



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0106974
(43) 공개일자 2022년08월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/4965 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7017465
- (22) 출원일자(국제) 2020년11월27일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년05월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2020/083593
- (87) 국제공개번호 WO 2021/105331
국제공개일자 2021년06월03일
- (30) 우선권주장
62/941,910 2019년11월29일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
액테리온 파마슈티칼 리미티드
스위스 올슈빌 4123, 게버베스트라세 16
- (72) 발명자
마레스타 알렉산드로
스위스 4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16
페르슈네 루아끄
스위스 4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 액테리
온 파마슈티칼 리미티드
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **폐동맥 고혈압을 치료하는 방법**

(57) 요약

본 개시는 폐동맥 고혈압(PAH)을 갖는 환자에서 질병 진행의 위험을 감소시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 엔도텔린 수용체 길항제(ERA), 포스포다이에스테라제 유형 5(PDE-5) 저해제, 및 프로스타사이클린 수용체 효능제(IP 수용체 효능제)의 초기 삼중 조합 요법을 적용하는 단계를 포함하는, 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 9/12 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/023,452 2020년05월12일 미국(US)

63/076,149 2020년09월09일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

폐동맥 고혈압(PAH)을 갖는 환자에서 질병 진행의 위험을 감소시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 엔도텔린 수용체 길항제(ERA), 포스포다이에스테라제 유형 5(PDE-5) 저해제, 및 프로스타사이클린 수용체 효능제(IP 수용체 효능제)의 초기 삼중 조합 요법을 적용하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 감소된 질병 진행의 위험은 ERA 및 PDE-5 저해제의 초기 이중 조합 요법을 받는 PAH를 갖는 환자 집단에 비한 것인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 ERA는 마시텐탄(macitentan), 보센탄(bosentan), 또는 암브리센탄(ambrisentan), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이고; 상기 PDE-5 저해제는 타달라필(tadalafil), 실테나필(sildenafil), 바테나필(vardenafil), 또는 우테나필(udenafil), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이고; 상기 IP 수용체 효능제는 셀렉시팍(selexipag), 4-[(5,6-다이페닐피라진-2-일)(아이소프로필)아미노]부톡시}아세트산(MRE-269), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 ERA는 마시텐탄이고, 상기 PDE-5 저해제는 타달라필이고, 상기 IP 수용체 효능제는 셀렉시팍인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 PAH에 대한 치료 경험이 없는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 초기 PAH 진단은 상기 초기 삼중 조합 요법을 시작한지 6개월 이내에 이루어지는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 휴식 시 약 25 mmHg 이상의 평균 폐동맥 고혈압(mPAP), 약 15 mmHg 이하의 평균 폐동맥 췌기 압력(PAWP), 및 약 $240 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 이상의 폐혈관 저항(PVR)을 갖는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 상기 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 약 50 미터 이상의 6분 보행 거리(6MWD)를 갖는, 방법.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마시텐탄은 1일 1회 약 10 mg의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 10

제4항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 타달라필은 1일 1회 약 20 mg 내지 약 40 mg의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 타달라필은 1일 1회 약 40 mg의 양으로 투여되는, 방법

청구항 12

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 셀렉시팍은 1일 2회 약 200 μg 내지 약 1600 μg 의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 13

제4항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마시텐탄, 타달라필, 및 셀렉시팍 각각은 하나 이상의 정제의 형태로 경구 투여되는, 방법.

청구항 14

제4항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마시텐탄 및 상기 타달라필은 단일 정제의 형태로 경구 투여되고, 상기 셀렉시팍은 하나 이상의 별개의 정제의 형태로 경구 투여되는, 방법.

청구항 15

제2항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 삼중 조합 요법은 상기 초기 이중 조합 요법에 비해 질병 진행의 위험을 약 30 내지 40% 만큼 감소시키는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병 진행은 PAH의 악화로 인한 입원, PAH의 임상적 악화, 또는 사망을 포함하는, 방법.

청구항 17

폐동맥 고혈압(PAH)을 갖는 환자에서 질병 진행의 위험을 감소시키기 위한, 엔도텔린 수용체 길항제(ERA), 포스포다이에스테라제 유형 5(PDE-5) 저해제, 및 프로스타사이클린 수용체 효능제(IP 수용체 효능제)의 초기 삼중 조합 요법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 감소된 질병 진행의 위험은 ERA 및 PDE-5 저해제의 초기 이중 조합 요법을 받는 PAH를 갖는 환자 집단에 비한 것인, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 ERA는 마시텐탄, 보센탄, 또는 암브리센탄, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이고; 상기 PDE-5 저해제는 타달라필, 실테나필, 바데나필, 또는 우데나필, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이고; 상기 IP 수용체 효능제는 셀렉시팍, 4-[(5,6-다이페닐피라진-2-일)(아이소프로필)아미노]부톡시}아세트산(MRE-269), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 ERA는 마시텐탄이고, 상기 PDE-5 저해제는 타달라필이고, 상기 IP 수용체 효능제는 셀렉시팍인, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 PAH에 대한 치료 경험이 없는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 초기 PAH 진단은 상기 초기 삼중 조합 요법을 시작한 지 6개월 이내에 이루어지는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 23

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 휴식 시 약 25 mmHg 이상의 평균 폐동맥 고혈압(mPAP), 약 15 mmHg 이하의 평균 폐동맥 췌기 압력(PAWP), 및 약 240 dyn · sec/cm⁵ 이상의 폐혈관 저항(PVR)을 갖는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 24

제17항 내지 제23항 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 상기 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 약 50 미터 이상의 6분 보행 거리(6MWD)를 갖는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마시텐탄은 1일 1회 약 10 mg의 양으로 투여되도록 제형화되는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 타달라필은 1일 1회 약 20 mg 내지 약 40 mg의 양으로 투여되도록 제형화되는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 27

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 타달라필은 1일 1회 약 40 mg의 양으로 투여되도록 제형화되는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 28

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 셀렉시팍은 1일 2회 약 200 μg 내지 약 1600 μg의 양으로 투여되도록 제형화되는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 29

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마시텐탄, 상기 타달라필, 및 상기 셀렉시팍 각각은 하나 이상의 정제의 형태로 경구 투여되도록 제형화되는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 30

제20항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마시텐탄 및 상기 타달라필은 단일 정제 형태로 경구 투여되도록 제형화되고, 상기 셀렉시팍은 하나 이상의 개별 정제의 형태로 경구 투여되도록 제형화되는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 31

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 초기 삼중 조합 요법은 상기 초기 이중 조합 요법에 비해 질병 진행의 위험을 약 30 내지 40% 만큼 감소시키는, 초기 삼중 조합 요법.

청구항 32

제17항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병 진행은 PAH의 악화로 인한 입원, PAH의 임상적 악화, 또는 사망을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 9월 9일자로 출원된 미국 가출원 제63/076,149호, 2020년 5월 12일자로 출원된 미국 가출원 제63/023,452호, 및 2019년 11월 29일자로 출원된 미국 가출원 제62/941,910호의 우선권의 이익을 주장하며, 이들의 개시내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시는 폐동맥 고혈압(PAH)을 갖는 환자에서 질병 진행의 위험을 감소시키는 방법을 비롯한 PAH를 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 엔도텔린 수용체 길항제(ERA), 포스포다이에스테라제 유형 5(PDE-5) 저해제, 및 프로스타사이클린 수용체 효능제(IP 수용체 효능제)의 초기 삼중 조합 요법을 이를 필요로 하는 환자에게 적용하는 것을 포함한다.

배경 기술

[0005] 폐동맥 고혈압(PAH)은 다양한 병인 및 발병기전을 갖는 폐 순환의 심각한 만성 장애이다. 이는 폐혈관 저항 (PVR) 및 폐동맥 압력(PAP)의 진행성 증가, 및 심장 출력(CO)의 감소를 특징으로 하며, 궁극적으로 우심부전 및 사망을 초래한다. PAH의 복잡한 발병기전은 3개의 주요 경로에서의 기능장애를 포함한다: 프로스타사이클린, 엔도텔린 및 산화질소 경로.

[0006] PAH는 15 mmHg 이하의 정상 폐동맥 췌기 압력 (또는 좌심실 말단-이완기 압력) 및 $240 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ (또는 3 우드(Wood) 단위) 초과와 PVR과 함께 25 mmHg 이상의 휴지 평균 폐동맥 압력으로 혈액학적으로 정의된다. 이는 임상 표현, 병리학, 병리생리학, 예후 및 치료적 접근에 기초하여 임상적으로 4개의 하위그룹으로 추가로 분류된다: 1) 입증 가능한 원인이 없음(특발성), 2) 가족 환경(유전성), 3) 특정 약물 및 독소의 사용 결과, 및 4) 결합 조직 질환, HIV 감염, 문맥 고혈압, 선천성 심장 질환, 또는 주혈흡충증과 관련됨.

[0007] PAH의 치료를 위한 현재 ESC/ERS 가이드라인은 초기 단일요법에 대한 부적절한 임상 반응을 갖는 환자의 경우 초기 이중 조합 요법 또는 순차적 조합 요법을 권장한다. 고위험 환자의 경우, i.v. 에포프로스테놀을 포함한 초기 조합 요법이 권장된다. 보다 최근에, 6차 세계 폐고혈압 심포지움(World Symposium on Pulmonary Hypertension)의 회의록은 1년 사망률이 낮거나 중간인 환자의 경우 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 및 포스포다이에스테라제 유형 5 저해제(PDE-5i)를 사용한 초기 경구 조합 요법을, 그리고 고위험 환자의 경우 i.v. 프로스타사이클린을 포함한 초기 조합 요법을 제안한다.

발명의 내용

[0008] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 폐동맥 고혈압(PAH)을 갖는 환자에서 질병 진행의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 엔도텔린 수용체 길항제(ERA), 포스포다이에스테라제 유형 5(PDE-5) 저해제, 및 프로스타사이클린 수용체 효능제(IP 수용체 효능제)의 초기 삼중 조합 요법을 이를 필요로 하는 환자에게 적용하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1은 대상체 수준에서 연구 기간을 나타내는 개략도이다.
 도 2는 연구 수준에서 계획된 지속 시간을 나타내는 개략도이다.
 도 3은 PVR의 기저선으로부터 26주차까지의 변화(기저선 대비)의 산점도이다(분석 세트: 전체 분석 세트).
 도 4는 하위그룹별 26주차 대 기저선의 ANCOVA:PVR 비의 포레스트 플롯(Forest plot)이다(분석 세트: 전체 분석 세트). 이 도면에서, 수직 실선은 전체 치료 효과를 나타낸다. 하위그룹에 대한 마커 크기는 그룹당 대상체의 수를 기준으로 한다. P-값은, 하위그룹 가변 효과 및 추가된 치료와 그의 상호작용과 함께, 계층화 인자 및 공변량으로서의 기저선을 포함한 확장된 주요 모델에 대한 치료-하위그룹 상호작용(treatment-by-subgroup interaction) 시험을 반영한다. * = 상호작용 p-값; Sel = 셀렉시팍(Selexipag); Plc = 위약.
 도 5는 6MWD의 기저선으로부터 26주차까지의 변화(기저선 대비)의 산점도이다.
 도 6은 무작위배정에서 EOMOP + 7일까지 첫 번째 질병 진행 사건까지의 시간을 나타내는 선 그래프이다(분석 세트: 전체 분석 세트). 이 도면에서, 대상체는 EOMOP + 7일째 또는 연구 종료 시 중 어느 쪽이든 더 빠른 시점에 검열된다. 그래프는 대상체의 10% 미만이 두 치료 그룹 모두에서 위험에 처해질 때 절단된다. p-값은 계층화된 로그-순위 검정에 기초한다. 위험비 추정치는 왈드(Wald) 신뢰 한계를 갖는 계층화된 콕스 회귀로부터 얻어진다. 분석은 기저선에서의 WHO FC 및 지리적 지역에 의해 계층화된다.
 도 7은, 치료 분석 시, 3개의 연구 약제 중 임의의 것의 최초 치료 중단까지 첫 번째 질병 진행 사건까지의 시간을 나타내는 선 그래프이다. 이 도면에서, 대상체는 EOMOP + 7일째 또는 3개의 연구 약제 중 임의의 것의 최

초 치료 중단 시점 + 7일째 중 어느 쪽이든 더 빠른 시점에 검열되었다.

도 8은 PAH로 인한 사망까지의 시간 또는 EOMOP까지 PAH 악화로 인한 입원까지의 시간을 나타내는 선 그래프이다(전체 분석 세트).

도 8a는 PAH로 인한 사망까지의 시간 또는 EOMOP + 7일까지 PAH 악화로 인한 입원까지의 시간을 나타내는 선 그래프이다(전체 분석 세트). 이 도면에서, 대상체는 최소 EOMOP + 7일째 또는 EOS 중 어느 쪽이든 빠른 시점에 검열되었다. 그래프는 대상체의 10% 미만이 두 치료 그룹 모두에서 위험에 처해질 때 절단된다. p-값은 계층화된 로그-순위 검정에 기초한다. 위험비 추정치는 왈드 신뢰 한계를 갖는 콕스 회귀로부터 얻어진다. 분석은 기저선에서의 WHO FC 및 지리적 지역에 의해 계층화된다.

도 9는 사망까지의 시간 또는 EOMOP까지 첫 번째 입원(모든 원인)까지의 시간을 나타내는 선 그래프이다(전체 분석 세트).

도 9a는 사망까지의 시간 또는 EOMOP + 7일까지 첫 번째 입원(모든 원인)까지의 시간을 나타내는 선 그래프이다(전체 분석 세트). 이 도면에서, 대상체는 최소 EOMOP + 7일째 또는 EOS 중 어느 쪽이든 빠른 시점에 검열되었다. 그래프는 대상체의 10% 미만이 두 치료 그룹 모두에서 위험에 처해질 때 절단된다. p-값은 계층화된 로그-순위 검정에 기초한다. 위험비 추정치는 왈드 신뢰 한계를 갖는 콕스 회귀로부터 얻어진다. 분석은 기저선에서의 WHO FC 및 지리적 지역에 의해 계층화된다.

도 10은 전체 분석 세트에 대한 EOMOP + 7일까지 무작위배정에서 사망(모든 원인)까지의 시간의 선 그래프이다.

도 11은 $888 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 미만의 PVR을 갖는 환자에 대한 EOMOP + 7일까지 기저선에서의 PVR의 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간의 선 그래프이다.

도 12는 $888 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 이상의 PVR을 갖는 환자에 대한 EOMOP + 7일까지 기저선에서의 PVR의 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간의 선 그래프이다.

도 13은 52 mmHg 미만의 mPAP를 갖는 환자에 대한 EOMOP + 7일까지 기저선에서의 mPAP에 의한 질병 진행까지의 시간의 선 그래프이다.

도 14는 52 mmHg 이상의 mPAP를 갖는 환자에 대한 EOMOP + 7일까지 기저선에서의 mPAP에 의한 질병 진행까지의 시간의 선 그래프이다.

도 15는 8 mmHg 미만의 mRAP를 갖는 환자에 대한 EOMOP + 7일까지 기저선에서의 mRAP의 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간의 선 그래프이다.

