙산 수준의 감소, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0031] 또 다른 양태에서, 본원에는 위장 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 4-((4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카복실레이트인 화합물(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법이 기술된다.
- [0032] 일부 구현예에서, 위장 질환 또는 병태는 괴사성 장염, 염증성 장 질환(IBD), 과민성 장 증후군(IBS), 위장염, 방사선 유발 장염, 위막성 대장염, 장염, 셀리악병, 수술후 장 염증, 이식편 대 숙주 질환, 담즙산 역류 또는 결장직장암이다.
- [0033] 일부 구현예에서, 위장 질환 또는 병태는 염증성 장 질환(IBD)이다.
- [0034] 일부 구현예에서, 염증성 장 질환(IBD)은 크론병 또는 궤양성 대장염이다.
- [0035] 일부 구현예에서, 과민성 장 증후군(IBS)은 설사를 동반한 과민성 장 증후군(IBS-D), 변비를 동반한 과민성 장 증후군(IBS-C), 혼합형 IBS(IBS-M), 서브유형이 지정되지 않은 IBS(IBS-U), 또는 담즙산 설사(BAD)이다.
- [0036] 일부 구현예에서, IBS-D는 담즙산 흡수장애로 인한 것이다.
- [0037] 일부 구현예에서, 위장 질환 또는 병태는 대장염이다. 일부 구현예에서, 대장염은 궤양성 대장염, 미세 대장염, 또는 위막성 대장염이다.

- [0038] 일부 구현예에서, 장염은 방사선-유발 장염 또는 화학요법-유발 장염이다.
- [0039] 일부 구현예에서, 위장염은 특발성 위장염이다.
- [0040] 일부 구현예에서, 위장 질환 또는 병태는 위-식도 역류 질환(GERD)을 수반하는 담즙산 역류이다. 일부 구현예에서, 위장 질환 또는 병태는 GERD가 없는 담즙산 역류이다.
- [0041] 일부 구현예에서, 위장 질환 또는 병태는 혈청 FGF-19 수준의 증가, 혈청 7 α -하이드록시-4-콜레스테놀-3-온(C4) 수준의 감소, 혈청 담즙산 수준의 감소, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0042] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 전신 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 비-전신적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 경구로, 주사에 의해 또는 정맥 내로 투여된다.
- [0043] 또 다른 양태에서, 본원에는 신장 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 4-((4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아세트딘-트랜스-1-카복실레이트인 화합물(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법이 기술된다.
- [0044] 일부 구현예에서, 신장 질환 또는 병태는 신장 섬유증, 급성 신장 손상, 만성 신장 손상, 허혈성 신병증, 당뇨병성 신병증, 세뇨관간질 신염/신병증, 사구체신염/신병증, 또는 이들의 조합이다.
- [0045] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 전신 투여된다.
- [0046] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 경구로, 주사에 의해 또는 정맥 내로 투여된다.
- [0047] 또 다른 양태에서, 본원에는 암을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 4-((4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아세트딘-트랜스-1-카복실레이트인 화합물(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법이 기술된다.
- [0048] 일부 구현예에서, 암은 전립선암, 결장직장암, 또는 간세포 암종이다.
- [0049] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 전신 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 경구로, 주사에 의해 또는 정맥 내로 투여된다.
- [0050] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 포유동물에게 약 1 mg 내지 약 300 mg의 화합물 1의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 포유동물에게 약 1 mg 내지 약 30 mg의 화합물 1의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 포유동물에게 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 또는 약 25 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 포유동물에게 약 3 mg 또는 약 6 mg의 용량으로 투여된다.
- [0051] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 전신 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 경구로, 주사에 의해 또는 정맥 내로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 포유동물에게 경구 용액, 경구 현탁액, 분말, 알약, 정제 또는 캡슐의 형태로 투여된다.
- [0052] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상체에게 비-전신적으로 투여된다.
- [0053] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 포유동물에게 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 포유동물에게 1일 1회 투여된다.
- [0054] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 적정 투여 스케줄 또는 요법을 포함하는 포유동물에게 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 적정 스케줄은 소정 기간 동안 초기 용량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 투여한 후 초기 용량보다 더 높은 용량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 매일 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 기간은 1일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 또는 약 12주를 포함한다.

- [0055] 일부 구현예에서, 적정 스케줄은 상향-적정, 또는 하향-적정 이후 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 선택적 재-상향-적정을 포함한다. 일부 구현예에서, 적정 스케줄은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 약 1주 동안 초기 용량으로 투여하고, 환자가 초기 용량을 용인하는 경우, 제1 증분 값과 동일한 양만큼 용량을 증가시키거나 또는 환자가 초기 용량을 용인하지 못하는 경우, 제1 증분 값과 동일한 양만큼 용량을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 적정 스케줄은 약 1주일 동안 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 증가된 용량으로 투여하고, 환자가 증가된 용량을 용인하는 경우, 제2 증분 값과 동일한 양만큼 용량을 추가로 증가시키거나; 또는 약 1주일 동안 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 감소된 용량으로 투여하고, 환자가 감소된 용량을 용인하는 경우, 제2 증분 값과 동일한 양만큼 용량을 선택적으로 증가시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적정 스케줄은 최적화된 용량이 얻어질 때까지 반복된다.
- [0056] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 치료 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 이외에 적어도 하나의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0057] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 치료제는 안지오텐신 유형 2 수용체 작용제, 케토-헥소 키나제(KHK) 억제제, 미토콘드리아 언커플러 또는 프로토노포어(protonophore), 소듐-글루코스 수송 단백질 2(SGLT2) 억제제, 소듐-글루코스 수송 단백질 2(SGLT2) 억제제, 글루코스 수송 단백질 1/2(SGLT1/2) 공동-억제제, 디하이드로세라마이드 데사투라제 1(DES-1) 억제제, 인테그린 αVβ1 억제제, 인테그린 αVβ6 억제제, NOD-유사 수용체 단백질 3(NLRP3) 억제제, 사이클로필린 억제제, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 작용제, 17-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 유형 13(17β-HSD 유형 13) 억제제, 갑상선 호르몬 수용체 베타(THR-베타) 작용제, 또는 이들의 조합이다.
- [0058] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 치료제는 소듐-글루코스 수송 단백질 2(SGLT2) 억제제, 소듐-글루코스 수송 단백질 1/2(SGLT1/2) 공동-억제제, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 작용제, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0059] 또 다른 양태에서, 본원에는 지방간 질환을 갖는 대상체에서 4-((4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로의 치료에 대한 임상 반응을 평가하는 방법으로서,
- [0060] (a) 화합물 1로의 치료를 개시하기 전에 지방간 질환을 갖는 대상체의 간 지방 함량(LFC)을 평가하는 단계;
- [0061] (b) 초기 기간 동안 지방간 질환을 갖는 대상체에게 화합물 1을 초기 일일 용량으로 투여하는 단계;
- [0062] (c) 지방간 질환을 갖는 대상체의 간 지방 함량(LFC)을 재평가하는 단계; 및
- [0063] (d) 단계 (a)의 LFC가 단계 (b)의 LFC 보다 높은 경우 화합물 1의 일일 투여를 계속하거나, 단계 (b)의 LFC가 단계 (a)의 LFC와 실질적으로 유사한 경우, FXR 작용제의 일일 투여 치료를 중단하는 단계를 포함하는 방법이 기술된다.
- [0064] 일부 구현예에서, 초기 기간은 약 2주, 약 3주, 또는 약 4주이다. 일부 구현예에서, 초기 기간은 약 4주이다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 적정 스케줄에 따라 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 적정 스케줄은 약 1주일의 기간 동안 화합물 1을 제1 일일 양으로 투여한 후, 증가된 일일 양으로 화합물 1을 투여하거나 또는 일일 양을 감소시킨 후 선택적으로 투여되는 화합물 1의 일일 양을 증가시키는, 하나 이상의 주기를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 일일 양은 단계 (b)의 초기 일일 양 미만이다. 일부 구현예에서, 투여 주기가 반복된다.
- [0065] 일부 구현예에서, 방법은 하기를 추가로 포함한다:
- [0066] (i) 화합물 1로의 약 12주 치료 후에 지방간 질환을 갖는 대상체의 간 지방 함량(LFC)을 평가하는 단계;
- [0067] (ii) 단계 (c)와 단계 (i) 사이의 LFC의 상대적 변화가 약 10% 미만인 경우, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계.
- [0068] 일부 구현예에서, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계는 화합물 1의 일일 용량의 양을 증가시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계는 화합물 1의 일일 용량의 양을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계는 단계 (c)와 단계 (i) 사이의 LFC의 상대적 변화가 10% 미만인 경우 화합물 1 작용제의 일일 용량의 양을 증가시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계는 단계 (c)와 단계 (i) 사이의 LFC의 상대적 변

화가 20% 미만인 경우 화합물 1의 일일 용량의 양을 증가시키는 것을 포함한다.

- [0069] 일부 구현예에서, 화합물 1의 일일 용량의 양을 조정하는 단계는 적정 스케줄에 따라 일일 용량의 양을 증가시키는 것을 포함한다.
- [0070] 일부 구현예에서, 단계 (b)에서 화합물 1의 초기 일일 양은 약 1 mg 내지 약 3 mg이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제의 일일 용량의 양을 조정하는 단계는 단계 (c)와 단계 (i) 사이의 LFC의 상대적 변화가 10% 미만인 경우 화합물 1의 일일 용량의 양을 약 1 mg 내지 약 3 mg에서 약 3 mg 내지 약 12 mg으로 증가시키는 것을 포함한다.
- [0071] 일부 구현예에서, 단계 (b)에서 화합물 1의 초기 일일 양은 약 1 mg 내지 약 6 mg이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제의 일일 용량의 양을 조정하는 단계는 단계 (c)와 단계 (i) 사이의 LFC의 상대적 변화가 10% 미만인 경우 화합물 1의 일일 용량의 양을 약 1 mg 내지 약 6 mg에서 약 3 mg 내지 약 12 mg으로 증가시키는 것을 포함한다.
- [0072] 일부 구현예에서, LFC는 자기 공명 영상-양성자 밀도 지방 분획(MRI-PDFF)으로 평가된다.
- [0073] 패키징 물질, 패키징 물질 내의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 명시하는 라벨을 포함하는 제조 물품은 FXR의 활성을 조절하는 데 사용되거나, 또는 FXR 활성의 조절로부터 이익을 얻을 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선을 위해 제공된다.
- [0074] 본원에 기술된 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 실시예는 특정 구현예를 나타내면서 단지 예시로서 제공되는 것으로 이해되어야 하는데, 그 이유는 본 개시의 사상 및 범위 내의 다양한 변경 및 개질이 이러한 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이기 때문이다.

도면의 간단한 설명

- [0075] 도 1은 NASH 마우스 모델에서 화합물 1의 투여 후 기준선으로부터 NAFLD 활성 스코어(NAS)의 변화를 도시한다.
- 도 2는 화합물 1의 투여 후 NASH 마우스 모델에서 간 조직학으로부터의 섬유증의 개선 백분율(%)을 도시한다.
- 도 3a는 화합물 1의 투여 후 간의 그램 당 간 트리글리세라이드 수준을 도시한다.
- 도 3b는 화합물 1의 투여 후 간 그램 당 간 콜레스테롤 수준을 도시한다.
- 도 4는 화합물 1의 투여 후 입양 T-세포 전이 대장염 마우스 모델에서 기준선으로부터 체중의 백분율 변화를 도시한다.
- 도 5는 화합물 1의 투여 후 입양 T-세포 전이 대장염 마우스 모델에서 전체 결장 중량 대 길이 비율의 변화를 도시한다.
- 도 6은 화합물 1의 투여 후 입양 T-세포 전이 대장염 마우스 모델에서 전체 결장 조직병리학 스코어를 도시한다.
- 도 7은 비-인간 영장류에서 7일의 경구 투여 후 혈장에서의 화합물 1 약물 수준을 도시한다.
- 도 8은 비-인간 영장류에서 화합물 1을 7일 동안 경구 투여한 후 C4 수준의 변화를 도시한다.
- 도 9는 인간에서 14일의 경구 투여 후 혈장에서 14일의 화합물 1 약물 수준을 도시한다.
- 도 10은 인간에서 화합물 1의 14일 투여 후 14일에 C4 수준의 변화를 도시한다.
- 도 11은 인간에서 화합물 1의 14일 투여 동안 C4 수준의 일일 변화를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0076] FXR은 간에서 염증을 억제하고 지질 대사를 조절하는 데 중추적인 역할을 한다. 핵 호르몬 수용체 파르네소이드 X 수용체(FXR 또는 핵 수용체 서브패밀리 1, 그룹 H, 구성원 4(NR1H4)로도 공지됨)(OMIM: 603826)는 담즙산 대사에 대한 조절체로서 기능한다. FXR은 부신, 신장, 위, 십이지장, 공장, 회장, 결장, 담낭, 간, 대식세포, 및 백색 및 갈색 지방 조직을 포함하는 다양한 조직에서 발현되는 리간드-활성화된 전사 수용체이다. 담즙산은 FXR에 대한 내인성 리간드로서 기능하여, 담즙산의 장 및 전신 방출은 유전자 발현 네트워크에서 FXR-유도 변화를 유도한다. 담즙산은 콜레스테롤의 일차 산화 생성물이고, 일부 경우에, 장으로 분비될 때, 콜레스테롤 흡수의 조절제이다. 콜레스테롤의 담즙산으로의 전환을 위한 속도-제한 단계는 시토크롬 p450 효소 콜레스테롤 7- α -하

이드록실라제(CYP7A1)에 의해 촉매화되고 간에서 발생한다. FXR의 활성화는 간 작은 이중이량체 파트너(SHP)(핵 수용체 서브패밀리 0, 그룹 B, 구성원 2; 또는 NR0B2로도 알려짐)의 발현 수준 및 인간에서 섬유모세포 성장 인자 15(FGF15) 및 마우스에서 섬유모세포 성장 인자 19(FGF-19)의 장 발현을 증가시킴으로써 CYP7A1의 전사를 억제한다. SHP는 비-기능성 이중이량체를 형성하기 위해 LRH-1과의 상호작용을 통해 CYP7A1 유전자 발현에 필요한 핵 수용체인 간 수용체 동족체(LRH-1)를 억제한다. 일부 경우에, 장으로부터 방출된 FGF15/19는 이후 간에서 섬유모세포 성장 인자 수용체 4를 활성화시켜, Cyp7A1을 억제하는 미토겐-활성화된 단백질 키나제(MAPK) 신호전달 경로의 활성화를 유도한다.

[0077] 일부 구현예에서, FXR의 활성화는 간 염증의 감소를 초래한다. 예를 들어, FXR의 활성화는 간 염증에 관여하는 NF- κ B 경로를 길항하는 것으로 나타났다(Wang *et al.*, *Hepatology* 48(5): 1632-1643, 2008). 일부 구현예에서, FXR의 활성화는 위장관 염증을 감소시킨다. 예를 들어, FXR의 활성화는 인터루킨(IL) 1-베타, IL-2, 및 IL-6, 종양 괴사 인자-알파(TNF- α), 및 인터페론-감마와 같은 염증성 사이토카인의 생산을 감소시킨다(Stojancevic *et al.*, *Can J Gastroenterol*, 26(9): 631-637, 2012).

[0078] 섬유성, 대사성, 및 염증성 간 질환과 같은 간 질환에 관여하는 분자 표적 및/또는 경로에 상세하게 초점을 맞춘 치료제에 대한 충족되지 않은 요구가 존재한다.

[0079] 특정 구현예에서, 대상체에게 FXR 작용제, 예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 간 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다.

[0080] 특정 구현예에서, FXR 작용제, 예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대사성 간 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사성 간 질환을 치료하는 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0081] 특정 구현예에서, FXR 작용제, 예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 섬유성 간 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 섬유성 간 질환을 치료하는 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0082] 특정 구현예에서, 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제, 예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 위장 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 질환을 치료하는 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0083] 특정 구현예에서, 대상체에게 FXR 작용제, 예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 염증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 염증을 치료하는 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0084] 또한, 특정 구현예에서, FXR 작용제, 예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다.

[0085] 간 질환

[0086] 특정 구현예에서, 대상체에게 FXR 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 간 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 치료제는 FXR 작용제 이외에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0087] 일부 구현예에서, 간 질환은 알코올성 간 질환 또는 비알코올성 간 질환이다. 일부 구현예에서, 간 질환은 알코올성 간 질환이다. 예시적인 알코올성 간 질환 또는 병태는 지방간(지방증), 간경변, 알코올성 지방간염(ASH), 또는 알코올성 간염을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 지방간(지방증), 간경변, 알코올성 지방간염(ASH), 또는 알코올성 간염을 치료 또는 예방하는 방법으로서 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0088] 지방증

[0089] 지방 변화, 지방질 변성, 또는 지방 변성으로도 알려진 지방증은 세포 내 지질의 비정상적인 체류를 설명하는 과정이다.

[0090] 지방증은 지질 대사의 주요 기관인 간에 가장 흔히 영향을 미치며, 여기서 병태는 일반적으로 지방간 질환으로 지칭된다. 지방증은 신장, 심장, 및 근육을 포함하는 다른 기관에서도 발생할 수 있다. 지방증과 관련된 위험 인자는 다양하고, 진성 당뇨병, 단백질 영양실조, 고혈압, 세포 독소, 비만, 무산소증, 및 수면 무호흡증을 포

함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0091] 지방증은 트리글리세라이드 지방의 정상적인 합성 및 제거 과정의 손상을 반영한다. 과잉 지질은 세포질을 대체하는 세포에 축적된다. 경증의 경우에는 세포에 특히 해롭지 않지만, 큰 축적은 세포 구성요소를 파괴할 수 있으며, 중증인 경우에는 세포가 파열될 수도 있다.

[0092] 일부 구현예에서, 지방증을 갖는 포유동물에 FXR 작용제의 투여는 포유동물에서 지방증을 감소시킨다.

[0093] 일부 예에서, 지방증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 지방증의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 지방증의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제 또는 항섬유증제이다.

[0094] 일부 예에서, 지방증을 갖는 포유동물에 FXR 작용제의 투여는 포유동물에서 간 지방을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소시킨다.

[0095] 지방간으로도 알려진 간 지방증은 과도한 양의 트리글리세라이드 지질이 간 세포에 축적되고 또한 지방간염으로도 알려진 간의 진행성 염증을 동반할 수 있는 병태이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 지방간(간 지방증) 또는 지방간염을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 간 지방증 또는 지방간염을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소시킨다. 일부 예에서, 간 지방증 또는 지방간염은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 간 지방증 또는 지방간염의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 간 지방증 또는 지방간염의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제 또는 항섬유증제이다.

[0096] 간경변

[0097] 간경변은 간이 이의 기능에 영향을 미치는 장기간 손상을 겪는 병태이다. 간경변의 증상은 피로, 하지의 부종, 황달, 쉬운 명, 복부의 체액 축적, 또는 거미-유사 혈관을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 간경변은 알코올, B형 간염, C형 간염, 및 비알코올성 간 질환에 의해 가장 흔하게 발생한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 간경변을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 간경변을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소시킨다. 일부 예에서, 간경변의 수준은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 간경변의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 간경변의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제 또는 항섬유증제이다.

[0098] 알코올성 지방간염(ASH)

[0099] 알코올성 지방간염은 과도한 양의 트리글리세라이드 지질이 알코올의 만성 섭취로 인해 간 세포에 축적되고 간의 진행성 염증을 동반할 수 있는 병태이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 알코올성 지방간염을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 알코올성 지방간염을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 예에서, 알코올성 지방간염의 수준은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 알코올성 지방간염의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 알코올성 지방간염의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제 또는 항섬유증제이다.

[0100] 알코올성 간염

[0101] 알코올성 간염은 과도한 알코올 섭취로 인한 간의 염증이다. 이는 일반적으로 지방간과 관련이 있고, 간경변을 유발하는 섬유증의 진행에 기여한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 알코올성 간염을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 알코올성 간염을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 예에서, 알코올성 간염의 수준은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 알코올성 간염의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 알코올성 간염의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증

제, 대사제 또는 항섬유증제이다.

[0102] 대사성 간 질환

[0103] 일부 구현예에서, 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제는 비알코올성 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 비알코올성 간 질환은 대사성 간 질환이다. 일부 구현예에서, 대사 질환은 간 섬유증을 동반한다. 일부 구현예에서, 대사성 간 질환은 비만, 고혈압, 이상지질혈증, 제2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 또는 인슐린 내성에 의해 유발된다.

[0104] 특정 구현예에서, 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 대사성 간 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 대사성 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 대사성 간 질환은 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 간내 담즙정체, 또는 간의 담즙정체이다. 일부 구현예에서, 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 간내 담즙정체, 또는 간의 담즙정체를 치료 또는 예방하는 방법으로서 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0105] 일부 구현예에서, 담즙산 합성, 담즙산 순환, 글루코스 대사, 지질 대사, 또는 인슐린 감수성과 같은 대사 과정의 조절은 FXR의 활성화에 의해 조절된다. 또한, 일부 구현예에서, 담즙산 합성, 담즙산 순환, 글루코스 대사, 지질 대사, 또는 인슐린 감수성과 같은 대사 과정의 조절불능은 대사 질환, 예컨대, 당뇨병 또는 당뇨병-관련 병태 또는 장애, 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환 또는 병태, 장 염증, 또는 세포 증식성 장애를 초래한다.

[0106] 일부 구현예에서, 상승된 수준의 담즙산은 인슐린 내성과 관련이 있다. 예를 들어, 인슐린 내성은 때때로 혈액으로부터 글루코스의 감소된 흡수 및 간에서 드노보 글루코스 생산을 증가시킨다. 일부 예에서, 담즙산의 장 격리는 장 L-세포로부터 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1)의 분비를 촉진함으로써 인슐린 내성을 개선시키는 것으로 나타났다. GLP-1은 프로글루카곤 유전자의 전사 생성물로부터 유래된 인크레틴이다. 이는 음식 섭취에 반응하여 방출되고 식욕 및 위장 기능을 조절하고 췌장으로부터 인슐린 분비를 촉진한다. GLP-1의 생물학적 활성 형태는 프로글루카곤 분자의 선택적 절단의 결과인 GLP-1-(7-37) 및 GLP-1-(7-36)NH₂를 포함한다.

[0107] 일부 구현예에서, FXR의 활성화는 또한 췌장 폴리펩타이드-접합, 예를 들어, 펩타이드 YY(PYY 또는 PYY3-36)의 분비와 상관관계가 있다. 일부 예에서, 펩타이드 YY는 보상 처리에 관여하는 뇌의 영역인 시상하부 및 뇌간 내에서 뉴런 활성을 조절하는 장 호르몬 펩타이드이다. 일부 예에서, 감소된 수준의 PYY는 증가된 식욕 및 체중 증가와 상관관계가 있다.

[0108] 일부 예에서, FXR의 활성화는 간접적으로 혈장 트리글리세라이드의 감소를 초래한다. 혈류로부터 트리글리세라이드의 제거는 지단백질 리파제(LPL)로 인한 것이다. LPL 활성화는 이의 활성화제 아포지단백질 CII의 유도에 의해 향상되고, 간에서 이의 억제제 아포지단백질 CIII의 억제는 FXR 활성화시 발생한다.

[0109] 일부 경우에, FXR의 활성화는 지방세포 분화 및 기능과 같은 에너지 소비를 추가로 조절한다. 지방 조직은 지방 세포 또는 지방 세포를 포함한다. 일부 예에서, 지방세포는 갈색 지방 조직(BAT) 또는 백색 지방 조직(WAT)으로 추가로 분화된다. BAT의 기능은 체온을 생성하는 것이고, WAT는 지방 저장 조직으로서 기능한다. 일부 구현예에서, FXR의 활성화는 WAT의 열발생 및 갈변을 향상시킨다. 일부 구현예에서, FXR의 활성화는 BAT 질량을 증가시킨다.

[0110] 일부 예에서, FXR은 장에서 널리 발현된다. 일부 경우에, FXR의 활성화는 장에서 FGF-19(또는 마우스에서 FGF15)의 발현 및 분비를 유도하는 것으로 나타났다. FGF-19는 담즙산 합성을 조절할 뿐만 아니라 글루코스 대사, 지질 대사, 및 에너지 소비에 영향을 미치는 호르몬이다. 일부 예에서, FGF-19는 또한 지방세포 기능 및 분화를 조절하는 것으로 관찰되었다. 실제로, 연구는 고지방 식이-섭취 마우스에 FGF-19의 투여가 에너지 소비를 증가시키고, 지방세포 분화 및 기능을 조절하고, 체중 증가를 역전시키고, 인슐린 내성을 개선시키는 것으로 나타났다(문헌[Fu et al., "Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes" *Endocrinology* **145**:2594-2603 (2004)]).

[0111] 일부 경우에, 장 FXR 활성화는 또한 섭식 동안과 같이 마이크로바이옴의 과성장을 감소시키는 데 관여하는 것으로 나타났다(Li et al., *Nat Commun* 4:2384, 2013). 예를 들어, 연구는 FXR의 활성화가 회장에서 항미생물 작용을 확립한 *Ang2*, *iNos*, 및 *I118*과 같은 여러 유전자의 발현 증가와 상관관계가 있음을 보여주었다(Inagaki et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 103:3920-3925, 2006).

[0112] G 단백질-커플링된 담즙산 수용체 1(GPBAR2, GPCR19, 담즙산에 대한 막-유형 수용체 또는 M-BAR, 또는 TGR5로도 공지됨)은 담즙산에 대한 세포 표면 수용체이다. 담즙산으로 활성화되면, TGR5는 세포내 cAMP의 생산을 유도하

고, 이는 이후 BAT에서 테아이오디나제(DIO2)의 활성화로 인해 트리요오도티로닌의 증가를 유발하여 에너지 소비를 증가시킨다.

[0113] **비알코올성 지방간 질환(NAFLD)**

[0114] 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 과도한 알코올 섭취 이외의 원인으로 인한 간에서의 과도한 지방(지방증)과 관련이 있다. NAFLD는 단순 지방증 또는 비알코올성 지방간염(NASH)으로 분류되는 간 손상 및 염증을 갖는 지방증으로 나타날 수 있다. 일부 구현예에서, NAFLD는 비만, 제2형 당뇨병 및 대사 증후군과 관련이 있다. 대사 증후군은 비만, 상승된 혈압, 상승된 공복 혈장 글루코스, 고 혈청 트리글리세라이드, 또는 고-저밀도 지단백질(LDL) 수준을 포함하지만 이로 제한되지 않는 적어도 3개의 의학적 병태의 군집이다.

[0115] 국립 보건원(National Institutes of Health)에 따르면, 미국 성인의 약 30 내지 40%는 NAFLD를 갖고, 이들의 약 20%는 간에서 염증 및 풍선화를 특징으로 하는 NASH를 갖는다. 시간이 지남에 따라, NASH를 갖는 개인은 간 경변으로 진행될 수 있는 간의 반흔 또는 섬유증을 발달시킬 수 있다. NASH로 진단된 환자의 대략 40%는 더 진행된 섬유증 또는 간 경화증(섬유증 단계 2 이상)으로 진행하여, 간세포 암종 또는 간암뿐만 아니라 심혈관 질환의 위험을 증가시킨다. NASH는 일반적으로 비만 및 제2형 당뇨병과 관련이 있다.

[0116] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 NAFLD의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 NAFLD를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소시킨다. 일부 경우에, NAFLD는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, NAFLD의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 NAFLD의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제 또는 항섬유증제이다.

[0117] **담즙정체**

[0118] 담즙정체는 담즙의 흐름의 손상 또는 중단이며, 이는 일부 경우에 간에서 담즙산 및 다른 독소의 축적으로 인해 간독성을 유발한다. 일부 구현예에서, 담즙정체는 간내 담즙정체 또는 간외 담즙정체이다. 일부 구현예에서, 간내 담즙정체는 아밀로이드증, 간에서의 박테리아 농양, 배타적으로 정맥내 공급됨, 림프종, 임신, 원발성 담즙성 담관염, 원발성 또는 전이성 간암, 담관암종, 원발성 경화성 담관염, 사르코이드증, 혈류를 통해 퍼진 심각한 감염(폐혈증), 결핵, 또는 바이러스 간염에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 간외 담즙정체는 담관 종양, 담관의 낭종 협착(협착), 총담관에서의 결석, 췌장염, 췌장 종양 또는 가낭종, 근처 종괴 또는 종양으로 인한 담관에 대한 압력, 또는 원발성 경화성 담관염에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 담즙정체는 약물에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 담즙정체는 암피실린 및 다른 페니실린, 동화 스테로이드, 경구 피임약, 클로르프로마진, 시메티딘, 에스트라디올, 이미프라민, 프로클로르페라진, 테르비나핀, 또는 톨부타미드와 같은 항생제에 의해 유발된다.

[0119] 일부 예에서, 담즙정체는 담석증, 임신의 담즙정체, 원발성 담즙성 담관염(PBC), 및 원발성 경화성 담관염(PS C)을 포함하지만 이로 제한되지 않는 많은 간 질환의 성분이다. 일부 예에서, 폐색은 담석, 담도 외상, 약물, 하나 이상의 추가적인 간 질환, 또는 암으로 인한 것이다. 일부 경우에, 담즙산의 장간 순환은 장으로부터 지방 및 지용성 비타민의 흡수를 가능하게 하고, 간으로부터 콜레스테롤, 독소, 및 빌리루빈과 같은 대사 부산물의 제거를 가능하게 한다. 일부 경우에, FXR의 활성화는 소관 담즙 수송체 BSEP(ABCB11) 및 다약제 내성-관련 단백질 2(MRP2; ABCG2, cMOAT)의 발현을 유도하고, 예를 들어, 스테롤 12 α -하이드록실라제(CYP8B1) 및 CYP7A1와 같은 담즙산 생합성에 관여하는 유전자를 억제한다.

[0120] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 담즙정체의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 담즙정체를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소시킨다. 일부 경우에, 담즙정체는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 담즙정체의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 담즙정체의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제 또는 항섬유증제이다.

[0121] **섬유성 간 질환**

[0122] 특정 구현예에서, 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 섬유성 간 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 섬유성 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 섬유성 간 질환은 간 섬유증을 포함한다. 일부 구현예에서, 섬유성 간 질환은 알파-1 항트립신 결

핍, 구리 축적 질환, 프럭토스혈증, 갈락토스혈증, 글리코겐 축적 질환, 철-과부하 증후군, 지질 이상, 퍼옥시솜 장애, 티로신혈증, 박테리아 간 혈류에 영향을 미치는 장애, 약물 또는 화학물질에 의한 감염, 기생충 감염, 바이러스 감염, 또는 기계적 폐색을 포함한다. 일부 구현예에서, 간 혈류에 영향을 미치는 섬유성 간 질환 장애는 버드-키아리 증후군, 심부전, 간 정맥-폐쇄성 질환, 또는 문맥 혈전증이다. 일부 구현예에서, 섬유성 간 질환을 유발하는 약물 또는 화학물질은 아미오다론, 클로르프로마진, 이소니아지드, 메토트렉세이트, 메틸도파, 옥시페니사틴, 알코올, 또는 톨부타미드이다. 일부 구현예에서, 섬유성 간 질환을 유발하는 기계적 폐색은 간 수술로 인한 간 흉터 또는 영향을 받은 담석으로 인한 담관 협착이다.

[0123] 일부 구현예에서, 섬유성 간 질환은 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 간염, 원발성 담즙성 담관염, 원발성 경화성 담관염, 선천성 간 섬유증, 또는 자가면역 간염이다.

[0124] 간 섬유증

[0125] 간 섬유증은 독립적인 질환이 아니라, 간 세포의 세포의 공간에 비정상적인 양의 콜라겐 섬유 침착물을 포함하는 간의 조직학적 변화이다. 간 섬유증은 간 염증 및 간 손상에 의해 발생한다. 간 손상은 활성화된 간 정상 세포가 세포의 기질(ECM) 단백질의 생산 및 축적을 증가시켜, 간 세포의 경화 및 간으로의 혈액 주입 손실을 증가시킨다.