도 16은 8 mmHg 이상의 mRAP를 갖는 환자에 대한 EOMOP + 7일까지의 mRAP의 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간의 선 그래프이다.

도 17은 $2.1 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ 이상의 CI를 갖는 환자에 대한 EOMOP + 7일까지 기저선에서의 CI에 의한 질병 진행까지의 시간의 선 그래프이다.

도 18은 $2.1 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ 미만의 CI를 갖는 환자에 대한 EOMOP + 7일까지 기저선에서의 CI에 의한 질병 진행까지의 시간의 선 그래프이다.

도 19는 1360 ng/L 미만의 NT-proBNP를 갖는 환자에 대한 EOMOP + 7일까지 기저선에서의 NT-proBNP의 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간의 선 그래프이다.

도 20은 1360 ng/L 이상의 NT-proBNP를 갖는 환자에 대한 EOMOP + 7일까지 기저선에서의 NT-proBNP의 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간의 선 그래프이다.

도 21은 EOS까지의 환자 배치를 보여주는 연구 설계의 개략도이다. *4명의 환자는 셀렉시팍을 시작하지 않았으며, 안전성 분석을 위한 초기 이중 요법 그룹에 할당되었고; **1명의 환자는 임의의 치료를 받지 않았으며, 안전성 분석 세트로부터 제외되었고; †120명의 환자는 위약을 투여받았다.

도 22는 EOS까지 질병 진행까지의 시간을 나타내는 선 그래프이다. 이 도면에서, th.는 요법(therapy)이다. 대상체는 EOS에서 검열된다. 그래프는 대상체의 10% 미만이 두 치료 그룹 모두에서 위험에 처해질 때 절단된다. p-값은 계층화된 로그-순위 검정에 기초한다. 위험비 추정치는 기저선에서의 WHO FC 및 지리적 지

역을 사용한 계층화된 콕스 회귀로부터 얻어진다. 삼중 요법(N=123), 이중 요법(N=124).

도 23은 EOMOP까지 사망까지의 시간을 나타내는 선 그래프이다. 이 도면에서, th.는 요법이다. 대상체는 EOMOP 또는 연구 종료 시 중 어느 쪽이든 더 빠른 시점에 검열된다. 그래프는 대상체의 10% 미만이 두 치료 그룹 모두에서 위험에 처해질 때 절단된다. p-값은 계층화된 로그-순위 검정에 기초한다. 월드 신뢰 한계 분석을 사용한 계층화된 콕스 회귀로부터 얻은 위험비 추정치는 기저선에서의 WHO FC 및 지리적 영역에 의해 계층화된다. 삼중 요법(N=123), 이중 요법(N=124).

도 24는 EOS까지 사망까지의 시간을 나타내는 선 그래프이다. 이 도면에서, th.는 요법이다. 대상체는 EOS에서 검열된다. 그래프는 대상체의 10% 미만이 두 치료 그룹 모두에서 위험에 처해질 때 절단된다. p-값은 계층화된 로그-순위 검정에 기초한다. 월드 신뢰 한계 분석을 사용한 계층화된 콕스 회귀로부터 얻은 위험비 추정치는 기저선에서의 WHO FC 및 지리적 영역에 의해 계층화된다. 삼중 요법(N=123), 이중 요법(N=124).

도 25는 EOMOP + 7일까지 질병 진행 사건(ALL, 최초 및 후속 사건들)을 나타내는 막대 그래프이다.

도 26은 EOS까지 질병 진행 사건(ALL, 최초 및 후속 사건들)을 나타내는 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0010] 본 명세서에서, 단수 형태(부정 관사("a", "an") 및 정관사("the"))는 복수의 지시 대상을 포함하며, 특정 수치 값에 대한 언급은 문맥이 명확히 달리 지시하지 않는 한 적어도 그 특정 값을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "재료"에 대한 언급은 그러한 재료들 중 적어도 하나 및 당업자에게 알려져 있는 이들의 등가물 등에 대한 언급이다.
- [0011] 값이 기술어 "약" 또는 "실질적으로"의 사용에 의해 근사치로서 표현될 때, 특정 값은 다른 실시 형태를 형성한다는 것이 이해될 것이다. 일반적으로, 용어 "약" 또는 "실질적으로"의 사용은 개시된 발명 요지에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치를 나타내며, 그의 기능에 따라 그것이 사용되는 구체적인 상황에서 해석되어야 한다. 당업자는 이것을 일상적인 일로서 해석할 수 있을 것이다. 일부 경우에, 특정 값에 대해 사용되는 유효 숫자의 개수는 단어 "약" 또는 "실질적으로"의 범위를 결정하는 하나의 비제한적인 방법일 수 있다. 다른 경우에, 일련의 값들에서 사용되는 단계적 차이는 각각의 값에 대해 용어 "약" 또는 "실질적으로"에 이용가능한 의도된 범위를 결정하는 데 사용될 수 있다. 존재하는 경우 모든 범위는 포괄적이며 조합 가능하다. 즉, 범위로 기재된 값에 대한 언급은 그 범위 내의 각각의 모든 값을 포함한다.
- [0012] 달리 언급되지 않는 한, 목록이 제시되는 경우, 그러한 목록의 각각의 개별 요소, 및 그러한 목록의 하나하나의 모든 조합은 별개의 실시 형태로 해석되어야 함이 이해되어야 한다. 예를 들어, "A, B 또는 C"로 표현된 실시 형태의 목록은 실시 형태 "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C" 또는 "A, B 또는 C"를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0013] 명확함을 위해 별개의 실시 형태와 관련하여 본 명세서에서 기재된 본 발명의 소정 특징이 조합되어 단일 실시 형태로 또한 제공될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 즉, 명백하게 양립이 불가능하거나 배제되지 않는 한, 각각의 개별 실시 형태는 임의의 다른 실시 형태와 조합가능한 것으로 간주되고, 그러한 조합은 다른 실시 형태인 것으로 고려된다. 역으로, 간략함을 위해 단일 실시 형태로 기재된 본 발명의 다양한 특징은 별개로 또는 임의의 하위 조합으로 또한 제공될 수 있다. 또한, 청구항은 임의의 선택적인 요소를 배제하도록 작성될 수 있음에 유의한다. 그러한 바와 같이, 이러한 언급은 청구항 요소의 인용 또는 "부정적" 제한의 사용과 관련하여 "오로지", "단지" 등과 같은 배타적인 용어의 사용에 대한 선행사(antecedent basis)로서의 역할을 하도록 의도된다. 마지막으로, 실시 형태가 일련의 단계의 일부 또는 더욱 일반적인 구조의 일부로서 설명될 수 있지만, 각각의 상기 단계는 또한 그 자체로 독립적인 실시 형태로 간주될 수 있다.
- [0014] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치료하는", "치료" 등은 질병, 질환, 또는 장애를 제거하려는 목적을 위한 환자의 관리 및 간호를 포함할 것이다. 용어 "치료하는" 및 "치료"는 또한 (a) 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 합병증을 완화시키고/시키거나; (b) 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 합병증의 개시를 방지하고/하거나; (c) 질병, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 합병증을 제거하기 위해 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여를 포함한다.
- [0015] 용어 "대상체" 및 "환자"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되었던 인간을 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용된다. 바람직하게는, 환자는 치료 및/또는 예방하려는 질병 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 경험하고/하거나 나타내었다.

- [0016] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "양"은 연구자, 의사 또는 기타 임상이에 의해 모색되고 있는 생물학적 또는 의약적 반응(이는 치료 중인 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 완화를 포함함)을 인간에서 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.
- [0017] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "질병 진행"은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 다수의 인자에 의해 범주화된다. 일부 실시 형태에서, 사망이 발생한 경우 질병이 진행된 것이다. 다른 실시 형태에서, 환자가 PAH의 악화로 인해 입원한 경우 질병이 진행된 것이다. 추가 실시 형태에서, 환자의 PAH가 악화되어 프로스타사이클린, 프로스타사이클린 유사체, 또는 프로스타사이클린 수용체 효능제와 같은 PAH의 악화를 감소시키기 위한 제제의 투여를 개시할 필요가 있는 경우 질병이 진행된 것이다. 또 다른 실시 형태에서, 환자가 임상적 악화를 보이는 경우 질병은 진행되고 있는 것으로 간주된다.
- [0018] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "임상적 악화"는, WHO FC III 또는 IV를 동반한, 기저선에서 또는 기저선 후에 얻어진 최고 6MWD로부터 15% 초과 6MWD의 기저선후(post-baseline) 감소를 지칭한다(두 조건은 모두 1 내지 21일 간격의 2회의 연속적 기저선후 평가에서 확인됨).
- [0019] **초기 삼중 조합 요법**
- [0020] 본 명세서에 기재된 방법은 폐동맥 고혈압(PAH)을 갖는 환자에서 질병 진행의 위험을 감소시키는 것에 관한 것이다. 방법은 엔도텔린 수용체 길항제(ERA), 포스포다이에스테라제 유형 5(PDE-5) 저해제, 및 프로스타사이클린 수용체 효능제(IP 수용체 효능제)의 초기 삼중 조합 요법을 이를 필요로 하는 환자에게 적용하는 것을 포함한다.
- [0021] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 초기 삼중 조합 요법은, 예를 들어, 입원의 위험을 포함한, 환자의 질병 진행의 위험을 감소시킨다. 특정 실시 형태에서, 위험은 ERA 및 PDE-5 저해제의 초기 이중 조합 요법(즉, IP 수용체 효능제가 없음)을 받는 환자와 실질적으로 동일한 질병 진행 수준의 집단과 같은 PAH를 갖는 환자 집단에 비해 감소된다. 그러한 상대적 분석은 실시예 1에 개시되어 있다. 일부 실시 형태에서, 방법은 초기 이중 조합 요법을 받는 환자 집단에 비해 질병 진행의 위험을 적어도 약 20% 감소시킨다. 다른 실시 형태에서, 방법은 초기 이중 조합 요법에 비해 질병 진행의 위험을 약 20 내지 약 50%, 더 바람직하게는 약 30% 내지 약 40% 감소시킨다. 추가 실시 형태에서, 방법은 초기 이중 조합 요법에 비해 질병 진행의 위험을 약 25 내지 약 45%, 약 30 내지 약 45%, 약 35 내지 약 50%, 또는 약 40 내지 약 50% 감소시킨다. 또 다른 실시 형태에서, 방법은 초기 이중 조합 요법에 비해 질병 진행의 위험을 적어도 약 30%(약 30%를 포함함) 감소시킨다. 또 다른 실시 형태에서, 방법은 초기 이중 조합 요법에 비해 질병 진행의 위험을 적어도 약 40%(약 40%를 포함함) 감소시킨다. 또 다른 실시 형태에서, 방법은 초기 이중 조합 요법에 비해 질병 진행의 위험을 적어도 약 50%(약 50%를 포함함) 감소시킨다.
- [0022] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "삼중 조합 요법"은 모든 ERA, PDE-5 저해제 및 IP 수용체 효능제 3가지 모두를 사용하는 본 명세서에 개시된 치료 프로토콜을 지칭한다. ERA, PDE-5 저해제 및 IP 수용체 효능제 3가지 모두는 치료 방법에서 동시에 또는 서로 다른 시간에(예를 들어, 순차적으로) 투여될 수 있다. 유사하게, 용어 "이중 조합 요법"은 IP 수용체 효능제 없이 ERA 및 PDE-5 저해제를 사용하는 당업계의 치료 프로토콜 및 방법을 지칭한다.
- [0023] "삼중 조합 요법"을 언급할 때 용어 "초기"는 ERA, PDE-5, 및 IP 수용체 효능제의 업프론트(upfront) 조합 치료를 의미한다. "초기" 삼중 조합 요법 (또는 "초기" 이중 조합 요법)은 서로 짧은 기간 내에 개시되고, 이어서 각각이 의사 또는 다른 건강관리 제공자에 의해 처방된 바와 같이 투여되는 성분들을 포함한다. 예를 들어, 초기 삼중 조합 요법에서, ERA, PDE-5 저해제, 및 IP 수용체 효능제 각각은 동일한 날에 개시될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 각 성분을 사용한 치료는 서로 짧은 기간 내에, 예를 들어, 서로 1주 이내, 2주 이내, 3주 이내, 또는 4주 이내에 개시될 수 있다. (초기 삼중 또는 초기 이중 조합 요법에 대한) 각각의 성분의 시작 순서 및 타이밍은 예를 들어 의사 또는 다른 건강관리 제공자의 지시에 기초하여 변경될 수 있다. 일부 실시 형태에서, IP 수용체 효능제, ERA, 또는 PDE-5 저해제 중 1개 또는 2개는 조합 요법의 시작 시 1일차에 투여되고, IP 수용체 효능제, ERA, 또는 PDE-5 저해제 중 1개 또는 2개는 1일차 후 약 1주 내지 약 3주 이내에 투여된다. 예를 들어, 본 명세서의 실시예 섹션에서와 같이, ERA 및 PDE-5 저해제는 1일차에 시작되고, IP 수용체 효능제는 15일 ± 3일차에 시작된다.
- [0024] "삼중 조합 요법"을 언급할 때 용어 "초기"는, 단일요법 또는 이중 조합 요법과 같은 이전 치료에 대한 환자의 임상 반응에 기초하여 성분들 중 1개 또는 2개가 첨가되는 순차적 요법과 대비된다. 예를 들어, ERA, PDE-5,

및 IP 수용체 효능제의 초기 삼중 조합 요법은, 환자가 ERA 및 PDE-5 저해제의 초기 이중 조합 요법에 대해 부적절한 임상 반응을 갖는 것으로 평가된 후 ERA 및 PDE-5 저해제의 초기 이중 조합 요법에 IP 수용체 효능제가 보충되는 순차적 삼중 조합 요법과 대조적으로 모든 3개의 성분을 포함하는 엠프론트 치료 요법을 포함한다. 초기 삼중 조합 요법은 또한 ERA 또는 PDE-5 저해제와 같은 성분들 중 하나의 단일요법에 대한 환자의 임상 반응과 독립적으로 적용될 수 있다. 마찬가지로, 초기 이중 조합 요법은, 성분들 중 하나가 다른 성분들 중 하나를 사용한 이전의 초기 단일요법에 대한 환자의 임상 반응에 기초하여 첨가되는 순차적 요법과는 대조적으로, 성분들 중 2개, 전형적으로 ERA 및 PDE-5 저해제의 엠프론트 치료를 포함한다.

[0025] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "폐동맥 고혈압" 및 "PAH"는 상호 교환 가능하며, 환자가 폐에서 높은 혈압을 갖는 질환을 규정한다. PAH는 폐 전체에 걸친 매우 작은 동맥의 직경이 좁아질 때 발생하며, 이는 폐를 통과하는 혈류에 대한 저항을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 좁아지는 근본적인 원인은 알려져 있지 않다 (즉, 특발성 폐고혈압). PAH는 또한 (i) 가족성, 또는 유전성 PAH, (ii) 약물 또는 독소에 의해 야기된 PAH, (iii) 결합 조직 질환(경피증 또는 루푸스), 선천성 심장 문제, 간에서의 높은 혈압, HIV, 감염(주흡혈충증), 및 겸상적혈구 빈혈과 같은 다른 질환과 관련된 PAH, 또는 (iv) 희귀 혈액 질환(예를 들어, 폐 모세관성 혈관중증)에 의해 야기된 PAH, 또는 (v) 유아의 PAH(신생아의 지속성 폐고혈압)를 포함한 하위그룹으로 분류된다. 환자에서 PAH의 중증도는 일반적으로 분류 시스템, 즉, 세계보건기구(WHO) 등급 시스템에 의해 평가된다. 표 A를 참조한다.