[0126] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 간 섬유증의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 간 섬유증을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, 간 섬유증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 간 섬유증의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 간 섬유증의 수준에 상대적으로이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0127] 비알코올성 지방간염(NASH)

[0128] 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 간에서의 과도한 지방(지방증)과 관련이 있으며, 일부 경우에는 염증, 세포 사멸, 및 섬유증의 조직학적 특징에 의해 정의되는 NASH로 진행된다. 일부 예에서, 일차 NASH는 인슐린 내성과 관련이 있는 반면, 이차 NASH는 의학적 또는 외과적 상태 또는 약물, 예컨대, 비제한적으로, 타목시펜에 의해 유발된다. 일부 경우에, NASH는 진행성 섬유증, 간세포 암종, 또는 간 이식을 필요로 하는 말기 간 질환으로 진행된다.

[0129] 일부 예에서, NASH는 트리글리세라이드(TG) 불균형의 결과로 발생한다. 예를 들어, 기능장애 지방세포는 사이토카인 및 케모카인과 같은 전-염증성 분자를 분비하여 지방세포에서 인슐린 내성 및 지방분해 억제의 실패를 초래한다. 일부 예에서, 지방분해 억제의 이러한 실패는 간 내의 순환 및 흡수로의 유리 지방산(FFA)의 방출을 초래한다. 일부 경우에, 지질 액적에서 트리글리세라이드(TG) 형태의 FFA의 과잉-축적은 산화 스트레스, 미토콘드리아 기능장애, 및 전-염증성 분자의 상향조절을 초래한다.

[0130] 일부 예에서, FXR의 활성화는 SHP의 활성화를 통해 스테롤 조절 요소-결합 단백질 1c(SREBP1c)를 억제함으로써 촉진되는 트리글리세라이드(TG)/지방산(FA) 합성을 억제한다. 일부 경우에, FXR은 지단백질 리파제(LPL) 활성화뿐만 아니라 신데칸 1(SDC1) 및 VLDL 수용체(VLDLR)를 유도함으로써 잔여물 및 저밀도 지단백질의 간 흡수를 자극함으로써 TG의 제거를 추가로 증가시킨다.

[0131] 통상적으로, NASH는 간 생검을 사용하여 진단되고 NAFLD 활성 스코어(NAS)를 사용하여 중증도를 평가한다. NAS는 저-에서-고점 척도 시스템에서 3개의 카테고리를 평가하고 스코어를 매긴다: (a) 지방증, 또는 간 지방(0 내지 3); (b) 간 세포에 대한 손상의 한 형태인 벌룬(ballooning)(0 내지 2); 및 (c) 간의 염증(0 내지 3). 3개의 카테고리는 0 내지 8의 스코어 범위로 합산되며, 스코어가 높을수록 더 큰 NASH 중증도를 나타낸다. NAS에 추가하여, 간 조직학은 또한 0 내지 4 단계 규모를 사용하여 섬유증에 대해 평가된다. 0기는 섬유증이 없고, 4기는 간경변이며, 중간 단계는 0기와 4기 사이의 섬유증 수준을 설명한다.

[0132] 일부 구현예에서, 0-2의 NAS 스코어는 NASH의 진단적이지 않은 것으로 간주되고, 3-4의 스코어는 NASH에 대해 진단적이지 않거나, 경계선이거나, 양성인 것으로 간주된다. 5-8의 스코어는 NASH의 진단적인 것으로 간주된다.

[0133] NASH 및 섬유증을 진단하기 위한 비침습적 방법이 주목을 받고 있다. 초음파 및 자기 공명 영상(MRI) 둘 모두는 간 지방증 및 섬유증을 높은 정확도로 평가하는 능력을 보여주었다. 또한, 간 지방증을 평가하기 위해 다양한 혈액 검사가 사용되었는데, 이는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 또는 AST, 및 알라닌

아미노트랜스퍼라제, 또는 ALT와 같은 일반적인 간 기능 마커뿐만 아니라 섬유증의 보다 전문화된 마커의 측정을 포함한다.

- [0134] 일부 구현예에서, FIB-4 스코어링 시스템은 간 섬유증을 평가하는 데 사용된다. FIB-4 지수는 간 생검에 대한 간 섬유증 적응증의 존재 및 다른 간-관련 합병증에 대한 NAFLD 환자의 평가에 도움이 될 수 있는 간단하고, 정확하고, 비침습적이고, 쉽게 이용 가능한 실험실 시험 지수인 것으로 보고된다. FIB-4 스코어링 시스템은 환자 연령, 혈소판 수, AST 및 ALT의 조합을 사용한다. 0 내지 1.29의 FIB-4 스코어는 통상적으로 진행된 간 섬유증에 대한 낮은 위험을 나타낸다. 1.30 내지 2.67의 FIB-4 스코어는 통상적으로 진행된 간 섬유증에 대한 불확실한 위험을 나타낸다. >2.67의 FIB-4 스코어는 통상적으로 진행된 섬유증 및 다른 간-관련 사건의 발병 위험이 높다는 것을 나타낸다.
- [0135] 일부 구현예에서, 간 섬유증을 갖는 포유동물에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여는 간 섬유증의 퇴행을 야기한다. 일부 구현예에서, 간 섬유증의 퇴행은 약 2주, 약 4주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 12주, 약 14주, 약 16주, 약 18주, 약 20주, 약 24주, 약 26주, 약 52주, 또는 약 52주 초과 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 매일 투여 후에 관찰된다.
- [0136] 일부 구현예에서, 섬유증의 퇴행은 어느 스코어 시스템이 사용되든, 짝을 이룬 연속 측정에서 섬유증 스코어의 감소로 정의된다. 섬유증 스코어의 차이는 다양한 약물의 효과를 평가하는 임상 시험에서 조직학적 결과로 작용하였다.
- [0137] 일부 구현예에서, 섬유증의 퇴행은 FIB-4 스코어의 감소로 정의된다. 일부 구현예에서, FIB-4 스코어는 적어도 0.5, 1, 1.5, 2 또는 2 초과만큼 감소한다.
- [0138] 일부 구현예에서, NASH를 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)로 치료하는 것은 NAS 스코어를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8만큼 감소시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, NAS 스코어의 감소는 약 2주, 약 4주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 12주, 약 14주, 약 16주, 약 18주, 약 20주, 약 24주, 약 26주, 약 52주, 또는 약 52주 초과 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 매일 투여 후에 기록된다.
- [0139] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 NASH를 치료하는 것은 간 지방 감소, 간 섬유증의 감소, 간 조직학의 개선, 간 혈액 검사의 개선, 담즙정체 소양증의 개선, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0140] 일부 구현예에서, 결과 측정은 대조군과 비교된다. 일부 구현예에서, 대조군은 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 수용하지 않는 개체이다. 일부 구현예에서, 대조군은 전체 용량의 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 수용하지 않는 개체이다. 일부 구현예에서, 대조군은 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 수용하기 전 개체에 대한 기준선이다.
- [0141] 일부 구현예에서, 결과 측정은 약 2주, 약 4주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 12주, 약 14주, 약 16주, 약 18주, 약 20주, 약 24주, 약 26주, 약 52주, 또는 약 52주 초과 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 매일 투여 후에 얻어진다.
- [0142] 일부 구현예에서, 기준선은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 후 수득된다.
- [0143] 일부 구현예에서, 간 섬유증의 감소는 기준선으로부터 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 그 초과만큼 간 섬유증 스코어의 감소를 포함한다.
- [0144] 일부 구현예에서, 간 혈액 검사는 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 수준, 감마-글루타밀 트랜스퍼라제(GGT), 트리글리세라이드(TG) 수준, 총 콜레스테롤 수준, 고밀도 지단백질(HDL) 수준, 저밀도 지단백질(LDL) 수준, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0145] NAFLD로 인한 간 지방증에서 통상적으로 관찰되는 생화학적 패턴은 트랜스아미나제의 수준이 증가하고, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준은 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)의 수준을 초과한다. 그러나, 간 지방증이 NASH 및 관련 간 섬유증으로 진행됨에 따라, AST 수준은 결과적으로 AST:ALT 비율의 증가와 함께 증가한다. 일부 구현예에서, GGT 수준은 트랜스아미나제에 대한 NAFLD 패턴과 함께 증가한다. 일부 구현예에서, ALT 및 GGT 둘 모두는 초음파촬영에서 지방간의 존재 및 자기 공명 영상 분광법에 의해 측정된 간 지방 함량과 약간 관련이 있는 것으로 나타난 반면, AST는 관련이 없다.
- [0146] 일부 구현예에서, ALT 수준은 기준선으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%,

또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 구현예에서, AST 수준은 기준선으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 구현예에서, GGT 수준은 기준선으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 구현예에서, TG 수준은 기준선으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 구현예에서, HDL 수준은 기준선으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 증가한다. 일부 구현예에서, LDL 수준은 기준선으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다.

[0147] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0148] **원발성 담즙성 담관염(PBC)**

[0149] PBC는 담즙산(BA)을 간 밖으로 수송하는 담관의 자가면역 파괴로부터 주로 발생하여 담즙정체를 초래하는 간 질환이다. PBC가 진행됨에 따라, BA의 지속적인 독성 축적은 진행성 간 손상을 야기한다. 만성 염증 및 섬유증은 간경변으로 진행된다. PBC는 증상이 통상적으로 중년에 발생하는 만성 진행성 장애이다. PBC에 대한 현재 치료법은 우르소데옥시콜산(UDCA)을 포함한다. 다른 FXR 작용제 또한 잠재적인 요법으로서 탐구되었다. 증가된 FXR 활성은 PBC와 관련된 간에서 담즙산의 축적을 완하시킬 수 있는 감소된 담즙산 합성과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 원발성 담즙성 담관염(PBC)의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 PBC를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소시킨다. 일부 경우에, PBC는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, PBC의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 PBC의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0150] **원발성 경화성 담관염(PSC)**

[0151] PSC는 만성 진행성 담즙정체 간 질환이다. PSC는 간관에서 진행성 염증, 섬유증, 및 협착 형성을 특징으로 한다. 일반적인 증상은 소양증 및 황달을 포함한다. 상기 질환은 염증성 장 질환(IBD)과 강하게 관련되어 있으며; 궤양성 대장염을 갖는 환자의 약 5%는 PSC를 가질 것이다. PSC를 갖는 환자의 최대 70%는 또한 IBD, 가장 흔한 궤양성 대장염을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 원발성 경화성 담관염(PSC)의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 PSC를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소시킨다. 일부 경우에, PSC는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, PSC의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 PSC의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0152] **선천성 또는 신생아 간 질환**

[0153] 선천성 또는 신생아 간 질환은 선천성 간 섬유증, 담도 폐쇄증, 알라질 증후군, 진행성 가족성 간내 담즙정체-1(PFIC-1), PFIC-2, PFIC-3, 알파-1 항트립신 결핍, 콜레도갈 낭종, 및 윌슨병을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 선천성 또는 신생아 간 질환은 회귀 간 질환이다.

[0154] 선천성 간 섬유증은 문맥 및 담관의 비정상적 발달 및 문맥 고혈압을 유발하는 문맥주위 섬유증과 관련된 회귀 유전 질환이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 선천성 간 섬유증의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 선천성 간 섬유증을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소시킨다. 일부 경우에, 선천성 간 섬유증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 선천성 간 섬유증의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 선천성 간 섬유증의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0155] 간외관감소증 또는 진행성 폐쇄성 담관병증으로도 알려진 담도 폐쇄증은 담관이 출생 전에 비정상적으로 발달하여 결과적으로 출생 후 염증 및/또는 폐색이 되는 유아에서 발생하는 드문 의학적 병태이다. 이러한 폐쇄는 간 손상을 유발할 수 있는 담즙산 및 기타 화합물의 축적을 초래한다. 이 병태는 15,000명의 아기 중 약 1명에게 영향을 미친다. 담도 폐쇄증의 증상은 황달, 어두운 소변, 알코올성 대변, 체중 감소 및 파민성을 포함한다. 이

질환을 앓고 있는 어린이는 지방을 적절하게 소화할 수 없고 비타민 또는 단백질의 손실로 고통받을 수 있다. 치료하지 않고 방치하면 상태가 사망에 이를 수 있다. 현재 담도 폐쇄증의 치료를 위한 약물은 없으며, 치료를 위해 수술이 필요하다. 담도 폐쇄증을 갖는 개체는 혈액 및 혈장에서 상승된 담즙산 수준을 나타낸다. 또한, 담도 폐쇄증을 갖는 환자는 또한 FXR의 감소된 발현을 나타낸다. 증가된 FXR 활성화는 담도 폐쇄증과 관련된 간에서 담즙산의 축적을 완화시킬 수 있는 감소된 담즙산 합성과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 담도 폐쇄증의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 담도 폐쇄증을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, 담도 폐쇄증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 담도 폐쇄증의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 담도 폐쇄증의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0156] 알라질 증후군은 다른 결과적인 병태 중에서, 담도 형성 저하, 담도 부족, 또는 담도 폐쇄증을 유발하는 상염색체 우성 유전 질환이다. 알라질 증후군에서, 담관 이상은 간에서 담즙산을 수송하는 능력을 감소시킨다. 이는 간에서 담즙산의 축적을 초래하여, 간이 제대로 작동하지 못하게 하는 흉터 형성을 유발할 수 있다. 알라질 증후군의 증상의 치료는 간에서 담즙의 흐름을 돕는 것으로 나타난 FXR 작용제인 우르소데옥시콜산의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 알라질 증후군의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 알라질 증후군을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, 알라질 증후군은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 알라질 증후군의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 알라질 증후군의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0157] 진행성 가족성 간내 담즙정체(PFIC)는 유아 및 젊은 성인에서 진행성 담즙정체를 유발하여 간경변 및 결국 간 이식의 필요성을 유발하는 유전 질환의 그룹이다. PFIC에는 3가지 변이가 있다: PFIC-1, PFIC-2, 및 PFIC-3. PFIC-1은 막을 가로지르는 인지질 전위를 담당하는 FIC-1을 코딩하는 유전자인 ATP8B1의 돌연변이에 의해 유발된다. PFIC-2는 담즙염 수출 펌프(BSEP)를 인코딩하는 유전자인 ABCB11의 돌연변이에 의해 유발된다. PFIC-3은 포스파티딜콜린 전위를 담당하는 다약물 내성 단백질 3(MDR3)을 인코딩하는 유전자인 ABCB4의 돌연변이에 의해 유발된다. PFIC는 간에서 담즙산의 축적과 관련이 있기 때문에, FXR 작용제는 PFIC에 대한 잠재적인 요법으로서 탐구되었다. 동물 모델에서 일부 성공이 관찰되었지만, 치료를 받은 환자는 반응에서 이상지질혈증 빈도가 증가하는 것을 보았다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 PFIC 또는 이의 임의의 변이의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 PFIC 또는 이의 임의의 변이를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, PFIC 또는 이의 임의의 변이는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, PFIC 또는 이의 임의의 변이의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 PFIC의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0158] 알파-1 항트립신 결핍은 알파-1 항트립신(A1AT)의 결함 생산을 유발하여 간에서 A1AT의 축적을 초래하는 유전 질환이다. A1AT 결핍은 간경변, 자가면역 간염, 만성 폐쇄성 폐 장애(COPD), 천식 또는 폐기종을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다수의 질환을 초래한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 A1AT 결핍의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 A1AT 결핍을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, A1AT 결핍은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, A1AT 결핍의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 A1AT 결핍의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0159] 담관 낭종은 담관의 낭성 확장을 수반하는 선천성 질환으로, 이는 담관염으로 추가로 발달한다. 담즙 낭종은 유형 I, 유형 II, 유형 III 또는 담즙류, 유형 IVa, 유형 IVb, 유형 V, 및 유형 VI로 분류된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 담즙 낭종의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 담즙 낭종을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, 담즙 낭종은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%,

또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0160] 윌슨병은 구리가 신체에서 적절하게 배설되지 않는 상염색체 열성 질환이다. 윌슨병의 증상은 통상적으로 뇌와 간에 영향을 미친다. 윌슨병의 합병증은 간성 뇌병증, 문맥 고혈압, 만성 활동성 간염, 급성 간부전, 용혈성 빈혈, 및 비장종대를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 윌슨병 또는 윌슨병의 합병증의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제 및 추가 치료제는 포유동물에서 윌슨병 또는 윌슨병의 합병증을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, 윌슨병 또는 윌슨병의 합병증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0161] **자가면역 간염**

[0162] 자가면역 간염은 간경변을 유발하는 만성 간 염증 및 괴사를 특징으로 하는 만성 자가면역 질환이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 자가면역 간염의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 자가면역 간염을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, 자가면역 간염은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 자가면역 간염의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 자가면역 간염의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0163] **추가적인 간 질환 또는 병태**

[0164] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 말기 간 질환을 치료, 예방 또는 진행을 늦추는 데 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 말기 간 증상을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 예에서, 말기 간 증상은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 말기 간 질환의 진행은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 말기 간 질환의 진행과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0165] 간세포 암종은 가장 흔한 유형의 간암이며, 종종 B형 간염 또는 C형 간염과 같은 만성 간 질환이 있는 사람들에게 발생한다. 많은 경우에, FXR 발현 및 신호전달은 간세포 암종 환자에서 하향조절된다. FXR이 담즙산 대사를 제어하는 데 있어서의 역할, 염증 신호전달의 억제 및 조직 복구의 향상을 고려할 때, FXR이 간암형성을 예방하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 가정된다. 또한, 연구는 FXR 작용제로 암종 세포를 치료하면 세포 성장이 억제되는 것으로 나타났다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 간세포 암종을 치료하는 데 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 간세포 암종 증상을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 예에서, 간세포 암종 증상은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 간세포 암종의 진행은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 간세포 암종의 진행과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0166] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 간 효소를 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 간 효소(예를 들어, 혈청 ALT 및/또는 AST 수준)를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 예에서, 간 효소의 수준은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 간 효소의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 간 효소의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0167] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 간 트리글리세라이드를 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 간 트리글리세라이드를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 예에서, 간 트리글리세라이드의 수준은 약 5%

내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 예에서, 간 트리글리세라이드의 수준은 FXR 작용제로 치료되지 않은 포유동물에서 간 트리글리세라이드의 수준에 상대적이다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0168] 담관암

[0169] 담관암은 개인의 담관에서 형성되는 암의 한 유형이다. 이 암을 유발하는 유전적 돌연변이를 일으키는 원인이 명확하지 않지만, 위험 인자에는 원발성 경화성 담관염, 만성 간 질환 및 기타 담관 문제가 포함된다. 염증 및 담즙정체는 담관암 형성의 주요 인자이다. 담관암은 간에서의 위치에 따라 분류된다. 가장 덜 흔한 형태의 간내 담관암은 간 내의 작은 담관에서 시작된다. 폐문 주위 담관암(클라츠킨(Klatskin) 종양이라고도 함)은 2개의 주요 담관이 간을 연결하고 떠나는 영역인 문(hilum)에서 시작된다. 폐문 주위 담관암은 질환의 가장 흔한 형태이다. 담관암의 다른 형태는 원위 담관암이라고 하며, 이는 간 외부의 담관에서 시작된다.

[0170] 담즙산은 표피 성장 인자 수용체(EGFR)를 활성화시키고 사이클로옥시게나제 2(COX-2) 발현을 향상시킬 수 있다. COX-2는 담관암의 성장을 조절하지 못하고, 아포토시스-내성을 향상시키고, 간세포 성장 인자, IL-6, 및 EGFR과 같은 전-종양유발성 신호전달 경로를 양성으로 조절하여, 담즙산 수준과 담관암종의 발병 및 진행 사이의 잠재적인 연관성을 나타낸다.

[0171] FXR 발현은 건강한 담관세포와 비교하여 담관암종 세포에서 하향 조절된다. 연구는 인간 간내 담관암종 세포의 배양물을 FXR 작용제 오베티콜산으로 처리하는 것이 시험관 내에서 FXR의 발현을 부스팅할 수 있음을 보여주었다. FXR 작용제로 처리된 담관암종 세포는 감소된 증식 및 증가된 아포토시스를 나타내었다.

[0172] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 담관암종의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 담관암은 간내 담관암이다. 일부 구현예에서, 담관암은 말초 담관암이다. 일부 구현예에서, 담관암은 원위 담관암이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제로의 치료는 담관암종 세포의 증식을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%만큼 감소시킨다. 일부 구현예에서, FXR 작용제로의 치료는 담관암종 세포의 아포토시스를 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%만큼 증가시킨다. 일부 구현예에서, FXR 작용제로의 치료는 담관암종 세포에서 FXR 발현을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%만큼 증가시킨다.

[0173] 일 양태에서, 포유동물에게 본원에 개시된 FXR 작용제를 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 간 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 기술된다. 일부 구현예에서, 간 질환 또는 병태는 섬유성 간 질환, 대사성 간 질환, 회귀 간 질환, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0174] 위장 질환

[0175] 특정 구현예에서, 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 위장 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 위장 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 위장 질환은 간 질환과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 위장 질환은 섬유성 간 질환과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 위장 질환은 대사성 간 질환과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 위장 질환은 과민성 장 증후군(IBS), 설사를 동반한 과민성 장 증후군(IBS-D), 변비를 동반한 과민성 장 증후군(IBS-C), 혼합형 IBS(IBS-M), 서브유형화되지 않은 IBS(IBS-U), 또는 담즙산 설사(BAD)이다. 일부 구현예에서, 위장 질환은 담즙산 흡수장애, 이식편 대 숙주 질환, 크론병, 염증성 장 질환, 괴사성 장염, 위염, 궤양성 대장염, 위장염, 방사선-유발 장염, 위막성 대장염, 화학요법-유발 장염, 위-식도 역류이다. 질환(GERD), 소화성 궤양, 비궤양 소화불량(NUD), 셀리악병, 장내 셀리악병, 수술-후 염증, 위장 발암, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0176] 과민성 대장 증후군

[0177] 과민성 대장 증후군(IBS)은 복통 및 장기간, 종종 수년에 걸쳐 지속되는 배변 패턴의 변화를 포함하는 증상의 조합이다. IBS의 원인은 불분명하다. 그러나, 장 운동성 문제, 음식 감수성, 유전적 요인, 소장 박테리아 과증식, 및 장-뇌 축 문제가 잠재적인 역할을 하는 것으로 생각된다. 일부 예에서, IBS는 설사를 동반하고 설사를 동반한 IBS(IBS-D)로 분류된다. 일부 예에서, IBS는 변비를 동반하고, 변비가 있는 IBS(IBS-C)로 분류된다. 일부 예에서, IBS는 설사 및 변비의 교대 패턴을 동반하며, 혼합형 IBS(IBS-M)로 분류된다. 일부 예에서, IBS는 설사 또는 변비를 동반하지 않으며, 서브유형이 지정되지 않은 IBS(IBS-U)로 분류된다. 일부 예에서, IBS는 4개의 상이한 변이를 갖는다: IBS-D, IBS-C, IBS-M, 및 IBS-U.

- [0178] 일부 구현예에서, IBS의 증상은 상이한 병태에 의해 모방된다. 일부 구현예에서, 당 소화 불량, 셀리악병, 셀리악병이 없는 글루텐 불내증, 췌장 외분비 부전, 소장 박테리아 과증식, 미세 대장염, 또는 담즙산 흡수장애(BAM)는 IBS-D를 모방한다. 일부 구현예에서, 아니무스, 골반저공동통 또는 치골직장 경련, 또는 하행 회음 증후군은 IBS-C를 모방한다. 일부 구현예에서, 특정 병태는 IBS를 갖는 환자의 증상에 기여한다. 일부 구현예에서, 특정 병태는 IBS를 갖는 환자에서 증상의 주요 기여자이다. 일부 구현예에서, 이러한 병태의 비제한적인 예는 다음과 같다: 당 소화 불량, 셀리악병, 셀리악병이 없는 글루텐 불내증, 췌장 외분비 부전, 소장 박테리아 과증식, 미세 대장염, 담즙산 흡수장애(BAM), 아니스무스, 골반저공동통 또는 치골직장 경련, 또는 하행 회음 증후군 모방 IBS-C.
- [0179] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 IBS 또는 이의 임의의 변이의 치료에서 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제는 포유동물에서 IBS 또는 이의 변이 중 임의의 것에 의해 야기되는 증상을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, IBS 또는 이의 임의의 변이는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.
- [0180] **담즙산 흡수 장애**
- [0181] 담즙산 흡수장애(BAM)는 담즙산 설사(BAD), 담즙산-유발 설사, 콜레르헤 또는 콜레레틱 장병증, 또는 담즙염 흡수장애로도 공지되어 있으며, 결장에서 담즙산의 존재가 설사를 유발하는 병태이다. BAM은 크론병, 담낭절제술, 셀리악병, 방사선요법, 및 췌장 질환과 같은 다수의 병태에 의해 야기된다. 일부 예에서, BAM은 특발성이다. 일부 예에서, BAM은 메트포르민과 같은 약물에 의해 유발된다.
- [0182] 일부 구현예에서, BAM은 담즙산의 과잉생산에 의해 유발된다. 담즙산 합성은 회장 호르몬 섬유모세포 성장 인자 19(FGF-19)에 의해 음성적으로 조절되며; 낮은 수준의 FGF-19는 담즙산을 증가시킨다. FXR 활성화는 FGF-19의 합성을 촉진하여, 결과적으로 담즙산의 수준을 낮춘다. 담즙산 합성은 또한 간에서 담즙산 합성의 마커인 혈청 7 α -하이드록시-4-콜레스테놀-3-온(C4) 수준에 의해 조절된다. C4는 FXR 활성화와 함께 감소한다. 더 높은 C4 수준, 및 결과적으로 더 높은 수준의 담즙산이 BAM 환자에서 발견된다.
- [0183] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 BAM을 치료하는 것은 혈청 FGF-19 수준의 증가, 혈청 C4 수준의 감소, BAM의 하나 이상의 임상 증상의 개선, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0184] 일부 구현예에서, 혈청 FGF-19 수준은 기준선으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 증가한다.
- [0185] 일부 구현예에서, 혈청 C4 수준은 기준선으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다.
- [0186] BAM의 임상 증상은 배변 빈도 증가, 배변 형태 감소(예를 들어, 설사), 복통 및 팽만감을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0187] 하나 이상의 임상 증상의 개선은 대조군과 비교된다. 일부 구현예에서, 대조군은 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 수용하지 않는 개체이다. 일부 구현예에서, 대조군은 전체 용량의 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 수용하지 않는 개체이다. 일부 구현예에서, 대조군은 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 수용하기 전 개체에 대한 기준선이다.
- [0188] 일부 구현예에서, 하나 이상의 임상 증상의 개선은 약 2주, 약 4주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 12주, 약 14주, 약 16주, 약 18주, 약 20주, 약 24주, 약 26주, 약 52주, 또는 약 52주 초과 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 매일 투여 후에 얻어진다.
- [0189] BAM의 하나 이상의 임상 증상의 개선은 감소된 배변 빈도, 배변 형태의 개선, 복통의 감소, 복부팽만감의 감소, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0190] 일부 구현예에서, 배변 빈도의 감소는 1회 미만의 배변/일, 2회 미만 배변/일, 3회 미만 배변/일, 4회 미만 배변/일, 5회 미만 배변/일, 6회 미만 배변/일, 또는 6회 초과 미만의 대변/일을 포함한다.
- [0191] 일부 구현예에서, 임상 증상 개선은 Bristol Stool Scale에 따라 대변 유형의 기준선으로부터의 변화로서 측정

된다. Bristol Stool Scale은 수분 증가에 따라 1 내지 7의 척도로 대변을 분류하도록 설계된 의료 보조 장치이다.

[0192] 일부 구현예에서, 복통은 기준선으로부터 WAP 통증 척도에서 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 또는 5점 초과로 개선된다.

[0193] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 BAM의 치료에서 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 담즙산 합성을 감소시키기 위해 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 담즙산 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 BAM을 예방하기 위해 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 포유동물에서 BAM 증상을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, BAM은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 포유동물에게 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0194] **이식편 대 숙주 질환(GvHD)**

[0195] 이식편 대 숙주 질환(GvHD)은 조직-비적합성 공여자(즉, 유전적으로 또는 면역학적으로 상이한 공여자)로부터 조직 또는 세포를 이식한 후 발생하는 의학적 합병증이다. 공여된 조직 또는 세포(이식편)의 면역 세포는 수여자(숙주)를 외래 것으로 인식하고 면역 공격을 개시한다. GvHD를 발생시키는 이식된 조직 또는 세포의 비제한적인 예는 혈액 생성물, 골수 세포와 같은 줄기 세포, 및 기관이다. 증상이 나타나거나 발생하는 위치에 따라 상이한 유형의 GvHD가 존재한다; 예를 들어, 피부 GvHD, 간 GvHD, 눈 GvHD, 신경근 GvHD, 비노생식기 GvHD, 및 위장관(GI) GvHD를 포함한다. GI관 GvHD의 증상은 연하 곤란, 연하 시 통증, 체중 감소, 메스꺼움, 구토, 설사, 및/또는 복부 경련을 포함한다. GI관 GvHD는 점막의 박리 및 심각한 장 염증을 초래한다. 담도 상피의 염증은 글루코코르티코이드 수용체(GR), FXR, 또는 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체(PPAR)와 같은 핵 수용체에 의해 제어될 수 있다.

[0196] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 GvHD 또는 GvHD의 합병증의 치료에서 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 GI관 GvHD 또는 GI관 GvHD의 합병증의 치료에서 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 GI관 GvHD 또는 GI관 GvHD의 합병증을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소시키기 위해 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 경우에, GI관 GvHD 또는 GI관 GvHD의 합병증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 GI관 GvHD에 의해 유발된 장 염증을 감소시키기 위해 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 GI관 GvHD에 의해 유발된 장 염증을 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0197] **염증성 장 질환(IBD)**

[0198] 염증성 장 질환(IBD)은 결장 및 소장 에 영향을 미치는 일련의 염증 상태를 특징으로 하는 자가면역 질환이다. 궤양성 대장염(UC) 및 크론병은 염증성 장 질환의 주요 유형이다. FXR 활성화는 IBD 환자에서 감소한다. 본원에 개시된 FXR 작용제의 단독 또는 본원에 개시된 추가 치료제와의 조합을 통한 FXR 활성화의 증가는 IBD의 증상을 예방 및/또는 감소시킨다. 단독으로 또는 본원에 개시된 추가 치료제와 함께 본원에 개시된 FXR 작용제의 투여를 통해 FXR 활성을 증가시키는 것은 IBD 환자에서 장 염증을 감소시킨다. 일부 구현예에서, FXR 활성화는 염증을 억제하고 염증성 장 질환에서 장 장벽을 보존한다.

[0199] 위장관에서 발현되는 FXR은 장내 미생물군 유전체 및 점막으로부터 장벽을 유지하는데 중요한 상피 세포 사이의 밀착 접합을 조절하는 것으로 나타났다. 일부 구현예에서, FXR은 또한 위장 상피 세포에 의해 방출되어 장내 미생물군 유전체 집단의 조절을 돕는 항미생물 분자에 영향을 미친다. FXR의 활성화는 또한 위장관에서 담즙산의 생산 및 양을 감소시킨다. 담즙산은 전염증성인 것으로 알려져 있고, 설사 증상을 악화시킬 수 있으며, 장내 미생물군 유전체에 영향을 줄 수 있다. FXR 녹아웃 마우스에서 발표된 연구는 TNBS(트리니트로벤젠 설폰산)와 같은 화학적 자극제에 노출될 때 대장염을 악화시키는 것으로 나타났다.