[0026] [표 A]

PAH 환자에 대한 WHO 등급 시스템	
등급	환자의 증상
I	<ul style="list-style-type: none"> 신체 활동에 대한 제한 없음. 일상적인 신체 활동이 과도한 호흡곤란 또는 피로, 흉통 또는 반실신(near syncope)을 유발하지 않음.
II	<ul style="list-style-type: none"> 신체 활동의 약간의 제한. 휴식 시 편안함. 일상적인 신체 활동이 과도한 호흡 곤란 또는 피로, 흉통 또는 반실신을 유발함.
III	<ul style="list-style-type: none"> 신체 활동의 현저한 제한. 휴식 시 편안함. 일상적인 신체 활동보다 적은 활동이 과도한 호흡 곤란 또는 피로, 흉통 또는 반실신을 유발함.
IV	<ul style="list-style-type: none"> 증상 없이 임의의 신체 활동을 수행할 수 없음. 우심부전의 징후를 나타냄. 휴식 시 호흡곤란 및/또는 피로가 나타날 수 있음. 임의의 신체 활동에 의해 불편함이 증가함.

[0027]

[0028] 일반적으로, 더 높은 PAH 등급은 더 중증인 질병 상태 및/또는 환자가 정확하게 진단되어 PAH 요법을 시작할 긴급도가 더 높음을 나타낸다. 따라서, 방법은 환자가 더 낮은 WHO PAH 등급에서 더 높은 WHO PAH 등급으로 진행할 위험을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 방법은 PAH 환자가 WHO 등급 I에서 WHO 등급 II로, WHO 등급 I에서 WHO 등급 III으로, WHO 등급 I에서 WHO 등급 IV로, WHO 등급 II에서 WHO 등급 III으로, WHO 등급 II에서 WHO 등급 IV로, 또는 WHO 등급 III에서 WHO 등급 IV로 진행할 위험을 감소시킨다.

[0029] 방법은 또한 또는 부가적으로 PAH-관련 입원, PAH의 임상적 악화, PAH의 악화를 감소시키기 위한 제제의 개시, 또는 사망을 예방하거나 제한함으로써 PAH 질병 진행을 감소시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 방법은, 예를 들어, PAH의 악화로 인한 환자 입원의 위험을 감소시킨다. 다른 실시 형태에서, 방법은 PAH의 임상적 악화의 위험을 감소시킨다. 추가 실시 형태에서, 방법은 환자 사망의 위험을 감소시킨다. 다른 실시 형태에서, 방법은 프로스타사이클린, 프로스타사이클린 유사체, 또는 프로스타사이클린 수용체 효능제와 같은 PAH의 악화를 감소시키기 위한 제제의 투여를 개시해야 하는 것을 피한다. 예를 들어, 본 명세서의 실시예 섹션의 표 13은 특정 질병 진행 사건의 평가를 포함한다.

[0030] 특정 실시 형태에서, 환자는 PAH에 대한 치료 경험이 없는 환자이지만, PAH에 대한 치료 요법을 이전에 받았거나 현재 받고있는 환자도 본 명세서에 개시된 방법으로부터 혜택을 받을 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "치료 경험이 없는"은 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료를 개시하기 전에 PAH에 대해 치료받은 적이 없는 환자를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 환자는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료를 개시하기 전

에 엔도텔린 수용체 길항제(ERA)를 투여받지 않았다. 일부 실시 형태에서, 환자는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료를 개시하기 전에 포스포다이에스테라제 유형 5(PDE-5) 저해제를 투여받지 않았다. 추가 실시 형태에서, 환자는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료를 개시하기 전에 프로스타사이클린 수용체 효능제(IP 수용체 효능제)를 투여받지 않았다. 또 다른 실시 형태에서, 환자는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료를 개시하기 전에 엔도텔린 수용체 길항제(ERA), 포스포다이에스테라제 유형 5(PDE-5) 저해제, 및 프로스타사이클린 수용체 효능제(IP 수용체 효능제)를 투여받지 않았다.

[0031] 다른 실시 형태에서, 환자는 또한 또는 치료 경험이 없는 것에 더하여 PAH로 새로 진단된 환자이다. 예를 들어, 환자의 초기 PAH 진단은 초기 삼중 조합 요법을 시작한지 약 6개월 이내에 이루어진다. 일부 실시 형태에서, 초기 PAH 진단은 초기 삼중 조합 요법을 시작한지 약 6개월, 약 5개월, 약 4개월, 약 3개월, 약 2개월, 또는 약 1개월 이내에 이루어진다.

[0032] 본 명세서에 기재된 방법은 또한 평균 폐동맥 고혈압(mPAP), 폐동맥 췌기 압력(PAWP), 및 폐혈관 저항(PVR) 중 하나 이상을 정상화하고/하거나 개선하는 데 효과적이다. 일부 실시 형태에서, 방법은 mPAP 또는 PVR 중 하나 이상의 비정상적으로 상승된 수준을 낮추는 데 효과적이다. 따라서, mPAP 및/또는 PVR은 요법을 시작할 때 상승될 수 있고, 본 명세서에 개시된 초기 삼중 조합 요법 방법을 이용하여 낮추어질 수 있다.

[0033] 초기 삼중 조합의 시작 시, 환자는 휴식 시 약 25 mmHg 이상의 mPAP를 가질 수 있다. 전형적으로, 초기 삼중 조합 요법은 환자에서 mPAP 수준을 감소시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 방법은 약 5 mmHg, 약 10 mmHg, 약 15 mmHg, 또는 약 20 mmHg 만큼의 mPAP 수준 저하를 가져온다.

[0034] 환자는 또한 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 약 15 mmHg 이하의 평균 PAWP를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환자는 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 약 15, 약 14, 약 13, 약 12, 약 11, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 또는 약 1 mmHg 미만의 평균 폐동맥 췌기 압력을 가질 수 있다.

[0035] 환자는 또한 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 약 $240 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 이상의 PVR을 가질 수 있다. 다른 실시 형태에서, 환자는 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 약 $480 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 이상의 PVR을 갖는다. 방법은 환자의 PVR 저하를 가져온다.

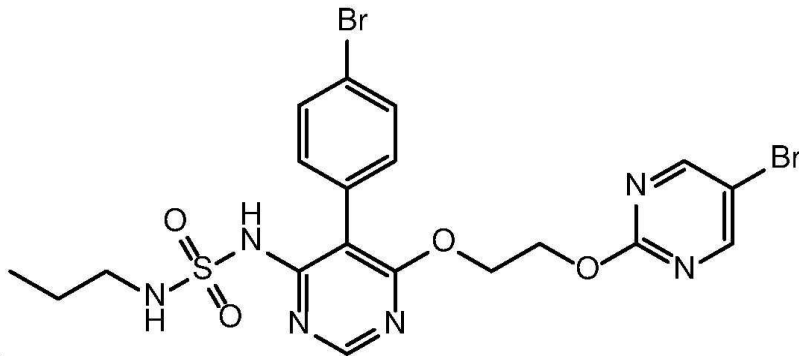
[0036] 또한, 환자는 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 약 50 미터 이상의 6분 보행 거리(6-minute walk distance, 6MWD)를 갖는 것으로 고려된다. 예를 들어, 전형적으로 새로 진단된 환자의 6MWD는 약 150 내지 500 미터의 범위이다. 그러나, 다른 실시 형태에서, 환자는 초기 요법의 시작 시에 50 미터 미만의 6MWD를 갖는다. 본 명세서에 개시된 초기 삼중 조합 요법은 6MWD 수준을 증가시키는 데 효과적이다.

[0037] 엔도텔린 수용체 길항제

[0038] 본 명세서에 기재된 방법은 일정량의 ERA를 투여하는 단계를 포함한다. "엔도텔린 수용체 길항제" 또는 "ERA"는 의사 또는 다른 건강관리 제공자에 의해 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, ERA는 마시텐탄(macitentan), 보센탄(bosentan), 또는 암브리센탄(ambrisentan), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 다른 실시 형태에서, ERA는 마시텐탄이다. 추가의 실시 형태에서, ERA는 보센탄이다. 또 다른 실시 형태에서, ERA는 암브리센탄이다.

[0039] 일부 실시 형태에서, ERA의 양은 약 15 mg 미만이다. 추가 실시 형태에서, ERA의 양은 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, 또는 약 15 mg이다. 다른 실시 형태에서, ERA의 양은 약 1 내지 약 15 mg, 약 1 내지 약 10 mg, 약 1 내지 약 5 mg, 약 5 내지 약 15 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 또는 약 10 내지 약 15 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, ERA의 양은 약 5 내지 약 15 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, ERA의 양은 약 10 mg이다. ERA의 양은 치료 방법 전체에 걸쳐 동일할 수 있거나 변경될 수 있다. 일부 실시 형태에서, ERA의 양은 증가된다. 다른 실시 형태에서, ERA의 양은 감소된다. 바람직하게는, ERA는 하루 중 동일한 시간에 환자에 의해 투여된다. 따라서, 일부 실시 형태에서, ERA는 아침에 투여된다. 다른 실시 형태에서, ERA는 저녁에 투여된다. ERA의 양은 단일 용량으로서 투여되거나 의사 또는 다른 건강관리 제공자에 의해 결정된 바와 같이 2회 이상의 용량으로 분할될 수 있다. 바람직하게는, ERA는 단일 용량으로서 투여된다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "마시텐탄"은 화학식 (I)의 N-[5-(4-브로모페닐)-6-[2-[(5-브로모-2-피리미디닐)옥시]에톡시]-4-피리미디닐]-N'-프로필설펠라미드를 지칭한다.



[0041]

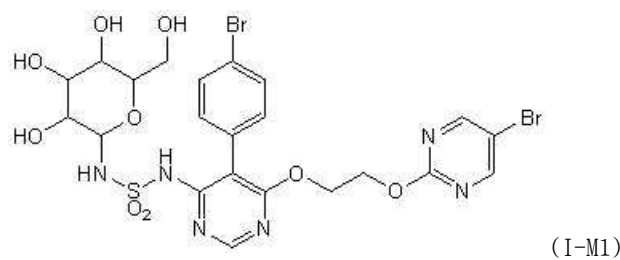
[0042]

다른 실시 형태에서, 마시텐탄은 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태로서의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체와 같은 마시텐탄의 입체이성질체를 지칭한다. 마시텐탄은 또한 그의 라세미 혼합물을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "마시텐탄"은 또한 마시텐탄의 비정질 또는 결정질 형태를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 마시텐탄은 결정질 형태이다. 다른 실시 형태에서, 마시텐탄은 비정질 형태이다. 결정도는, 예를 들어 특히 단결정 x-선 회절, 분말 x-선 회절, 시차 주사 열량계, 용점과 같은 하나 이상의 기법을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "마시텐탄"은 그의 무수 형태 또는 수화물을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 마시텐탄은 무수 형태이다. 다른 실시 형태에서, 마시텐탄은 그의 수화물이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "마시텐탄"은 추가로 그의 용매화물을 지칭한다. 그러한 용매화물은 분자간 힘 또는 화학 결합을 통해 마시텐탄 분자의 하나 이상의 위치에 결합된 용매의 분자를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "마시텐탄"은 또한 그의 다형체를 지칭할 수 있다. 그러한 마시텐탄의 다형체는 각각의 다형체의 결정 격자에 변화가 있는 분자의 결정질 형태를 포함한다. 용어 "마시텐탄"은 또한 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염이라는 표현은 무기산 또는 하이드로할로겐산과 같은 유기산, 예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산; 황산, 인산, 질산, 시트르산, 포름산, 아세트산, 말레산, 타르타르산, 메틸설포산, p-톨루올설포산 등과의 염을 포함하거나, 화학식 I의 화합물이 본질적으로 산성인 경우 알칼리 또는 토류 알칼리 염기, 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 등과 같은 무기 염기와 염을 포함한다. 마시텐탄은 당업자에게 이해되는 바와 같이 상업적으로 입수 가능하다. 예를 들어, 마시텐탄은 OPSUMIT®로 입수 가능하다. 마시텐탄은 엔도텔린 수용체 길항제이고, 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제7,094,781호에 개시된 바와 같은 공정에 따라 제조될 수 있다.

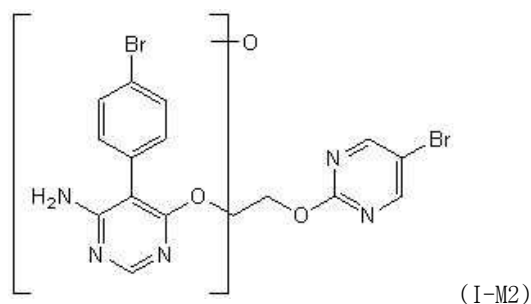
[0043]

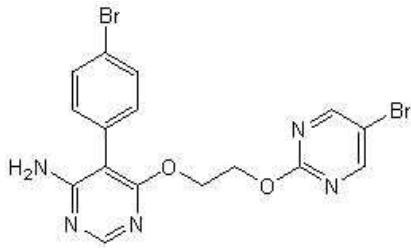
본 발명은 또한 마시텐탄 대사산물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 투여를 고려한다. 바람직하게는, 마시텐탄 대사산물은 대사적으로 활성인 화합물이다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 마시텐탄 대사산물은 화학식 I-M1 내지 I-M7을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 마시텐탄 대사산물은 화학식 I-M6을 가지며; I-M6은 또한 코드명 ACT-132577 및 국제 비독점적 명칭인 아프로시텐탄(aprocitentan)으로 알려져 있다.