- [0200] 공개된 연구는 또한 FXR 활성화가 대장염 증상의 개선, 상피 투과성의 억제, 및 잔 세포 손실의 감소와 함께 화학적으로 유도된 장 염증을 예방하는 것으로 나타났다. 또한, FXR 활성화는 마우스 결장 점막에서 생체내 및 상이한 면역 세포 집단에서 생체외에서 전염증성 사이토카인 생산을 억제한다(RM Gadaleta *et al.*, *Gut*. 2011 Apr;60(4):463-72).
- [0201] 화합물 1을 면역 매개된 대장염의 마우스 모델에서 평가하였고, 이는 이 전임상 모델에서 손상의 일차 기전이 T-세포 매개 염증을 포함하기 때문에 인간 IBD와 관련이 있다. 마우스에게 IP 주사를 통해 매주 화합물 1(경구; 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg 또는 1 mg/kg), 비히클(음성 대조군) 또는 항-IL-12/23 항체(양성 대조군) 0.5 mg을 투여하였다. 4주의 치료 후, 화합물 1 및 항-IL-12/23 항체 치료는 결장 조직학에서 통계적으로 유의한 개선을 초래하였다.
- [0202] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 IBD의 치료에서 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 장 염증을 감소시키기 위해 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 IBD를 예방하기 위해 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 포유동물에서 IBD 증상을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, IBD는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.
- [0203] 일부 구현예에서, UC를 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 혈청 FGF-19 수준의 증가, 혈청 C4 수준의 감소, UC의 하나 이상의 임상 증상의 개선, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0204] 일부 구현예에서, 혈청 FGF-19 수준은 기준선으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 90% 초과만큼 증가한다. 일부 구현예에서, 혈청 FGF-19 수준은 기준선으로부터 약 100% 이상만큼 증가한다.
- [0205] 일부 구현예에서, 혈청 C4 수준은 기준선으로부터 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다.
- [0206] UC는 직장을 포함하고, 이는 결장의 일부 또는 전체 결장에 영향을 미치기 위해 인접한 패턴으로 근위부로 확장될 수 있다. 활동성 질환의 임상 징후는 혈성 설사(점액의 유무에 관계없이), 긴급, 긴장, 복통, 체중 감소, 열, 및 권태감을 포함한다. 광범위하거나 중증의 염증이 있는 환자에서, 천공을 유발할 수 있는 중증 출혈 및 독성 거대결장과 같은 급성 합병증이 발생할 수 있다. 일반 집단에 비해 UC 환자에서 결장직장암의 위험이 증가한다.
- [0207] 활동성 질환 발적의 단기 치료 목표는 활동성 질환의 징후 및 증상의 중증도를 감소시키고 해결을 달성함으로써 환자에게 경감을 제공하는 것이다. 이것이 달성된 후, 장기 치료 목표는 후속 질환 발적의 빈도를 감소시키는 것이다. 둘 모두의 치료 단계(활동성 질환 발적의 치료 및 장기 치료)에서, 치료의 관련 목표는 (결장의 점막 염증을 감소시킴으로써) 질환 과정 자체에 영향을 미치는 것이다.
- [0208] 하나 이상의 임상 증상의 개선은 대조군과 비교된다. 일부 구현예에서, 대조군은 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 수용하지 않는 개체이다. 일부 구현예에서, 대조군은 전체 용량의 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 수용하지 않는 개체이다. 일부 구현예에서, 대조군은 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 수용하기 전 개체에 대한 기준선이다.
- [0209] 일부 구현예에서, 하나 이상의 임상 증상의 개선은 약 2주, 약 4주, 약 6주, 약 8주, 약 10주, 약 12주, 약 14주, 약 16주, 약 18주, 약 20주, 약 24주, 약 26주, 약 52주, 또는 약 52주 초과 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 매일 투여 후에 얻어진다.
- [0210] UC의 하나 이상의 임상 증상의 개선은 직장 출혈 감소, 대변 빈도 감소, 대변 형태의 개선, 결장 점막의 내시경 평가의 개선, 복통의 감소, 복부팽만감의 감소, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, UC의 하나 이상의 임상 증상의 개선은 스코어링 지수로 평가된다. 스코어화 지수는 UC-100 스코어, 궤양성 대장염 내시경 중증도(UCEIS), 로마즈 조직학적 지수(RHI), 메이요 스코어(MS), 염증성 장 질환 설문지(IBDQ)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

- [0211] 일부 구현예에서, 복합 UC-100 스코어는 궤양성 대장염의 중증도를 평가하는 데 사용된다. 복합 UC-100 스코어는 하기 공식으로 수득된다: $1 + 16 \times \text{Mayo Clinic 대변 빈도 하위 스코어 [0 내지 3]} + 6 \times \text{Mayo Clinic 내시경 하위 스코어 [0 내지 3]} + 1 \times \text{Robarts 조직병리학 지수 스코어 [0 내지 33]}$, 이는 1(질환 활성 없음) 내지 100(중증 질환 활성)의 범위이다.
- [0212] 일부 구현예에서, UC를 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 기준선으로부터 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점, 적어도 10점, 적어도 11점, 적어도 12점, 적어도 13점, 적어도 14점, 적어도 적어도 15점, 적어도 16점, 적어도 17점, 적어도 18점, 적어도 19점, 적어도 20점, 적어도 21점, 적어도 22점, 적어도 23점, 적어도 24점, 적어도 25점, 적어도 26점, 적어도 27점, 적어도 28점, 적어도 29점, 적어도 30점, 적어도 31점, 적어도 32점, 적어도 33점, 적어도 34점, 적어도 35 포인트, 적어도 36 포인트, 적어도 37 포인트, 적어도 38 포인트, 적어도 39 포인트, 적어도 40 포인트, 적어도 41 포인트, 적어도 42 포인트, 적어도 43 포인트, 적어도 44 포인트, 적어도 45 포인트, 적어도 46 포인트, 적어도 47 포인트, 적어도 48 포인트, 적어도 49 포인트, 적어도 50 포인트, 또는 50 포인트 초과 UC-100 스코어의 평균 변화를 포함한다.
- [0213] 일부 구현예에서, UC를 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 기준선으로부터 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 적어도 8점, 적어도 9점, 적어도 10점, 또는 적어도 11점의 총 Mayo 스코어의 평균 변화를 포함한다.
- [0214] 일부 구현예에서, UC를 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 기준선으로부터 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 적어도 7점, 또는 적어도 8점의 부분 Mayo 스코어의 평균 변화를 포함한다.
- [0215] 일부 구현예에서, UC를 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 임상 반응을 달성하는 대상체의 비율을 증가시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 임상 반응을 달성하는 대상체의 비율은 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 40% 초과이다.
- [0216] 일부 구현예에서, UC를 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 임상 관해를 달성하는 대상체의 비율을 증가시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 임상 반응 관해를 달성하는 대상체의 비율은 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 또는 40% 초과이다.
- [0217] 일부 구현예에서, UC를 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 코르티코스테로이드-비함유 관해를 달성하는 대상체의 비율을 증가시키는 것을 포함한다. 코르티코스테로이드-비함유 관해는 종종 기준선에서 코르티코스테로이드를 사용하고 있던 환자에서 특정 시점에 동시 코르티코스테로이드가 없는 임상 관해로 정의된다.
- [0218] 일부 구현예에서, 배변 빈도의 감소는 1회 미만의 배변/일, 2회 미만의 배변/일, 3회 미만의 배변/일, 4회 미만의 배변/일, 5회 미만의 배변/일, 6회 미만의 배변/일, 또는 6회 초과 미만의 배변/일을 포함한다.
- [0219] 일부 구현예에서, 임상 증상 개선은 Bristol Stool Scale에 따라 대변 유형의 기준선으로부터의 변화로서 측정된다. Bristol Stool Scale은 수분 증가에 따라 1 내지 7의 척도로 대변을 분류하도록 설계된 의료 보조 장치이다.
- [0220] 일 양태에서, 포유동물에게 본원에 개시된 FXR 작용제를 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서 위장 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 구현예에서, 위장 질환 또는 병태는 괴사성 장염, 위염, 궤양성 대장염, 크론병, 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 위장염, 방사선-유발 장염, 위막성 대장염, 화학요법-유발 장염, 위-식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 비궤양 소화불량(NUD), 셀리악병, 장내 셀리악병, 수술-후 염증, 위 암발생, 이식편 대 숙주 질환, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 위장 질환 또는 병태는 염증성 장 질환이다.
- [0221] **위장암**
- [0222] FXR은 주로 전체 위장관, 간, 담관 및 담낭과 같은 높은 수준의 담즙산에 노출된 조직에서 발현된다. 최근 관찰에 따르면 지방이 풍부한 식이는 결장암 발병률과 긍정적인 관련이 있다. 고지방 식이의 소비는 담즙산의 대변 배설 증가의 결과로서 결장 내강에서 상승된 수준의 담즙산과 상관관계가 있었다. 서양식 식이를 섭취하는 대상

체는 결장 암종으로 진단된 환자와 마찬가지로 상승된 수준의 대변 이차 담즙산을 나타낸다. 상승된 이차 담즙산 농도는 DNA 산화 손상, 염증, NF- κ B 활성화 및 강화된 세포 증식과 같은 다수의 기전을 통해 결장 상피 구조 및 기능에 해로운 영향을 미친다. 결과적으로, 담즙산은 결장직장암 발달에서 종양-촉진 인자로 간주될 수 있다.

[0223] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 위장암의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 추가 치료제와 함께 위장암의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 FXR의 활성화를 통해 위장암의 진행을 늦추거나 예방한다.

[0224] 일부 구현예에서, 위장관암은 항문암, 결장암, 식도암, 담낭암, 담도암, 간암, 담관암종, 췌장암, 복막암, 직장암, 결장직장암, 소장암, 위(위)암, 위장관 기질 종양(GIST), 신경내분비 종양(NET), 또는 소장암이다. 일부 구현예에서, 위장관암은 결장직장암이다.

[0225] 신장 질환

[0226] 특정 구현예에서, 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함하는, 신장 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 신장 질환은 간 질환과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 신장 질환은 섬유성 간 질환과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 신장 질환은 대사성 간 질환과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 신장 질환은 당뇨병, 대사 증후군, NAFLD, 인슐린 내성, 지방산 대사 장애, 및 담즙정체와 같지만 이에 제한되지 않는 대사 질환과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 신장 질환은 당뇨병성 신병증, 섬유증과 관련된 신장 질환, 섬유증과 관련이 없는 신장 질환, 신장 섬유증, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 신장 질환은 세뇨관간질 신염/신병증과 관련이 있다. 일부 구현예에서, 신장 질환은 사구체신염/신병증과 관련이 있다.

[0227] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 세뇨관간질 신염/신병증 및/또는 사구체신염/신증의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 세뇨관간질 신염/신병증의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 사구체신염/신증의 치료에 사용된다.

[0228] 일부 구현예에서, 세뇨관간질 신염/신병증은 약물-유발 세뇨관간질 신염/신병증, 독소-유발 세뇨관간질 신염, 방사선-유발 세뇨관간질 신염, 허혈-유발 세뇨관간질성 세뇨관 신염, 또는 특발성 세뇨관 신염이다.

[0229] 일부 구현예에서, 사구체신염/신병증은 IgA 신병증, 국소 분절 사구체경화증, 최소 변화 사구체신염, 약물-유발 사구체신염, 감염-유발(strep-후) 사구체신염, 사구체신염 또는 아밀로이드증 및 전신 홍반 루푸스를 포함하지만 이로 제한되지 않는 전신 질환에 대해 2차적인 사구체신염이다.

[0230] 당뇨병성 신병증

[0231] 일부 구현예에서, 신장 질환에 기여하는 인자는 고지혈증, 고혈압, 고혈당증, 및 단백뇨를 포함하며, 이들 모두는 신장에 추가 손상을 초래하고 세포외 기질 침착을 추가로 자극한다. 또한, 글루코스의 조절장애는 사이토카인 방출의 자극 및 세포외 기질 침착의 상향조절을 초래한다. 일차적인 원인과 관계없이, 신장에 대한 손상은 신장 섬유증 및 수반되는 신장 기능의 상실을 초래할 수 있다.

[0232] 당뇨병성 신병증은 신장의 사구체 손상을 특징으로 하는 신장 질환이다. 당뇨병은 반응성 산소 종의 과도한 생산에 기여하여, 신 증후군 및 사구체의 흉터를 유발한다. 당뇨병성 신병증이 진행됨에 따라, 사구체 여과 장벽(GFB)이 점점 손상되고, 결과적으로 혈액의 단백질이 장벽을 통해 누출되어 보우만 공간에 축적된다.

[0233] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 당뇨병성 신병증의 치료에서 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제 및 추가 치료제는 포유동물에서 당뇨병성 신병증 증상을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%만큼 감소시킨다. 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, 당뇨병성 신병증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0234] 신장 섬유증

[0235] 신장 섬유증은 섬유모세포의 활성화 및 신장에서 세포외 기질 또는 결합 조직의 과도한 침착을 특징으로 하며,

이는 만성 신장 질환의 특징이다. FXR은 신장 섬유증으로부터 보호하는 데 중요한 역할을 한다. FXR의 활성화는 신장 섬유증을 억제하고 신장에서 세포외 기질 단백질의 축적을 감소시킨다.

[0236] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 신장 섬유증과 관련된 질환 또는 병태의 치료에 사용된다. 신장 섬유증은 다양한 질환 및 신장 손상으로 인해 발생할 수 있다. 이러한 질환 및 손상의 예는 만성 신장 질환, 대사 증후군, 방광요관 역류, 세뇨관간질 신장 섬유증, IgA 신병증, 당뇨병(당뇨병성 신병증 포함), 알포트 증후군, HIV-관련 신병증, 생성된 사구체 신염(GN)을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 국소 분절 사구체경화증 및 막 사구체신염, 메산지오모세혈관증 GN 및 결과적인 간질 섬유증 및 세뇨관 위축(IFTA), 예를 들어, 급성 신장 손상 후 회복(AKI), 급성 폐쇄성 신병증 및 약물 유도된 신장 섬유증을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0237] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 신장 섬유증의 치료에서 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 예에서, FXR 작용제 및 추가의 치료제는 포유동물에서 신장 섬유증 증상을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%만큼 감소시키고, 적어도 50%, 또는 그 이상. 일부 경우에, 신장 섬유증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

[0238] 일 양태에서, 포유동물에게 본원에 개시된 FXR 작용제를 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서 신장 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 구현예에서, 신장 질환 또는 병태는 당뇨병성 신병증, 섬유증과 관련된 신장 질환, 섬유증과 관련이 없는 신장 질환, 신장 섬유증, 대사 질환과 관련된 신장 질환, 만성 신장 질환, 다낭성 신장 질환, 급성 신장 질환, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0239] 염증

[0240] 특정 구현예에서, 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 염증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 염증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항-섬유증 치료제, 항염증제, 대사 치료제, 항염증제, 또는 본원에 기술된 임의의 다른 치료제이다.

[0241] 일부 구현예에서, 염증은 간 염증이다. 일부 구현예에서, 간 염증은 급성 간염, 만성 간염, 또는 전격성 간염이다. 일부 구현예에서, 간 염증은 바이러스 간염, 박테리아 간염, 기생충 간염, 독성- 및 약물-유발 간염, 알코올성 간염, 자가면역 간염, 비알코올성 지방간염(NASH), 신생아 간염, 또는 허혈성 간염이다. 일부 구현예에서, 바이러스 간염은 바이러스 간염은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, D형 간염, 또는 E형 간염이다. 일부 구현예에서, 간 염증은 섬유성 간 질환 또는 대사성 간 질환을 동반한다.

[0242] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 포유동물에서 염증 또는 염증성 병태의 치료에서 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 예에서, 본원에 개시된 FXR 작용제는 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 치료제와 조합하여 포유동물에서 염증 또는 염증성 병태의 증상을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 초과만큼 감소한다. 일부 경우에, 염증 또는 염증성 병태는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%만큼 감소한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제, 대사제, 또는 항섬유증제이다.

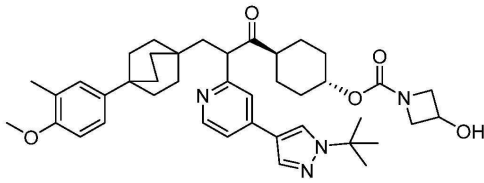
[0243] 일 양태에서, 포유동물에게 본원에 개시된 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서 염증성 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 구현예에서, 염증성 질환은 간 염증, 신장 염증, 위장 염증, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0244] FXR 작용제

[0245] 일 양태에서, 본원에 기술된 임의의 방법에 사용하기 위한 FXR 작용제는 비-담즙산 화학 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 방법에 사용하기 위한 FXR 작용제는 포유동물에 투여될 때 지속된 노출을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 방법에 사용하기 위한 FXR 작용제는 FXR과 연속적인 표적 결합을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 방법에 사용하기 위한 FXR 작용제는 1일 1회 경구 투여에 적합하다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 방법에 사용하기 위한 FXR 작용제는 비-담즙산 화학 구조를 가지며, 연속적인 표적 결합으로 지속된 노출을 가지며, 1일 1회 경구 투여에 적합하다.

[0246] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 구현예에서 사용하기 위한 FXR 작용제는 하기 화합물 1의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

[0247] [화합물 1]



[0248]

[0249] 화합물 1은 또한 "4-((4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카복실레이트로도 알려져 있다. 다른 명칭이 알려져 있을 수 있다.

[0250] 오베티콜산(OCA)은 담즙산 화학 구조를 함유하는 FXR 작용제이다. 공개된 임상 연구에서, OCA는 FXR 작용제로서의 임상 효능을 입증했지만, 더 높은 투여 용량에서 소양증, 증가된 LDL 콜레스테롤 및 간 독성과 같은 부작용과 관련이 있다. 일부 구현예에서, FXR에 대한 FXR 작용제 결합을 평가하는 적합한 시험관내 검증에서, 화합물 1은 OCA보다 적어도 30배 더 큰 효능을 나타내었다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 증가된 역가는 OCA에 비해 더 넓은 잠재적 치료 창을 나타낸다.

[0251] 일부 구현예에서, 화합물 1은 약동학 및 약력학적 마커에 기반하여 전임상 동물 모델에서 지속적인 FXR 참여를 나타내었다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 화합물 1의 1일 1회 투여를 허용하는 지속적인 FXR 관여를 나타낸다.

[0252] 일부 구현예에서, 이러한 활성을 평가하는 적합한 검증에서, 화합물 1은 간에서 약물 대사 효소인 시토크롬 P450 3A4(CYP3A4)의 억제력을 무시할 수 있거나 전혀 나타내지 않았다.

[0253] 화합물 1의 합성은 2019년 9월 17일에 출원된 미국 특허출원 제16/573,993호, 및 2019년 9월 17일에 출원된 국제 출원 PCT/US2019/051603호에 기술되어 있다.

[0254] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 방법에 사용하기 위한 FXR 작용제는 비-담즙산 화학 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 방법에 사용하기 위한 FXR 작용제는 담즙산 화학 구조를 갖는다.

[0255] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 방법에 사용하기 위한 FXR 작용제는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 오베티콜산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(Intercept); 실로팩소르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(Gilead); EDP-305 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(Enanta); 트로피펙서 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(Novartis); EYP001 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(Enyo); LMB673 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(Novartis); TERN-101 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(Terns); AGN-242266 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 (Allergan)이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 방법에서 사용하기 위한 FXR 작용제는 실로팩소르 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; EDP-305 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 트로피펙서 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; EYP001 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; LMB673 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; TERN-101 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; AGN-242266 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 펙사라민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0256] **특정 용어**

[0257] 본원에서 사용된 섹션 제목은 단지 조직화 목적을 위한 것이고, 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0258] 달리 언급되지 않는 한, 본 출원에서 사용되는 하기 용어는 하기에 주어진 정의를 갖는다. 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 "포함하다" 및 "포함된"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다.

[0259] 본원에서 사용되는 제형, 조성물 또는 성분과 관련하여 용어 "허용되는"은 치료되는 포유동물의 전반적인 건강에 지속적으로 해로운 영향을 미치지 않음을 의미한다.

[0260] 본원에서 사용되는 용어 "조절하다"는, 단지 예로서, 표적의 활성을 향상시키고, 표적의 활성을 억제하거나, 표적의 활성을 제한하거나, 표적의 활성을 연장시키는 것을 포함하는, 표적의 활성을 변경시키기 위해 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용함을 의미한다.

[0261] 본원에서 사용되는 용어 "조절제"는 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용은 작용제, 부분 작용제, 역 작용제, 길항제, 분해제, 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함하지만, 이로 제한

되지 않는다. 일부 구현예에서, 조절제는 작용제이다.

- [0262] 본원에서 사용되는 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 화합물 또는 조성물을 원하는 생물학적 작용 부위로 전달할 수 있도록 사용되는 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 국소 및 직장 투여를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 당업자는 본원에 기술된 화합물 및 방법에 사용되는 투여 기술에 익숙하다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 경구 투여된다.
- [0263] 본원에서 사용되는 용어 "공동-투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제의 투여를 포함하는 것을 의미하고, 제제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0264] 본원에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 충분한 양의 투여되는 제제 또는 화합물을 지칭한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 요망되는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공하는 데 필요한 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별 경우에 적절한 "유효"량은 선택적으로 용량 증량 연구와 같은 기술을 사용하여 결정된다.
- [0265] 본원에서 사용되는 용어 "향상시키다" 또는 "향상시키는"은 원하는 효과의 역가 또는 지속기간을 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상시키는"은 시스템에 대한 다른 치료제의 효과를 역가 또는 지속기간으로 증가시키거나 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "향상-유효량"은 요망되는 시스템에서 또 다른 치료제의 효과를 향상시키기에 적절한 양을 지칭한다.
- [0266] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조합물"은 하나 초과와 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 의미하고, 활성 성분의 고정 및 비고정 조합 둘 모두를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 공동-작용제가 둘 모두 단일 물질 또는 투여량의 형태로 동시에 환자에게 투여됨을 의미한다. 용어 "비고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 공동-작용제가 별도의 독립체로서 환자에게 동시에, 공동으로 또는 특정 개재 시간 제한 없이 순차적으로 투여됨을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 2개의 화합물의 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어, 3개 이상의 활성 성분의 투여로 적용된다.
- [0267] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유동물 부류의 임의의 구성원: 인간, 침팬지와 같은 비-인간 영장류, 및 다른 유인원 및 원숭이 종을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일 양태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0268] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적으로 및/또는 치료적으로, 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 완화, 경감 또는 개선하거나, 추가 증상을 예방하거나, 질환 또는 병태를 억제하거나, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발달을 저지하거나, 질환 또는 병태를 온화시키거나, 질환 또는 병태의 퇴행을 유발하거나, 질환 또는 병태의 진행을 정지하거나, 질환 또는 병태에 의해 야기된 상태를 완화시키거나, 질환 또는 병태의 증상을 중지시키는 것을 포함한다.
- [0269] 용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정되는 특정 값에 대해 허용되는 오차 범위 이내를 의미하며, 이러한 오차 범위는 부분적으로 값이 어떻게 측정되거나 결정되는지, 예를 들어, 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다. 특정 값이 출원 및 청구범위에 기재된 경우, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약"은 특정 값에 대해 허용되는 오차 범위를 의미하는 것으로 가정되어야 한다.
- [0270] **약학적 조성물**
- [0271] 약학적 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용되는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 불활성 성분을 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존적이다. 본원에 기술된 약학적 조성물의 요약은, 예를 들어, 문헌[Remington: Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Lierman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, NY, 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 확인되며, 이러한

문헌은 이러한 개시를 위해 본원에 참조로서 포함된다.

- [0272] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 비경구 또는 장내 투여된다. 본원에 기술된 조성물의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 영향을 받는다. 이러한 방법은 장 경로(경구, 위 또는 십이지장 보급관, 직장 좌약 및 직장 관장 포함), 및 비경구 경로(동맥내, 심장내, 피내, 십이지장내, 골수내, 근육내, 골내, 복강내, 척추강내, 혈관내, 정맥내, 유리체내, 경막외 및 피하를 포함하는 주사 또는 주입)의 투여를 통한 전달을 포함하지만, 이로 제한되지 않지만, 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 병태 및 장에 의존한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 경구 투여된다.
- [0273] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 분말, 정제, 캡슐, 현탁액, 액체, 분산액, 용액, 또는 에멀전의 형태이다.
- [0274] 일부 구현예에서, 경구 투여에 적합한 약학적 조성물은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 알약 또는 정제와 같은 개별 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수증유 액체 에멀전 또는 유증수 액체 에멀전으로서 제시될 수 있다.
- [0275] 경구로 사용되는 약학적 조성물은 정제, 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 정제는 선택적으로 하나 이상의 부속 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조된다. 압축된 정제는 선택적으로 결합제, 불활성 희석제, 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조된다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조된다. 일부 구현예에서, 정제는 코팅되거나 스코어링되고, 그 안의 활성 성분의 느린 방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화된다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다. 푸시-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및 선택적으로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방 오일, 액체 과립, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁된다. 일부 구현예에서, 안정화제가 첨가된다. 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이를 위해, 선택적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티탄 디옥사이드, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유하는 농축된 당 용액이 사용된다. 일부 구현예에서, 염료 또는 안료는 확인을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가된다.
- [0276] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 주사, 예를 들어, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 주사용 제형은 보존제가 첨가된 단위 투여 형태, 예를 들어, 앰플 또는 다중-용량 용기로 제공된다. 일부 구현예에서, 조성물은 유성 또는 수성 비히클에서 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취하고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유한다. 일부 구현예에서, 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어, 밀봉된 앰플 및 바이알에 제공되고, 분말 형태로 또는 멸균 액체 담체, 예를 들어, 사용 직전에 염수 또는 멸균 발열원-비함유 물의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조된(동결건조된) 조건으로 저장된다. 일부 구현예에서, 즉석 주사 용액 및 현탁액은 전술한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다.
- [0277] 일부 구현예에서, 비경구 투여를 위한 약학적 조성물은 제형이 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 항산화제, 완충제, 정균제 및 용질을 함유하는 활성 화합물의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함하는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 참기름과 같은 지방 오일, 또는 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 리포솜을 포함한다. 일부 구현예에서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유한다. 일부 구현예에서, 선택적으로, 현탁액은 고농축 용액의 제조를 가능하게 하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 또는 제제를 함유한다.
- [0278] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 또한 데포(depot) 제조물로서 제형화된다. 일부 구현예에서, 이러한 장기 작용 제형은 이식(예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 폴리머 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일 중 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도제, 예를 들어, 난용성 염으로서 제형화된다.
- [0279] 상기 특별히 언급된 성분들에 추가하여, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 해당 제형의 유형과 관련하여 당 분야에서 통상적인 다른 제제를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 일부

구현예에서, 경구 투여에 적합한 본원에 기술된 화합물 및 조성물은 향미제를 포함한다.

[0280] 투여 방법 및 치료 요법

- [0281] 일 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 포유동물에서 본원에 기술된 질환 또는 병태 중 어느 하나의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 사용된다. 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에서 본원에 기술된 임의의 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법은 FXR 상기 포유동물에게 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염), 활성 대사산물, 전구약물을 포함하는 약학적 조성물을 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0282] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료 적용에서, 조성물은 질환 또는 병태를 이미 앓고 있는 환자에게 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도에 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 의존한다. 치료적 유효량은 선택적으로 용량 증량 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하지만 이로 제한되지 않는 방법에 의해 결정된다.
- [0283] 예방적 적용에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 민감하거나 그렇지 않으면 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 의존한다. 환자에게 사용될 때, 이러한 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 의존할 것이다. 일 양태에서, 예방적 치료는 질환 또는 병태의 증상의 재발을 방지하기 위해, 치료되는 질환의 적어도 하나의 증상을 이전에 경험하고 현재 관해 상태에 있는 포유동물에게 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0284] 환자의 상태가 개선되지 않는 특정 구현예에서, 의사의 재량에 따라 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 투여는 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선하거나 달리 제어 또는 제한하기 위해, 만성적으로, 즉, 환자의 수명의 기간 전반에 걸친 것을 포함하는 연장된 기간 동안 투여된다.
- [0285] 환자의 상태가 개선되는 특정 구현예에서, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간(즉, "휴약기") 동안 일시적으로 감소되거나 일시적으로 중단된다. 특정 구현예에서, 휴약기의 길이는 단지 예로서, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 10일, 약 12일, 약 15일, 약 20일, 약 28일, 또는 약 28일 초과를 포함하는 약 2일 내지 약 1년이다. 휴약기 동안의 용량 감소는, 단지 예로서, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및 약 100%를 포함하는, 약 10% 내지 100%이다.
- [0286] 환자의 상태가 개선되면, 필요한 경우 유지 용량이 투여된다. 후속하여, 특정 구현예에서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 증상에 따라, 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준까지 감소된다. 그러나, 특정 구현예에서, 환자는 증상의 임의의 재발 시에 장기간에 걸쳐 간헐적 치료를 필요로 한다.
- [0287] 일 양태에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 치료를 필요로 하는 인간에게 매일 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 1일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 격일로 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 주 2회 투여된다.
- [0288] 일부 예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 1일 1회, 1일 2회 또는 그 초과로 투여된다. 일부 예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 1일 2회 투여된다. FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 일부 구현예에서, 1일 1회(daily), 매일(every day), 격일로, 주 5일, 주 1회, 격주, 매월 2주, 한 달에 3주, 한 달에 한 번, 한 달에 두 번, 한 달에 세 번, 또는 그 초과 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 1일 2회, 예를 들어, 아침 및 저녁에 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 2년, 3년,

4년, 5년, 10년, 또는 그 초과 동안 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 적어도 또는 약 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 초과 동안 1일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 적어도 또는 약 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 초과 동안 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 또는 1일 4회 초과 투여된다.

[0289] 일반적으로, 인간에서 본원에 기술된 질환 또는 병태의 치료에 사용되는 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 용량은 통상적으로 용량 당 약 0.01 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중의 범위이다. 일 구현예에서, 원하는 용량은 편리하게는 단일 용량 또는 동시에(또는 짧은 기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로, 예를 들어, 하루에 2, 3, 4 또는 그 초과와 하위-용량으로 투여되는 분할 용량으로 제공된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 편리하게는 1일 1회 동시에(또는 짧은 기간에 걸쳐) 투여되는 분할 용량으로 제공된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 1일 2회 동일한 부분으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.

[0290] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 용량 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중의 용량으로 인간에게 경구 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 연속 투여 스케줄로 인간에게 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 연속적인 일일 투여 스케줄로 인간에게 투여된다.

[0291] 용어 "연속 투여 스케줄"은 특정 치료제를 규칙적인 간격으로 투여하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 연속 투여 스케줄은 특정 치료제로부터의 임의의 휴약기 없이 규칙적인 간격으로 특정 치료제를 투여하는 것을 지칭한다. 일부 다른 구현예에서, 연속 투여 스케줄은 특정 치료제를 주기적으로 투여하는 것을 지칭한다. 일부 다른 구현예에서, 연속 투여 스케줄은 약물 투여 사이클에서 특정 치료제의 투여 후 특정 치료제로부터의 휴약기(예를 들어, 약물이 투여되지 않는 경우 휴약기 또는 다른 이러한 기간)를 지칭한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 치료제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 1일 6회, 매주, 일주일에 7회, 격일로, 3일마다, 4일마다, 일주일 동안 매일 투여되고 이후에 일주일 동안 치료제를 투여하지 않거나, 2주 동안 매일 투여되고 이후에 1 또는 2주 동안 치료제를 투여하지 않거나, 3주 동안 매일 투여되고 이후에 1, 2 또는 3주 동안 치료제를 투여하지 않거나, 4주 동안 매일 투여되고 이후에 1, 2 또는 3주 동안 치료제를 투여하지 않거나, 매주 치료제를 투여하고 이후에 1주 동안 치료제를 투여하지 않거나, 격주로 치료제를 투여하고 이후에 2주 동안 치료제를 투여하지 않는다. 일부 구현예에서, 1일 투여는 1일 1회이다. 일부 구현예에서, 1일 투여는 1일 2회이다. 일부 구현예에서, 1일 투여는 1일 3회이다. 일부 구현예에서, 1일 투여는 1일 3회 초과이다.

[0292] 용어 "연속적인 일일 투여 스케줄"은 매일 거의 동일한 시간에 특정 치료제를 투여하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 1일 투여는 1일 1회이다. 일부 구현예에서, 1일 투여는 1일 2회이다. 일부 구현예에서, 1일 투여는 1일 3회이다. 일부 구현예에서, 1일 투여는 1일 3회 초과이다.