[0044]

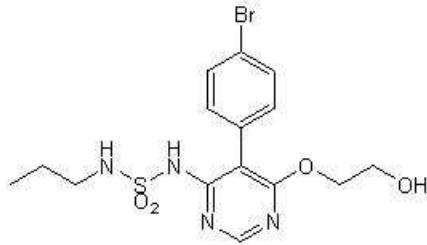


[0045]

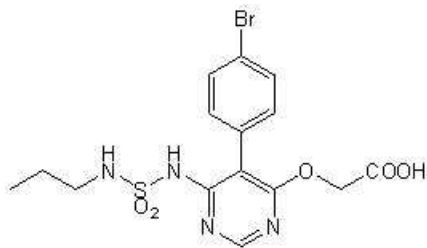




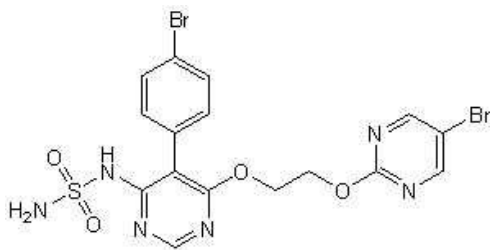
[0046] (I-M3)



[0047] (I-M4)



[0048] (I-M5)



[0049] (I-M6)



[0050] (I-M7)

[0051] 프로스타사이클린 수용체 효능제

[0052] 본 명세서에 기재된 방법은 또한 프로스타사이클린 수용체 효능제(IP 수용체 효능제)의 투여를 포함한다. 당업자는 IP 수용체 효능제를 선택할 수 있을 것이다. 일부 실시 형태에서, IP 수용체 효능제는 셀렉시팍, 4-[(5,6-다이페닐피라진-2-일)(아이스프로필)아미노]부톡시]아세트산(MRE-269), 또는 랄리네팍(ralinepag), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 또한, 프로스타사이클린 유사체(또는 프로스타노이드)는 본 명세서에 개시된 방법과 관련하여 IP 수용체 효능제를 대신할 수 있다. 프로스타사이클린 유사체(또는 프로스타노이드)의 예에는 에포프로스테놀, 트레프로스티닐, 베라프로스트 또는 일로프로스트, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다. IP 수용체 효능제에 관한 본 명세서의 개시는 또한 프로스타사이클린 유사체(또는 프로스타노이드)에 적용된다.

[0053] 초기 삼중 조합에서 IP 수용체 효능제를 사용한 치료는 ERA 및 PDE-5 저해제와 동시에 시작될 수 있지만, 전형적으로 PDE-5 저해제와 ERA를 사용한 초기 치료가 시작된 후에 시작된다. 전형적으로, IP 수용체 효능제의 출발 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 약 10일 내지 약 20일째에 환자에게 투여된다. 일부 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 출발 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 약 12일 내지 약 18일, 약 13일 내

지 약 17일, 약 14일 내지 약 16일, 약 13일 내지 약 18일, 약 13일 내지 약 17일, 약 13일 내지 약 16일, 약 13일 내지 약 15일, 약 14일 내지 약 18일, 약 14일 내지 약 17일, 약 14일 내지 약 16일, 약 15일 내지 약 18일, 약 15일 내지 약 17일, 약 15일 내지 약 16일, 약 16일 내지 약 18일, 약 16일 내지 약 17일, 또는 약 17일 내지 약 18일째에 투여된다. 다른 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 출발 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 약 12일째에 투여된다. 추가 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 출발 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 약 13일째에 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 출발 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 약 14일째에 투여된다. 추가 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 출발 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 약 15일째에 투여된다. 다른 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 출발 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 약 16일째에 투여된다. 추가 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 출발 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 약 17일째에 투여된다. 다른 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 출발 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 약 18일째에 투여된다.

[0054] IP 수용체 효능제의 양은 특히 질병의 중증도, 환자의 물리적 특성과 같은 인자에 기초하여 의사 또는 다른 건강관리 제공자에 의해 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 양은 적어도 약 10 μg 이다. 일부 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 양은 적어도 약 100, 약 200, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 700, 약 800, 약 900, 약 1000, 약 1100, 약 1200, 약 1300, 약 1400, 약 1500, 약 1600, 약 1700, 약 1800, 약 1900, 약 2000, 약 2100, 약 2200, 약 2300, 약 2400, 약 2500, 약 2600, 약 2700, 약 2800, 약 2900, 약 3000, 약 3100, 약 3200, 약 3300, 약 3400, 또는 약 3500 μg 이다.

[0055] IP 수용체 효능제의 일일 용량은 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 2회 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 용량은 1일 2회 투여된다. 다른 실시 형태에서, 용량은 정오 전에 1회 및 정오 후에 1회 투여된다. 추가 실시 형태에서, 일일 용량은 1일 1회 투여된다.

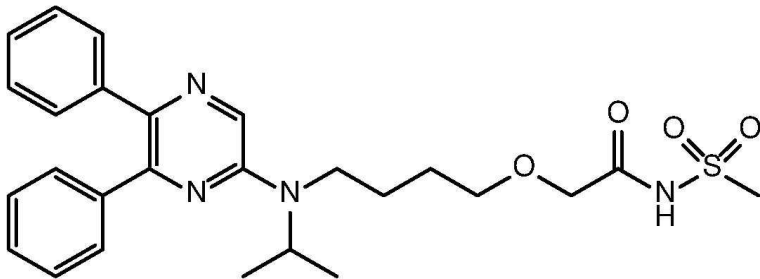
[0056] 바람직하게는, IP 수용체 효능제의 용량은 1일 2회 약 1600 μg , 즉, 일당 3200 μg 을 초과하지 않는다. 일부 실시 형태에서, IP 수용체 효능제의 용량은 1일 2회 약 100 내지 약 3500 μg , 약 200 내지 약 3200, 약 200 내지 약 3000, 약 200 내지 약 2800, 약 200 내지 약 2600, 약 200 내지 약 2400, 약 200 내지 약 2200, 약 200 내지 약 2000, 약 200 내지 약 1800, 약 200 내지 약 1600, 약 200 내지 약 1400, 약 200 내지 약 1200, 약 200 내지 약 1000, 약 200 내지 약 800, 약 200 내지 약 600, 약 200 내지 약 400, 약 400 내지 약 3200, 약 400 내지 약 3000, 약 400 내지 약 2800, 약 400 내지 약 2600, 약 400 내지 약 2400, 약 400 내지 약 2200, 약 400 내지 약 2000, 약 400 내지 약 1800, 약 400 내지 약 1600, 약 400 내지 약 1400, 약 400 내지 약 1200, 약 400 내지 약 1000, 약 400 내지 약 800, 약 400 내지 약 600, 약 600 내지 약 3200, 약 600 내지 약 3000, 약 600 내지 약 2800, 약 600 내지 약 2600, 약 600 내지 약 2400, 약 600 내지 약 2200, 약 600 내지 약 2000, 약 600 내지 약 1800, 약 600 내지 약 1600, 약 600 내지 약 1400, 약 600 내지 약 1200, 약 600 내지 약 1000, 약 600 내지 약 800, 약 800 내지 약 3200, 약 800 내지 약 3000, 약 800 내지 약 2800, 약 800 내지 약 2600, 약 800 내지 약 2400, 약 800 내지 약 2200, 약 800 내지 약 2000, 약 800 내지 약 1800, 약 800 내지 약 1600, 약 800 내지 약 1400, 약 800 내지 약 1200, 약 800 내지 약 1000, 약 1000 내지 약 3200, 약 1000 내지 약 3000, 약 1000 내지 약 2800, 약 1000 내지 약 2600, 약 1000 내지 약 2400, 약 1000 내지 약 2200, 약 1000 내지 약 2000, 약 1000 내지 약 1800, 약 1000 내지 약 1600, 약 1000 내지 약 1400, 약 1000 내지 약 1200, 약 1200 내지 약 3200, 약 1200 내지 약 3000, 약 1200 내지 약 2800, 약 1200 내지 약 2600, 약 1200 내지 약 2400, 약 1200 내지 약 2200, 약 1200 내지 약 2000, 약 1200 내지 약 1800, 약 1200 내지 약 1600, 약 1200 내지 약 1400, 약 1400 내지 약 3200, 약 1400 내지 약 3000, 약 1400 내지 약 2800, 약 1400 내지 약 2600, 약 1400 내지 약 2400, 약 1400 내지 약 2200, 약 1400 내지 약 2000, 약 1400 내지 약 1800, 약 1400 내지 약 1600, 약 1600 내지 약 3200, 약 1600 내지 약 3000, 약 1600 내지 약 2800, 약 1600 내지 약 2600, 약 1600 내지 약 2400, 약 1600 내지 약 2200, 약 1600 내지 약 2000, 약 1600 내지 약 1800, 약 1800 내지 약 3200, 약 1800 내지 약 3000, 약 1800 내지 약 2800, 약 1800 내지 약 2600, 약 1800 내지 약 2400, 약 1800 내지 약 2200, 약 1800 내지 약 2000, 약 2000 내지 약 3200, 약 2000 내지 약 3000, 약 2000 내지 약 2800, 약 2000 내지 약 2600, 약 2000 내지 약 2400, 약 2000 내지 약 2200, 약 2200 내지 약 3200, 약 2200 내지 약 3000, 약 2200 내지 약 2800, 약 2200 내지 약 2600, 약 2200 내지 약 2400, 약 2400 내지 약 3200, 약 2400 내지 약 3000, 약 2400 내지 약 2800, 약 2400 내지 약 2600, 약 2600 내지 약 3200, 약 2600 내지 약 3000, 약 2600 내지 약 2800, 약 2800 내지 약 3200, 또는 약 3000 내지 약 3200 μg 이다. 추가 실시 형태에서, 1일 2회 기준으로 IP 수용체 효능제의 용량은 약 200 내지 약 1600 μg 이다. 다른 실시 형태에서, 1일 2회 기준으로 IP 수용체 효능제의 용량은 약 200 μg 내지 약 1600 μg 이다. 또 다른 실시 형

태에서, 1일 2회 기준으로 IP 수용체 효능제의 용량은 약 1200 μg 내지 약 1600 μg 이다.

[0057] 전형적으로, 개시, IP 수용체 효능제의 출발 1일 양은 약 400 μg 이다. 이는 1회 용량(400 μg)으로 또는 바람직하게는 2회 용량(200 μg /용량)으로 환자에게 투여될 수 있다. 2회 용량으로 환자에게 투여되는 경우, 용량들은 동시에 투여되거나 시차를 두고 투여된다. 일부 실시 형태에서, 첫 번째 200 μg 용량은 아침에 투여될 수 있고, 두 번째 200 μg 용량은 저녁에 투여된다. 다른 실시 형태에서, 400 μg 의 출발 용량이 아침에 투여된다. 추가 실시 형태에서, 400 μg 의 출발 용량이 저녁에 투여된다.

[0058] 바람직하게는, IP 수용체 효능제의 양은 의사 또는 다른 건강관리 제공자에 의해 결정된 바와 같이 최대 허용 가능 용량을 제공하도록 조정된다. IP 수용체 효능제의 용량은 최대 허용 가능 용량(MTD)까지 환자 내약성에 따라 IP 수용체 효능제의 초기 용량으로부터 규칙적인 간격으로 증가된다. 전형적으로, MTD는 1일 2회 또는 환자가 견딜 수 없고/없거나 의학적으로 관리될 수 없는 유해한 약리학적 효과를 경험할 때까지 1600 μg 이다. 규칙적인 간격은 매일 또는 매주일 수 있지만, 투여량은 전형적으로 매주 간격으로 증가된다.

[0059] 특정 실시 형태에서, IP 수용체 효능제는 셀렉시팍이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "셀렉시팍"은 화학식 (II)의 2-{4-[(5,6-다이페닐피라진-2-일)(프로판-2-일)아미노]부톡시}-N-(메탄설포닐)아세트아미드를 지칭한다.



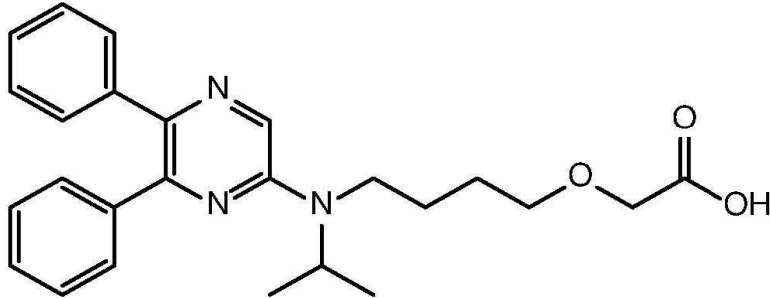
(II)

[0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "셀렉시팍"은 또한 셀렉시팍의 비정질 또는 결정질 형태, 예컨대 그의 다형체를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 셀렉시팍은 결정질 형태, 예컨대 다형체이다. 다른 실시 형태에서, 셀렉시팍은 비정질 형태이다. 다른 실시 형태에서, 셀렉시팍은 미국 특허 제8,791,122호 및 제9,284,280호에 기재된 바와 같은 형태 I, 미국 특허 제9,340,516호에 기재된 바와 같은 형태 II, 또는 미국 특허 제9,440,931호에 기재된 바와 같은 형태 III이며, 이러한 특허 모두는 본 명세서에 참고로 포함된다. 결정도는, 예를 들어 특히 단결정 x-선 회절, 분말 x-선 회절, 시차 주사 열량계, 용점과 같은 하나 이상의 기법을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "셀렉시팍"은 그의 무수물 또는 수화물을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 셀렉시팍은 무수 형태이다. 다른 실시 형태에서, 셀렉시팍의 그의 수화물이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "셀렉시팍"은 추가로 그의 용매화물을 지칭한다. 그러한 용매화물은 분자간 힘 또는 화학 결합을 통해 셀렉시팍 분자의 하나 이상의 위치에 결합된 용매의 분자를 포함한다.

[0062] 용어 "셀렉시팍"은 또한 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있으며, 이는 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. "약제학적으로 허용되는 염"은 비독성이거나, 생물학적으로 견딜 수 있거나, 또는 대상체에게 투여하기에 달리 생물학적으로 적합한 셀렉시팍의 염을 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Berge, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, and Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002]을 참조한다. 셀렉시팍은 유리 염기 또는 산의 형태로 사용될 수 있지만, 공지된 방법에 의해 약제학적으로 허용되는 염으로 형성된 후에 또한 사용될 수 있다. 셀렉시팍이 염기성인 경우, "염"의 예에는 염산, 황산, 질산, 인산, 불화수소산 및 브롬화수소산과 같은 무기산의 염, 및 아세트산, 타르타르산, 락트산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산, 나프탈렌설포산 및 캄포르설포산과 같은 유기산의 염이 포함된다. 셀렉시팍이 산성인 경우, "염"의 예에는 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 염 및 칼륨 염, 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 염이 포함된다. 셀렉시팍의 기하 이성질체(Z 형태 및 E 형태) 또는 이들의 혼합물이 또한 고려된다. 셀렉시팍은 당업자에게 이해되는 바와 같이 상업적으로 입수 가능하다. 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제7,205,302호를 참조한다. 예를 들어, 셀렉시팍은 Upravi®로 입수 가능하며, 또한 ACT-293987 또는 NS-304로 알려져 있다. 셀렉시팍은 프로스타사이클린 수용체의 효능제이며, 미국 특허 제7,205,302호에 개시된 바와 같은 공정에 따라 제조될 수 있다.

[0063] 본 개시는 또한 셀렉시팍 대사산물의 투여를 고려한다. 바람직하게는, 셀렉시팍 대사산물은 대사적으로 활성인

화합물이다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 셀렉시팍 대사산물은 4-[(5,6-다이페닐피라진-2-일)(아이소프로필)아미노]부톡시}아세트산인 화학식 II-M1을 갖는다. II-M1은 또한 코드명 ACT-333679 또는 MRE-269로 알려져 있다. 셀렉시팍의 제조는 WO-2002/088084(본 명세서에 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 유리 염기의 다형체 형태, 즉, 결정질 형태 I, II, 및 III의 제조는 WO-2010/150865(본 명세서에 참고로 포함됨)에 개시되어 있고; 약제학적으로 허용되는 염의 다형체 형태는 WO-2011/024874(본 명세서에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다.