[0293] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 양은 1일 1회 투여된다.

[0294] 인간에서 질환 또는 병태의 상태의 개선이 관찰되지 않는 특정 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 일일 용량은 증가된다. 일부 구현예에서, 1일 1회 투여 스케줄은 1일 2회 투여 스케줄로 변경된다. 일부 구현예에서, 1일 3회 투여 스케줄은 투여되는 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 양을 증가시키기 위해 이용된다. 일부 구현예에서, 흡입에 의한 투여의 빈도는 보다 정기적으로 반복되는 높은 C_{max} 수준을 제공하기 위해 증가된다. 일부 구현예에서, 투여 빈도는 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)에 대해 유지되거나 보다 규칙적인 노출을 제공하기 위해 증가된다. 일부 구현예에서, 투여 빈도는 더 정기적으로 높은 반복 C_{max} 수준을 제공하고 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)에 대해 유지되거나 더 정기적인 노출을 제공하기 위해 증가된다.

[0295] 임의의 상기 언급된 양태에서, FXR 작용제가 (i) 1일 1회 투여되거나 1일 기간에 걸쳐 여러 번 투여되는 추가 구현예를 포함하는, 유효량의 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 단일 투여를 포함하는 추가 구현예가 제공된다.

- [0296] 임의의 상기 언급된 양태에서, (i) FXR 작용제가 단일 용량으로서 연속적으로 또는 간헐적으로 투여되고; (ii) 다중 투여 사이의 시간이 6시간 마다이고; (iii) FXR 작용제가 포유동물에게 8시간 마다 투여되고; (iv) FXR 작용제가 포유동물에게 12시간 마다 투여되고; (v) FXR 작용제가 포유동물에게 24시간 마다 투여되는 추가 구현예를 포함하는, 유효량의 FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 다중 투여를 포함하는 추가 구현예가 제공된다. 추가 또는 대안적인 구현예에서, 상기 방법은 휴약기를 포함하며, 여기서 FXR 작용제의 투여가 일시적으로 중단되거나 투여되는 FXR 작용제의 용량이 일시적으로 감소되고; 휴약 기간이 끝나면 FXR 작용제의 투여가 재개된다. 일 구현예에서, 휴약 기간의 길이는 2일 내지 1년이다.
- [0297] 일반적으로, 인간에 투여하기 위한 FXR 작용제의 적합한 용량은 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일(예를 들어, 약 0.2 mg/kg/일, 약 0.3 mg/kg/일, 약 0.4 mg/kg/일, 약 0.5 mg/kg/일, 약 0.6 mg/kg/일, 약 0.7 mg/kg/일, 약 0.8 mg/kg/일, 약 0.9 mg/kg/일, 약 1 mg/kg/일, 약 2 mg/kg/일, 약 3 mg/kg/일, 약 4 mg/kg/일, 약 5 mg/kg/일, 약 6 mg/kg/일, 약 7 mg/kg/일, 약 8 mg/kg/일, 약 9 mg/kg/일, 약 10 mg/kg/일, 약 15 mg/kg/일, 약 20 mg/kg/일, 또는 약 25 mg/kg/일)의 범위일 것이다. 대안적으로, 인간에게 투여하기 위한 FXR 작용제의 적합한 용량은 약 0.01 mg/일 내지 약 1000 mg/일; 약 1 mg/일 내지 약 400 mg/일; 또는 약 1 mg/일 내지 약 300 mg/일이다. 다른 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 FXR 작용제의 적합한 용량은 약 1 mg/일, 약 2 mg/일, 약 3 mg/일, 약 4 mg/일, 약 5 mg/일, 약 6 mg/일, 약 7 mg/일, 약 8 mg/일, 약 9 mg/일, 약 10 mg/일, 약 15 mg/일, 약 20 mg/일, 약 25 mg/일, 약 30 mg/일, 약 35 mg/일, 약 40 mg/일, 약 45 mg/일, 약 50 mg/일, 약 55 mg/일, 약 60 mg/일, 약 65 mg/일, 약 70 mg/일, 약 75 mg/일, 약 80 mg/일, 약 85 mg/일, 약 90 mg/일, 약 95 mg/일, 약 100 mg/일, 약 125 mg/일, 약 150 mg/일, 약 175 mg/일, 약 200 mg/일, 약 225 mg/일, 약 250 mg/일, 약 275 mg/일, 약 300 mg/일, 약 325 mg/일, 약 350 mg/일, 약 375 mg/일, 약 400 mg/일, 약 425 mg/일, 약 450 mg/일, 약 475 mg/일, 또는 약 500 mg/일일 것이다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 1회 초과(예를 들어, 1일 2회, 3회, 4회, 또는 그 초과)로 투여된다.
- [0298] 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 1 mg/일 내지 약 300 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 5 mg/일 내지 약 150 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 5 mg/일 내지 약 100 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 5 mg/일 내지 약 80 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 5 mg/일 내지 약 50 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 150 mg/일 내지 약 300 mg/일, 약 150 mg/일 내지 약 250 mg/일, 또는 약 150 mg/일 내지 약 200 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 1회 초과(예를 들어, 1일 2회, 3회, 4회, 또는 그 초과)로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 언급된 양은 화합물 1의 양을 지칭한다.
- [0299] 일부 구현예에서, 인간에 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 1 mg/일, 약 2 mg/일, 약 3 mg/일, 약 4 mg/일, 약 5 mg/일, 약 6 mg/일, 약 7 mg/일, 약 8 mg/일, 약 9 mg/일, 약 10 mg/일, 약 15 mg/일, 약 20 mg/일, 약 25 mg/일, 약 30 mg/일, 약 35 mg/일, 약 40 mg/일, 약 45 mg/일, 약 50 mg/일, 약 55 mg/일, 약 60 mg/일, 약 65 mg/일, 약 70 mg/일, 약 75 mg/일, 약 80 mg/일, 약 85 mg/일, 약 90 mg/일, 약 95 mg/일, 약 100 mg/일, 약 125 mg/일, 또는 약 150 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 1 mg/일, 약 2 mg/일, 약 3 mg/일, 약 4 mg/일, 약 5 mg/일, 약 6 mg/일, 약 7 mg/일, 약 8 mg/일, 약 9 mg/일, 약 10 mg/일, 약 12 mg/일, 약 15 mg/일, 약 20 mg/일, 또는 약 25 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 1 mg/일, 약 2 mg/일, 약 3 mg/일, 약 4 mg/일, 약 5 mg/일, 또는 약 6 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 3 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 6 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 9 mg/일이다. 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 12 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 1회 초과(예를 들어, 1일 2회, 3회, 4회, 또는 그 초과)로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 언급된 양은 화합물 1의 양을 지칭한다.
- [0300] 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 5

mg/일, 약 10 mg/일, 약 15 mg/일, 약 20 mg/일, 약 25 mg/일이다, 약 30 mg/일, 약 35 mg/일, 약 40 mg/일, 약 45 mg/일, 약 50 mg/일, 약 55 mg/일, 약 60 mg/일, 약 65 mg/일, 약 70 mg/일, 약 75 mg/일, 약 80 mg/일, 약 85 mg/일, 약 90 mg/일, 약 95 mg/일, 약 100 mg/일, 약 125 mg/일, 또는 약 150 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 1회 초과(예를 들어, 1일 2회, 3회, 4회, 또는 그 초과)로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 언급된 양은 화합물 1의 양을 지칭한다.

[0301] 일부 구현예에서, 인간에게 투여하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 약 150 mg/일, 약 155 mg/일, 약 160 mg/일, 약 165 mg/일, 약 170 mg/일, 약 175 mg/일, 약 180 mg/일, 약 185 mg/일, 약 190 mg/일, 약 195 mg/일, 약 200 mg/일, 약 205 mg/일, 약 210 mg/일, 약 215 mg/일, 약 220 mg/일, 약 225 mg/일, 약 230 mg/일, 약 235 mg/일, 약 240 mg/일, 약 245 mg/일, 약 250 mg/일, 약 255 mg/일, 약 260 mg/일, 약 265 mg/일, 약 270 mg/일, 약 275 mg/일, 약 280 mg/일, 약 285 mg/일, 약 290 mg/일, 약 295 mg/일, 또는 약 300 mg/일이다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 투여량은 1일 1회 초과(예를 들어, 1일 2회, 3회, 4회, 또는 그 초과)로 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 언급된 양은 화합물 1의 양을 지칭한다.

[0302] 일부 구현예에서, 1일 투여량 또는 투여 형태에서 활성제의 양은 개별 치료 요법과 관련하여 다수의 변수에 기초하여 본원에 표시된 범위보다 더 낮거나 더 높다. 다양한 구현예에서, 1일 및 단위 투여량은 치료될 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 질환의 중증도 또는 치료되는 병태, 인간의 정체성(예를 들어, 체중), 및 투여되는 특정 추가 치료제(적용 가능한 경우), 및 의사의 판단이 포함된다.

[0303] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 LD₅₀ 및 ED₅₀의 결정을 포함하지만 이로 제한되지 않는 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의해 결정된다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비율로 표현된다. 특정 구현예에서, 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간을 포함하는 포유동물에서 사용하기 위한 치료적 유효 일일 투여량 범위 및/또는 치료적 유효 단위 투여량을 제형화하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제의 1일 투여량은 최소 독성을 갖는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 특정 구현예에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 사용되는 투여 형태 및 사용되는 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 변한다.

[0304] 공개된 임상 시험에서, OCA는 NAS 및 섬유증 개선 둘 모두에 대해 간 생검에 의해 측정된 입증된 임상 이점을 나타내었다. 그러나, OCA와 관련된 소양증은 임상 시험에서 더 높은 용량의 사용을 제한하였다. 또한, OCA는 또한 더 높은 용량의 사용을 제한하는 증가된 LDL 콜레스테롤 및 간 독성의 부작용을 특징으로 한다.

[0305] 일부 구현예에서, 대상체에 대한 FXR 작용제의 투여는 소양증을 유발한다. 일부 구현예에서, FXR 작용제 투여와 관련된 소양증은 덜 심각해지거나 FXR 작용제의 지속적인 투여로 해결된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제 투여와 관련된 소양증은 용량과 관련이 있다. 일부 구현예에서, FXR 작용제 투여와 관련된 소양증을 최소화 및/또는 해결하는 것은 투여되는 FXR 작용제의 용량을 적정하는 것을 포함한다.

[0306] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 적정 스케줄을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여와 관련된 부작용을 최소화하기 위해 적정 스케줄을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로의 적정은 대상체가 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 용인할 수 있고; 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여와 관련된 부작용을 최소화하고; 최적화된 용량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 대상체에게 투여되고 용인될 가능성을 최대화하고; 또는 이들의 조합을 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 적정은 상향-적정을 포함한다.

[0307] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상체는 대상체에 대한 해당 용량의 투여가 허용되지 않는 부작용 또는 허용되지 않는 부작용의 조합을 초래하지 않는 경우 화합물의 용량을 "용인할 수" 있는 것으로 언급된다. 당업자는, 용인(tolerance)이 주관적인 척도이며, 한 환자에게 용인될 수 있는 것이 다른 환자에게 용인되지 않을 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 한 대상체는 소양증을 용인할 수 없는 반면, 두 번째 대상체는 경증 소양증을 용인할 수 있지만 중등 소양증을 용인할 수 없는 반면, 세 번째 대상체는 중등 소양증을 용인할 수 있지만 중증 소양증은 용인할 수 없다.

[0308] 본원에서 사용되는 "부작용"은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로의 치료와 관련된 불리한 의학적 사건이다. 일부 구현예에서, 부작용은 소양증이다.

- [0309] 본원에서 사용되는 "최적화된 용량"은 특정 대상체의 필요에 최적화된 치료 용량을 지칭하고, 대상체에서 선택적으로 대상체의 의료 종사자와 상의하여, 대상체에 의해 결정된 바와 같이, 추구되고 있고 대상체에 의해 용인될 수 있는 대상체에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는, 화합물 1의 최고 용량 또는 화합물 1의 최고 용량과 등가인 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량이다.
- [0310] 본원에서 사용되는 바와 같이, 화합물의 "상향-적정"은 대상체가 증가된 양을 용납하지 않을 때까지 화합물의 양을 증가시키는 것을 지칭한다. 상향 적정은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 용량 증분으로 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 초기 용량으로 초기 기간 동안 1일 1회 투여한 후 더 높은 용량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이후 매일 1회 상향 적정하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 초기 기간은 1일, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 또는 약 12주를 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 사이클은 최적화된 용량이 달성될 때까지 반복된다.
- [0311] 일부 구현예에서, 적정 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 초기 용량으로 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 또는 약 8주 동안 1일 1회 투여한 후 더 높은 용량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 1일 1회 상향 적정되는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 사이클은 최적화된 용량이 달성될 때까지 반복된다.
- [0312] 일부 구현예에서, 적정 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 초기 용량으로 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 또는 약 8주 동안 1일 1회 투여한 후, 더 높은 용량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 1일 1회 상향 적정되는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 사이클은 최적화된 용량이 달성될 때까지 반복된다. 일부 구현예에서, 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 약 3 mg의 화합물 1에 등가의 양으로 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 또는 약 8주 동안 1일 1회 투여한 후, 약 6 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 1일 1회 상향 적정되는 것을 포함한다.
- [0313] 일부 구현예에서, 적정 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 상향-적정, 또는 하향-적정 이후 선택적인 재-적정을 포함한다.
- [0314] 일부 구현예에서, 적정 스케줄은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 약 1주일 동안 초기 용량으로 투여하는 것을 포함하며, 단, 환자가 초기 용량을 용인할 수 있는 경우, 제1 용량과 동일한 양만큼 용량을 증가시키거나, 환자가 초기 용량을 용인하지 못하는 경우, 제1 증분 값과 동일한 양만큼 용량을 감소시킨다.
- [0315] 일부 구현예에서, 초기 용량은 약 1 mg 내지 약 30 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 초기 용량은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 또는 약 30 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 초기 용량은 약 1 mg, 약 3 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 12 mg, 또는 약 25 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 초기 용량은 약 3 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 초기 용량은 약 6 mg의 화합물 1과 동등하다.
- [0316] 일부 구현예에서, 적정 스케줄은 약 1주일 동안 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 증가된 용량으로 투여하고, 단, 환자가 증가된 용량을 용인하는 경우, 제2 증분 값과 동등한 양만큼 용량을 추가로 증가시키거나; 1주일 동안 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 감소된 용량으로 투여하고, 단, 환자가 감소된 용량을 용인하는 경우, 선택적으로 제2 증분 값과 동일한 양만큼 용량을 증가시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 증분 값은 제2 증분 값과 동일하다. 일부 구현예에서, 제1 증분 값 및 제2 증분 값은 상이하다.
- [0317] 일부 구현예에서, 제1 증분 값은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 또는 약 25 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 제1 증분 값은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 또는 약 10 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 제1 증분 값은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 또는 약 6 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 제1 증분 값은 약 1 mg, 약 2 mg, 또는 약 3

mg의 화합물 1과 동등하다.

[0318] 일부 구현예에서, 제2 증분 값은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 23 mg, 또는 약 25 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 제2 증분 값은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 또는 약 10 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 제2 증분 값은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 또는 약 6 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 제2 증분 값은 약 1 mg, 약 2 mg, 또는 약 3 mg의 화합물 1과 동등하다.

[0319] 일부 구현예에서, 적정 스케줄은 최적화된 용량이 얻어질 때까지 반복된다. 최적화된 용량은 소양증과 같은 FXR 작용제 치료로 부작용을 최소화하면서 치료의 효능을 제공한다.

[0320] 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 1 mg 내지 약 30 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 23 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 또는 약 30 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 1 mg, 약 3 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 12 mg, 또는 약 25 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 3 mg의 화합물 1과 동등하다. 일부 구현예에서, 최적화된 용량은 약 6 mg의 화합물 1과 동등하다.

[0321] **바이오마커 검출에 기반한 치료**

[0322] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 FXR 작용제를 포함하는 약학적 조성물의 투여는 환자의 순환 또는 조직-기반 FGF-19 수준에 기초한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 FXR 작용제 및 추가 치료제의 조합물을 포함하는 약학적 조성물의 투여는 환자의 혈청 C4(7 α -하이드록시-4-콜레스텐-3-온) 수준에 기초한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 FXR 작용제 및 추가 치료제의 조합물을 포함하는 약학적 조성물의 투여는 환자의 혈청 담즙산 수준에 기초한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 FXR 작용제 및 추가 치료제의 조합물을 포함하는 약학적 조성물의 투여는 환자의 대변 담즙산 수준에 기초한다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항-섬유증 치료제, 항염증제, 대사 치료제, 항염증제, 또는 본원에 기술된 임의의 다른 치료제이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 조합 요법을 함유하는 조성물은 비정상적인 FGF-19, C4(7 α -하이드록시-4-콜레스텐-3-온), 또는 담즙산 수준을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 조합 요법을 함유하는 조성물은 비정상적인 FGF-19, C4(7 α -하이드록시-4-콜레스텐-3-온), 또는 본원에 기술된 임의의 질환 또는 병태의 치료를 위한 담즙산 수준을 갖는 환자에게 투여된다.

[0323] **NASH 환자에서 FXR 요법에 대한 임상 반응을 예측하기 위한 마커로서의 간 지방 함량**

[0324] NASH에 대한 치료 방식을 평가할 때, 염증, 풍선화(ballooning) 및 섬유증에 대한 상당한 임상적 이점을 입증하는 것은 어려운 일이다. 임상 시험에서의 효능은 통상적으로 NAS의 개선 또는 해소 또는 섬유증의 역전을 보여줌으로써 입증된다. 이러한 종점 둘 모두의 최종 평가는 통상적으로 간 생검을 필요로 하지만, 비-침습적 영상화 및 바이오마커는 간 생검에 대한 발견과 상관 관계가 있기 때문에 평가를 위해 점점 더 많이 사용되고 있다. 여러 연구는 비-침습적 영상화에 의해 측정된, 환자에서 기준선으로부터 적어도 30%까지의 간 지방의 감소가 간 생검에 대한 임상 개선과 상관관계가 있음을 보여주었다. 따라서, 간 지방의 변화를 평가하기 위해 초기 NASH 임상 시험에서 비침습적 영상화의 사용이 일반적으로 사용된다.

[0325] FXR 작용제의 투여를 포함하는 NASH의 치료 전략을 안내하는 데 도움이 될 수 있는 유용한 진단 시험의 개발이 필요하다. 일부 구현예에서, FXR 작용제를 포함하는 NASH 치료 전략을 정확하게 평가하는 것은 FXR 작용제에 대한 환자의 반응; FXR 작용제로 NASH의 치료의 적절성; FXR 작용제로 가능한 최대 효과(들); 최대 효과(들)에 필요한 FXR 작용제의 용량; FXR 작용제의 용량 조절의 필요; FXR 작용제로의 치료 기간; 및/또는 개별 환자에서 조합 요법이 요망되거나 필요한 지의 여부와 같은(그러나 이로 제한되지 않음) 유용한 정보를 제공한다. FXR 작용제에 대한 반응의 조기 예측은 FXR 작용제에 대한 장기 치료 전략을 안내하는 데 도움이 될 수 있다.

[0326] 일부 구현예에서, 자기 공명 영상-양성자 밀도 지방 분획(MRI-PDFF)을 이용한 간 지방 함량(LFC) 측정은 FXR 작용제로 치료된 NASH 환자에서 장기간에 걸친 간 지방 함량 변화의 크기를 예측하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, LFC 변화는 FXR 작용제로의 치료에 대한 반응의 유의한 예측인자이다. 일부 구현예에서, 수용체 작동 특성 아래 면적(AUC) 분석과 함께 자기 공명 영상-양성자 밀도 지방 분획(MRI-PDFF)을 사용한 간 지방 함량(LFC) 측

정의 변화는 FXR 작용제로 치료된 NASH 환자에서 장기간에 걸친 LFC 변화를 예측하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 본원에 기술된 FXR 작용제이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0327] 일부 구현예에서, FXR 작용제로의 약 4주의 치료 후 간 지방 함량(LFC) 감소는 FXR 작용제로의 약 12주 치료 후에 관찰된 간 지방 함량(LFC) 감소를 정확하게 예측한다. 일부 구현예에서, 약 12주에 예측된 LFC 감소는 적어도 약 4주 치료에 관찰된 LFC 감소만큼이다. 일부 구현예에서, 약 12주에 예측된 LFC 감소는 약 4주 치료에 관찰된 LFC 감소보다 크다. 일부 구현예에서, FXR 작용제로의 치료는 FXR 작용제의 연속적인 1일 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 본원에 기술된 FXR 작용제이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0328] 조합 요법

[0329] 특정 예에서, 본원에 기술된 적어도 하나의 FXR 작용제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적절하다.

[0330] 일 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 중 하나의 치료 효과는 애주번트의 투여에 의해 향상된다(즉, 애주번트는 그 자체로 최소의 치료 이익을 갖지만, 다른 치료제와 조합하여, 환자에 대한 전체 치료 이익은 향상됨). 또는, 일부 구현예에서, 환자가 경험하는 이익은 본원에 기술된 화합물 중 하나를 치료 이익을 또한 갖는 또 다른 제제(또한 치료 요법을 포함함)와 함께 투여함으로써 증가된다.

[0331] 특정의 일 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 제2 치료제와 공동-투여되며, 여기서 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제는 치료되는 질환, 장애 또는 병태를 조절하여, 어느 하나의 치료제 단독의 투여보다 더 큰 전체 이익을 제공한다.

[0332] 임의의 경우에, 치료되는 질환, 장애 또는 병태에 관계없이, 환자가 경험하는 전반적인 이점은, 일부 구현예에서, 2개의 치료제의 부가적이거나 환자가 상승적인 이점을 경험한다.

[0333] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 화합물이 하나 이상의 추가 제제, 예를 들어, 추가 약물, 애주번트 등과 조합하여 투여될 때, 약학적 조성물을 제형화하고/하거나 치료 요법에서 본원에 개시된 화합물의 상이한 투여량이 사용된다. 조합 치료 요법에 사용하기 위한 약물 및 다른 제제의 투여량은 임의로 활성제 자체에 대해 상기 기재된 것과 유사한 수단에 의해 결정된다. 또한, 본원에 기술된 예방/치료 방법은 규칙적인 투여의 사용, 즉, 독성 부작용을 최소화하기 위해 보다 빈번하고 더 낮은 용량을 제공하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 조합 치료 요법은 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여가 본원에 기술된 제2 제제로의 치료 전, 치료 동안 또는 후에 개시되고, 치료 중 임의의 시간까지 계속되는 치료 요법을 포함한다. 제2 제제로의 치료 또는 제2 제제로의 치료 종료 후, 이는 또한 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 조합하여 사용되는 제2 작용제가 동시에 또는 상이한 시간에 및/또는 치료 기간 동안 감소 또는 증가하는 간격으로 투여되는 치료를 포함한다. 조합 치료는 환자의 임상 관리를 돕기 위해 다양한 시간에 시작 및 중지하는 주기적 치료를 추가로 포함한다.

[0334] 본원에 기술된 조합 요법의 경우, 공동-투여되는 화합물의 투여량은 사용되는 공동-치료제의 유형, 사용되는 특정 치료제, 치료되는 질환 또는 병태 등에 따라 달라진다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제와 공동-투여될 때, 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 순차적으로 투여된다.

[0335] 조합 요법에서, 다수의 치료제(이 중 하나는 본원에 기술된 화합물 중 하나임)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 투여가 동시적인 경우, 다수의 치료제는, 단지 예로서, 단일의 통합된 형태, 또는 다수의 형태(예를 들어, 단일 알약 또는 2개의 개별 알약으로서)로 제공된다.

[0336] 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라 조합 요법은 질환 또는 병태의 발생 전, 발생 동안 또는 발생 후에 투여되고, 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 시기는 다양하다. 따라서, 일 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 예방제로서 사용되며, 질환 또는 질환의 발생을 예방하기 위해 질환 또는 질환이 발병하는 경향이 있는 포유동물에게 연속적으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 및 조성물은 증상의 발병 동안 또는 발병 후 가능한 빨리 포유동물에게 투여된다.

[0337] 예방적 적용에서, 본원에 기술된 조합 요법을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽거나 그렇지 않으면 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 의존한다. 환자에게 사용될 때, 이러한 용도를 위한

유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 의존할 것이다. 일 양태에서, 예방적 치료는 치료되는 질환의 적어도 하나의 증상을 이전에 경험하고 현재 관해 상태에 있는 포유동물에게 질환 또는 병태의 증상의 복귀.

[0338] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 FXR 작용제 및 추가 치료제는 FXR 작용제 또는 추가 치료제가 일반적으로 단일 요법제로서 투여되는 용량보다 낮은 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 FXR 작용제 및 추가의 치료제는 FXR 작용제 또는 추가의 치료제가 효능을 입증하기 위해 정상적으로 투여되는 용량보다 낮은 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, FXR 작용제는 본원에 기술된 추가 치료제와 조합하여 투여될 때 단일요법제로서 통상적으로 투여되는 용량보다 낮은 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, FXR 작용제는 본원에 기술된 추가 치료제와 조합하여 투여될 때, 효능을 입증하기 위해 통상적으로 투여되는 용량보다 낮은 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 추가 치료제는 FXR 작용제와 조합하여 투여될 때 단일요법제로서 일반적으로 투여되는 용량보다 낮은 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 FXR 작용제와 조합하여 투여될 때, 효능을 입증하기 위해 통상적으로 투여되는 용량보다 낮은 용량으로 투여된다.

[0339] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 치료 요법에서 사용된다. 본원에 기술된 임의의 구현예에서, FXR 작용제는 본원에 기술된 바와 같은 임의의 추가 치료제와 함께 사용된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 추가 치료제는 소분자, 거대분자, 올리고뉴클레오타이드, 바이러스, 박테리아, 항염증제, 면역조절제, 항암제, 체중 감소, NASH를 치료하기 위한 제제, 당뇨병 치료제, 인슐린 내성 치료제, 스타틴, 인슐린 증감제, 비타민, 항진균제, 항산화제, 코르티코스테로이드, 항종양 괴사 인자(TNF) 제제, 항생제, 화학요법제, 생물학적 제제, 방사선요법제, 항비만제, 기능식품, 방사선 요법, 또는 원발성 담즙성 담관염 치료제이다.

[0340] 일부 구현예에서, 지방간 질환(예를 들어, 비제한적으로 NAFLD 및 NASH)의 치료는 FXR 작용제 화합물(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염) 및 지방간 질환을 치료하는 데 사용되는 적어도 하나의 추가 제제와의 조합 요법을 포함한다. FXR 작용제는 지방간 질환의 대사 및 섬유성 요소 둘 모두를 다루는 지방증, 염증 및 섬유증을 포함하는 NASH의 다중 병원성 기전을 동시에 해결하여 FXR 작용제가 지방간 질환에 대한 다른 치료와 조합하여 사용되기에 이상적인 기초 요법이 되도록 한다. 예를 들어, 소듐-글루코스 수송 단백질 2, 또는 SGLT2 억제제는 신장에서 글루코스 수송체에 작용하는 당뇨병을 치료하기 위한 경구 약물의 부류를 나타낸다. 임상 시험은 SGLT2 억제제가 글루코스 조절을 개선하고, 인슐린 감수성을 개선하고, 체중 감소를 유도하고, 주요 심혈관 사건을 감소시킬 수 있음을 보여주었다. 또한, SGLT2 억제제에 대한 개념 증명 연구는 당뇨병성 NASH 환자에서 간 지방 및 간 효소를 개선시키는 능력을 보여준다. 일부 구현예에서, SGLT2 억제제는 FXR 작용제에 의해 제공되는 것에 상보적인 방식으로 NASH를 개선할 수 있다.

[0341] 일부 구현예에서, FXR 작용제는 하기 표적 단백질 중 어느 하나의 조절제와 함께 투여된다: 칸나비노이드 수용체 1, 칸나비노이드 수용체 2, 퍼옥시솜 증식제-활성화 수용체(PPAR)-델타, PPAR 감마, PPAR 알파, PPAR 알파 및 PPAR 델타(이중 조절), 평활화(SMO), Gli-1 및 Gli-2와 같은 헤지호그 신호전달 이펙터, Yes-관련 단백질(YAP), PDZ-결합 모티프를 갖는 전사 공동활성화제(TAZ), 열 충격 단백질 47(HSP47), 콜라겐 유형 1 알파 1(COL1A1), 변형 성장 인자(TGF)-베타, 알파-5 베타-6 인테그린, 혈소판-유래 성장 인자(PDGF), 정점 소듐-담즙산 수송체(ASBT), CC 케모카인 수용체 유형 2(CCR2), CC 케모카인 수용체 유형 5(CCR5), 이중 CC 케모카인 수용체 유형 2/C-C 케모카인 수용체 유형 5(CCR 2/5), 리소포스파티드산 수용체(LPA)-1, 오토락신, 아포토시스 신호-조절 키나제 1(ASK1), NADPH 옥시다제 1(NOX1), NADPH 옥시다제 4(NOX4), NADPH 옥시다제 2(NOX2), NADPH 옥시다제 5 (NOX5), 이중 옥시다제 1(DUOX1), 이중 옥시다제 2(DUOX2), 카스파제, 갈렉틴 3, 펜트락신-2, 아세틸 CoA 카복실라제, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1), 유도성 산화질소 신타제(iNOS), N-아세틸시스테인, S-아테노실-메티오닌, 리실 옥시다제(LOXL2), 안티오겐신 2 수용체, 브로모도메인 함유 4(BRD4), 진핵생물 번역 개시 인자 4E(eIF4E), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 섬유모세포 활성화 단백질, 비타민 D 수용체, 톨-유사 수용체 4(TLR4), TIMP 메탈로펩티다제 억제제 1(TIMP-1), CXC 케모카인 수용체 유형 3(CXCR3), 인터루킨-13(IL-13), IL-4, 알파 v 베타 3 인테그린, 섬유모세포 성장 인자 19, 섬유모세포 성장 인자 21, ABCA1/SCD1, 갑상선 호르몬 수용체(THR) β , 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 1(DGAT-1), 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 2(DGAT-2), 디스코이딘 도메인 수용체 1(DDR1), 디스코이딘 도메인 수용체(DDR2), 국소 부착 키나제(FAK), 세미카바지드-민감성 아민 옥시다제(SSAO/VAP-1), 17 β -HSD 유형 13, GPR84, 프로테아제 작용 활성화된 수용체(PAR-2), 또는 레티노산 수용체-관련 회귀 수용체 γ t(ROR γ t).

[0342] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 하기 표적 단백질 중 어느 하나의 조절제와 함께 투여된다: 칸나비노이드 수용체 1, 칸나비노이드 수용체 2, 퍼옥시솜 증식제-활성화

된 수용체(PPAR)-델타, PPAR 감마, PPAR 알파, PPAR 알파 및 PPAR 델타(이중 조절), 열 충격 단백질 47(HSP47), 섬유모세포 성장 인자 19, 섬유모세포 성장 인자 21, 형질전환 성장 인자(TGF)-베타, 정점 소듐-담즙 수송체(ASBT), ABCA1/SCD1, CC 케모카인 수용체 유형 2(CCR2), CC 케모카인 수용체 유형 5(CCR5), 이중 CC 케모카인 수용체 유형 2/CC 케모카인 수용체 유형 5(CCR 2/5), 리소포스파티딘 산 수용체(LPA)-1, 오토탁신, 아폴로시스 신호-조절 키나제 1(ASK1), 카스파제, 아세틸 CoA 카복실라제(ACC), 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1), N-아세틸시스테인, S-아데노실-메티오닌, 리실 옥시다제(LOXL2), 안티오젠신 2 수용체, 혈관 내피 성장 인자(VEGF), 섬유모세포 활성화 단백질, 갑상선 호르몬 수용체(THR) β , 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 1(DGAT-1), 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 2(DGAT-2), 디스코이딘 도메인 수용체 1(DDR1), 디스코이딘 도메인 수용체(DDR2), 병소 유착 키나제(FAK), 세미카바지드-민감성 아민 옥시다제(SSAO/VAP-1), 17b-HSD 유형 13, GPR84, 프로테아제 활성화된 수용체(PAR-2), 레티노산 수용체-관련 회귀 수용체 γ t(ROR γ t).