(II-M1)

포스포다이에스테라제 유형 5 저해제

본 명세서에 기재된 방법은 또한 포스포다이에스테라제 유형 5(PDE-5) 저해제의 투여를 포함한다. 의사 또는 다른 건강관리 제공자는 적합한 (PDE-5) 저해제를 선택할 수 있을 것이다. 일부 실시 형태에서, (PDE-5) 저해제는 타달라필(tadalafil), 실테나필(sildenafil), 바테나필(vardenafil) 또는 우데나필(udenafil), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다. 다른 실시 형태에서, PDE-5 저해제는 타달라필이다. 다른 실시 형태에서, PDE-5 저해제는 실테나필이다. 추가 실시 형태에서, PDE-5 저해제는 바테나필이다. 다른 실시 형태에서, PDE-5 저해제는 우데나필이다.

PDE-5 저해제의 일일 용량은 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회, 바람직하게는 1일 2회 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 용량은 1일 1회 투여된다. PDE-5 저해제의 양은 특히 질병의 중증도, 환자의 물리적 특성과 같은 인자에 기초하여 의사 또는 다른 건강관리 제공자에 의해 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 양은 적어도 약 5 mg이다. 일부 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 양은 약 5 내지 약 100 mg, 약 10 내지 약 100 mg, 약 10 내지 약 90 mg, 약 10 내지 약 80 mg, 약 10 내지 약 70 mg, 약 10 내지 약 60 mg, 약 10 내지 약 50 mg, 약 10 내지 약 40 mg, 약 10 내지 약 30 mg, 약 10 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 100 mg, 약 20 내지 약 90 mg, 약 20 내지 약 80 mg, 약 20 내지 약 70 mg, 약 20 내지 약 60 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 20 내지 약 40 mg, 약 20 내지 약 30 mg, 약 30 내지 약 100 mg, 약 30 내지 약 90 mg, 약 30 내지 약 80 mg, 약 30 내지 약 70 mg, 약 30 내지 약 60 mg, 약 30 내지 약 50 mg, 약 30 내지 약 40 mg, 약 40 내지 약 100 mg, 약 40 내지 약 90 mg, 약 40 내지 약 80 mg, 약 40 내지 약 70 mg, 약 40 내지 약 60 mg, 약 40 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 50 내지 약 90 mg, 약 50 내지 약 80 mg, 약 50 내지 약 70 mg, 약 50 내지 약 60 mg, 약 60 내지 약 100 mg, 약 60 내지 약 90 mg, 약 60 내지 약 80 mg, 약 60 내지 약 70 mg, 약 70 내지 약 100 mg, 약 70 내지 약 90 mg, 약 70 내지 약 80 mg, 약 80 내지 약 100 mg, 약 80 내지 약 90 mg, 약 90 내지 약 100 mg이다. 추가 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 용량은 약 20 내지 약 40 mg이다. 또 다른 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 용량은 약 20 mg이다. 추가 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 용량은 약 40 mg이다.

PDE-5 저해제의 최대 허용 가능 용량(MTD)은 초기 삼중 조합 요법 동안 달성되는 것이 바람직하다. 이와 같이, PDE-5 저해제의 양은 치료 방법 전체에 걸쳐 동일하거나 변경될 수 있다. 일부 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 양은 초기 용량으로부터 증가된다. 다른 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 양은 초기 용량으로부터 감소된다. PDE-5 저해제의 용량은 제한 없이 신장 및 간 손상을 포함하는 다수의 인자에 따라 조정될 수 있다. 따라서, 일부 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 초기 용량은 초기 삼중 조합 요법 동안 약 20 mg이 증가된다. 예를 들어, PDE-5 저해제의 초기 용량은 약 20 mg이고, 이후에 환자 내약성에 따라 약 40 mg으로 증가된다. PDE-5 저해제의 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후에 조정된다. 일부 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 적어도 약 5일째에 조정된다. 다른 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 적어도 약 8일째에 조정된다. 추가 실시 형태에서, PDE-5 저해제의 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 적어도 약 11일째에 조정된다. 일부 실시 형태에서, PDE-5 저해제 효능제의 용량은 초기 삼중 조합 요법의 1일차 후 약 5 내지 약 15일, 약 5 내지 약 11일, 약 5 내지 약 8일, 약 6 내지 약 15일, 약 6 내지 약 11일, 약 6 내지 약 8일, 약 7 내지 약 15일, 약 7 내지 약 11일, 약 7 내지 약 8일, 약 8 내지 약 15일, 또는 약 8 내지 약 11일째에 조정된다. 바람직하게는, PDE-5 저해제의 초기 용량은 약 20 mg이고, 용량

은 적어도 1년이다.

[0076] 유지 치료 기간은 환자의 상태에 따라 더 긴 기간을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 그러한 더 긴 기간은 적어도 약 3년, 약 4년, 약 5년, 약 6년, 약 7년, 약 8년, 약 9년, 약 10년, 또는 약 10년 초과(무기한을 포함함)일 수 있다. 환자는 환자가 더 이상 PAH 증상을 나타내지 않고/않거나, PAH 증상은 계속 감소하고/하거나, PAH 증상이 악화되지 않고/않거나, 환자가 치료에 대해 반응하지 못할 때까지 유지 치료 기간에 남아 있을 것이다.

[0077] 유지 치료 기간 동안 환자에게 투여되는 ERA, PDE-5 저해제, 또는 IP 수용체 효능제의 양은 생물학적 또는 의학 적 반응을 유발하여 하나 이상의 PAH 증상의 제거 또는 하나 이상의 PAH 증상의 감소를 가져오는 양이다. 일부 실시 형태에서, ERA, PDE-5 저해제, 또는 IP 수용체 효능제 중 하나 이상의 양은 유지 기간 전에 투여되는 임의의 양과 동일할 것이다. 다른 실시 형태에서, ERA, PDE-5 저해제, 또는 IP 수용체 효능제 중 하나 이상에 대한 양은 필요에 따라 증가 또는 감소될 수 있다.

[0078] 치료 기간의 임의의 단계에서, 즉, 유지 치료 기간 전에 또는 그 동안에, 치료에 대한 환자의 반응이 평가될 수 있다. 이러한 평가는 환자가 초기 삼중 조합 요법에 대한 적합한 반응을 달성한 것으로 의사 또는 다른 건강관리 제공자에 의해 간주될 때까지 수행될 수 있다.

[0079] **투여 요법**

[0080] 본 명세서에 기재된 방법에서, PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제의 양/용량은 안전하거나, 효과적이거나, 안전하고 효과적이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "안전한"은 과도한 유해한 부작용(예컨대, 독성, 자극, 또는 알레르기 반응)없이 본 발명의 방식으로 사용될 때 합리적인 효과/위험 비에 부합함을 의미할 것이다. 유사하게, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "유효한"은 치료적 유효 용량으로 투여될 때 폐동맥 고혈압을 갖는 환자의 치료에 대해 치료 효능이 입증되었음을 의미한다. 특정 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 안전하다. 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 유효하다. 추가의 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 안전하고 유효하다. 또 다른 실시 형태에서, 치료적 유효량의 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제는 안전하다. 추가 실시 형태에서, 치료적 유효량의 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제는 효과적이다. 다른 실시 형태에서, 치료적 유효량의 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제는 안전하고 효과적이다.

[0081] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, (독립적으로 사용되거나 용어 "안전한" 및/또는 "유효한"을 수식하는 데 사용되는) 용어 "임상적으로 입증된"은 증거가 III상 또는 IV상 임상 시험에 의해 입증되었음을 의미할 것이며, 상기 III상 또는 IV상 임상 시험은 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration) 또는 EMEA에 의한 판매 허가에 대한 유사한 연구의 승인 표준을 만족시키기 위해 충분하다. 바람직하게는, 적절한 규모의 무작위배정, 이중-맹검 대조 연구는 본 명세서에 기재된 기법에 의해 평가되는 환자의 상태와 관련하여 위약과 비교하여 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제의 효과를 임상적으로 입증하는 데 사용된다.

[0082] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "임상적으로 입증된 효과적인"은 치료의 효능이 III상 또는 IV상 임상 시험에 의해 통계학적으로 유의한 것으로 입증되었음을 의미하며, 즉, 임상 시험의 결과는 0.05 미만의 알파 수준으로 우연성(chance)으로 인한 것일 가능성이 높지 않거나, 임상 효능 결과는 미국 식품 의약국 또는 EMEA에 의한 판매 허가에 대한 유사한 연구의 승인 표준을 충족시키기 위해 충분하다. 예를 들어, 셀렉시팍, 마시텐탄, 및 타달라필은 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 그리고 실시예에 구체적으로 제시된 바와 같은 치료적 유효 용량에서 폐동맥 고혈압을 갖는 환자의 치료에 효과적인 것으로 입증되었다.

[0083] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "임상적으로 입증된 안전한"은 치료의 안전성이 임상 시험 데이터 및 결과의 분석에 의해 III상 또는 IV상 임상 시험에 의해 입증되었음을 의미하며, 이는 치료가 과도한 유해한 부작용을 수반하지 않고, 미국 식품 의약국 또는 EMEA(Europe, the Middle East, and Africa)에 의한 판매 허가에 대한 유사한 연구의 승인 표준을 충족시키기 위해 충분한 통계학적으로 유의한 임상 이익(예를 들어, 효능)에 부합됨을 확고히 한다. 예를 들어, 셀렉시팍, 마시텐탄, 및 타달라필은 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 그리고 실시예에 구체적으로 제시된 바와 같은 치료적 유효 용량으로 투여될 때 폐동맥 고혈압을 갖는 환자의 치료에 효과적인 것으로 입증되었다.

[0084] 특정 태양에서, PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제를 포함하는 약물 제품을 판매하는 방법이 또한 제공된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "매매" 또는 "판매"는 판매자로부터 구매자에게 약물 제품, 예를 들

어, 약제학적 조성물 또는 투여형(dosage form)을 인도하는 것을 의미한다. 따라서, 방법들은 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제를 포함하는 약물 제품을 판매하는 단계를 포함하며, 여기서 방법은 약물 제품을 판매하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 약물 제품에 대한 참조 목록 상의 약물(reference listed drug)에 대한 약물 제품 라벨은 PAH를 치료하기 위한 설명서를 포함한다. 방법은 또한 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제를 포함하는 약물 제품의 판매를 제공하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "판매를 제공"은 약물 제품, 예를 들어, 약제학적 조성물 및 투여형에 대한 판매자에 의한 구매자에게로의 판매의 제안을 지칭한다. 이러한 방법은 판매를 위해 약물 제품을 제공하는 단계를 포함한다.

[0085] 일부 실시 형태에서, 본 개시는 임상적으로 입증된 안전하고 임상적으로 입증된 유효량의 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제를 포함하는 약제학적 약물 제품을 제공하며, 여기서 약제학적 제품은 패키징되고, 패키지는 규제 승인된 화학 물질로서 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제를 확인하는 라벨을 포함하고 PAH를 치료하기 위한 설명서를 포함한다.

[0086] 용어 "약물 제품"은 정부 기관, 예를 들어, 식품의약국(Food and Drug Administration) 또는 다른 국가의 유사한 기관에 의해 시판이 승인된 약제학적 활성 성분을 함유하는 제품을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 약물 제품은 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제를 포함한다.

[0087] 유사하게, "라벨" 또는 "약물 제품 라벨"은 약물 제품에 관한 관련 정보를 제공하는, 환자에게 제공되는 정보를 지칭한다. 그러한 정보는, 제한 없이, 약물, 임상 약리학, 적응증(약물 제품에 대한 용도), 금기(약물 제품을 취해서는 안 되는 자), 경고, 주의 사항, 유해 사건(부작용), 약물 남용 및 의존성, 투여량 및 투여, 임신 중 사용, 수유부(nursing mother)에서의 사용, 어린이 및 고령 환자에서의 사용, 약물이 공급되는 방법, 환자에 관한 안전성 정보, 또는 이들의 임의의 조합에 대한 설명 중 하나 이상을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 라벨 또는 약물 제품 라벨은 PAH를 치료하기 위한 설명서를 제공한다. 추가 실시 형태에서, 라벨 또는 약물 제품 라벨은 규제 승인된 화학 물질로서 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제를 확인한다.

[0088] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "참조 목록 상의 약물" 또는 "RLD"는 새로운 제네릭 버전(generic version)이 생물학적으로 동등함을 보여주기 위해 비교되는 약물 제품을 지칭한다. 또한, 이는 완료된 서류 일체에 기초하여, 즉, 일반적으로 적절한 생체 이용률 연구 논문의 제출을 통한, 생물학적 동등성의 입증에 의한, 디렉티브(Directive) 2001/83/EC의 조항 8(3), 10a, 10b 또는 10c에 따른 및 제네릭/하이브리드(generic/hybrid) 의약품에 대한 판매 허가에 대한 신청이 참조하는 품질, 전임상 및 임상 데이터의 제출에 따라 유럽 연합(European Union)의 회원국에 의해 또는 커미션(Commission)에 의해 판매 허가를 받은 의약품이다.

[0089] 특정 실시 형태에서, 약물 제품은 ANDA 약물 제품, 보충용 신약 신청 약물 제품, 또는 505(b)(2) 약물 제품이다. 미국에서, 제네릭 등가물의 판매 승인을 받고자 하는 회사는 그의 약식 신약 신청(Abbreviated New Drug Application, ANDA)에서 RLD를 언급해야 한다. 예를 들어, ANDA 신청자는 이전에 승인된 약물 제품, 즉, RLD가 안전하고 효과적이라는 FDA의 결론에 의존하며, 다른 것들 중에서도 제안된 제네릭 약물 제품이 RLD와 특정한 면에서 동일하다는 것을 입증해야 한다. 구체적으로, 제한된 예외가 존재하지만, ANDA가 제출되는 약물 제품은 다른 것들 중에서도 RLD와 동일한 활성 성분(들), 사용 조건, 투여 경로, 투여 형태, 강도, 및 (특정한 허용가능한 차이는 있지만) 라벨링을 가져야 한다. RLD는, ANDA 신청자가 그의 제안된 ANDA 약물 제품이, 다른 특성들 중에서도, 활성 성분(들), 투여 형태, 투여 경로, 강도, 라벨링, 및 사용 조건에 대해 동일함을 보여줘야 하는 목록 상의 약물이다. 전자 오렌지 북(Orange Book)에는, RLD에 대한 컬럼 및 참조 표준에 대한 컬럼이 존재한다. 인쇄된 버전의 오렌지 북의 경우, RLD 및 참조 표준은 특정 기호에 의해 확인된다.

[0090] 유럽에서, 신청자는 ANDA 또는 보충용 NDA(sNDA) 약물 제품과 동일한 그의 제네릭/하이브리드 의약품에 대한 신청서 양식에서 RLD와 동의어인 참조 의약품(제품명, 강도, 약제학적 형태, 판매 허가권자(MAH), 최초 허가, 회원국/공동체)을 다음과 같이 확인한다:

[0091] 1. 유럽 의약 법률(European pharmaceutical legislation)에 규정된 데이터 보호 기간이 만료되었음을 입증하기 위한 기초로서 사용되는, EEA(European Economic Area)에서 허가되어 있거나 허가된 적이 있는 의약품. 데이터 보호 기간의 만료를 계산하기 위해 확인된 이 참조 의약품은 제네릭/하이브리드 의약품과는 상이한 강도, 약제학적 형태, 투여 경로 또는 제공을 위한 것일 수 있다.