[0343] 일부 구현예에서, FXR 작용제는 하기 표적 단백질 중 어느 하나의 조절제와 함께 투여된다: 안지오텐신 유형 2 수용체, 케토-헥소 키나제(KHK), 미토콘드리아 언커플러 또는 프로토노포어, 소듐-글루코스 수송 단백질 2(SGLT2), 소듐-글루코스 수송 단백질 1(SGLT1), 디하이드로세라미드 데사투라제 1(DES-1), 인테그린 α V β 1, 인테그린 α V β 6, NOD-유사 수용체 단백질 3(NLRP3), 사이클로필린, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1), 17-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 유형 13(17b-HSD 유형 13), 갑상선 호르몬 수용체 베타(THR-베타), 또는 이들의 조합.

[0344] 일부 구현예에서, FXR 작용제는 안지오텐신 유형 2 수용체 작용제, KHK 억제제, 미토콘드리아 언커플러 또는 프로토노포어, SGLT2 억제제, SGLT1/2 공동-억제제, DES-1 억제제, 인테그린 α V β 1 억제제, 인테그린 α V β 6 억제제, NLRP3 억제제, 사이클로필린 억제제, GLP-1 작용제, 17b-HSD 유형 13 억제제, THR-베타 작용제, 또는 이들의 조합 중 어느 하나와 함께 투여된다.

[0345] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 추가 치료제는 대사 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용되는 제제이다. 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 추가 치료제는 섬유성 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용되는 제제이다. 일부 구현예에서, 섬유성 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용되는 추가 치료제는 피르페니돈이다.

[0346] 일부 구현예에서, 섬유성 간 질환 또는 대사성 간 질환을 포함하지만 이로 제한되지 않는 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법의 일부로서 FXR 작용제와 함께 투여되는 추가 치료제는 이를 필요로 하는 대상체에서 이의 항섬유증 치료제, 항염증제, 또는 대사 치료제이다.

[0347] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 칸나비노이드 수용체 1 길항제, 평활화 수용체(SMO) 길항제, Yes-관련 단백질(YAP), PDZ-결합 모티프(TAZ) 길항제, 열 충격 단백질 47(HSP47) 길항제, 콜라겐 유형 1 알파 1(COL1a1) 길항제, 형질전환 성장 인자- β (TGF- β) 길항제, 알파-5 베타-6 인테그린 길항제, 피르페니돈, 혈소판-유래 성장 인자(PDGF) 길항제, CC 케모카인 수용체 유형 2 및 5(CCR2/CCR5) 길항제, 리소포스파티딘산 수용체-1(LPA-1) 길항제, 오토탁신 길항제, 아폴로시스 신호-조절 키나제 1(ASK1) 길항제, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 작용제, 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체(PPAR)-델타 작용제, PPAR 감마 작용제, PPAR 알파 작용제, PPAR 알파 및 PPAR 델타 이중 작용제, 아세틸 CoA 카복실라제(ACC) 억제제, 섬유모세포 성장 인자 19 유사체, 섬유모세포 성장 인자 21 유사체, ABCA1/SCD1 조절제, 갑상선 호르몬 수용체(THR) β 작용제, 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 1(DGAT-1) 억제제, 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제 2(DGAT-2) 억제제, 디스코이딘 도메인 수용체 1(DDR1) 억제제, 디스코이딘 도메인 수용체(DDR2) 억제제, 국소 부착 키나제(FAK) 억제제, 세미카바지드-민감성 아민 옥시다제(SSAO/VAP-1) 억제제, 17b-HSD 유형 13 억제제, GPR84 길항제, 프로테아제 활성화된 수용체(PAR-2) 길항제, 또는 레티노산 수용체-관련 회귀 수용체 γ t(ROR γ t) 길항제/억제 작용제, NADPH 옥시다제 1(NOX1) 길항제, NOX2 길항제, 이중 NOX1/NOX4 길항제, NOX5 길항제, DUOX1 길항제, DUOX2 길항제, NOX4 길항제, 카스파제 길항제, 갈렉틴 3 길항제, 유도성 산화질소 신타제(iNOS) 길항제, N-아세틸시스테인, 리실 옥시다제 동족체 2(LOXL2) 길항제, 안지오텐신 2 수용체 길항제, 브로모도메인-함유 단백질 4(BRD4) 억제제, 진행생물 번역 개시 인자-4E(eIF4E) 길항제, 칸나비노이드 수용체 2 작용제, 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 작용제, VEGF 길항제, 섬유모세포 활성화 단백질 길항제, 비타민 D 수용체 길항제, 톨-유사 수용체 4(TLR4) 길항제, 메탈로프로테이나제-1의 조직 억제제(TIMP-1) 길항제, 우르소디올, 또는 노누르소디올과 조합하여 투여된다.

[0348] **케모카인 수용체(CCR) 억제제와의 조합**

[0349] 케모카인 수용체 유형 2(CCR2)를 통한 염증성 단핵구 및 대식세포뿐만 아니라 케모카인 수용체 유형 5(CCR5)를 통한 림프구 및 간 정상 세포의 동원은 NASH의 섬유증으로의 진행을 촉진한다.

- [0350] 지방 및 간 조직의 비만-관련 대식세포 침윤은 케모카인 수용체 유형 2(CCR2)에 의해 매개되며, 여기서 CCR2-양성, CD11b-양성, F4/80-양성 대식세포는 만성 염증 및 인슐린 내성에 기여한다.
- [0351] 여러 연구에서 염증 및 섬유증에서 CCR2 및 CCR5의 중요성이 강조되었다. 일부 구현예에서, CCR2 및/또는 CCR5의 억제제는 대조군 대상체와 비교하여 인슐린 감수성 및 글루코스 내성을 개선하고, ALT 농도 및 간 트리글리세라이드 함량을 감소시키고, 인슐린 감수성을 개선시키거나, 또는 이들의 조합을 개선시킨다.
- [0352] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 CCR 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, CCR 억제제는 CCR2 억제제, CCR5 억제제, 또는 CCR2 및 CCR5의 이중 억제제이다.
- [0353] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 CCR2 억제제, CCR5 억제제, 또는 CCR2 및 CCR5의 이중 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 CCR2 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, CCR2 억제제는 CCX872이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 CCR2 및 CCR5의 이중 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, CCR2 및 CCR5의 이중 억제제는 세니크리비록이다.
- [0354] **ASK-1 억제제와의 조합**
- [0355] 아폽토시스 신호 조절 키나제 1(ASK-1)은 MAP 키나제 신호 전달 경로의 필수 성분이다. ASK-1은 염증성 사이토카인의 생산 및 세포 아폽토시스를 유도하는 다운스트림 c-Jun N-말단 키나제(JNK) 및 p38 MAP 키나제를 활성화시킨다. NAFLD와 같은 간 질환에서, ASK-1에 의한 JNK의 활성화는 간세포의 TGF-베타-매개 아폽토시스를 유도한다. 따라서, ASK-1을 차단, 억제, 감소, 또는 약화시키는 것은 이를 필요로 하는 대상체에서 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0356] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 ASK-1 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, ASK-1 억제제는 셀론서텅(Gilead), GS444217(Gilead), 또는 GS459679(Gilead)이다.
- [0357] 일부 구현예에서, ASK-1 길항제는 셀론서텅(Gilead; 5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-[6-(4-이소프로필-4H-1,2, 4-트리아졸-3-일)-2-피리디닐]-4-메틸벤즈아미드)이다. 일부 구현예에서, 셀론서텅은 1일 1회 2, 6, 또는 18 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0358] **LOXL2 길항제와의 조합**
- [0359] 리실 옥시다제 동족체 2(LOXL2)는 콜라겐 및 엘라스틴 섬유의 가교를 통해 섬유증을 촉진하는 세포외 매트릭스 효소이다. LOXL2는 특정 조직에서 콜라겐의 축적 및 침착을 향상시킨다. LOXL2는 정상 간 조직에서 유의하게 발현되지 않지만, LOXL2의 증가된 발현 수준은 섬유성 간 질환에서 발견된다. 간세포에서 LOXL2의 상향조절은 간 손상에 기여하고 간 섬유증을 유발한다. 따라서, LOXL2를 차단, 억제, 감소, 또는 약화시키는 것은 이를 필요로 하는 대상체에서 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 LOXL2 길항제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0360] 일부 구현예에서, LOXL2 길항제는 항체이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 심투주맵(Gilead)과 함께 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 심투주맵은 약 2 mg/kg 내지 약 15 mg/kg 포유동물 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 심투주맵은 주당 1회 약 75 mg 내지 125 mg의 용량으로 피하 투여된다.
- [0361] 일부 구현예에서, FXR 작용제는 PAT-1251(Pharmakea)과 함께 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, PAT-1251은 약 1 mg/kg 내지 약 75 mg/kg 포유동물 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PAT-1251은 매일 약 100 내지 2000 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, PAT-1251은 매일 약 500 내지 1000 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0362] 일부 구현예에서, FXR 작용제는 이를 필요로 하는 대상체에게 PXS-5382(Pharmaxis)와 함께 투여된다. PXS-5382는 또한 리실 옥시다제 동족체 2(LOXL2)에 추가하여 리실 옥시다제 동족체 3(LOXL3)을 억제한다. 일부 구현예에서, PXS-5382는 약 0.1 mg/kg 내지 약 75 mg/kg 포유동물 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PXS-5382는 매일 약 25 내지 200 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, PXS-5382는 매일 약 50 내지 100 mg의 용량으로 경구 투여된다.

[0363] **TGF-베타 길항제와의 조합**

[0364] 형질전환 성장 인자-베타(TGF-베타)는 조직 복구 및 상처 치유에 중요한 역할을 하는 다작용성 사이토카인이다. TGF-베타는 모든 조직에서 발견되며, 일반적으로 TGF-베타는 세포의 기질 단백질의 생산을 자극할 뿐만 아니라 이러한 단백질의 분해를 억제한다. 이러한 기능의 균형은 조직 항상성을 유지하는 데 필요하다. TGF-베타의 항염증 및 면역억제 효과의 파괴는 간에서 다수의 질환 과정을 야기한다. TGF-베타는 염증 및 섬유증을 통한 초기 간 손상으로부터 간경변 및 간세포 암종에 이르기까지 만성 간 질환의 모든 질환 단계에 기여한다. TGF-베타는 간 섬유형성이 일어나기 위해 필요하며, TGF-베타 신호전달의 둔화는 간 섬유증을 감소시킨다. 따라서, TGF-베타를 차단, 억제, 감소, 또는 약화시키는 것은 이를 필요로 하는 대상체에서 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 TGF-베타 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 TGF-베타 길항제를 투여하는 것을 포함한다.

[0365] 일부 구현예에서, TGF-베타 길항제는 피르페니돈이다. 일부 구현예에서, TGF-베타 길항제는 5-메틸-1-페닐피리딘-2(1H)-온이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 이를 필요로 하는 대상체에게 피르페니돈과 함께 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 5-메틸-1-페닐피리딘-2(1H)-온과 함께 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 피르페니돈은 1일 약 250 mg 내지 약 2500 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 피르페니돈은 캡슐의 형태로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 피르페니돈은 치료 첫 주 동안 캡슐 당 약 267 mg의 용량으로 1일 3개의 캡슐로 음식과 함께 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 피르페니돈은 치료 제2 주 동안 캡슐 당 약 267 mg의 용량으로 1일 3회 2개의 캡슐로 음식과 함께 경구 투여되어 하루에 총 약 1602 mg을 제공한다. 일부 구현예에서, 피르페니돈은 치료의 처음 15일 후에, 캡슐 당 약 267 mg의 용량으로 1일 3회 3개의 캡슐로 음식과 함께 경구 투여되어 하루에 총 2403 mg을 제공한다.

[0366] **대사 치료제와의 조합**

[0367] 일부 구현예에서, 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 추가의 대사 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 섬유성 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 추가의 대사 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대사성 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 추가의 대사 치료제를 투여하는 것을 포함한다.

[0368] **PPAR 델타 작용제와의 조합**

[0369] 포옥시좀 증식자-활성화 수용체 델타(PPAR 델타)는 당뇨병, 비만, 죽상동맥경화증 및 암과 같은 다양한 만성 질환에 관여하는 핵 호르몬 수용체이다. 구체적으로, PPAR 델타는 지방산 대사 경로, 글루코스 대사, 및 지방세포 증식, 분화, 및 아포토시스의 중요한 조절인자이다. PPAR 델타 작용제는 글루코스 대사, 지방산 대사를 조절하고, 인슐린 내성을 완화시킨다. PPAR 델타 작용제는 간세포 내의 지질 침착물의 형성을 억제하고 간 지방증의 발달을 억제한다. 따라서, PPAR 델타를 활성화 또는 증가시키는 것은 이를 필요로 하는 대상체에서 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 PPAR 델타 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 PPAR 델타 작용제를 투여하는 것을 포함한다.

[0370] 일부 구현예에서, PPAR 델타 작용제는 KD-3010(Kalypsys)이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 KD-3010과 함께 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, KD-3010은 1일 약 5 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, KD-3010은 캡슐 형태로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, KD-3010은 1일 1회 약 10 mg, 1일 1회 약 20 mg, 1일 1회 약 30 mg, 1일 1회 약 40 mg, 1일 1회 약 60 mg, 1일 1회 약 80 mg의 용량으로 경구 투여된다.

[0371] 일부 구현예에서, PPAR 델타 작용제는 KD-3020(Kalypsys)이다.

[0372] **PPAR 알파 작용제 또는 PPAR 델타/PPAR 알파 작용제와의 조합**

[0373] NR1C1(핵 수용체 1, 그룹 C, 구성원 1)로도 알려진 PPAR 알파는 간에서 지질 대사의 주요 조절인자이다. PPAR 알파는 에너지 결핍 조건 동안 활성화되고, 일단 활성화되면, PPAR 알파는 지방산의 흡수 및 이화작용을 촉진한

다. PPAR 알파 발현은 고지방 섭취로 감소한다. PPAR 알파 작용제는 미토콘드리아-베타 산화를 증가시키고 지방 형성을 감소시킴으로써 간 지방증을 감소시킨다. PPAR 알파 작용제의 투여는 또한 체질량 손실을 초래한다. 따라서, PPAR 알파를 활성화 또는 증가시키는 것은 이를 필요로 하는 대상체에서 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 간 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 간 질환을 치료하는 방법은 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 PPAR 알파 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 간 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 간 질환을 치료하는 방법은 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 PPAR 델타 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 간 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 간 질환을 치료하는 방법은 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 이중 PPAR 델타/PPAR 알파 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0374] 일부 구현예에서, PPAR 알파 작용제는 피브레이트이다. 일부 구현예에서, PPAR 알파 작용제는 페노피브레이트이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 피브레이트와 함께 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 이를 필요로 하는 대상체에게 페노피브레이트와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 페노피브레이트는 1일 약 40 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 페노피브레이트는 캡슐의 형태로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 페노피브레이트는 1일 1회 약 150 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 페노피브레이트는 1일 1회 약 120 mg의 용량으로 경구 투여된다.

[0375] 일부 구현예에서, PPAR 알파 작용제는 기능성 식품 첨가제(neutraceutical)이다. 일부 구현예에서, PPAR 알파 작용제는 어유이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 이를 필요로 하는 대상체에게 어유와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 어유는 알파-리놀레산, 에이코사펜타엔산(EPA), 및 도코사헥사엔산(DHA)을 포함한다. 일부 구현예에서, 어유는 1일 약 100 mg 내지 약 5,000 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 어유는 캡슐의 형태로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 어유는 1일 1회 약 2,000 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 어유는 1일 1회 약 4,000 mg의 용량으로 경구 투여된다.

[0376] 일부 구현예에서, PPAR 델타/PPAR 알파 이중 작용제는 엘라피브라노르(Genfit)이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 이를 필요로 하는 대상체에게 엘라피브라노르와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 엘라피브라노르는 1일 약 70 mg 내지 약 130 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 엘라피브라노르는 캡슐의 형태로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 엘라피브라노르는 1일 1회 약 80 mg, 또는 1일 1회 약 120 mg의 용량으로 경구 투여된다.

[0377] **소듐-글루코스 수송 단백질 1(SGLT1)의 억제제와의 조합**

[0378] SGLT1은 소듐 글루코스 공동-수송체 패밀리의 구성원이다. SGLT1의 억제는 소장에서 글루코스 흡수를 지연시키고 감소시켜, 식후 혈당 조절을 개선시킨다. SGLT1은 또한 글루코스 재흡수를 매개할 수 있는 신장의 근위 세뇨관에서 발견된다. SGLT1은 저용량, 고친화성 글루코스 수송체이다. 따라서, SGLT1의 억제는 SGLT2 억제제가 덜 효과적인 신장 기능이 저하된 환자에서 유리할 수 있다.

[0379] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 SGLT1 억제제와 조합하여 투여된다.

[0380] **소듐-글루코스 수송 단백질 2(SGLT2)의 억제제와의 조합**

[0381] SGLT2는 소듐 글루코스 공동수송체 패밀리의 구성원이며, 소듐-의존성 글루코스 수송 단백질이다. SGLT2는 신장에서 글루코스 재흡수에 관여하는 주요 수송체이다. SGLT2의 억제는 신장에 의해 혈액으로 다시 재흡수되는 글루코스의 양을 줄이는 데 도움이 될 수 있다.

[0382] SGLT2 억제제는 심혈관 질환이 확립된 제2형 당뇨병(T2DM) 환자에서 심혈관 및 신장 보호를 입증하였다. 증거의 증가는 SGLT2 억제제가 또한 간 지방 함량을 감소시킴으로써 간-보호성일 수 있음을 시사한다.

[0383] 일부 구현예에서, SGLT2 억제제는 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 루세오글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 에르투글리플로진, 이프라글리플로진, 레모글리플로진, 또는 레모글리플로진 에타보네이트이다.

[0384] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 SGLT2 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, SGLT2 억제제는 엠파글리플로진이다. 일부 구현예에서, 엠파글리플로진은 1일 1회 약 10 내지 25 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 엠파글리플로진은 10 mg의 용량으로 1일 1회 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 엠파글리플로진은 1일 1회 25 mg의 용량으로 경구 투여된다.

- [0385] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 엠파글리플로진 및 리나글립틴과 조합하여 투여된다.
- [0386] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 엠파글리플로진 및 메트포르민과 조합하여 투여된다.
- [0387] 일부 구현예에서, SGLT2 억제제는 카나글리플로진이다. 일부 구현예에서, 카나글리플로진은 1일 1회 약 100 내지 300 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 카나글리플로진은 1일 1회 100 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 카나글리플로진은 1일 1회 300 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0388] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 카나글리플로진 및 메트포르민과 조합하여 투여된다.
- [0389] 일부 구현예에서, SGLT2 억제제는 다파글리플로진이다. 일부 구현예에서, 다파글리플로진은 1일 1회 약 5 내지 10 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 다파글리플로진은 1일 1회 5 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 다파글리플로진은 1일 1회 10 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0390] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 다파글리플로진 및 메트포르민과 조합하여 투여된다.
- [0391] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 다파글리플로진 및 사글립틴과 함께 투여된다.
- [0392] 또 다른 SGLT2 억제제는 에르투글리플로진이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 에르투글리플로진과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 에르투글리플로진 및 메트포르민과 함께 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 에르투글리플로진 및 시타글립틴과 조합하여 투여된다.
- [0393] ***SGLT1 및 SGLT2 둘 모두의 이중 억제제와의 조합***
- [0394] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 신장 소듐-글루코스 공동-수송체 2 및 장 SGLT1 둘 모두를 억제하여 글루코스 흡수를 지연시키고 이에 따라 식후 포도당을 감소시킨다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 신장 소듐-글루코스 공동-수송체 2 및 신장 SGLT1 둘 모두를 억제하는 제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 신장 SGLT1, 신장 SGLT2, 및 장 SGLT1 둘 모두를 억제하는 제제와 조합하여 투여된다.
- [0395] SGLT1 및 SGLT2 둘 모두의 억제제의 예는 소타글리플로진 및 리코글리플로진을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0396] 일부 구현예에서, 이중 SGLT1/2 억제제는 소타글리플로진이다. 일부 구현예에서, 소타글리플로진은 1일 1회 약 200 내지 약 400 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 소타글리플로진은 1일 1회 200 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 소타글리플로진은 1일 1회 400 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0397] 일부 구현예에서, 이중 SGLT1/2 억제제는 리코글리플로진이다. 일부 구현예에서, 리코글리플로진은 약 2.5 내지 약 300 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 리코글리플로진은 약 30 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 리코글리플로진은 약 300 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0398] ***아세틸-CoA 카복실라제(ACC)의 억제제와의 조합***
- [0399] 아세틸-CoA 카복실라제(ACC)는 말로닐-CoA를 생산하기 위해 아세틸-CoA의 비가역적인 카복실화를 촉매화하는 비오틴-의존성 효소이다. ACC는 새로운 지방형성(DNL)에서 속도-제한 단계를 촉매화한다. 증가된 DNL은 NASH의 발병에 기여한다. ACC 억제는 지방증, 간 염증, 및 간 섬유증을 개선시킨다.
- [0400] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 ACC 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, ACC 억제제는 GS-0976이다. 일부 구현예에서, GS-0976은 1일 1회 약 5 내지 20 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, GS-0976은 1일 1회 5 mg의 용량으로 경구 투여된다. 일부 구현예에서, GS-0976은 1일 1회 20 mg의 용량으로 경구 투여된다.

[0401] **GLP1 작용제와의 조합**

[0402] 간 및 지방 조직 둘 모두에서 인슐린 내성(IR)은 NASH의 발병기전에서 핵심 유도 인자인 것으로 여겨진다. NASH를 갖는 대상체는 증가된 간 IR 및 새로운 지방형성(DNL)과 함께 심각한 지방 IR을 갖는다. 총괄적으로, 이들은 간에서의 과잉 지질 축적 및 비-에스테르화 지방산(NEFA)의 과잉 및 지방 조직 지방분해로부터의 트리글리세라이드-유래 독성 대사산물의 방출에 기여하여 NASH의 발병에서 일차 지방독성 손상을 형성한다. 내인성 간 IR 및 염증을 유도하는 것 외에도, 간 지방독성은 순환하는 전-염증성 환경 및 NASH에서 IR 상태를 더욱 촉진시키는 것으로 생각되며, 이는 차례로 지방 기능장애 및 지방분해를 악화시키는 사이클에 기여한다.

[0403] 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 작용제는 혈당 조절을 개선하고, 체중 감소에 기여하고, 인슐린 감수성을 개선하고, 간 효소를 개선하고, 간 글루코스 생산을 감소시키는 것으로 나타났다. GLP-1 요법 후 간 지방증의 개선이 관찰되었으며, 이는 일부 경우에 산화 스트레스 및 섬유증의 감소를 동반하였다.

[0404] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 GLP1 작용제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, GLP1 작용제는 빅토자(Victoza)(리라글루티드; Novo), 세마글루티드, 엑세나티드(AstraZeneca), 둘라글루티드(Eli Lilly), 렉시세나티드(Sanofi), 또는 알비글루티드(GSK)이다.

[0405] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 GLP1 작용제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, GLP1 작용제는 빅토자(Victoza)이다. 일부 구현예에서, 빅토자는 1일 1회 약 0.5 내지 5 mg의 용량으로 주사에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 빅토자는 1일 1회 약 1 내지 3 mg의 용량으로 주사에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 빅토자는 1일 1회 0.6 mg의 용량으로 주사에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 빅토자는 1일 1회 1.2 mg의 용량으로 주사에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 빅토자는 1일 1회 1.8 mg의 용량으로 주사에 의해 투여된다.

[0406] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 GLP1 작용제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, GLP1 작용제는 세마글루타이드이다. 일부 구현예에서, 세마글루티드는 주당 1회 0.25 mg의 용량으로 주사에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 세마글루티드는 주당 1회 0.5 mg의 용량으로 주사에 의해 투여된다.

[0407] **DGAT 억제제와의 조합**

[0408] NASH는 간에서 염증 및 세포 손상이 동시에 나타나는 과도한 트리글리세라이드(TG)를 특징으로 한다. 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라제(DGAT)는 디아실글리세롤 및 아실-CoA로부터의 TG 합성의 최종 단계를 촉매한다. DGAT에 의해 촉매되는 반응은 트리글리세라이드 합성에서 말단 및 유일한 개입 단계로 간주되고, 장 흡수(즉, DGAT1) 및 지방 조직 형성(즉, DGAT2)에 필수적인 것으로 간주된다. 별개의 단백질 서열 및 잠재적으로 상이한 생리학적 기능을 갖는 2개의 아이소형, DGAT1 및 DGAT2가 존재한다.

[0409] 식이 트리글리세라이드는 위장관에서 직접 흡수될 수 없고, 췌장 리파제에 의해 장에서 유리 지방산 및 모노글리세롤로 분해된다. 일단 흡수되면, 유리 지방산 및 글리세롤은 장세포라 불리는 흡수 부위에서 트리글리세라이드로 재조립되고, 신체 전체에 걸쳐 사용되는 림프계로 수송될 유미미크론 입자로 패키징된다. DGAT-1은 모노-또는 디아실글리세롤 및 지방산으로부터 트리글리세라이드 생합성 단계를 촉매하는 2개의 효소 중 하나이고, 주로 장, 간 및 지방 조직에 분포한다.

[0410] 효소의 억제제는 동물 모델 및 임상 시험에서 지방 저장을 감소시켜 체중을 감소시키는 것으로 나타났다.

[0411] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 DGAT1 억제제 또는 DGAT2 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 DGAT1 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, DGAT1 억제제는 GSK3008356이다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 DGAT2 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, DGAT2 억제제는 PF-0685571이다

[0412] **담즙산 경로 조절제와의 조합**

[0413] 담즙산은 글루카곤-유사 펩타이드1(GLP1)과 같은 장 호르몬의 방출을 촉진하는 결장의 수용체에 결합한다. 간에서, 담즙산은 음성 피드백 루프에서 콜레스테롤로부터의 담즙산 생산을 조절하는 다른 수용체에 결합한다. 정상 조건에서, 담즙산은 이러한 수용체에 결합하여 새로운 담즙산의 합성을 억제한다. 담즙산 수준이 낮아짐에 따라, 간은 콜레스테롤로부터 필요한 담즙산을 생산해야 하며, 이는 콜레스테롤의 흡수를 증가시키고 결과적으로 간에서 콜레스테롤의 감소를 필요로 한다. 간에서 콜레스테롤 축적의 감소는 NASH 및 NAFLD와 같은(이에 제

한되지 않음) 간 질환에서 간 손상을 감소시킨다.

- [0414] 소화를 완료한 후, 담즙산은 회장 담즙산 수송체(IBAT; ASBT 또는 정점 소듐-담즙산 수송체로도 불림)에 의해 회장 말단으로 알려진 소장 상부의 원위 부분에서 회수된다. IBAT는 장간 순환으로 알려진 과정에서 문맥을 통해 흐르는 담즙산의 다시 간으로의 수송을 개시한다.
- [0415] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 IBAT 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, IBAT 억제제는 볼릭시바트(volixibat)(SHP626으로도 공지됨), 마랄리시바트(maralixibat)(Shire), 엘로빅시바트(Elbixibat)(Albireo), 또는 A4350(Albireo)이다. 일부 구현예에서, IBAT 억제제는 볼릭시바트이다.
- [0416] **섬유모세포 성장 인자 수용체 조절제와의 조합**
- [0417] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 섬유모세포 성장 인자(FGF) 19 수용체 또는 섬유모세포 성장 인자(FGF) 21 수용체의 조절제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 FGF-19 변이체 또는 FGF-21 변이체와 조합하여 투여된다.
- [0418] 인간 호르몬 FGF-19는 간에서 담즙산 합성의 일차 조절자이며, 글루코스 항상성 및 트리글리세라이드 조절을 포함하는 체중 유지에 관여하는 대사 과정에서 주요 신호전달 분자이다. FGF-19는 FGF-19 수용체에 결합하여 간 지방 함량의 감소, 간 지방증, 염증 및 섬유증의 개선을 초래하고, 비알코올성 지방간염(NASH)의 다중 병원성 경로를 표적화함으로써 간 기능을 개선시킨다.
- [0419] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 인간 FGF-19의 변이체와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 인간 FGF-19의 변이체는 인간 호르몬 FGF-19의 조작된 변이체이다. 일부 구현예에서, 인간 FGF-19의 변이체는 NGM282(NGM/Merck)이다.
- [0420] 섬유모세포 성장 인자 21(FGF-21)은 간을 포함하는 수많은 조직에서 발현되는 대사의 주요 조절인자이다. 많은 상이한 대사 활성 조직이 FGF-21을 발현하지만, 대부분의 호르몬은 간에서 생산된다. FGF-21의 수준은 비만, 신체 운동 부족 및 제2형 당뇨병과 같은 대사 질환과 같은 대사 스트레스 요인에 의해 조절된다. 상승된 순환 FGF-21 수준이 발견되는 병태는 비만, 제2형 당뇨병, 심혈관 질환, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 및 비알코올성 지방간염(NASH)을 포함한다. 이러한 상승은 불리한 대사 상태로부터 신체를 보호하기 위한 보상 반응을 나타낼 수 있다.
- [0421] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 인간 FGF-21의 변이체와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 PEG화된 섬유모세포 성장 인자(FGF) 21과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, PEG화된 섬유모세포 성장 인자(FGF) 21은 BMS-986036(Bristol-Myers-Squibb)이다.
- [0422] **갑상선 호르몬 베타 작용제와의 조합**
- [0423] 지질 대사의 갑상선 호르몬 조절은 혈액에서 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 수준으로부터 간에서 지방의 병리학적 축적에 이르기까지 광범위한 상호 관련된 건강 파라미터에 영향을 미친다. 일부 구현예에서, 간에서의 선택적 갑상선 호르몬 수용체 베타(THR-β) 활성화는 지질 대사의 조절장애를 개선하고, 간 지방의 감소, LDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함하는 다중 죽상형성 지질의 저하, 및 NASH의 해소를 초래한다.
- [0424] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 갑상선 호르몬 베타 작용제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 갑상선 호르몬 베타 작용제는 MGL-3196(Madrigal Pharmaceuticals), MGL-3745(Madrigal Pharmaceuticals) 또는 VK2809(Viking Therapeutics)이다.
- [0425] 일부 구현예에서, 갑상선 호르몬 베타 작용제는 MGL-3196이다. 일부 구현예에서, MGL-3196은 1일 1회 약 50 mg 또는 1일 1회 약 100 mg, 또는 1일 1회 약 200 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0426] 일부 구현예에서, 갑상선 호르몬 베타 작용제는 VK2809이다. 일부 구현예에서, VK2809은 1일 1회 약 5 mg 또는 1일 1회 약 10 mg, 또는 1일 1회 약 20 mg의 용량으로 경구 투여된다.
- [0427] **다른 조합**
- [0428] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 글루코스 저하제, 인

술린 분비 자극제, 인슐린 증감제, 지질 저하제, 교감 신경계 활성을 증가시키는 화합물 시스템, 에틸 에이코사 펜타에노에이트, 오메티콜산, 또는 TGR5 작용제와 함께 투여된다.