[0092] 2. 그의 서류 일체가 제네릭/하이브리드 신청서에서 상호 참조되는(제품명, 강도, 약제학적 형태, MAH, 시판 허가 번호), 의약품. 이 참조 의약품은 별개의 절차를 통해 및 데이터 보호 기간의 만료를 계산하기 위해 확인된 참조 의약품과는 상이한 명칭 하에서 허가되었을 수 있다. 이 참조 의약품의 제품 정보는 원칙적으로 제네

릭/하이브리드 의약품에 대해 청구된 제품 정보에 대한 기초로서의 역할을 할 것이다.

- [0093] 3. 생물학적 동등성 연구(들)(적용가능한 경우)에 사용되는 의약품(제품명, 강도, 약제학적 형태, MAH, 공급원인 회원국).
- [0094] FD&C(the Food, Drug, and Cosmetics) 법률 하의 약물 제품에 대한 다른 약식 승인 경로는 FD&C 법률의 섹션 505(j) 및 505(b)(2)(각각 21 U.S.C. 355(j) 및 21 U.S.C. 355(b)(2))에 기재된 약식 승인 경로이다.
- [0095] FDA(["Determining Whether to Submit an ANDA or a 505(b)(2) Application Guidance for Industry," U.S. Department of Health and Human Services, October 2017, pp. 1-14], 그 내용은 본 명세서에 참고로 포함됨)에 따르면, NDA 및 ANDA는 하기 4가지 카테고리 분류될 수 있다:
- [0096] (1) "독립형 NDA"는 섹션(505(b))(1) 하에서 제출되고 FD&C 법률의 섹션(505(c)) 하에서 승인되는 신청서로서, 신청자에 의해 또는 신청자를 위해 수행되거나 신청자가 참조 또는 사용 권리를 갖는 안전성 및 유효성의 전체 조사 보고서를 포함하는 신청서이다.
- [0097] (2) 섹션 505(b)(2) 신청서는 섹션(505(b))(1) 하에서 제출되고 FD&C 법률의 섹션 505(c) 하에서 승인되는 NDA로서, 승인에 필요한 정보의 적어도 일부가 신청자에 의해 또는 신청자를 위해 수행되지 않은 연구로부터 나오고 신청자가 그에 대해 참조 또는 사용 권리를 얻지 못한 안전성 및 유효성의 전체 조사 보고서를 포함하는 신청서이다.
- [0098] (3) ANDA는 FD&C 법률의 섹션 505(j) 하에서 제출되고 승인되었던 이전에 승인된 약물 제품의 복제품에 대한 신청서이다. ANDA는 이전에 승인된 약물 제품, 즉, 참조 목록 상의 약물(RLD)이 안전하고 효과적이라는 FDA의 결론에 의존한다. ANDA는 일반적으로 제안된 제네릭 제품이 (a) 활성 성분(들), 사용 조건, 투여 경로, 투여 형태, 강도, 및 라벨링(소정의 허용가능한 차이를 가짐)에 대해 동일하고 (b) RLD와 생물학적으로 동등함을 나타내는 정보를 포함해야 한다. 제안된 제품의 안전성 및 유효성을 확립하기 위해 연구가 필요한 경우, ANDA가 제출되지 않을 수 있다.
- [0099] (4) 청원된 ANDA는, 그의 투여 형태, 투여 경로, 강도, 또는 활성 성분(하나 초과 활성 성분을 갖는 제품의 경우)이 RLD와 상이하하며, FD&C 법률의 섹션 505(j)(2)(C) 하에서 제출된 청원에 응답하여, 제안된 약물 제품의 안전성 및 유효성을 확립하기 위해 연구가 필요하지 않다고 FDA가 결정한 약물 제품에 대한 ANDA의 유형이다.
- [0100] 해치-왁스만 법률(Hatch-Waxman Act)의 기저를 이루는 과학적 전제는 FD&C 법률의 섹션 505(j) 하의 ANDA에서 승인된 약물 제품이 그의 RLD와 치료적으로 등가인 것으로 추정된다는 것이다. 치료적으로 등가인 것으로 분류된 제품은, 대체된 제품이 라벨링에 명시된 조건 하에서 환자에게 투여될 때 처방된 제품과 동일한 임상 효과 및 안전성 프로파일을 생성할 것이라는 완전한 기대와 함께 대체될 수 있다. ANDA와 대조적으로, 섹션 505(b)(2) 신청서는 제안된 제품의 특성에 관해 더 큰 유연성을 허용한다. 섹션 505(b)(2) 신청서는 승인 시에 그것이 참조하는 목록 상의 약물과 치료적으로 등가인 것으로 반드시 등급이 매겨지지 않을 것이다.
- [0101] 방법은 또한 PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제를 상업상의 유통 경로(stream of commerce)에 배치하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성될 수 있다. 특정 실시 형태에서, PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제는 PAH를 치료하기 위한 설명서를 함유하는 패키지 삽입물을 포함한다.
- [0102] 추가의 태양에서, PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제를 독립적으로 함유하는 약제학적 조성물을 판매하는 방법으로서, 약제학적 조성물을 상업상의 유통 경로에 배치하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는, 방법이 본 명세서에 기재된다. 특정 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 PAH를 치료하기 위한 설명서를 함유하는 패키지 삽입물을 포함한다.
- [0103] 추가의 태양에서, PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제의 판매를 제공하는 방법으로서, PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제를 상업상의 유통 경로에 배치할 것을 제안하는 단계를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되는, 방법이 본 명세서에 기재된다. 특정 실시 형태에서, PDE-5 저해제, ERA, 및 IP 수용체 효능제는 PAH를 치료하기 위한 설명서를 함유하는 패키지 삽입물을 포함한다.
- [0104] **제형/조성물**
- [0105] IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 또는 ERA 중 하나 이상을 활성 성분으로 독립적으로 함유하는 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 배합 기법에 따라 화합물 또는 화합물들을 약제학적 담체와 철저히 혼합함으로써 제조될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물" 및 "제형"은 상호 교환적으로 사용되며, 명시된 양

의 명시된 성분들을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 명시된 양의 명시된 성분들의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물, 예컨대 약제학적 제품을 포함한다. 약제학적 조성물의 요약은, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; 문헌[Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾을 수 있으며, 이들은 그러한 개시에 대해 참고로 포함된다. 예를 들어, 마시텐탄을 포함하는 제형은 미국 특허 제8,367,685호 및 제9,265,762호에 개시되어 있으며, 이들은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0106] 바람직하게는, IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 및 ERA는 본 명세서에 논의된 바와 같은 조성물로 독립적으로 제형화되지만, IP 수용체 효능제, ERA, 및 PDE-5 저해제 중 하나 이상은 단일 제형에 존재할 수 있다. 그러한 조성물은 순수한 상태로 또는 약제학적으로 허용되는 무독성인 비활성 담체와의 혼합물로, 예를 들어, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 99.5 중량%, 바람직하게는 0.5 중량% 내지 90 중량%의 수준으로 화합물을 함유하는 약제학적 조성물로서 환자에게 투여될 수 있다. 담체로서, 고체, 반-고체 및 액체 희석제, 충전제 및 약물 제형을 위한 다른 보조제와 같은 제형을 위한 하나 이상의 보조제가 사용될 수 있다. 약제학적 조성물은 단위 투여 형태로서 투여되는 것이 바람직하다.

[0107] IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 및/또는 ERA는 당업자에 의해 결정된 바와 같은 다수의 경로에 의해 독립적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 및/또는 ERA는 IP 수용체 효능제에 대해 적합한 경로에 의해 독립적으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 및/또는 ERA는 경구, 비경구, 또는 이들의 임의의 조합으로 독립적으로 투여된다. 다른 실시 형태에서, IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 또는 ERA는 경구로 독립적으로 투여된다. 추가 실시 형태에서, IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 또는 ERA는 하나 이상의 정제 형태로 경구로 독립적으로 투여된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "독립적으로 투여되는"은 각각의 IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 및 ERA가 개별 제형에 존재하는 것을 지칭하며, 즉, 하나의 단위 용량/제형은 IP 수용체 효능제를 함유하고, 하나의 단위 용량/제형은 PDE-5 저해제를 함유하고, 하나의 단위 용량/제형은 ERA를 함유한다. 그러나, 그러한 독립적인 제형들은 동시에 투여될 수 있으며, 즉, IP 수용체를 함유하는 단위 용량, PDE-5 저해제를 함유하는 단위 용량/제형, 및 ERA를 함유하는 단위 용량/제형은 본 명세서에 기재된 바와 같이 동시에 또는 서로 다른 시간에 투여될 수 있다. 다른 실시 형태에서, ERA 및 PDE-5 저해제는 단일 정제의 형태로 함께 경구 투여되고, IP 수용체 효능제는 하나 이상의 별개의 정제의 형태로 경구 투여된다.

[0108] 일부 실시 형태에서, IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 및/또는 ERA는 주사액 또는 주입액, 예컨대 정맥내 주사액으로 독립적으로 투여된다. 정맥내 투여를 경우, IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 및/또는 ERA 또는 약제학적 제품은 멸균 용액이다. 주사용 현탁액 또는 용액은 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 이용하여 제조될 수 있다. 정맥내 투여의 경우, 담체는 통상 멸균수 및 용해도 또는 보존을 증가시키는 다른 성분으로 구성될 것이다. 수성 현탁액을 위한 적합한 분산제 또는 현탁화제는 합성 및 천연 검, 예컨대 트래거캔스, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다. 정맥내 투여가 요망되는 경우, 적합한 보존제를 함유하는 등장성 제조물이 사용된다. 일부 실시 형태에서, 정맥내 제형에 사용되는 담체는 멸균수를 포함한다.

[0109] 경구 투여의 경우, 각각의 제조물은 고체 또는 액체일 수 있다. 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 및 ERA의 경구 형태는 고체이다. 고체 제형의 예에는, 예를 들어, 파스틸(pastille), 박막, 페이스트, 로젠지, 과립, 분말, 캡슐, 환제, 예컨대 캐플릿, 젤캡, 정제, 및 캡슐(각각 즉시 방출형, 시한 방출형 및 지속 방출형 환제를 포함함)이 포함된다. 바람직하게는, 경구 조성물은 정제로서 투여되며, 즉, 바람직하게는, 약제학적 제품은 정제를 포함한다. 요망되는 경우, 정제 또는 캐플릿은 표준 기법에 의해 당 코팅되거나 장용 코팅될 수 있거나, 달리 배합되어 장기간 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공할 수 있다. 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분(예를 들어, IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 또는 ERA)은 약제학적 담체/첨가제, 예컨대 전분, 감미료, 예컨대 당, 희석제, 착색제, 과립화제, 보존제, 윤활제, 향료, 결합제, 붕해제 등과 혼합된다. 정제의 경우, 종래의 타정 성분, 예컨대 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 이칼슘 포스페이트 또는 검, 및 다른 약제학적 희석제, 예를 들어, 물, 에탄올, 글리세롤 등이 사용될 수 있다. 적합한 결합제는, 제한 없이, 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트래

거캔스 또는 소듐 올레레이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는, 제한 없이, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검 등을 포함한다. 본 개시의 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적절히 착향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 면실유, 참기름, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용유를 가진 착향된 에멀전뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다. 액체 경구 제조물은 IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 및/또는 ERA 및 하나 이상의 적합한 담체/첨가제, 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향료, 보존제, 안정화제, 착색제 등을 독립적으로 함유한다.

[0110] 본 개시의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 IP 수용체 효능제, PDE-5 저해제, 또는 ERA를 종래의 약제학적 배합 기법에 따라 약제학적 담체와 철저하게 혼합할 수 있으며, 이러한 담체는 투여(예를 들어, 경구 또는 비경구)에 요망되는 제조물의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체가 당업계에 잘 알려져 있다. 이들 약제학적으로 허용되는 담체의 일부의 기재는 문헌[The Handbook of Pharmaceutical Excipients, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain]에서 찾을 수 있으며, 이의 개시 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0111] 약제학적 조성물을 제형화하는 방법은 Marcel Dekker, Inc.에 의해 출판된 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al]; 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al]; 및 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al]과 같은 다수의 간행물에 기재되어 있으며; 이들의 개시 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0112] **태양**

[0113] 태양 1. 폐동맥 고혈압(PAH)을 갖는 환자에서 질병 진행의 위험을 감소시키는 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 엔도텔린 수용체 길항제(ERA), 포스포다이에스테라제 유형 5(PDE-5) 저해제, 및 프로스타사이클린 수용체 효능제(IP 수용체 효능제)의 초기 삼중 조합 요법을 적용하는 단계를 포함하는, 방법.

[0114] 태양 2. 태양 1에 있어서, 상기 감소된 질병 진행의 위험은 ERA 및 PDE-5 저해제의 초기 이중 조합 요법을 받는 PAH를 갖는 환자 집단에 비한 것인, 방법.

[0115] 태양 3. 태양 1 또는 2에 있어서, 상기 ERA는 마시텐탄, 보센탄, 또는 암브리센탄, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이고; 상기 PDE-5 저해제는 타달라필, 실데나필, 바테나필, 또는 우데나필, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이고; 상기 IP 수용체 효능제는 셀렉시팍, 4-[(5,6-다이페닐피라진-2-일)(아이소프로필)아미노]부톡시}아세트산(MRE-269), 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염인, 방법.

[0116] 태양 4. 태양 3에 있어서, 상기 ERA는 마시텐탄이고, 상기 PDE-5 저해제는 타달라필이고, 상기 IP 수용체 효능제는 셀렉시팍인, 방법.

[0117] 태양 5. 선행 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 PAH에 대한 치료 경험이 없는, 방법.

[0118] 태양 6. 선행 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자의 초기 PAH 진단은 상기 초기 삼중 조합 요법을 시작 한지 6개월 이내에 이루어지는, 방법.

[0119] 태양 7. 선행 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 상기 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 휴식 시 약 25 mmHg 이상의 평균 폐동맥 고혈압(mPAP), 약 15 mmHg 이하의 평균 폐동맥 췌기 압력(PAWP), 및 약 240 dyn · sec/cm⁵ 이상의 폐혈관 저항(PVR)을 갖는, 방법.

[0120] 태양 8. 선행 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 상기 초기 삼중 조합 요법의 시작 시에 약 50 미터 이상의 6분 보행 거리(6MWD)를 갖는, 방법.

[0121] 태양 9. 태양 4 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 마시텐탄 1일 1회 약 10 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0122] 태양 10. 태양 4 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 타달라필은 1일 1회 약 20 mg 내지 약 40 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0123] 태양 11. 태양 4 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 타달라필은 1일 1회 약 40 mg의 양으로 투여되는, 방법

[0124] 태양 12. 태양 4 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 셀렉시팍은 1일 2회 약 200 µg 내지 약 1600 µg의 양으로 투여되는, 방법.