[0429] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 스타틴, 인슐린 감작 약물, 인슐린 분비촉진제, 알파-글루코시다제 억제제, GLP 작용제, DPP-4 억제제(예를 들어, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 아나글립틴, 테네리글립틴, 알로글립틴, 게미글립틴, 또는 두토글립틴), 카테콜아민(예를 들어, 에피네프린, 노르에피네프린, 또는 도파민), 피옥시즘 증식제(감마 작용제)-활성화된 수용체(예를 들어, 티아졸리딘디온(TZD)[예를 들어, 이오글리타존, 로시글리타존, 리보글리타존, 또는 트로글리타존], 알레글리타자르, 파르글리타자르, 무라글리타자르, 또는 테사글리타자르), 또는 이들의 조합과 조합하여 투여된다. 일부 경우에, 스타틴은 HMG-CoA 리덕타제 억제제이다. 다른 예에서, 추가 치료제는 어유, 피브레이트, 비타민, 예를 들어, 니아신, 레티노산(예를 들어, 9 시스-레티노산), 니코틴아미드 리보뉴클레오시드 또는 이의 유사체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 예에서, NAD^+ 생산을 촉진하는 니코틴아미드 리보뉴클레오시드 또는 이의 유사체는 FXR에 대한 표적인 p450을 포함하는 많은 효소 반응에 대한 기질이다(예를 들어, 문헌[Yang et al., J. Med. Chem. 50:6458-61, 2007] 참조).

[0430] 일부 구현예에서, FXR 작용제는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 병태의 치료를 위해 추가의 치료제, 예를 들어, 스타틴, 인슐린 감작 약물, 인슐린 분비촉진제, 알파-글루코시다제 억제제, GLP 작용제, DPP-4 억제제(예를 들어, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 아나글립틴, 테네리글립틴, 알로글립틴, 게미글립틴, 또는 두토글립틴), 카테콜아민(예를 들어, 에피네프린, 노르에피네프린, 또는 도파민), 피옥시즘 증식제-활성화 수용체(PPAR)-감마 작용제(예를 들어, 졸리온디온)[예를 들어, 이오글리타존, 로시글리타존, 리보글리타존, 또는 트로글리타존], 알레글리타자, 파르글리타자, 무라글리타자, 또는 테사글리타자), 또는 이들의 조합과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 병태의 치료를 위해 추가 치료제, 예컨대, 어유, 피브레이트, 비타민, 예컨대, 니아신, 레티노산(예를 들어, 9 시스-레티노산), 니코틴아미드 리보뉴클레오시드 또는 이의 유사체, 또는 이들의 조합과 조합하여 투여된다.

[0431] 일부 구현예에서, FXR 작용제는 이상지질혈증의 치료를 위해 스타틴, 예컨대, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 어유, 피브레이트, 니아신, 또는 이들의 조합과 조합하여 투여된다.

[0432] 추가 구현예에서, FXR 작용제는 당뇨병 및 당뇨병 관련 장애 또는 병태, 예를 들어, 상승된 체중을 낮추고/거나 음식 섭취로부터 상승된 혈당을 낮추기 위해 레티노산과 같은 비타민과 조합하여 투여된다.

[0433] 일부 구현예에서, 파르네소이드 X 수용체 작용제는 적어도 하나의 추가 요법과 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 요법은 글루코스-저하제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 요법은 항비만제이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 요법은 피옥시즘 증식제 활성화된 수용체(PPAR) 작용제(감마, 이중, 또는 팬(pan)), 디펩티딜 펩티다제(IV) 억제제, 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-I) 유사체, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 인슐린 분비촉진제, 소듐 글루코스 공동-수송체 2(SGLT2) 억제제, 글루코파지, 인간 아밀린 유사체, 비구아나이드, 알파-글루코시다제 억제제, 메글리티나이드, 티아졸리딘디온, 및 설폰닐우레아로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 요법은 메트포르민, 시타글립틴, 삭사글립틴, 레파글리니드, 나테글리니드, 엑세나티드, 리라글루티드, 인슐린 리스프로, 인슐린 아스파트, 인슐린 글라진, 인슐린 디터머, 인슐린 이소판, 및 글루카곤-유사 펩타이드 1, 또는 임의의 조합이다. 이의. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 요법은 지질-저하제이다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 추가 요법은 파르네소이드 X 수용체 작용제와 동시에 투여된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 추가 요법은 파르네소이드 X 수용체 작용제보다 덜 빈번하게 투여된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 추가 요법은 파르네소이드 X 수용체 작용제보다 더 빈번하게 투여된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 추가 요법은 파르네소이드 X 수용체 작용제의 투여 전에 투여된다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 추가 요법은 파르네소이드 X 수용체 작용제의 투여 후에 투여된다.

[0434] 비만 수술과의 조합

[0435] NAFLD 및 NASH의 현재 최선의 치료는 현재 옵션이 약제의 유무에 관계없이 생활 방식 변형인 체중 감소, 및 비만 수술을 포함한다. 비만 수술은 중증 비만(체질량 지수 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$)인 개인에게 효과적인 치료 옵션이며, 대부분의 환자에서 장기간 체중 감소 및 비만-관련 질환의 해결을 제공한다. NASH의 퇴행 및/또는 조직학적 개선은 비만 수술 후 문서화되었다.

[0436] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 비만 수술과 조합하여 투여된다.

- [0437] 비만 수술 기술은 복강경 방식을 사용하여 수행될 수 있다. 한 가지 기술은 조절 가능한 위 밴딩(AGB)이며, 여기서 팽창 가능한 조절 가능한 실리콘 밴드는 위식도 접합부에 가까운 상부 위 주위에 배치되어 30-mL 근위 위 주머니를 생성한다. 수술 후, 외래환자 사무실에서 밴드 장치를 수축시키기 위한 일련의 단계적 조정이 이루어진다.
- [0438] 비만 수술의 또 다른 기술은 루-엔-T(Roux-en-Y) 위 우회술(RYGB)이다. 이것은 근위 위 우회술이다. 작은 30-내지 50-mL 근위 위 주머니는 스테이플러를 사용하여 큰 위로부터 분할함으로써 생성된다. 이후, 위 주머니는 동일하게 효과적인 다양한 복강경 문합 기술을 사용하여 루-엔-Y 방식으로 근위 공장에 연결된다.
- [0439] 또 다른 기술은 위 전, 체, 및 안저의 좌측 측면 부분이 내측 부분으로부터 분리되는 소매 위절제술(SG)이다. "더 큰 과일 위"는 복강으로부터 제거되어, 유문 및 십이지장과와 통상적인 연결을 보존하는 더 작고 왼쪽 곡물 기반의 좁은 위를 남긴다.
- [0440] 또 다른 기술은 십이지장-스위치 없이(BPD) 또는 십이지장-스위치를 갖는(BPD-DS) 담도췌장 전환이다. 이 기술로, 부분 위절제술(BPD) 또는 소매 위절제술(BPD-DS)이 생성되고, 소장은 유사한 길이의 2개의 섹션(소화 및 담췌관 사지)으로 분할된다. 소화기는 십이지장의 제1 부분(BPD-DS) 또는 위(BPD)에 연결된다. 담췌관 사지는 원위 소장에 문합된다.
- [0441] 또 다른 기술은 위 스테이플링과 조절 불가능한 위 밴딩을 조합하여 작은 위 주머니를 생성하는 수직 밴드 위성형술(VBG)이다. 위장으로의 절개가 이루어진 후, 절개의 측면을 스테이플링하여 밴드가 루프를 통해 통과할 수 있도록 위에 구멍을 생성한다. 생성된 구멍 위에, 위가 스테이플링된다.
- [0442] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 비만 수술과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 비만 수술 기술은 위 밴딩, 위 우회술, 위소매 절제술, 십이지장-스위치가 있거나 없는 담췌장 전환, 또는 수직 밴딩된 위성형술이다. 일부 구현예에서, 비만 수술 기술은 조절 가능한 위 밴딩(AGB), 루-엔-Y 위 우회술(RYGB), 소매 위절제술(SG), 십이지장-스위치가 없거나(BPD) 또는 십이지장-스위치를 갖는(BPD-DS), 또는 수직 밴드 위성형술(VBG)을 포함한다.
- [0443] 일부 구현예에서, 비만도 수술은 제한적 수술, 흡수장애 수술, 또는 제한적 및 흡수장애 수술 둘 모두의 조합이다. 일부 구현예에서, 제한적 비만 수술은 수직 밴드 위성형술, 조절 가능한 위 밴드, 소매 위절제술, 위내 풍선(위 풍선), 또는 위 적용을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 흡수장애 비만 수술은 담췌장 전환, 공장오일 바이패스, 또는 관내 슬리브를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 흡수장애 및 제한적 비만 수술 둘 모두의 조합은 위 우회 수술, 십이지장 스위치를 이용한 소매 위절제술, 또는 이식 가능한 위 자극을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0444] **비타민과의 조합**
- [0445] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 비타민과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 비타민은 비경구적으로 또는 장내로 투여된다. 일부 구현예에서, 비타민은 토크페롤, 알파-토크페롤, 비타민 E, 감마-토크페롤, 토크트리엔놀, 베타-토크페롤, 또는 델타-토크페롤이다.
- [0446] **박테리아와의 조합**
- [0447] 미생물 생성물은 NASH 및 NAFLD의 발병에 유의하게 기여하는 간 지방증 및 염증의 발병 또는 유지에 기여하는 것으로 나타났다. 미생물군 유전체는 염증 및 간 지방증의 발달에 기여하는 다수의 인자에 의해 영향을 받는다. 장내 미생물총은 여러 가지 이유로 NASH의 발병에 역할을 하는 것으로 생각된다. 첫째, 장내 미생물총은 영양소의 소화 및 흡수에 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 둘째, 장내 미생물총은 숙주의 전반적인 면역의 발달 및 항상성에 참여한다. 따라서, 특정 미생물총은 간 염증의 발달에 영향을 미친다. 장내 미생물총과 숙주 면역계 사이의 연관성은 톨-유사 수용체(TLR) 및 단쇄 지방산을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 선천 면역계는 대사 증후군 및 비만에 영향을 미친다. 셋째, 장내 미생물총은 글루카곤-유사 펩타이드 1과 같은 장 호르몬의 생산에 영향을 미치고, 이어서 숙주의 전체 대사에 영향을 미친다. 간은 박테리아 및 미생물 성분 뿐만 아니라 문맥 혈액에 존재하는 다른 내인성 및 외인성 독소에 대한 (및 초기 면역학적 반응을 생성하는) 첫 번째 접촉점으로 나타난다. 전체 유기체에 영향을 미치는 형태로 대사를 조절하고, 담즙 및 장-간 순환을 통해 장에 수많은 물질을 분배하고, 수많은 호르몬 및 면역학적 반응을 조절하는 간의 능력을 고려할 때, 장 기능은 빠르게 평가될 수 있다. 장, 식이 및 간 사이의 상호작용은 자연적으로 양방향이며; 호르몬, 염증 매개체, 및 소화 및 흡수 생성물은 모두 간 기능에 명백하게 영향을 미친다.

- [0448] 일부 구현예에서, 마이크로바이옴은 염증 및 간 지방증의 발병에 기여하는 다수의 인자에 의해 영향을 받으며, 이러한 인자의 비제한적인 예는 단쇄 지방산(SCFA) 및 지질다당류(LPS)를 포함한다.
- [0449] 변경된 장내 미생물총은 비만을 유발한다; 이러한 관계는 단쇄 지방산(SCFA)에 기인한다. 비만 대상체의 장에서 SCFA의 양은 건강한 대상체의 장에서 SCFA 수준에 비해 상승된다. 비만 대상체는 에너지를 수확하는 더 큰 능력을 갖는 장내 박테리아의 수준이 증가하였다(예를 들어, 박테로이데테스/피르미큐트 비율). 즉, 이러한 박테리아는 더 많은 양의 SCFA를 생산할 수 있다. 변경된 장내 미생물총 및 지방간 질환이 최근에 관련되었다. SCFA는 상이한 기전을 통해 간에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 변경된 장내 미생물총은 더 많은 칼로리 섭취를 초래하고, 상승된 SCFA는 영양 장 흡수를 향상시킨다. 두 기전 모두 간 질환과 관련된 비만의 발병에 기여한다. 장내 미생물총에 의한 알코올의 생산 증가는 변경된 장내 미생물총이 간에 영향을 미치는 또 다른 기전이다. 예를 들어, 소아 NASH 환자는 건강한 대조군 및 비-NASH 비만 환자보다 상승된 혈청 알코올 농도를 나타내었다. 장내 미생물에 의해 생산된 알코올은 알코올성 지방간염과 유사한 기전에 의해 NASH의 발달에 기여한다.
- [0450] 변경된 장내 미생물군집이 NAFLD 및 NASH와 연관되는 또 다른 기전은 그람 음성 박테리아에서 발견되는 상승된 미생물 세포 성분, 예를 들어, 지질다당류(LPS)(즉, 내독소)를 통한 것이다. NASH 환자는 이들의 장내 미생물총에서 증가된 수준의 그람 음성 박테리아를 갖는다. NAFLD 및 NASH 환자는 또한 상승된 혈청 내독소 수준을 나타낸다. 또한, 생체내 무린 연구는 상승된 혈청 LPS 수준이 대사 증후군을 유발하는 것으로 나타났다.
- [0451] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 FXR 작용제와 조합하여 투여되는 추가 치료제는 프로바이오틱이다. 일부 구현예에서, 프로바이오틱은 항-섬유증, 대사, 또는 항-염증 효과를 갖는다. 일부 구현예에서, 프로바이오틱은 지질의 대사를 변경한다. 일부 구현예에서, 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 파르네소이드 X 수용체(FXR) 작용제 및 프로바이오틱을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로바이오틱은 미생물, 포자, 바이러스, 파지, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 프로바이오틱은 스트렙토코커스, 비피도박테리움, 락토바실러스, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로바이오틱은 대상체에서 알코올 생산을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 프로바이오틱은 알코올 데하이드로게나제 활성을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 프로바이오틱은 LPS의 생산을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 프로바이오틱은 장에서 그람 음성 박테리아의 존재를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 프로바이오틱은 SCFA의 생산을 조절한다. 일부 구현예에서, 프로바이오틱은 SCFA의 생산을 감소시킨다.
- [0452] **위장 질환 또는 병태에 적합한 조합**
- [0453] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 항염증제, 모노클로날 항체, 또는 이들의 조합과 조합하여 투여된다.
- [0454] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 5-아미노살리실레이트 산 작용제, 코르티코스테로이드, 면역조절제, TNF 알파 억제제, 인테그린 억제제, 내피 부착 분자(MAdCAM) 억제제, JAK 키나제 억제제, IL-12/23 억제제, 또는 SIP1 선택적 작용제와 조합하여 투여된다.
- [0455] 5-아미노살리실레이트 산 제제는 설파살라진, 메살라민, 및 올살라진을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 코르티코스테로이드는 프레드니손, 부테소니드, 프레드니솔론, 및 메틸프레드니솔론을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 면역조절제는 아자티오프린, 6-머캅토피린, 및 사이클로스포린을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. TNF 알파 억제제는 아달리무맙(adalimumab), 인플릭시맙(infliximab), 및 골리무맙(golimumab)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 인테그린 억제제는 나탈리주맙, 베돌리주맙, 및 에트롤리주맙을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 내피 부착 분자(MAdCAM) 억제제는 PF-00547659를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. JAK 키나제 억제제는 토파시티닙, 바리시티닙, 필고티닙, 및 우파다시티닙을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. IL-12/23 억제제는 우스테키누맙을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.
- [0456] SIP1 선택적 작용제는 오자니모드, 및 에트라시모드를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0457] **JAK 키나제의 억제제와의 조합**
- [0458] 야누스 키나제(JAK)는 JAK-STAT 경로를 통해 사이토카인-매개 신호를 전달하는 세포내, 비-수용체 티로신 키나제의 패밀리이다. JAK 키나제의 억제는 궤양성 대장염 환자에게 유익한 효과를 가질 수 있다.
- [0459] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 JAK 키나제 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, JAK 키나제 억제제는 토파시티닙이다. 일부 구현예에서, 토파시티닙은 8 주 동안 1일 2회 약 10 mg의 용량으로 경구 투여되고, 이후 5 mg이 1일 2회 경구 투여된다. 일부 구현예에서,

토파시티닙은 약 10 mg의 용량으로 1일 2회 경구 투여된다.

[0460] **인터루킨 12 및 인터루킨 23 길항제와의 조합**

[0461] 인터루킨 12(IL-12)는 항원 자극에 반응하여 수지상 세포, 대식세포, 호중구, 및 인간 B-림프모구양 세포에 의해 자연적으로 생산되는 인터루킨이다. IL-12는 나이브 T 세포의 Th1 세포로의 분화에 관여하고, 또한 자연 살해 세포 및 T 림프구의 활성화에도 역할을 한다. IL-23은 전염증성 사이토카인이다. IL-23은 Th17 유지 및 확장을 위한 주요 사이토카인인 것으로 나타났다. 인터루킨 IL-12 및 IL-23의 억제제는 특정 사이토카인의 억제를 통해 신체의 염증 반응의 촉발을 방해하여 특정 T-세포의 활성화를 조절하는 것으로 예상될 것이다. 인터루킨 12 및 인터루킨 23 길항제는 크론병 환자에게 유익한 것으로 예상될 수 있다. 인터루킨 12 및 인터루킨 23 길항제는 활동성 궤양성 대장염 환자에게 유익한 것으로 예상될 수 있다.

[0462] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 인터루킨 12 및 인터루킨 23 길항제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 인터루킨 12 및 인터루킨 23 길항제는 우스테키누맙이다. 일부 구현예에서, 우스테키누맙은 초기에 약 260 mg의 용량으로 정맥내 투여되고, 이어서 8주마다 90 mg이 투여된다. 일부 구현예에서, 우스테키누맙은 초기에 약 390 mg의 용량으로 정맥내 투여되고, 이어서 8주마다 90 mg이 투여된다. 일부 구현예에서, 우스테키누맙은 초기에 약 520 mg의 용량으로 정맥내 투여되고, 이어서 8주마다 90 mg이 투여된다.

[0463] 일부 예에서, FXR 작용제는 염증 관련 장 질환의 치료를 위해 항생제, 코르티코스테로이드, 또는 추가적인 항염증 또는 면역-조절 요법과 같은 추가 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 경우에, FXR 작용제는 염증 관련 장 질환의 치료를 위해 메트로니다졸, 반코마이신, 피닥소마이신, 코르티코스테로이드, 또는 이들의 조합과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 항염증제 및 혈관확장제 약물인 펜톡시필린과 조합하여 투여된다.

[0464] 염증은 때때로 위막성 대장염과 관련이 있다. 일부 예에서, 위막성 대장염은 박테리아 과증식(예를 들어, C. 디피실 과성장)과 연관되어 있다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 박테리아 과증식과 관련된 염증(예를 들어, 위막성 대장염)의 치료를 위해 항생제, 예를 들어, 메트로니다졸, 반코마이신, 피닥소마이신, 또는 이들의 조합과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, FXR 작용제는 케톨리드 항생제(Cempra)인 솔리트로마이신과 조합하여 투여된다.

[0465] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)는 오피오이드 작용제, 담즙산 격리제, 항콜린성, 트리아이클릭 항우울제, 5-HT3 길항제, 혼합된 오피오이드 수용체 작용제/길항제, 항미생물제, 뉴로키닌 길항제, 또는 이들의 조합과 조합하여 투여된다.

[0466] 일부 구현예에서, 오피오이드 작용제는 로페라미드이다. 일부 구현예에서, 담즙산 격리제는 콜레스티라민, 콜레스티폴, 또는 콜레세벨람이다. 일부 구현예에서, 항콜린제는 디사이클로민이다. 일부 구현예에서, 트리아이클릭 항우울제는 아미트립틸린, 이미프라민, 데시프라민, 또는 노르트립틸린이다. 일부 구현예에서, 5-HT3 길항제는 알로세트론 또는 라모세트론이다. 일부 구현예에서, 혼합된 오피오이드 수용체 작용제/길항제는 엘룩사돌린, 또는 ORP-101이다. 일부 구현예에서, 항균제는 리팍시민이다. 일부 구현예에서, 뉴로키닌 길항제는 이보두탄트이다.

[0467] 일부 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)와 조합하여 투여되는 임의의 조합 제제는 약학적으로 허용되는 염 형태로 투여된다.

[0468] **키트 및 제조품**

[0469] 본원에 기술된 치료적 적용에서 사용하기 위해, 키트 및 제조 물품이 또한 본원에 기술된다. 일부 구현예에서, 이러한 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 담체, 패키지, 또는 용기를 포함하며, 각각의 용기(들)는 본원에 기술된 방법. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 및 시험관을 포함한다. 일부 구현예에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성된다.

[0470] 본원에 제공된 제조 물품은 패키징 물질을 함유한다. 약학적 포장 물질의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 물질을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. FXR 조절로부터 이익을 얻을 본원에 기술된 질환 또는 병태 중 어느 하나에 대한 다양한 치료로서 본원에 제공된 화합물 및 조성물의 광범위한 제형이 고려된다.

[0471] 이러한 키트는 임의로 본원에 기술된 방법에서의 이의 사용과 관련된 식별 설명 또는 표지 또는 설명서를 갖는

화합물을 포함한다.

- [0472] 키트는 통상적으로, 상업적 및 사용자 관점에서 본원에 기술된 화합물의 사용에 바람직한 하나 이상의 다양한 물질(예를 들어, 임의로 농축된 형태의 시약, 및/또는 장치)을 각각 갖는 하나 이상의 추가 용기를 포함할 것이다. 이러한 물질의 비제한적인 예는 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 내용물 및/또는 사용 설명서를 열거하는 담체, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 튜브 라벨, 및 사용 설명서가 있는 패키지 삽입물을 포함한다. 일련의 지침이 또한 통상적으로 포함될 것이다.
- [0473] 일부 구현예에서, 라벨은 용기 상에 있거나 용기와 회합된다. 일부 경우에, 라벨은 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 문자가 용기 자체에 부착, 몰딩 또는 에칭될 때 용기 상에 있으며,; 라벨은, 일부 경우에, 용기를 또한 보유하는 리셉터클 또는 캐리어 내에, 예를 들어, 패키지 삽입물로서 존재할 때 용기와 관련된다. 일부 경우에, 라벨은 내용물이 특정 치료적 적용을 위해 사용됨을 나타내기 위해 사용된다. 라벨은, 일부 경우에, 본원에 기술된 방법에서와 같이, 내용물의 사용을 위한 지시를 나타낸다.
- [0474] 특정 구현예에서, FXR 작용제(예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)를 포함하는 약학적 조성물은 일부 경우에 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공된다. 일부 경우에, 팩은, 예를 들어, 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 함유한다. 일부 경우에, 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 설명서를 동반한다. 일부 경우에, 팩 또는 디스펜서는 또한 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 통지를 수반하며, 이러한 통지는 인간 또는 수의학적 투여용 약물. 이러한 통지는, 예를 들어, 일부 경우에, 처방약에 대해 미국 식품의약국(FDA)에 의해 승인된 라벨링 또는 승인된 제품 삽입물이다. 일부 경우에, 적합한 약학적 담체로 제형화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물을 또한 제조하고, 적절한 용기에 넣고, 지시된 병태의 치료를 위해 표지한다.
- [0475] **실시예**
- [0476] 하기 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되고, 본원에 제공된 청구범위의 범위를 제한하지 않는다.
- [0477] **실시예 1: NASH 활성 연구(STZ 모델)**
- [0478] NASH를 출생 2일 후에 200 μ g의 STZ의 단일 피하 주사에 의해 수컷 C57BL/6에서 유도하고, 이어서 수컷에 4주령 후에 고지방 식이(HFD)를 임의로 공급하였다. HFD를 계속하면서, 본원에 개시된 FXR 작용제의 조합물을 4 내지 8주 동안 투여하여 NASH에 대한 효과를 결정하였다. 공복시 글루코스를 연구 전반에 걸쳐 휴대용 글루코스 측정기로 측정하였다. 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 및 트리글리세라이드(TG)를 임상 화학 분석기에 의해 측정하였다. 간 조직에서 TG의 함량을 트리글리세라이드 E-시험 키트(Wako, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정하였다. 간 색전의 조직학적 분석을 Tissue-TEK 최적 절단 온도(0.C.T.) 화합물에 임베딩된 조직에서 수행하였고, 액체 질소에서 급속 동결시키고, -80°C에서 저장하였다. 색전을 절단하고(5 μ m), 공기 건조시키고, 아세톤에 고정시켰다. 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색을 위해, 간 색전을 보온 용액에 의해 사전 고정시키고, 이후에, 헤마톡실린 및 에오신 용액으로 염색하였다. (구역-3) 간 섬유증의 정도를 시리우스 레드 염색으로 평가하였다.
- [0479] **실시예 2: NASH 활성 연구(AMLN 모델)**
- [0480] NASH를 GAN 식이(DIO-NASH)(D09100310, Research Diet, USA)(40% 지방, 22% 프룩토스 및 2% 콜레스테롤)에 의한 식이-유도에 의해 수컷 C57BL/6 마우스에서 유도하였다. 동물을 29주 동안 식이를 유지하였다. 35주의 식이 유도 후, 질환 진행(간지방증 및 섬유증)의 기준선 조직학적 평가를 위해 간 생검을 수행하고, 간 섬유증 단계, 지방증 스코어, 및 체중에 따라 치료 그룹으로 계층화 및 무작위화하였다. 생검 3주 후에 마우스를 치료 그룹으로 계층화하고 8주 동안 본원에 개시된 FXR 작용제의 조합물로 경구 위관영양법에 의해 매일 투여하였다. 연구 종료 시, 각각 H&E 및 시리우스 레드 염색된 조직 색전을 검사함으로써 간 지방증 및 섬유증을 평가하기 위해 간 생검을 수행하였다. 간 균질물에서 트리글리세라이드 및 총 콜레스테롤 함량을 제조업체의 지침에 따라 상업용 키트(Roche Diagnostics, Germany)와 함께 자동-분석기 Cobas C-111을 사용하여 단일 측정으로 측정하였다.
- [0481] **도 1**은 화합물 1이 0.1, 0.3 및 1.0 mg/kg으로 투여될 때 기준선으로부터 NAS의 변화에 의해 측정된 바와 같이 NASH를 개선시킨다는 것을 보여준다. 각 마우스에 대한 NAS의 변화는 그 자체의 기준선 NAS 값으로부터 유도되었다. 간은 1 mg/kg 용량에서 통계적으로 유의한 이점을 나타내는 화합물 1을 사용하여 섬유증의 변화에 대해 조직학적으로 평가되었다(**도 2**). **도 3a** 및 **도 3b**는 0.1, 0.3, 및 1.0 mg/kg의 화합물 1이 투여된 마우스에 대한 간 트리글리세라이드 수준 및 간 콜레스테롤 수준(각각)을 보여준다.

[0482] **실시예 3: 간내 담즙정체 모델**

[0483] 설치류에서 17 α -에티닐에스트라디올(EE2) 치료에 의해 유도된 실험적 간내 담즙정체는 에스트로겐-유발 담즙정체와 관련된 기전을 조사하기 위해 널리 사용되는 생체내 모델이다. 간내 담즙정체를 5일 동안 매일 10 mg/kg의 17 α -에티닐에스트라디올(EE2)의 피하 주사에 의해 성인 수컷 마우스에서 유도하였다. 본원에 개시된 FXR 작용제의 조합물의 시험을 담즙정체의 EE2 유도 동안 투여에 의해 수행하였다. 담즙정체 효과를 간/체중 비를 평가하고 혈청 총 담즙산을 측정함으로써 정량화하고, 알칼리성 포스파타제 수준을 Diagnostic Chemicals Ltd. 및 Cobas Mira plus CC 분석기(Roche Diagnostics)로부터의 시약 및 대조군을 사용하여 측정하였다. 조직학 및 유사분열 측정을 위해, 각 마우스로부터의 간 샘플을 10% 중성 완충된 포르말린에 고정시켰다. 슬라이드를 표준 프로토콜을 사용하여 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하고 구조적 변화에 대해 현미경으로 검사하였다. 간세포 증식을 Ki67에 대한 면역조직화학 염색에 의해 평가하였다.

[0484] **실시예 4: 래트 ANIT 모델**

[0485] 본원에 기술된 FXR 작용제 및 추가 치료제의 조합물을 0.01 내지 10 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 담즙정체의 만성 치료 모델에서 평가하였다. 이러한 모델은 담즙산 흡수 장애(예를 들어, 일차 또는 이차 담즙산 설사), 담즙 역류 위염, 교원성 결장염, 림프구성 결장염, 전환 결장염, 불확실한 결장염과 같은 담즙정체성 간 장애, 알려진 증후군, 담도 폐쇄증, 도관감소성 간 이식 거부, 골수 또는 줄기 세포 이식 관련 이식편 대 숙주 질환, 낭포성 섬유증 간 질환, 및 비경구 영양-관련 간 질환의 치료를 위해 본원에 기술된 조합 요법을 평가하는 데 사용된다.

[0486] 래트를 0.01 내지 10 mg/kg("Veh")의 용량의 본원에 기술된 화합물로 치료하기 전에 3일 동안 음식에서 알파-나프틸이소티오시아네이트(ANIT)(0.1% w/w)로 치료하였다. 비담즙정체성 대조군에는 ANIT 없이 표준 식사 식단을 공급하였고, 비담즙성 대조군 동물("대조군")로 작용한다. 14일의 경구 투여 후, 래트 혈청을 분석물의 수준에 대해 분석하였다. LLQ, 정량의 하한. 평균 $\pm$ SEM; n = 5. 간담도 손상 지표의 수준, 예컨대, 순환 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 빌리루빈 및 담즙산의 상승된 수준을 래트 혈청에서 측정하였다. ANIT 노출을 심각한 담즙정체 및 간세포 손상을 유도하였다. 다수의 이러한 지표를 개선시키는 본원에 기술된 FXR 작용제 및 추가 치료제의 조합물은 상기 언급된 질환 또는 병태의 치료에 유용하다.

[0487] **실시예 5: 마우스 만성 DSS 대장염 모델**

[0488] 만성 텍스트란 소듐 셀레이트(DSS)-유발 마우스 모델을 사용하여 염증성 장 질환(IBD)에 대한 본원에 기술된 조합 요법의 치료 가능성을 시험하였다. 마우스에 5일 동안 음용수 중 2% DSS를 공급하고 5일 동안 규칙적인 음용수를 공급함으로써 만성 대장염을 유도하고, 이후 이러한 공급 주기를 총 3회 주기로 2회 더 반복하였다. 대장염은 체중 감소, 대변 점조도, 및 직장 출혈에 의해 모니터링되는 DSS 섭식의 첫 번째 주기 후에 대략 발생한다. 본원에 기술된 FXR 작용제 및 추가 치료제의 조합물을 2% DSS 물 공급을 시작함과 동시에 마우스에 투여함으로써 시험하였다. 대안적으로, 조합 요법의 시험을 2% DSS 물 및 일반 물의 제1 공급 주기 후에 수행하였다. 본원에 기술된 조합 요법을 마우스에 투여하는 기간 동안, 치료 효과를 체중, 대변 점조도 및 직장 출혈에 대한 관찰에 의해 모니터링하였다. 안락사 후, 본원에 기술된 조합 요법의 질환 발달 및 효과를 결장 중량 및 길이, 염증 및 점막의 구조적 변화에 대한 H&E 염색에 의한 결장 조직학, 및 질환과 관련된 유전자의 단백질 및 RNA 발현을 측정함으로써 추가로 정량화하였다.

[0489] **실시예 6: 입양 T-세포 전이 대장염 마우스 모델**

[0490] 입양 T-세포 전이 대장염 모델은 인간 염증성 장 질환(IBD)에 대한 관련 마우스 모델로서 허용된다. 이러한 모델에서 대장염을 유도하기 위해, CD4 T-림프구 집단을 공여자 마우스의 비장으로부터 분리하였다. 후속하여, CD4+CD45RB 고 T-세포의 하위집단을 유세포분석을 이용한 세포 분류에 의해 정제하였다. 정제된 CD4+CD45RB 고 T-세포를 수용자 중증 조합 면역결핍(SCID) 마우스의 복강 내로 주사하였다. 대장염은 T-세포 이동 후 대략 3 내지 6주에 발생하며, 이는 체중 감소에 의해 모니터링된다. 본원에 기술된 FXR 작용제 및 추가 치료제의 시험은 대장염이 모델에서 이미 발달한 경우, 정제된 CD4+CD45RBhigh T-세포를 수용자 SCID 마우스에 주사한 지 3주 후에 시작된다. 치료의 투여를 안락사 전 4주 동안 지속하였다. FXR 작용제 및 본원에 기술된 추가 치료제를 마우스에 투여하는 기간 동안, 치료 효과를 체중의 관찰에 의해 모니터링하였다. 안락사 후, 질환 발달 및 치료 효과를 결장 중량 및 길이, 및 질환과 관련된 점막의 염증 및 구조적 변화에 대한 H&E 염색에 의한 결장 조직학을 측정함으로써 추가로 정량화하였다.