로 투여되는, 방법.

- [0125] 태양 13. 태양 4 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 마시텐탄, 타달라필, 및 셀렉시팍 각각은 하나 이상의 정제의 형태로 경구 투여되는, 방법.
- [0126] 태양 14. 태양 4 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 마시텐탄 및 상기 타달라필은 단일 정제의 형태로 경구 투여되고, 상기 셀렉시팍은 하나 이상의 별개의 정제의 형태로 경구 투여되는, 방법.
- [0127] 태양 15. 태양 2 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 초기 삼중 조합 요법은 상기 초기 이중 조합 요법에 비해 질병 진행의 위험을 약 30 내지 40% 만큼 감소시키는, 방법.
- [0128] 태양 16. 선행 태양들 중 어느 하나에 있어서, 상기 질병 진행은 PAH의 악화로 인한 입원, PAH의 임상적 악화, 또는 사망을 포함하는, 방법.

[0129] 약어

6MWD	6분 보행 거리
AE	유해 사건
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
ANCOVA	공분산 분석
AST	아스파테이트 아미노트랜스퍼라제
BMI	체질량 지수;
BP	혈압
CI	신뢰 구간
CL	신뢰 한계
CO	심장 출력
CV	변동 계수
CYP3A4	사이토크롬 P450 3A4
DLCO	일산화탄소에 대한 폐의 확산 능력
d/sSAP	이완기/수축기 전신 동맥 압력
EOMOP	주요 관찰 기간의 종료
EOS	연구 종료
EOT	치료 종료
ERA	엔도텔린 수용체 길항제
FAS	전체 분석 세트
FC	기능적 등급
FEV1	1초간 강제호기량
FVC	강제폐활량
GM	기하 평균
HIV	인간 면역결핍 바이러스
HR	심박수
LS	최소 제곱 평균
MedDRA	국제 의학 용어 사전
mRAP	평균 우심방 압력
NT-proBNP	N-말단 프로 B-유형 나트륨이뇨 펩티드
OR	오즈비
PAH	폐동맥 고혈압
PAWP	폐동맥 왜기 압력
PDE-5	포스포다이에스테라제-5
PDE-5i	포스포다이에스테라제-5 저해제
PH	폐고혈압
PI	주요 조사자
PVR	폐혈관 저항
RHC	우측 심장 카테터 삽입술
SAE	심각한 유해 사건
SD	표준 편차
SOC	기관계 분류
th	요법
ULN	정상 범위의 상한치
WHO	세계 보건 기구
WU	우드 단위

- [0130]
- [0131] 실시예
- [0132] 실시예 1
- [0133] 이는, PAH를 갖는 새로 진단된 치료 미경험 대상체에서 초기 삼중 경구 조합 요법(마시텐탄 10 mg, 타달라필 40 mg 및 셀렉시팍 200 내지 1600 mg b.i.d.)을 초기 이중 경구 조합 요법(마시텐탄 10 mg, 타달라필 40 mg 및 위약)과 비교하는, 전향적, 다기관, 이중-맹검, 무작위배정, 위약-대조, 병렬-그룹, 3b상 연구였다. 이 연구는 대상체의 대략 33%가 26주차 PVR 평가(1차 종점)를 완료했거나 연구를 조기에 중단했을 때 계획된 하나의 중간 분석(오로지 무용성)을 갖는 그룹 순차 설계를 사용하였다.
- [0134] 무작위배정: 대상체를 삼중 또는 이중 요법(셀렉시팍/위약 이중-맹검 및 오픈 라벨 마시텐탄 및 타달라필)에 1:1 비로 무작위배정하고, 지역(북아메리카 vs 세계의 나머지) 및 기저선에서의 WHO FC(I/II vs III/IV)에 의해 계층화하였다.

- [0135] 연구/치료 지속 시간: 치료 기간은 2주의 오픈-라벨 마시텐탄 및 타달라필에 이은 12주차까지 셀렉시팍/위약의 상향적정(up-titration)을 갖는 이중-맹검 단계(+ 오픈-라벨 마시텐탄 및 타달라필) 및 EOT 방문까지 지속되는 유지 치료 기간으로 이루어졌다. 마지막 대상체가 26주차 방문을 완료했을 때, 여전히 연구에 참여 중이었던 모든 환자는 EOMOP 방문을 위해 돌아왔다. EOMOP 방문은 1차 데이터베이스 잠금을 위한 개별 컷오프 날짜였다. 대상체들은, 이들이 임의의 연구 치료를 받고 있는지 여부에 관계없이, EOS까지, 즉 EOT 후 30일째까지 추적조사된다. 연구 설계에 대해서는 도 1 및 도 2를 참조한다. 하기는 도 1에서 참조된다: ¹임의의 연구에 규정된 절차 전에 서명된 서면 고지 동의가 필요하고; 고지된 동의 서명 전에 그러나 1일차 전 28일 이내에 연구 현장에서 얻은 우측 심장 카테터 삽입술[RHC] 데이터는 허용 가능하다. ²연구 치료 개시 계획. ³단순화를 위해, 1일차와 주요 관찰 기간(EOMOP)의 종료 사이의 대부분의 방문은 표시되지 않는다. ⁴이중-맹검 치료(셀렉시팍/위약)가 26주차 전에 중단되는 경우, 26주차 평가는 26주차 또는 구조 요법(프로스타사이클린, 프로스타사이클린 유사체, 또는 프로스타사이클린 수용체 효능제)의 시작 전 중 어느 것이든 먼저인 시점에 수행되어야 한다. ⁵EOMOP는 주요 효능 및 안전성 분석을 위한 데이터 컷오프에 이은 데이터 정제 및 치료 그룹 할당의 맹검해제이다. EOMOP 방문은 마지막 대상체의 등록 후 26 ± 1주째로 계획된다. EOMOP 방문은 환자의 26주차 방문 또는 12개월, 18개월, 24개월, 30개월차 등의 방문의 ± 2주 이내인 경우 필요하지 않다. ⁶모든 3가지 연구 치료가 EOT 방문까지 제공되며, 이는 EOMOP 방문 후 대략 4개월째로 계획된다. 3가지 연구 치료의 조기 중단의 경우, EOT 방문은 1주 이내에 수행되어야 하지만, 대상체는 연구 종료까지 평가 일정에 따라 추적조사되어야 한다. ⁷EOS는 대상체에 대한 마지막 데이터 수집으로 정의된다. 모든 대상체에 대한 EOS 방문은 (이들이 3가지, 2가지, 또는 1가지 연구 치료를 받고 있는지 또는 연구 치료를 받지 않고 있는지 여부에 관계없이) EOMOP 방문 후 대략 5개월째로 계획된다. 모든 무작위배정 환자의 경우, 질병 진행(사망을 포함함)에 대한 추적조사는 EOS까지 계속될 것이다. 이 연구의 목적을 위해, 기저선은 1일차 전에 또는 1일차에(무작위배정 전) 얻은 마지막 이용 가능한 평가/측정을 지칭한다.
- [0136] 효능에 대한 1차 분석 세트: FAS는 모든 무작위배정 대상체를 포함한다. 대상체들은 이들이 무작위배정된 치료에 따라 평가된다(모든 유형의 병발 사건에 대해 LOCF로 귀속된 결측(missing) 26주차 평가를 갖는 치료 방책 에스티만드(estimand)).
- [0137] 1차 효능 변수: 26주차 대 기저선 PVR의 비(기저선 PVR로 나눈 26주차). (PVR은 로그 변환되고, log PVR의 기저선으로부터 26주차까지의 변화는 치료 및 무작위배정 계층화 변수 영역 및 WHO FC에 대한 인자 및 공변량으로서의 기저선 log PVR과 함께 ANCOVA 모델을 이용하여 분석된다. 기하 평균[이중 요법에 대한 삼중 요법]의 비는 지수화에 의해 얻어진다).
- [0138] 주요 2차 효능 변수(시험 순서로):
- [0139] ● 6MWD의 기저선으로부터 26주차까지의 변화(로그-변환 없이 1차 종점에 대해서와 동일한 모델을 사용하여 분석됨),
- [0140] ● NT-proBNP의 기저선으로부터 26주차까지의 변화(1차 종점에 대해서와 동일한 모델을 사용하여 분석됨),
- [0141] ● EOMOP + 7일까지 첫 번째 질병 진행 사건까지의 시간(무작위배정 계층화 변수 영역 및 WHO FC에 대해 계층화된 치료 그룹 차이에 대한 로그-순위 검정을 이용하여 분석됨),
- [0142] ● 기저선으로부터 26주차까지 WHO FC 악화의 부재(치료 및 무작위화 계층화 변수 영역 및 WHO FC에 대한 인자와 함께 로지스틱 회귀 모델을 이용하여 분석됨).
- [0143] ● PVR이 아닌 RHC 변수(mPAP, 심장 지수, 총 폐 저항, mRAP, 정맥 산소 포화)의 기저선으로부터 26주차까지의 변화.
- [0144] 시험 전략: 안전성 세트는 3가지 연구 치료 중 임의의 것의 적어도 하나의 용량을 받은 모든 대상체를 포함한다. FAS는 모든 무작위배정 대상체를 포함한다. 변형된 FAS는 3가지 연구 치료 각각의 적어도 하나의 용량을 받은 FAS로부터의 모든 대상체를 포함한다. 퍼-프로토콜 세트(Per-protocol Set)는 이중-맹검 연구 치료의 적어도 하나의 용량을 투여받고 주요 프로토콜 편차를 갖지 않는 FAS로부터의 모든 대상체를 포함한다.
- [0145] 통계학적 분석 시험을 양측 0.05 유의성 수준에서 수행하였다. 다수의 종점(1차 및 주요 2차)을 시험하는 것과 관련하여 다중성은 고정된 시퀀스 시험 절차에 의해 제어되었으며, 즉, 1차 종점에 대한 널(null) 가설이 받아

들여지지 않은 후에만 첫 번째 주요 2차 가설이 시험되었다. 무용성만을 보는 계획된 중간 분석을 수행하였다 (대상체의 33%는 1차 종점 평가를 완료했거나 중단하였음).

- [0146] 포함 기준은 하기를 포함하였다:
- [0147] 1. 임의의 연구에 규정된 절차 이전의 서명 고지 동의.
- [0148] 2. 스크리닝 시 18세 이상 75세 이하의 남성 또는 여성.
- [0149] 3. 1일차 전 6개월 미만의 초기 PAH 진단.
- [0150] 4. 하기 기준을 모두 충족시키는, -28일차와 1일차 사이에 수행된 RHC(이 시간 프레임 내에 있지만 연구 전, 즉, 서명 고지 동의 전에 연구 현장에서 얻은 RHC 데이터는 허용 가능함):
- [0151] ● 25 mmHg 이상의 평균 폐동맥압(mPAP)
- [0152] ● 15 mmHg 이하의 폐동맥 췌기 압력 또는 좌심실 말단-이완기 압력.
- [0153] ● $480 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 이상(6 우드 단위 이상)의 PVR.
- [0154] ● (본 RHC 또는 이전의 RHC에서) 특발성, 유전성, 및 약물/독소 유도된 PAH에서 음성 혈관반응성 검사가 필수임.
- [0155] 5. 하기 하위그룹 중 하나에 속하는 증상이 있는 PAH:
- [0156] ● 특발성.
- [0157] ● 유전성.
- [0158] ● 약물 또는 독소 유도됨.
- [0159] ● 수술 회복한 지 1년 이상 후 단순한 전신-대-폐 단락(심방 중격 결손, 심실 중격 결손, 동맥관 개존증)이 있는 결합 조직 질환, HIV 감염, 또는 선천적 심장 질환 중 하나와 관련된.
- [0160] 6. 스크리닝 시 50 m 이상의 6MWD.
- [0161] 7. 가임 여성은,
- [0162] ● 스크리닝 방문 시 혈청 임신 검사가 음성이며, 1일차 방문 시 소변 임신 검사가 음성이어야 하고,
- [0163] ● EOS까지 매달 임신 검사를 수행할 것에 동의해야 하고,
- [0164] ● 마지막 연구 치료의 중단 후 1개월까지의 스크리닝으로부터 신뢰할 만한 피임을 사용할 것에 동의해야 함.
- [0165] ● 신뢰할 만한 피임은 1일차 전 적어도 11일째에 시작되어야 함.
- [0166] 배제 기준은 하기를 포함하였다:
- [0167] 1. 1일차 전 임의의 시간에서의 PAH-특이적 약물 요법(예를 들어, 임의의 ERA, PDE-5i, 가용성 구아닐레이트 사이클라제 자극제, 프로스타사이클린, 프로스타사이클린 유사체, 또는 프로스타사이클린 수용체 효능제)(혈관 반응성 검사를 위한 투여는 허용됨);
- [0168] 디지털 궤양 또는 레이노 현상의 치료를 위해 간헐적으로 사용된 이전의 PAH-특이적 약물은 1일차 전 6개월 초과 시점에서 중단되는 경우 허용됨).
- [0169] 2. 운동에 기초한 심장-폐 재활 프로그램(계획되거나, 1일차 전 12주째 이하 시점에 시작됨).
- [0170] 3. 스크리닝 시 $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ 초과와 체질량 지수(BMI).
- [0171] 4. 스크리닝 시 박출물이 보존된 심부전에 대한 하기 위험 인자들 중 3개 이상의 존재:
- [0172] ● $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 초과와 BMI.
- [0173] ● 임의의 유형의 진성 당뇨병.
- [0174] ● 본태성 고혈압.