[0491] 결과: CD4+CD45RB^{hi} T-세포 전달은 연구 종료시 기준선으로부터 체중의 13%(p<0.0001) 감소를 초래하였고, 이는

화합물 1 및 항-IL-12/23 항체에 의해 역전되었다. 대장염의 마커인 결장 중량 대 길이 비율(결장 W/L)은 T-세포 전달이 없는 대조군 마우스에 비해 비히클 그룹에서 3.1배($p<0.0001$) 증가하였다. 비히클과 비교하여, 화합물 1 처리된 마우스는 각각 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg 및 1 mg/kg에서 결장 W/L의 30%, 44% 및 36% 감소를 나타내었다($p<0.0001$). 항-IL-12/23 항체로의 처리는 결장 W/L에서 54% 개선을 나타내었다($p<0.0001$). 비히클 처리된 마우스는 염증, 증식증 및 샘 손실에 대해 각각 3.2, 3.8 및 0.9의 평균 조직병리학 스코어를 나타내었고, 짓무름은 거의 또는 전혀 없었고, 평균 조직병리학 합계 스코어는 7.9였다. 0.1, 0.3 및 1 mg/kg의 화합물 1은 합계 스코어를 각각 33%($p<0.0001$), 49%($p<0.0001$) 및 38%($p<0.0001$)만큼 유의하게 감소시켰다. 항-IL-12/23 항체 치료는 결장 조직병리학 합계 스코어에서 58% 감소를 나타내었다($p<0.0001$). 화합물 1 및 항-IL-12/23 항체 둘 모두는 모든 조직병리학 종말점에 걸쳐 유사한 개선 경향을 나타내었다.

[0492] 조직학적 분석은 결장에서의 염증 및 손상의 상세한 묘사를 제공한다. 염증, 미란, 점막 과형성 및 선 손실을 평가하기 위해 조직학적 지수를 사용하였다. 화합물 1(0.1, 0.3, 및 1.0 mg/kg) 및 항-IL-12/23 항체로의 처리는 결장 조직학에서 통계적으로 유의한 개선을 초래하였다(도 6). 대표적인 조직학적 이미지는 화합물 1 및 항-IL-12/23 항체 처리된 마우스가 비히클 처리된 동물과 비교하여 점막 및 부종에서 유의하게 더 적은 염증성 침윤을 가졌음을 나타내었다. 비-담즙산 FXR 작용제인 화합물 1은 항-IL-12/23 항체 치료와 유사한 효능 경향으로 입양 T-세포 전이 모델에서 대장염을 감소시키는데 효과적이다.

[0493] 실시예 7: CCl₄ 섬유증 모델

[0494] 섬유증을 복강내 주사에 의해 투여되는 CCl₄의 격주 투여에 의해 BALB/c 수컷 마우스에서 유도하였다. CCl₄를 오일에 1:1로 제형화하고, 1 ml/kg으로 IP 주사하였다. 섬유증 유도 2 내지 4주 후, FXR 작용제 및 본원에 기술된 추가 치료제의 조합물을, CCl₄ 투여를 계속하면서 2 내지 6주의 치료 동안 경구 위관영양법에 의해 매일 투여하였다. 연구 종료시, 간을 포르말린으로 고정시키고, 섬유증의 조직병리학적 평가를 위해 시리우스 레드 염색으로 염색하였다. 총 콜라겐 함량을 콜라겐의 산 가수분해에 의한 하이드록시프롤린 잔기의 비색 결정에 의해 측정하였다. 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)를 임상 화학 분석기에 의해 측정하였다.

[0495] 실시예 8: 비-인간 영장류 7일 약력학적 연구

[0496] 화합물 1의 약동학 및 약력학을, 0(비히클), 0.3, 1 및 3 mg/kg의 용량으로 7일 경구 투여한 후 수컷 시노물구스 원숭이에서 조사하였다. 화합물 1을 솔루톨 및 0.5% CMC, 30/70(v/v)의 비히클 용액으로 제형화하고 5 mL/kg의 용량 부피로 투여하였다. 혈액 샘플을 1, 2, 4, 및 7일에 미리-결정된 시간 간격으로 K₂EDTA를 함유하는 튜브에 수집하고, 혈장을 원심분리에 의해 분리하였다. 분취량을 표지된 폴리프로필렌 클러스터 튜브로 옮기고 분석할 때까지 80°C 이하에서 저장하였다. 혈장 샘플을 화합물 1 및 7β-하이드록시-4-콜레스텐-3-온(C4)에 대해 분석하였다.

[0497] 혈장에서 화합물 1의 측정:

[0498] 10 mM의 DMSO 중 화합물 1을 0.003 μM 내지 300 μM의 농도 범위에서 DMSO로 연속 희석하고, DMSO 중 3 μl의 연속 희석된 화합물 1을 30 μl의 블랭크 사이노물구스 원숭이 혈장에 이를 스파이킹함으로써 혈장 보정 표준을 제조하였다. 교정 표준은 0.0003 내지 30 μM의 범위였다. 혈장 샘플의 경우, 30 μl의 혈장 샘플을 3 μl의 블랭크 DMSO와 조합하였다. 보정 표준 및 샘플을 내부 표준을 함유하는 100% 얼음 아세토니트릴(150 μl)을 사용하여 단백질을 침전 방법에 의해 추출하였다. 침전된 단백질을 원심분리에 의해 제거하고, 상청액 분획을 LC/MS/MS에 의해 화합물 1에 대해 분석하였다.

[0499] 결과: 0.3, 1 및 3 mg/kg의 화합물 1의 경구 투여 7일 후 혈장 농도는 도 7에서 볼 수 있다.

[0500] 혈장에서 7α-하이드록시-4-콜레스텐-3-온(C4)의 측정:

[0501] 10 mM의 DMSO 중 C4를 0.001 μM 내지 100 μM의 농도 범위의 DMSO로 연속 희석하고, DMSO 중 5 μl의 연속 희석된 C4를 50 μl의 PBS에 스파이킹함으로써 포스페이트 완충 식염수(PBS) 보정 표준을 제조하였다. 교정 표준은 0.0001 내지 10 μM의 범위였다. 혈장 샘플의 경우, 25 μl의 혈장 샘플을 5 μl의 블랭크 DMSO 및 25 μl의 PBS와 조합하였다(2배 희석). PBS 보정 표준물 및 2-배 희석된 샘플을 1% 포름산을 함유하는 100% 얼음 아세토니트릴(250 μl) 및 내부 표준물(C4-d7)을 사용하여 단백질을 침전 방법에 의해 추출하였다. 침전된 단백질을 원심분리에 의해 제거하고, 상청액 분획을 LC/MS/MS에 의해 C4에 대해 분석하였다.

- [0502] 결과: 약 0.3 mg/kg, 약 1 mg/kg, 및 약 3 mg/kg의 화합물 1의 7일 경구 투여 후 C4 혈장 수준은 도 8에서 볼 수 있다.
- [0503] 추가로, 화합물 1은 10 mg 정제의 비-인간 영장류에서 단일 경구 투여를 기준으로 약 9.7 시간의 평균 제거 반감기를 갖는다. 28일 동안 투여된 래트에서 최대 약 10 mg/kg 및 비-인간 영장류에서 약 50 mg/kg의 용량에서 부작용은 관찰되지 않았다.
- [0504] 실시예 9: 담관암종 및 간세포 암종의 치료를 위한 효능 연구(환자 유래 이종이식 모델)
- [0505] 담관암종 또는 간세포 암종을 갖는 환자로부터 유래된 종양 조직을 면역결핍 마우스에 이식하여 환자 종양의 조직학적/병리학적 구조 및 일차 유도 인자 돌연변이 및 유전자 발현을 유지하는 종양을 발달시켰다. 이러한 환자-유래 이종이식편(PDX)의 성장을 모니터링하여 종양 성장에 대한 시험 물품의 효과를 조사하였다. 마우스의 우측 옆구리에 확립된 원발성 인간 종양 조직을 보유하는 마우스로부터 새로이 절제된 종양의 2 내지 3 mm의 조각을 피하 접종하였다. 종양을 확립되게 하고, 평균 종양 크기가 대략 150 mm³에 도달하였을 때, 마우스를 치료 그룹으로 무작위화하고 비히클 대조군 또는 실험 화합물로 매일 경구 투여하여 치료하였다. 종양 부피를 전자 캘리퍼스를 사용하여 2차원으로 주 2회 측정하고, 부피는 $V = (L \times W \times W)/2$ 이며, 여기서 V는 종양 부피이고, L은 종양 길이(가장 긴 종양 크기)이며, W는 종양 폭(L에 수직인 가장 긴 종양 치수)이다. 마우스에게 최대 4주 동안 또는 종양 부피가 3000 mm³를 초과하거나 동물의 체중이 20% 초과로 감소할 때까지 투여하였다.
- [0506] 실시예 10: 담즙정체 및 원발성 경화성 담관염의 치료를 위한 효능 연구(Mdr2^{-/-} 마우스 모델)
- [0507] 다약제 내성 3(MDR3)은 인지질을 담즙으로 수송하는 역할을 한다. 인간에서 이러한 수송체에 대한 돌연변이는 진행성 가족성 간내 담즙정체(PFIC3)를 유발할 수 있다. 마우스 상동체MDR2의 유전적 녹아웃은 유사하게 마우스에서 담즙정체 및 섬유증을 초래한다(Fickert 2004 Gastroenterology 127 261). 이러한 모델은 담즙정체 및 간 손상을 감소시키기 위한 FXR 작용제의 효능을 평가하는 데 사용될 수 있다(Baghdasaryan 2011 Hepatology 54 1313).
- [0508] 8주령의 MDR2^{-/-} 마우스는 상승된 혈청 담즙산, 간 효소를 나타내고 간 섬유증 및 염증의 증거를 나타낸다. FXR 작용제의 치료 효능을 조사하기 위해, 8주령의 녹아웃 마우스에 경구 위관영양법에 의해 화합물을 투여할 수 있다. 효능은 혈청 담즙산, 간 효소(ALT, ALP) 및 빌리루빈에 대한 효과를 조사함으로써 모니터링될 수 있다. 추가 효능 포인트는 간 조직병리학 분석 및 염증, 담관 과형성 및 간 섬유증의 스코어링을 포함할 수 있다.
- [0509] 실시예 11: 시험관내 FXR 검정(TK)
- [0510] 시딩
- [0511] CV-1 세포를 DMEM + 10% 차콜 이중-스트리핑된 FBS를 갖는 T175 플라스크에 2,000,000개 세포의 밀도로 시딩하고, 37℃에서 5% CO₂에서 18시간 동안 인큐베이션하였다(O/N).
- [0512] 형질감염
- [0513] 18시간의 인큐베이션 후, T175 플라스크의 배지를 신선한 DMEM + 10% 차콜 슈퍼-스트리핑된 혈청으로 교체하였다. 폴리프로필렌 튜브에서, 2500 μl OptiMEM(Life Technologies, Cat# 31985-062)을 hFXR, hRXR, TK-ECRE-luc 및 pCMX-YFP에 대한 발현 플라스미드와 조합하였다. 이후에, 튜브를 간단히 볼텍싱하고 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 형질감염 시약(Roche로부터의 X-tremeGENE HP, Cat # 06 366 236 001)을 볼텍싱하고(vortex), 실온에서 20분 동안 인큐베이션된 OptiMEM/플라스미드 혼합물에 첨가하였다. 인큐베이션 후, 형질감염 시약/DNA 혼합물 복합체를 T175 플라스크의 세포에 첨가하고, 세포를 37℃에서 5% CO₂에서 18h(O/N) 동안 인큐베이션하였다.
- [0514] 시험 화합물
- [0515] 화합물을 DMSO에서 연속 희석하고 형질감염된 CV-1 세포에 첨가하였다. 이후, 세포를 18시간 동안 인큐베이션하였다. 다음날 세포를 용해시키고 발광성에 대해 조사하였다.
- [0516] 실시예 12: 건강한 대상체에서 화합물 1의 PK/PD 및 안전성 평가
- [0517] 목적: 이러한 연구의 목적은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 단일 및 다중 경구 용량의 안전성 및 내약성을 평가하거나, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 단일 및 다중 경구 용량의 약동학(PK)

을 특성화하거나, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 단일 및 다중 경구 용량의 약력학(PD)을 특성화하거나, 환자에서 향후 연구를 위해 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 권장되는 다중 경구 용량 수준(들)을 확인하기 위한 것이다. 연구의 추가 목적은 7-알파-하이드록시-4-콜레스텐-3-온(C4), 섬유모세포 성장 인자 19(FGF-19)의 혈장 수준 및 총 담즙산의 혈청 수준을 결정하는 것이다. 이는 건강 대상체에서 2 부분, 단일-센터, 무작위, 이중-맹검, 위약-대조 연구이다. 파트 A는 단일 상승 용량(SAD) 부분이고, 파트 B는 다중 상승 용량(MAD) 부분이다.

[0518] 포함 기준: 18.0 내지 30.0 kg/m²의 BMI 및 55 Kg 초과와 체중을 갖는 18 내지 50세의 건강한 남성 또는 여성 대상체.

[0519] 대상체: 파트 A - 약 40명의 건강한 남성 대상체. 파트 B - 약 48명의 건강한 남성 대상체.

[0520] 연구 약물: 경구 정제로서 제형화된 화합물 1.

[0521] 위약: 연구 약물과 동일한 경구 정제이지만, 화합물 1이 없다.

[0522] **변수**

[0523] 안전성: 부작용, 임상 실험실, 활력 징후, 12-리드 심전도, 신체 검사.

[0524] PK: 혈장 화합물 1 농도, 혈장 PK 파라미터.

[0525] PD: 7-알파-하이드록시-4-콜레스텐-3-온(C4)의 혈장 수준, 섬유모세포 성장 인자 19(FGF-19)의 혈장 수준, 및 총 담즙산의 수준.

[0526] **연구 설계**

[0527] 파트 A - 단일 상승 용량[SAD]

[0528] 8명의 건강한 남성 대상체의 최대 5개 그룹에 단일 용량의 화합물 1이 투여될 것이다. 각 그룹의 2명의 대상체는 위약이 제공될 것이고, 각 그룹의 나머지 6명의 대상체는 화합물 1을 받을 것이다.

[0529] 파트 B - 다중 상승 용량[MAD]

[0530] 화합물 1의 다중 경구 용량의 안전성, 내약성, PK, 및 PD를 조사하기 위해 각각 10명의 건강한 남성 대상체로 구성된 최대 6개의 그룹. 모든 그룹의 대상체는 1일 내지 14일에 1일 1회 상승하는 다중 경구 용량의 화합물 1 또는 상응하는 위약을 받을 것이다. 투여는 각 투여일에 공복 조건하에 수행될 것이다. 각 그룹의 환자는 약 2.5 mg 내지 약 300 mg(예를 들어, 약 2.5 mg, 약 5 mg, 약 15 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 또는 약 150 mg)의 화합물 1을 연구의 1일 내지 14일에 1일 1회 투여할 수 있다. 각 그룹의 8명의 구성원은 화합물 1을 받을 것이고, 각 그룹의 2명의 구성원은 위약을 받을 것이다.

[0531] **결과:**

[0532] 화합물 1의 단일(10, 30, 100, 300 mg) 및 다중(2.5, 5, 7.5, 10 mg) 용량 둘 모두는 안전하고 잘 용인되었다. 화합물 1은 1일 1회 경구 투여로 지속된 PK 및 PD 프로파일을 나타내었다. 최대 농도의 용량-의존적 증가가 관찰되었다.

[0533] 5 mg 및 10 mg의 화합물 1의 경구 투여 14일 후 14일에 화합물 1의 혈장 농도는 **도 9**에서 볼 수 있다.

[0534] 5 mg 및 10 mg의 화합물 1의 14일 경구 투여 후 14일째의 C4 혈장 수준은 **도 10**에서 볼 수 있다.

[0535] 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg 및 10 mg의 화합물 1의 경구 투여 14일 동안 일일 C4 혈장 수준은 **도 11**에서 볼 수 있다. 화합물 1은 1일 최저 혈장 C4 수준 및 14일 곡선하 면적을 위약에 비해 억제하였다(약 55-95% 감소). 억제는 투여 후 24시간 내내 관찰되었다.

[0536] 화합물 1은 혈청 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C)을 증가시키거나 전신 소양증을 유발하지 않았다. 이는 NASH 환자에서 흔히 볼 수 있는 두 가지 부작용이다.

[0537] **실시예 13: 비알코올성 지방간염(NASH)에 대한 임상 시험**

[0538] 인간에서 비-알코올성 지방간염(NASH) 임상 시험의 비제한적인 예는 하기에 기재되어 있다.

[0539] 목적: 이러한 연구의 목적은 다음을 포함한다: NASH를 갖는 환자에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 안전성 및 내약성을 평가하기 위해; 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 약동학(PK)을 특성화하

기 위해; 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 약리학(PD)을 특성화하기 위해; 자기 공명 영상-양성자 밀도 지방 분획(MRI-PDFF)을 사용하여 NASH 환자에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 약리학적 활성을 평가하기 위해; 간 화학의 혈청 수준에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효과를 조사하기 위해; 및 비-침습성 섬유증 바이오마커(예를 들어, pro-C3 및 증진된 간 섬유증[ELF] 스코어)에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 효과를 조사하기 위한 것임.

[0540] 연구 설계: 이는 16주(112일) 동안의 2개의 용량 수준의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 위약의 이중 맹검, 위약-대조, 다기관 평가이다. 약 180명의 대상체가 1:1:1의 6 mg의 화합물 1, 3 mg의 화합물 1, 또는 매칭 위약 비율의 3개의 치료 아암 중 하나로 무작위화될 것이다. 화합물 1의 추가 투여량이 고려될 수 있다. 연구 동안 개별 대상체에 대한 용량 조정은 허용되지 않을 것이다.

[0541] 연구 스케줄: 스크리닝(-28일 내지 -1일): 스크리닝/기준선 MRI-PDFF를 포함하는 적격성 결정. 치료 기간(1일 내지 112일): 무작위화 후 112일의 일일 투여; 28일 및 112일(치료 종료)에 MRI-PDFF. 추적 관찰 기간(113일 내지 140일); 140일에 MRI-PDFF.

[0542] 포함 기준: (1) 사전 동의 문서에 서명할 당시 18세 내지 75세의 남성 및 여성; (2) 하기 기준 중 하나에 기반한 NASH의 진단: 스크리닝 12개월 이내에 조직학적으로 확인된 비알코올성 지방간염(NASH), 지방증, 염증, 팽창 각각에서 적어도 1점을 갖는 NAFLD 활성 스코어(NAS) ≥ 4 ; kPa ≥ 2.61 을 나타내는 자기 공명 엘라스토그래피(MRE) 또는 등록 6개월 이내에 철-교정된 T1(cT1) > 830 ms를 나타내는 다중매개변수 MRI(즉, 간 MultiScan); 등록 3개월 이내에 수득된 kPa ≥ 7.6 및 제어된 감쇠 파라미터(CAP) > 300 dB/m를 나타내는 일과성 탄성촬영(TE, FibroScan®); (3) 스크리닝 동안 또는 무작위화 전 28일 이내에 MRI-PDFF에 의해 측정된 간 지방 함량 $\geq 10\%$; (4) ALT, ALP, AST, 및 총 빌리루빈 안정성; (5) 스크리닝 시 하기 기준을 충족해야 하는 추가 실험실 값: 혈소판 수 $\geq 150 \times 10^9/L$; 대상체가 현재 항응고제를 복용하고 있지 않는 한 국제 표준화 비율(INR) < 1.4 ; 혈장 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) ≥ 30 U/L; 혈장 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) ≥ 20 U/L; (6) 만성 신장 질환 역학 협력(CKD-EPI) 방정식에 의해 ≥ 60 mL/분/1.73 m²이고 스크리닝에서 임상적으로 유의한 소변검사 소견(예를 들어, 단백뇨, 혈뇨)이 없는 추정된 사구체 여과율(eGFR); (7) 연구 약물의 제1 용량 전 30일(또는 5 약물 제거 반감기) 이내에 연구용 체체가 없음; (8) SGLT-2 억제제에 대한 대상체는 연구 약물의 제1 용량 전 적어도 3개월 동안 안정한 용량이어야 함; (9) 용량이 연구 약물의 제1 용량 전 적어도 3개월 동안 안정적인 용량인 경우, 대상체는 < 800 IU/일 용량의 비타민 E를 섭취할 수 있음; (10) 성적으로 활발한 대상체는 치료 기간 동안 및 연구 약물의 마지막 용량 후 90일까지 피임 조치를 취하는 데 동의해야 함.

[0543] 배제 기준: 하기 중 임의의 것을 갖는 대상체는 연구 참여에서 배제될 것이다: (1) 임의의 다른 활성 간 질환(예를 들어, 알코올성 간 질환, 바이러스 간염 등)의 병력 또는 존재; (2) 간 이식의 이력; (3) 임의의 간 생검에서 간경변의 존재 또는 간경변 가능성의 증거; (4) 복수, 간성 뇌병증, 또는 정맥류 출혈을 포함하는 비대상성 간 질환의 임의의 병력; (5) 과도한 알코올 섭취; (6) 스크리닝 전 6개월 동안 $> 10\%$ 또는 스크리닝 동안 $> 5\%$ 의 체중 감소; (7) NAFLD를 유발하는 것과 역사적으로 관련된 약물(예를 들어, 아미오다론, 메토트렉세이트, 진신 글루코코르티코이드, 테트라사이클린, 타목시펜, 호르몬 대체에 사용되는 용량보다 큰 용량의 에스트로겐, 동화작용 스테로이드, 발프로산, 및 다른 공지된 간독)의 사용 스크리닝 전 12개월 이내에 연속 4주; (8) 스크리닝 3개월 이내에 GLP-1 유사체의 사용; (9) 연구 순응을 방해하는 임의의 중대한 의학적 상태, 물질 남용, 정신병 또는 사회적 상황; (10) 대상체를 연구에 참여하기 위함.

[0544] 안전성 평가의 개요: 안전성 평가는 부작용의 수집, 활력 징후 및 신체 검사, 12-리드 ECG, 실험실 평가 및 동시 치료의 검증을 포함할 것이다. 임상적으로 지시된 경우 실험실 검사 및 절차를 더 자주 수행할 수 있다.

[0545] 약동학적 평가: PK 샘플링 스케줄에 따라 혈액 샘플을 채취할 것이다. PK 파라미터(C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, C_{trough} , CL_{ss}/F , $C_{avg(0-24h)}$, $AUC_{0-\tau}$, AUC_{0-t} , AUC_{0-inf})는 비-구획 분석에 의해 추정될 것이다.

[0546] 약리학(PD) 평가: PD(C4, FGF-19, 담즙산) 샘플링 스케줄에 따라 혈액 샘플을 채취할 것이다.

[0547] 약리학 활성 평가의 개요: 화합물 1 약리학 활성은 MRI-PDFF 및 혈액-기반 NASH 섬유증 바이오마커에 의한 간 지방 정량화에 의해 평가될 것이다.

[0548] 바이오마커 평가: 섬유증에 대한 바이오마커로서 히알루론산, 프로콜라겐 II 아미노 말단 펩타이드(PIIINP), 메탈로프로테이나제 1의 조직 억제제(TIMP-1)의 측정으로부터 유래된 강화된 간 섬유증(ELF) 스코어; 섬유증에 대한 바이오마커로서의 유형 III 콜라겐의 프로-펩타이드(Pro-C3); 진행된 섬유증(나이, 고혈당증, 체질량 지수,

혈소판 수, 알부민, 및 AST/ALT 비율)을 확인하기 위한 NAFLD 섬유증 스코어(NFS); 섬유증의 수준(나이, AST, ALT, 및 혈소판 수)을 단계화하기 위한 FIB-4 스코어.

- [0549] **담즙산 조성:** 혈청 담즙산(총 및 LC-MS에 의해 측정된 15개 담즙산의 패널); 특정 비율 및 분석 방법.
- [0550] **일차 목적:** 이 연구의 목적은 다음을 포함한다: NASH를 갖는 환자에서 화합물 1의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.
- [0551] **이차 목적:** 화합물 1의 약동학(PK)을 특성화하기 위해; 화합물 1의 약력학(PD)을 특성화하기 위해; 자기 공명 영상화-양성자 밀도 지방 분획(MRI-PDFF)을 사용하여 NASH를 갖는 환자에서 화합물 1의 약리학적 활성을 평가하기 위해; 간 화학의 혈청 수준에 대한 화합물 1의 효과를 조사하기 위해.
- [0552] **탐색적 목적:** 비-침습성 섬유증 바이오마커(예를 들어, pro-C3 및 강화된 간 섬유증[ELF] 스코어)에 대한 화합물 1의 효과를 조사하기 위함.
- [0553] **실시예 14: 과민성 대장 증후군에 대한 임상 시험**
- [0554] 인간에서 과민성 장 증후군 임상 시험의 비제한적인 예는 하기에 기재되어 있다.
- [0555] **목적:** 이 연구의 목적은 담즙산 흡수장애(BAM)를 갖는 설사-우세한 과민성 장 증후군(IBS-D)을 갖는 대상체에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 안전성, 약력학, 및 활성을 특성화하는 것이다.
- [0556] **일차 목적:** Bristol Stool Form Scale(BSFS)을 사용하여 대변의 수 및 형태에 대한 복합 종말점에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 위약의 효과를 평가하는 것이다.
- [0557] **이차 목적:** 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 위약의, 안전성 및 내약성을 특성화하기 위해, 총 분변 BA에 대한 효과 및 대변 중 일차 BA의 비율(% 케노데옥시콜산[CDCA], % 콜산[CA])을 특성화하고, 분변 지방 함량에 대한 효과를 특성화하고, 장 기능 스코어화의 각 성분에 대한 효과(예를 들어, 배변 횟수, 일관성, 통과 용이성, 대피의 완전성 감각), IBS 전체 증상 스코어에 대한 효과를 특성화하고, 최악의 복통(WAP)에 대한 효과를 특성화하고, 구조 위약을 투여받은 환자의 비율에 대한 효과의 특성화, 공복 혈청 C4 및 FGF-19 수준에 대한 효과의 특성화, 선택된 연구 부위에서 결장 통과 시간(24 및 48 시간에서의 기하학적 중심)에 대한 효과 특성화하기 위함.
- [0558] **포함 기준:** IBS-D에 대한 Rome III 기준을 충족시키는 18세 내지 75세의 남성 및 여성 대상체. 하기 기준 중 하나 이상에 의해 결정된 바와 같은 BAM의 증거: 현재 증상이 개선된 담즙산 격리 요법 중; 지난 60일 이내의 측정에 기반하여 증가된 총 대변 BA(대변 BA는 $> 2337 \mu\text{mol}/48\text{hr}$ 이어야 함); 스크리닝 동안 적어도 52 ng/mL의 공복 혈청 C4 수준; 가임기의 여성 대상체는 스크리닝 동안 음성 혈청 임신 시험을 가져야 하고, 연구 동안 임신하지 않을 것에 동의하고, 연구 전반에 걸쳐 및 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 용량 후 최대 3개월 동안 피임법을 사용하는 데 동의해야 한다. 가임기의 남성 대상체는 연구 동안 및 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 용량 후 최대 1개월 동안 피임(이중 장벽 방법)을 사용하는 데 동의해야 한다.
- [0559] **배제 기준:** 설사 또는 변비를 유발하는 것으로 알려진 임의의 다른 의학적 상태(예를 들어, 장 수술, 궤양성 대장염, 크론병, 변비가 있는 IBS 등)의 존재; 신장 질환(예를 들어, 2.5 mg/dL 이상의 혈청 크레아티닌); 간 질환(예를 들어, 아스파르테이트 트랜스아미나제 $> 2.5 \text{ ULN}$ 및/또는 알라닌 트랜스아미나제 $> 2.5 \text{ ULN}$); 스크리닝 전 30일(또는 5 약물 제거 반감기) 이내에 연구용 신규 약물의 사용; 예상 수명이 2년 미만인 활동성, 심각한 의학적 질환; 스크리닝 전 해의 활성 물질 남용 또는 알코올 중독; 임신, 계획된 임신, 임신 가능성(예를 들어, 연구 동안 효과적인 피임법 사용을 꺼림), 또는 모유 수유; 조사자의 의견으로 연구의 준수를 방해하거나 연구 완료를 방해할 임의의 다른 의학적 상태 또는 사회적 상황.
- [0560] **연구 치료:** 각 대상체는 1일 내지 28일에 연구 약물(위약 또는 5 내지 300 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 단일 경구 일일 용량을 받을 것이다; 위약 또는 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 매일 가능한 한 동일한 시간에 아침에 적어도 4 온스의 물과 함께 섭취되어야 한다. 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 흡수에 대한 음식의 잠재적 효과를 최소화하기 위해, 이는 식전 1시간 또는 식후 2시간에 복용되어야 한다. 위약 또는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 아침 용량을 놓친 경우, 이를 같은 날에 나중에(계획된 용량 시간으로부터 최대 12시간) 복용하지만, 일일 용량을 완전히 놓친 경우, 다음날에 복용해서는 안 된다(그것은 놓친 용량으로 기록되어야 한다).

- [0561] 구조 약물: 1일 6 이상의 BSFS를 갖는 적어도 3회의 대변으로 정의된 치료 기간 동안 조절되지 않는 설사에 대해 필요에 따라 로페라미드 2 mg을 1일 2회 투여할 수 있다.
- [0562] 효능 평가: 대변 수 및 형태에 대한 종합 종말점: 대변 수 $\times$ 대변 형태(BSFS 1-7) = 종합 스코어/일; 스크리닝부터 치료 기간까지 주어진 주(7일)에 걸쳐 종합 스코어를 비교하였다. 대변 중 총 BA 및 원발성 BA의 비율(% CDCA, % CA): 스크리닝을 위한 대변 중 평균 총 BA를 -4주와 비교하고; 스크리닝을 위한 대변에서 평균 CDCA 및 CA 조합 백분율을 -4주와 비교하였다. 대변 지방 함량(무작위 반점 대변 수집). 결장 통과 시간: 스크리닝을 위해 24시간 및 48시간에 평균 기하 중심을 이러한 분석을 수행할 수 있는 부위에 대해 -4주와 비교하였다. 장 기능: 스크리닝부터 치료 기간까지의 주어진 주(7일) 동안 일기의 각 성분(배변 횟수, 일관성, 통과 용이성, 및 대변의 완전성 감각)에 대한 총 스코어를 비교하였다. IBS 전체 증상 스코어: 대상체는 "지난 7일 동안 귀하의 IBS 증상을 전반적으로 어떻게 평가하겠습니까?"라고 질문하였다. 스크리닝부터 치료 기간까지의 각 주(7일)에 대한 평균 IBS 전체 증상 스코어(0=없음, 1=경증, 2=중간, 3=중증, 및 4=매우 중증)를 비교하였다. 최악의 복통(WAP): 일일 일기는 WAP 통증 척도를 포함할 것이며, 여기서 0 = 통증 없음 및 10 = 상상할 수 있는 최악의 통증; 스크리닝부터 치료 기간까지 각 주(7일)에 대한 평균 주간 WAP 스코어를 비교하였다. 응급 약물의 사용: 치료 기간 동안 응급 약물을 받은 대상체의 비율을 비교하였다.
- [0563] 바이오마커: 공복 혈청 C4 및 FGF-19 수준: 치료와 각 바이오마커의 수준 사이의 관계를 평가하기 위해 탐색적 분석이 수행될 것이다. 또한, 각각의 바이오마커와 효능 종말점 사이의 관계가 탐구될 것이다. 가능한 경우 결장 통과.
- [0564] 일차 종점: 스크리닝(무작위화 7일 전)부터 4주까지 BSFS를 사용한 대변의 수 및 형태에 대한 일주일에 걸친 평균 종합 스코어.
- [0565] 이차 종점: 스크리닝(무작위화 7일 전)부터 1주, 2주, 및 3주까지 BSFS를 사용한 대변의 수 및 형태에 대한 일주일에 걸친 평균 복합 스코어; 스크리닝(무작위화 7일 전)부터 1주차, 2주차, 3주차, 및 4주차까지 BSFS를 사용한 대변의 수 및 형태에 대한 한 주에 2개의 가장 높은 값에 대한 평균 복합 스코어; 스크리닝(무작위화 7일 전)부터 1주, 2주, 3주, 및 4주까지의 대변 수에 대한 1주일 동안의 평균 복합 스코어; 스크리닝(무작위화 7일 전)부터 1주, 2주, 3주, 및 4주까지 BSFS를 사용한 대변 형태에 대한 1주일에 걸친 평균 복합 스코어; 스크리닝(무작위화 7일 전)부터 1주, 2주, 3주, 및 4주까지의 평균 주간 WAP 스코어; 스크리닝(무작위화 7일 전)부터 1주, 2주, 3주, 및 4주까지의 평균 주간 IBS 전체 증상 스코어; 스크리닝부터 4주까지의 대변 중 평균 총 대변 BA 및 일차 BA(% 케노데옥시콜산[CDCA], % 콜린산[CA]); 스크리닝부터 4주까지 대변의 평균 총 대변 지방 함량; 각각의 효능 평가에 대한 공복 혈청 C4 및 FGF-19 수준 사이의 상관관계; 스크리닝 및 4주차에서의 평균 총 결장 통과 시간(24 및 48 시간에서의 기하학적 중심) - 선택된 연구 부위에서 수행됨.
- [0566] **실시예 15: 궤양성 대장염에 대한 임상 시험**
- [0567] 인간에서 궤양성 대장염 임상 시험의 비제한적인 예는 하기에 기재되어 있다.
- [0568] 목적: 이 연구의 목적은 중등도 내지 중증 궤양성 대장염을 갖는 대상체에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 안전성, 약력학, 및 활성을 특성화하는 것이다.
- [0569] 일차 목적: 12주에 위약과 비교하여 UC-100 스코어의 평균 변화를 비교함으로써 UC에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 영향을 평가하는 것이다.
- [0570] 이차 목적: 3-성분 Mayo Score의 변화를 평가하기 위해(배변 빈도, 직장 출혈, 및 내시경에 대한 소견에 기반한 스코어 범위 0 내지 9), 에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 위약의 효과를 평가하였다. 궤양성 대장염 내시경 중증도(UCEIS), Roberts 조직학적 지수(RHI)에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 위약의 효과를 평가하고, 총 Mayo 스코어의 변화를 평가하고, Mayo 스코어(대변 빈도, 직장 출혈, 내시경 스코어), 임상 반응 평가(직장 출혈 하위 스코어 0 또는 1 또는 1점 이상의 직장 출혈 서브스코어), 임상 관해를 평가하고(2개 이하의 스코어의 Mayo 스코어, 및 임의의 개별 서브스코어에서 1점 미만), 조직학적 지수의 변화를 평가하고, 구제 약물의 필요성, 염증성 장 질환 설문지(IBDQ)에 대한 효과 평가, 또는 12주에 화합물 1, 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 위약 사이의 공복 혈청 C4 및 FGF-19 수준에 대한 효과인 대변 칼프로텍틴 수준 및 혈청 C-반응성 단백질 수준의 변화 평가.
- [0571] 연구 치료: 각 대상체는 1일 내지 84일에 연구 약물(위약 또는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 단일 경구 일일 용량을 수용할 것이다. 허용되는 동시 약물: 대상체가 스크리닝 내시경 전에 적어도 2주 동안

안정한 용량의 코르티코스테로이드(최대 프레드니손 30mg/일 또는 엔토코르트 6mg/일)를 받고 있는 경우, 코르티코스테로이드는 스크리닝, 치료, 및 용량 조정이 없는 경우 추적 관찰 기간을 계속하였다. 대상체가 스크리닝 내시경 전 적어도 3주 동안 안정한 용량의 경구 아미노살리실레이트, 아자티오프린, 6-머캅토피린, 또는 메토틱렉세이트를 복용 중인 경우, 용량 조정 없이 의약을 스크리닝, 치료 및 추적 기간 동안 계속할 수 있다. 금지된 약물: 대상체는 제1 투여 ≥ 8 주 전에 항종양 괴사 인자(TNF) 요법, 우스테키누맙 또는 베돌리주맙의 사용을 중단해야 한다. 대상체는 임의의 연구용 약물, UC에 대한 약물(허용된 동시 약물 제외), 또는 스크리닝 내시경 검사 적어도 8주 전에 장 기능에 영향을 미치는 약물(즉, 세척 기간)을 중단해야 한다. 이러한 약물은 또한 데이터 분석을 혼란스럽게 하는 것을 피하기 위해 스크리닝, 치료, 및 추적 관찰 기간 동안 투여되지 않을 수 있다.

[0572] **포함 기준:** 스크리닝 전 적어도 3개월 동안 UC 진단을 받은 18세 내지 75세의 남성 및 여성 대상체. 스크리닝 동안 적어도 15 cm의 관련 조직과 함께 6 내지 12의 Mayo 스코어(범위 0 내지 12) 및 적어도 2의 내시경 스코어(범위 0 내지 3)에 의해 정의되는 중증도 내지 중증 활성 UC. 내시경 스코어의 중심 판독을 수행해야 한다. 이전에 항종양 괴사 인자(TNF) 요법, 우스테키누맙 또는 베돌리주맙을 받은 대상체는 첫 번째 투여 ≥ 8 주 전에 요법을 중단해야 한다(즉, 기준선). 하기 요법 중 적어도 1개로 현재 치료를 받고 있거나 이에 반응하지 않거나 내성이 있는 병력이 있다: 경구 5-아미노살리실레이트, 경구 코르티코스테로이드, 메토틱렉세이트, 6-머캅토피린 및 아자티오프린. 가임기 여성 대상체는 스크리닝 동안 음성 혈청 임신 시험을 받아야 하고, 연구 동안 임신하지 않을 것에 동의해야 하고, 연구 전반에 걸쳐 그리고 마지막 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용량 후 최대 3개월 동안 피임 형태(들)를 사용하는 데 동의해야 한다. 가임기의 남성 대상체는 연구 동안 및 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 용량 후 최대 1개월 동안 피임(이중 장벽 방법)을 사용하는 데 동의해야 한다.

[0573] **배제 기준:** 크론병 또는 불확실한 대장염의 진단 또는 크론병 또는 미세 대장염 또는 방사선 대장염 또는 허혈성 대장염과 일치하는 누공의 존재 또는 병력; 스크리닝 12주 이내에 외과적 개입을 필요로 할 가능성이 있는 중증의 광범위한 대장염의 존재; 확인되거나 의심되는 장관 감염. 감염이 제거되면 대상체를 재-스크리닝할 수 있다; 신장 질환(예를 들어, 2.5 mg/dL 이상의 혈청 크레아티닌); 간 질환(예를 들어, 아스파르테이트 트랜스아미나제 > 2.5 ULN 및/또는 알라닌 트랜스아미나제 > 2.5 ULN); 예상 수명이 2년 미만인 활동성, 심각한 의학 질환; 스크리닝 전 해의 활성 물질 남용 또는 알코올 중독; 임신, 계획된 임신, 임신 가능성(예를 들어, 연구 동안 효과적인 피임법을 사용하지 않으려는 경우), 또는 모유 수유.

[0574] **효능 평가:** UC-100 스코어: 내시경, 조직학, 및 대변 빈도에 기반한 종합 스코어; 궤양성 대장염 내시경 중증도 지수(UCEIS): 3개 도메인의 내시경 스코어링: 혈관 패턴(스코어 1 내지 3), 출혈(스코어 1 내지 4), 및 미란 및 궤양(스코어 1 내지 4). 기준선에서 12주까지의 평균 스코어 변화는 치료 그룹 간에 비교될 것이다. Robarts 조직학적 지수(RHI): 4개의 도메인의 조직학적 스코어: 만성 염증성 침윤물(스코어 0 내지 3), 고유관 호중구(스코어 0 내지 3), 상피의 호중구(스코어 0 내지 3), 및 미란 또는 궤양(스코어 0 내지 3). 기준선에서 12주까지의 평균 스코어 변화는 치료 그룹 간에 비교될 것이다. Mayo 스코어(MS): 총 MS(스코어 1 내지 12) - 4개의 도메인은 대변 빈도(스코어 0 내지 3), 직장 출혈(스코어 0 내지 3), 내시경(스코어 0 내지 3), 및 의사의 전체 평가(스코어 0 내지 3); 부분 MS(스코어 0 내지 9) - 내시경 스코어를 포함하지 않음; 내시경 MS(스코어 0 내지 3) - 점막의 내시경 평가; 기준선에서 12주까지 각 스코어의 평균 변화는 치료 그룹 간에 비교될 것이며; 임상 반응을 갖는 대상체의 비율: 기준선으로부터 ≥ 3 및 $\geq 30\%$ 의 총 MS 감소로서, 직장 출혈 하위 스코어가 기준선으로부터 ≥ 1 또는 절대 직장 출혈 하위 스코어가 ≤ 1 인 감소로 정의된다. 비율은 12주에 치료 그룹 간에 비교될 것이다. 임상 관해를 갖는 대상체의 비율: ≤ 2 의 MS로 정의되고 개별 하위 스코어가 없음 > 1 . 비율은 12주에 치료 그룹 간에 비교될 것이다. 내시경 반응을 갖는 대상체의 비율: MS 내시경 하위 스코어 < 1 로 정의됨. 비율은 12주에 치료 그룹 간에 비교될 것이다. 12주에 조직학적 관해를 갖는 대상체의 비율. 응급 약물의 사용: 치료 기간 동안 각각의 응급 약물을 필요로 하는 대상체의 비율을 비교할 것이다. 짧은 염증성 장 질환 설문지(IBDQ) 스코어: 10 질문 IBDQ. 기준선에서 12주까지의 평균 스코어 변화는 치료 그룹 간에 비교될 것이다.

[0575] **바이오마커:** 공복 혈청 C4 및 FGF-19 수준; 치료와 각 바이오마커의 수준 사이의 관계를 평가하기 위해 탐색적 분석이 수행될 것이다. 또한, 각각의 바이오마커와 효능 종말점 사이의 관계가 탐구될 것이다.

[0576] **일차 종점:** 12주에 UC-100의 평균 변화

[0577] **이차 종점:** 12주에 3-성분 Mayo 스코어의 평균 변화(배변 빈도, 직장 출혈, 및 내시경 소견에 기반한 스코어 범위 0 내지 9); 12주에 궤양성 대장염 내시경 중증도(UCEIS)에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는

염, 및 위약의 효과를 평가하기 위해]; 12주에 로바트 조직학적 지수(Robarts Histologic Index: RHI)에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 위약의 효과를 평가하기 위해; 12주에 총 Mayo 스코어의 평균 변화; 12주에 내시경 Mayo 스코어의 평균 변화; 12주에 Mayo Score의 대변 빈도 및 직장 출혈 하위스코어의 평균 변화; 12주에 총 Mayo 스코어에 의해 결정된 바와 같은 임상 반응을 갖는 환자의 비율; 12주에 총 Mayo 스코어에 의해 결정된 바와 같은 임상 관해를 갖는 환자의 비율; 12주에 조직학적 지수의 평균 변화; 12주에 조직학적 관해를 갖는 대상체의 비율; 치료 기간 동안 각각의 구조 약물을 필요로 하는 대상체의 비율; 12주에 염증성 장 질환 설문지(IBDQ) 스코어의 평균 변화; 기준선에서 12주까지의 공복 혈청 C4 및 FGF-19 수준의 평균 변화; 기준선에서 12주까지 대변 칼프로텍틴 수준의 평균 변화; 기준선에서 12주까지 혈청 C-반응성 단백질 수준의 평균 변화.

[0578] **실시예 16-A: 비경구 약학적 조성물**

[0579] 주사(피하, 정맥내)에 의한 투여에 적합한 비경구 약학적 조성물을 제조하기 위해, 1 내지 100 mg의 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 멸균수에 용해시킨 다음, 10 mL의 0.9% 멸균 염수와 혼합한다. pH를 조정하기 위해 적합한 완충제뿐만 아니라 임의의 산 또는 염기를 선택적으로 첨가하였다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적합한 투여 단위 형태로 혼합하였다.

[0580] **실시예 16-B: 경구 용액**

[0581] 경구 전달을 위한 약학적 조성물을 제조하기 위해, 충분한 양의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 물(임의의 부형제, 예컨대, 비제한적으로, 가용화제(들), 선택적 완충제(들) 및 맛 은폐 부형제와 함께)에 첨가하여 약 1 mg/mL 용액, 약 5 mg/mL 용액, 약 10 mg/mL 용액, 약 20 mg/mL 용액, 또는 약 20 mg/mL 용액을 제공하였다.

[0582] **실시예 16-C: 경구 정제**

[0583] 정제는 1 내지 40 중량%의 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 60 내지 99 중량%의 하나 이상의 적절한 타정 부형제(예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트 등)와 혼합함으로써 제조된다. 정제를 직접 압축에 의해 제조하였다. 압축된 정제의 총 중량은 100 내지 500 mg으로 유지된다.

[0584] **실시예 16-D: 경구 캡슐**

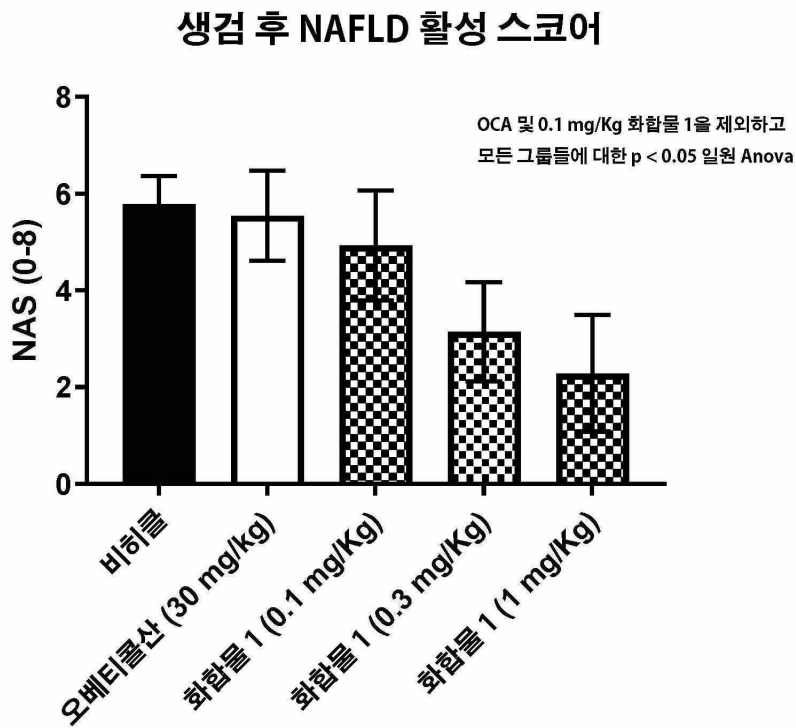
[0585] 경구 전달을 위한 약학적 조성물을 제조하기 위해, 1 내지 200 mg의 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 진분 또는 다른 적합한 분말 블렌드와 혼합하였다. 혼합물을 경구 투여에 적합한 경질 젤라틴 캡슐과 같은 경구 투여 단위에 혼합하였다.

[0586] 또 다른 구현예에서, 1 내지 200 mg의 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 크기 4 캡슐, 또는 크기 1 캡슐(하이프로멜로스 또는 경질 젤라틴)에 넣고 캡슐을 폐쇄하였다.

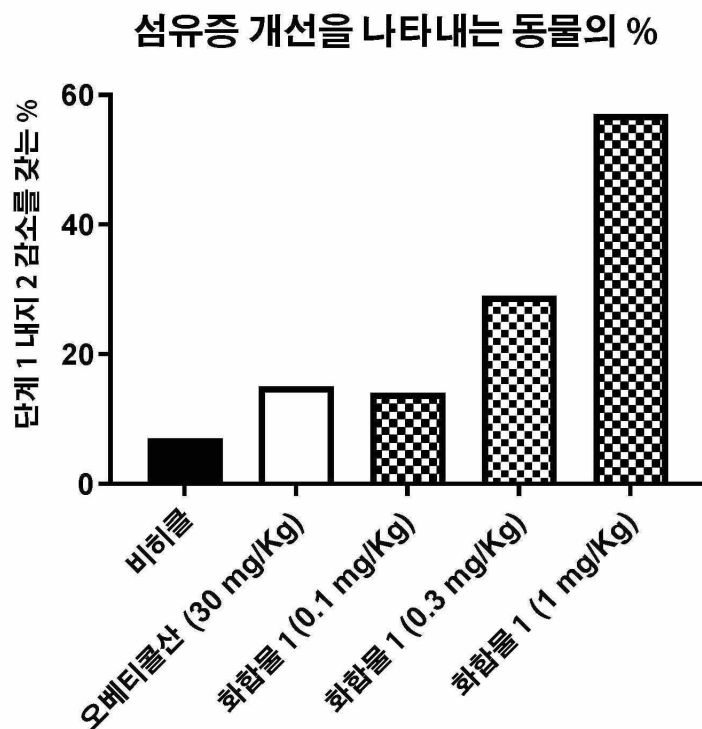
[0587] 본원에 기술된 실시예 및 구현예는 단지 예시의 목적을 위한 것이며, 당업자에게 제안된 다양한 수정 또는 변경은 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되어야 한다.

도면

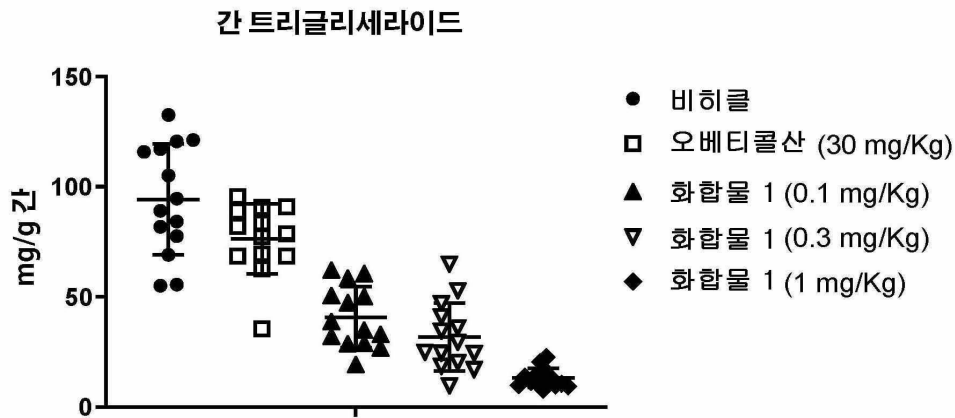
도면1



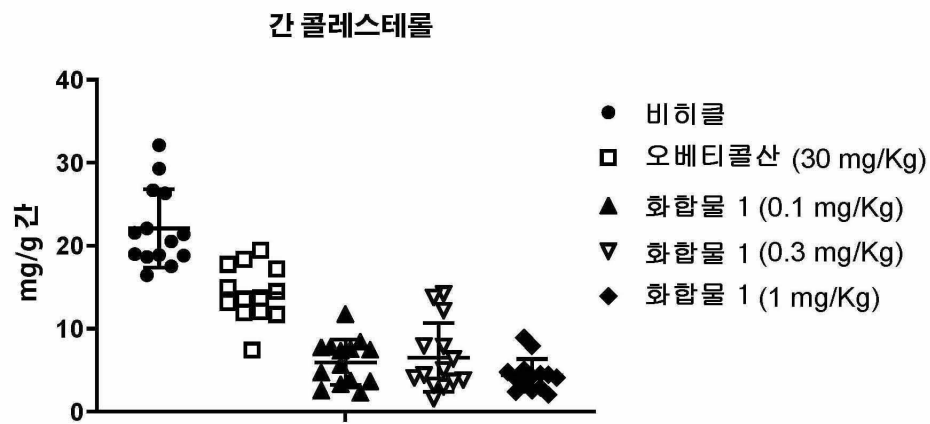
도면2



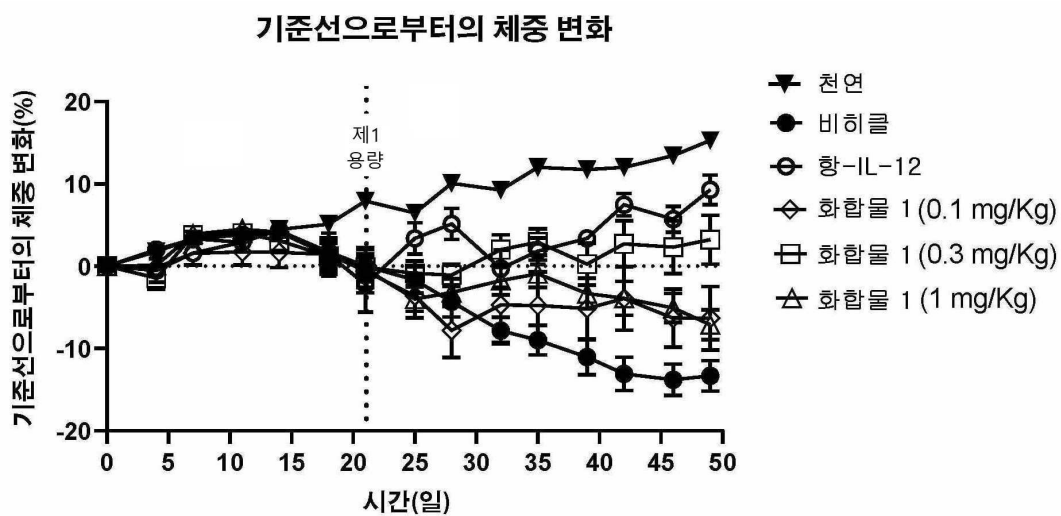
도면3a



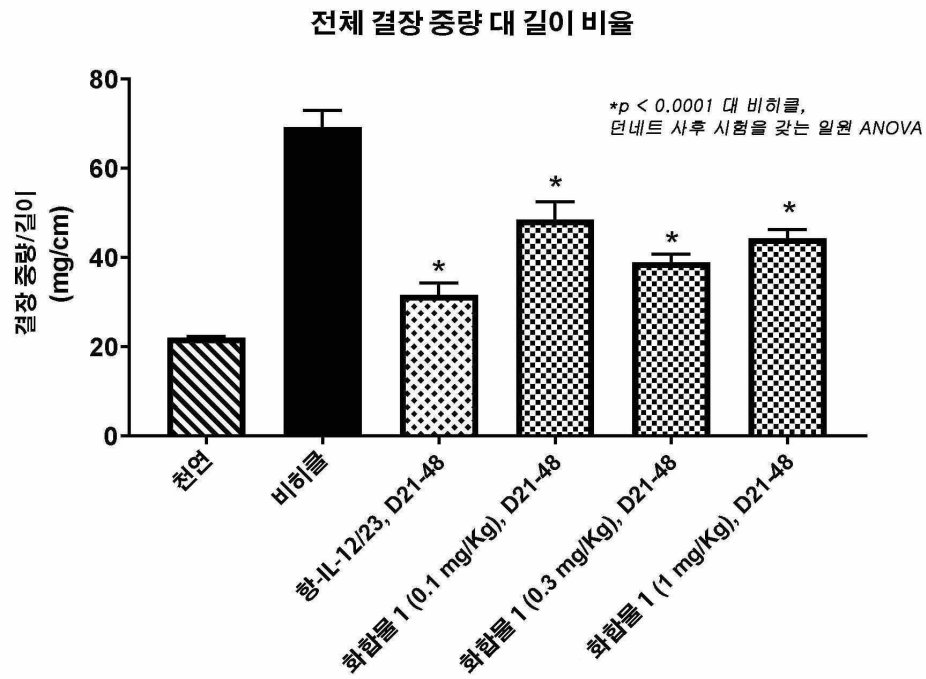
도면3b



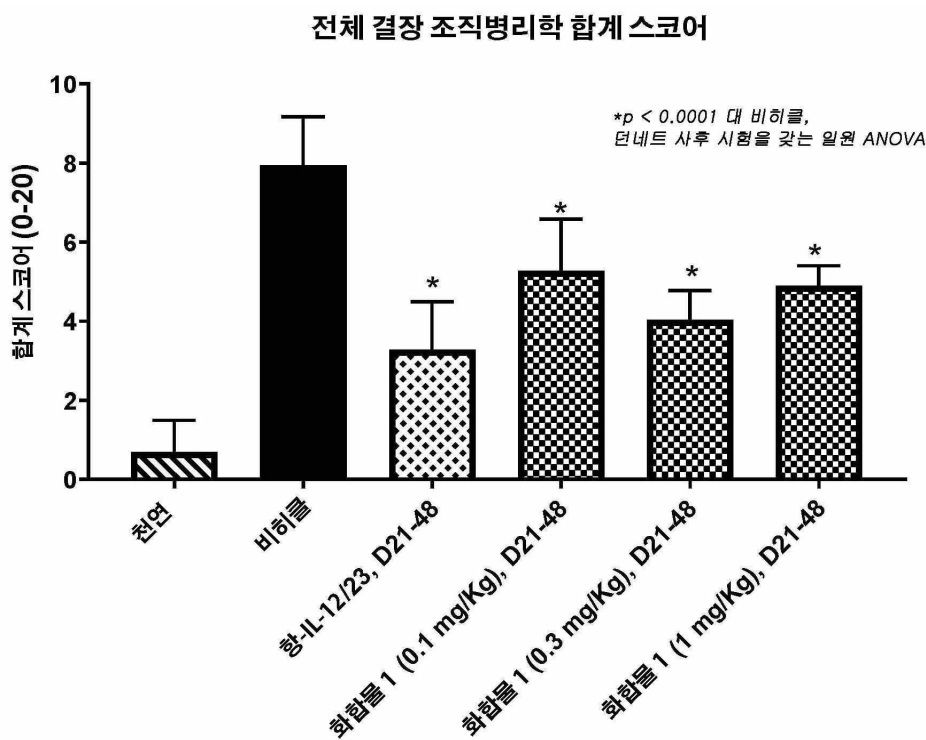
도면4



도면5

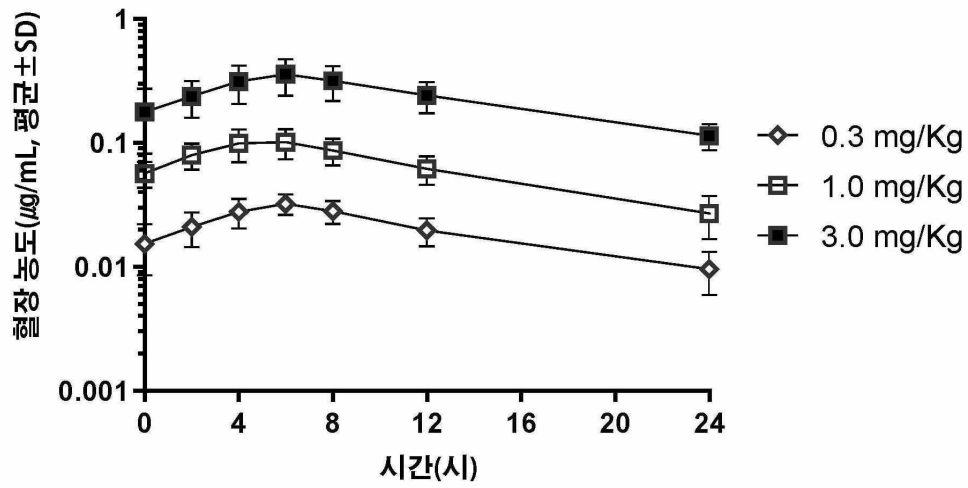


도면6



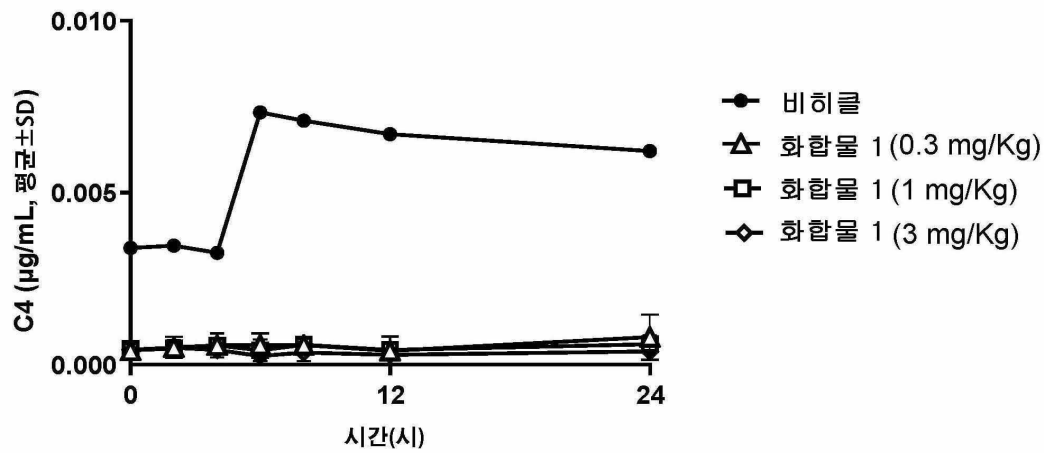
도면7

화합물 1 약물 혈장 수준(7일)

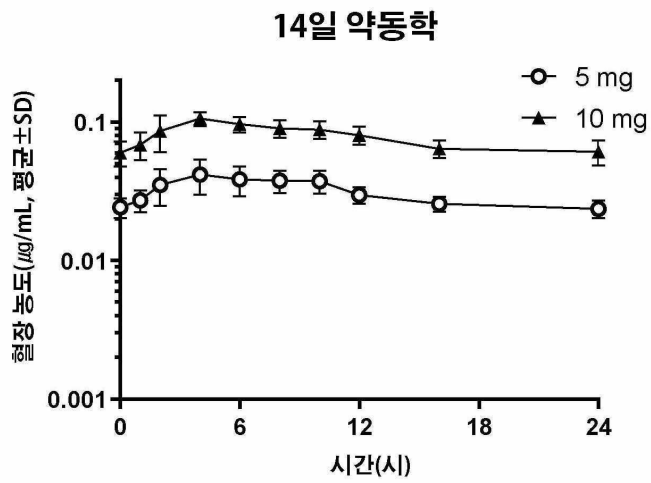


도면8

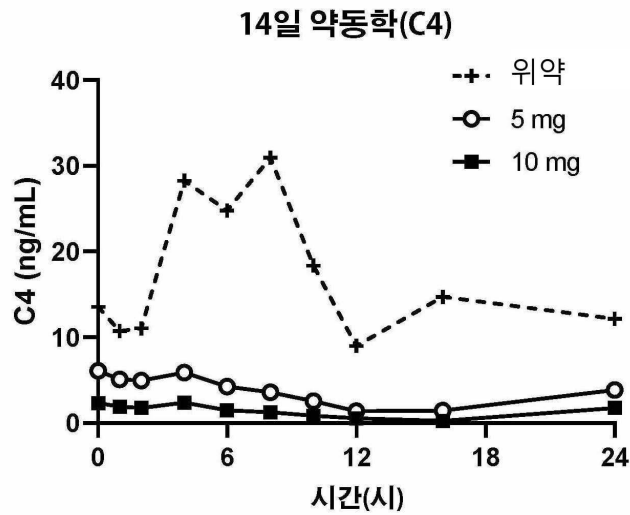
7일 C4 혈장 수준



도면9



도면10



도면11