- [0175] ● 관상동맥 질환, 즉, 하기 중 임의의 것:
- [0176] - 안정형 협심증의 이력 또는
- [0177] - (관상혈관조영술에 의한) 관상동맥의 50% 초과 협착 또는
- [0178] - 심근 경색의 이력 또는
- [0179] - 관상동맥 우회술 및/또는 관상동맥 스텐트삽입술의 이력 또는 계획.
- [0180] 5. 스크리닝 전 12주째 이하의 급성 심근 경색.
- [0181] 6. 스크리닝 전 12주째 이하의 뇌혈관 사건(예를 들어, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중).
- [0182] 7. 알려진 영구 심방 세동.
- [0183] 8. 스크리닝 시 또는 1일차의 90 mmHg 미만의 수축기 혈압.
- [0184] 9. 유기 질산염 및/또는 독소아조신을 사용한 치료가 진행 중이거나 계획됨.
- [0185] 10. 스크리닝까지의 임의의 시간에서 관련 폐 질환의 하기 징후들 중 하나 이상의 존재:
 - [0186] ● 컴퓨터 단층 촬영에서 간질성 폐 질환이 나타나지 않거나 경증인 경우가 아닌 한 예측값의 40% 미만의 DLCO.
 - [0187] ● 예측값의 60% 미만의 FVC.
 - [0188] ● 예측값의 60% 미만의 FEV1.
 - [0189] ● 폐 기능 검사는 현지 임상 관행에 따라 기관지 확장제를 사용하거나 사용하지 않고 수행될 수 있음.
- [0190] 11. 알려지거나 의심되는 폐정맥-폐쇄성 질환.
- [0191] 12. 3 초과 총 빌리루빈 \times AST > ULN을 동반한 ULN의 상한으로 정의되는 국립 암 연구소(National Cancer Institute) 기관 기능장애 작업 그룹 기준에 따른 문서화된 중증 간 손상(간경변이 있거나 없음)(스크리닝 시 평가됨); 및/또는 Child-Pugh 등급 C.
- [0192] 13. 혈청 AST 및/또는 ALT > 3 \times ULN(스크리닝 시 평가됨).
- [0193] 14. 스크리닝 시 평가되는 중증 신장 손상(30 mL/min/1.73 m² 이하의 추정 크레아틴 제거).
- [0194] 15. 진행 중이거나 계획된 투석.
- [0195] 16. 스크리닝 시 평가되는 100 g/L 미만의 헤모글로빈.
- [0196] 17. 알려진 또는 의심되는 제어되지 않는 갑상선 질환(갑상선기능저하증 또는 갑상선기능항진증).
- [0197] 18. 비동맥염 허혈성 시신경병증으로 인한 한쪽 또는 양쪽 눈의 시력 손실.
- [0198] 19. 1일차 전 28일째 이하의 사이토크롬 P450 3A4(CYP3A4)의 강한 유도제(예를 들어, 카르바마제핀, 리팜핀, 리팜피신, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈, 페니토인, 및 세인트존스워드(St. John's wort))를 사용한 치료.
- [0199] 20. 1일차 전 28일째 이하의 CYP3A4의 강한 저해제(예를 들어, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 리토나비어, 및 사퀴나비어) 및/또는 CYP2C8의 강한 유도제(예를 들어, 젬피프로질)를 사용한 치료.
- [0200] 21. 또 다른 조사 약물을 사용한 치료(계획되거나, 1일차 전 12주째 이하에 수행됨).
- [0201] 22. 3가지 연구 치료 중 임의의 것 또는 그 제형의 임의의 부형제(락토스, 마그네슘 스테아레이트, 미정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 포비돈, 옥수수 전분, 소듐 전분 글리콜레이트 유형 A, 폴리비닐 알코올, 폴리소르베이트 80, 이산화티타늄, 탈크, 잔탄 검, 대두로부터의 레시틴, 크로스카멜로스 나트륨, 하이프로멜로스, 소듐 라우릴설페이트, 트리아세틴, 황색 산화철, 적색 산화철, 흑색 산화철, d-만니톨, 프로필렌 글리콜, 카나우바 왁스)에 대한 과민증.
- [0202] 23. 임신, 모유수유, 또는 연구 동안 임신하려는 의도.

- [0203] 24. 12개월 미만의 기대 수명을 갖는 생명을 위협하는 질환을 동반함.
- [0204] 25. 알코올 남용.
- [0205] 26. 프로토콜에 영향을 미칠 가능성이 있는 임의의 인자 또는 조건
- [0206] 금지된 병용 요법은 하기를 포함하였다:
- [0207] 1. 구조 요법으로 사용되는 것을 제외하고는, EOT까지 3가지 연구 치료 이외의 임의의 PAH-특이적 약물(예를 들어, ERA, PDE-5i [또한 발기 부전에 사용되는 경우], 용해성 구아닐레이트 사이클라제 자극제, 프로스타사이클린, 프로스타사이클린 유사체, 또는 프로스타사이클린 수용체 효능제). 또 다른 PAH-특이적 약물이 시작되는 경우 (그리고 상응하는 연구 치료가 중지되는 경우), 대상체들은 이들이 3가지, 2가지, 또는 1가지 연구 치료를 받거나, 연구 치료를 받지 않는지 여부에 관계없이 연구에 남아 있음.
- [0208] 2. 유기 질산염(혈관 확장 효과가 있는 다른 약제는 주의해서 사용되어야 함).
- [0209] 3. 독사조신.
- [0210] 4. 마시텐탄 및/또는 타달라필을 사용한 치료 동안 CYP3A4의 강한 유도제(예를 들어, 카르바마제핀, 리팜핀, 리팜피신, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈, 페니토인 및 세인트존스워트).
- [0211] 5. 마시텐탄 및/또는 타달라필을 사용한 치료 동안 CYP3A4의 강한 저해제(예를 들어, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 리토나비어, 및 사퀴나비어).
- [0212] 6. 셀렉시팍/위약을 사용한 치료 동안 CYP2C8의 강한 저해제(예를 들어, 켐피브로질).
- [0213] 7. 3가지 연구 치료 이외의 임의의 조사 약물.
- [0214] 8. 스크리닝과 26주차 방문 사이의 운동에 기초한 심장-폐 재활 프로그램.
- [0215] 하기 안전성 종점이 사용될 것이다:
- [0216] ● 치료-응급 AE.
- [0217] ● 3가지 연구 치료 중 임의의 것의 조기 중단을 가져오는 AE.
- [0218] ● 치료-응급 SAE.
- [0219] ● 치료-응급 사망.
- [0220] ● 치료-응급 현저한 실험실 이상.
- [0221] ● 실험실 변수의 기저선으로부터의 변화.
- [0222] ● 활력 징후의 기저선으로부터의 변화.
- [0223] 안전성 종점은 하기 기간에 대해 분석될 것이다:
- [0224] ● 1일차부터 EOMOP까지.
- [0225] ● 1일차부터 이중-맹검 치료의 시작까지(셀렉시팍/위약).
- [0226] ● 시작부터 마시텐탄 연구 치료의 중단까지(또는 EOMOP까지 중 어느 것이든 먼저인 시점) + 30일의 안전성 추적조사.
- [0227] ● 시작부터 타달라필 연구 치료의 중단까지(또는 EOMOP까지 중 어느 것이든 먼저인 시점) + 30일의 안전성 추적조사.
- [0228] ● 시작부터 이중-맹검 치료의 중단까지(또는 EOMOP까지 중 어느 것이든 먼저인 시점) + 30일의 안전성 추적조사.
- [0229] ● EOMOP로부터 EOT까지 + 30일의 안전성 추적조사.
- [0230] ● 30일의 안전성 추적조사.
- [0231] **1차 목적:** PAH를 갖는 새로 진단된 치료-미경험 대상체에서 초기 삼중 경구 요법(마시텐탄, 타달라필, 셀렉시팍) vs 초기 이중 경구 요법(마시텐탄, 타달라필, 위약)의 26주차에서의 PVR에 대한 효과를 비교하기 위

한 것임. 1차 중점은 우측 심장 카테터 삽입술(RHC)에 의해 평가된 기저선 PVR에 대한 26주차의 비였다.

[0232] **2차 목적:** 하기 규정된, 26주차의 PVR 이외의 심장-폐 혈액학, 운동 능력, 및 질병 중증도(예를 들어, NYHA FC 및 NT-proBNP), 및 EOMOP까지의 질병 진행 사건, 안전성, 및 내약성에 대한 초기 삼중 요법 vs 초기 이중 요법의 효과를 비교하기 위한 것임.

[0233] 비교 그룹은 다음을 투여받을 것이다:

[0234] ● 마시텐탄 경구 정제, 1일 1회 10 mg.

[0235] ● 타달라필 경구 정제, 1일 1회 20 mg의 1개 또는 2개의 정제.

[0236] ● 위약을 셀렉시팍 경구 정제에 매칭함, 200 µg, 1일 2회(아침 및 저녁) 1개 내지 8개의 정제.

[0237] 3가지 연구 치료는 다음과 같이 적용된다:

[0238] ● 1일차: 오픈-라벨 마시텐탄 1일 1회 10 mg 및 오픈-라벨 타달라필 1일 1회 20 mg의 시작.

[0239] ● 8일차 ± 3일: 1일 1회 40 mg로의 타달라필 용량 증가(30 mL/min/1.73 m² 초과 80 mL/min/1.73 m² 이하의 크레아티닌 제거로 규정되는 경증 또는 중등도 신장 손상을 갖는 대상체의 경우, 1일 1회 40 mg으로의 타달라필 상향-적정은 개인 내약성에 기초해야 함).

[0240] ● 15일차 ± 3일: 이중-맹검 셀렉시팍 또는 위약의 시작, 하기 세부 사항을 참조함. 이중-맹검 치료는 이전에 다른 연구 치료 중 하나 또는 둘 모두를 중단해야 했던 대상체에서도 시작되어야 한다.

[0241] 15일차 ± 3일째의 이중-맹검 셀렉시팍 또는 위약의 출발 용량은 1일 2회(아침 및 저녁) 200 µg 이다. 용량은 1일 2회 1600 µg의 최대 용량에 도달할 때 또는 견딜 수 없거나 의학적으로 관리될 수 없는 유해한 약리학적 효과를 경험할 때 중 어느 것이든 먼저인 시점까지 통상적으로 매주 간격으로 1일 2회 200 µg의 증분으로 상향-적정된다(표 1 참조). 프로스타노이드 요법의 전형적인 부작용의 경우, 이러한 효과는 통상적으로 일시적이거나 대증 치료로 관리할 수 있기 때문에 이중-맹검 치료를 중단하지 않을 것이 권장된다. 견딜 수 없는 용량에 도달한 경우, 용량은 이전 용량 수준으로 감소되어야 한다.

[0242] [표 1]

12주차 방문까지의 이중-맹검 상향-적정 계획		
지속 시간(연구 일수, 전부 ± 3일)	용량 요법 ^{1,2}	
15일차 내지 21일차	1일 2회 200 µg	(1일 2회 1개 정제)
22일차 내지 28일차	1일 2회 400 µg	(1일 2회 2개 정제)
29일차 내지 35일차	1일 2회 600 µg	(1일 2회 3개 정제)
36일차 내지 42일차	1일 2회 800 µg	(1일 2회 4개 정제)
43일차 내지 49일차	1일 2회 1000 µg	(1일 2회 5개 정제)
50일차 내지 56일차	1일 2회 1200 µg	(1일 2회 6개 정제)
57일차 내지 63일차	1일 2회 1400 µg	(1일 2회 7개 정제)
64일차 내지 12주차 방문	1일 2회 1600 µg	(1일 2회 8개 정제)
¹ 또는 최대 허용 용량. 표시된 용량은 이전의 용량 수준이 허용되거나 내약성 문제가 하향-적정에 의해 해결된 경우 표적 용량임. ² 상향 또는 하향 적정될 때, 첫 번째 새로운 용량을 저녁에 투여하는 것이 권장됨.		

[0243]

[0244] 모든 3가지 연구 치료의 경우, 정제는 음식과 함께 또는 음식없이 경구 투여되어야 한다. 내약성은 음식과 함께 투여될 때 개선될 수 있다. 정제를 쪼개거나, 부수거나, 씹어서는 안되고, 약간의 물과 함께 삼켜야 한다. 용량이 누락된 경우, (다음 용량이 다음 6시간 이내에 있지 않은 한) 대상체는 이를 가능한 한 빨리 투여해야 하고, 이어서 다음 예정된 시간에 다음 용량을 투여해야 한다.

[0245] 탐색적 효능 중점

[0246] 1. EOMOP까지 기저선으로부터 모든 정규 수집 시점까지의 NT-proBNP, 6MWD, 및 WHO FC의 변화.

- [0247] 2. 26주차로부터 EOMOP까지 예정된 매 방문 시에 분석된, 하기 3가지 조건 중 적어도 하나를 충족하는 대상체의 %로서 정의된 만족스럽지 않은 임상 반응;
- [0248] a. WHO FC III 또는 IV.
- [0249] b. $6MWD \leq 440$ m 및 $NT\text{-}proBNP \geq 3 \times ULN$.
- [0250] c. 각각의 방문까지 임의의 시간에서의 2차 효능 종점 5 하에 정의된 바와 같은 임상적 악화 사건.
- [0251] 3. 26주차에 충족된 치료 목표 수(목표당 점수 0 = 아니오 또는 1 = 예, 즉, 총 점수 0 내지 5, 이때 5는 최상의 치료 결과를 나타냄):
- [0252] a. WHO FC I 또는 II.
- [0253] b. 심장 지수 > 3 L/min/m².
- [0254] c. mRAP < 8 mmHg.
- [0255] d. $6MWD > 440$ m.
- [0256] e. $NT\text{-}proBNP < 3 \times ULN$.
- [0257] 4. 탐색 효능 종점 3에서 정의된 바와 같지만 심장 지수에 대한 대안적 컷오프로서 2.5 L/min/m²를 사용한 치료 목표 수.
- [0258] 5. 탐색 효능 종점 3에 정의된 바와 같지만 NT-proBNP에 대한 대안적 컷오프로서 1800 pg/mL 미만을 사용한 치료 목표 수.
- [0259] 실험실 시험
- [0260] 하기는 '일반' 실험실 시험으로서 요약된다: 혈액학, 간 및 헤모글로빈 시험을 포함한 임상 화학, 응고 시험, 및 NT-proBNP.
- [0261] 혈액학: 헤모글로빈, 헤마토크릿, 적혈구 수(망상적혈구 수), 백혈구 수와 감별 계산, 및 혈소판 수
- [0262] 임상 화학: Cockcroft-Gault 식을 크레아티닌 제거의 추정치에 사용한다: 추정된 크레아티닌 제거율 = $\mu\text{mol/L}$ 의 혈청 크레아티닌으로 나눈, $(140 - \text{연령}) \times (\text{kg 단위의 중량}) \times (\text{남성의 경우 } 1.23 \text{ 및 여성의 경우 } 1.04)$.
- [0263] ● 아미노트랜스퍼라제(AST/ALT), 알칼리 포스파타제, 총 및 직접 빌리루빈, 락테이트 탈수소효소
- [0264] ● 크레아티닌, 우레아
- [0265] ● 요산(혈청 요산염)
- [0266] ● 글루코스
- [0267] ● 나트륨, 칼륨, 칼로라이드, 칼슘
- [0268] ● 단백질, 알부민
- [0269] 응고 시험: 국제 정규화 비, 프로트롬빈 시간, 및 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간
- [0270] 심근 응력의 바이오마커 및 우심실 기능 및 구조의 바이오마커: 우심실 기능 및 구조에 관여하는 NT-proBNP 및 순환 바이오마커.
- [0271] 방문 일정
- [0272] 간 아미노트랜스퍼라제, 총 및 직접 빌리루빈, 및 헤모글로빈의 매월(± 1 주) 중앙 실험실 시험은 연구 전체에 걸쳐 필수적이다. 매월 시험을 위해, 채혈이 연구 현장에서, 대상체가 살고 있는 곳과 가까운 위성 실험실에서, 또는 대상체의 집에서의 정맥절개 서비스에 의해 수행된다.
- [0273] 스크리닝 기간은 적격성(포함 및 배제 기준), 인구 통계, 의료 이력, RHC, 신체 검사, 활력 징후(BP, HR), WHO FC, 6MWD, 보그(Borg) 호흡곤란 지수, 중앙 실험실 시험(전반, 혈청 임신 검사 및 바이오마커)의 기록 검사를 포함하고; 스크리닝 시 대상체의 적격성은 대안적으로 중앙 실험실 키트가 병렬로 사용되는 한 현지 실험실 시험, 사용된 피임 방법, 이전 요법, 및 AE, SAE를 이용하여 결정될 수 있다.

- [0274] 1일차(무작위배정) 방문은 활력 징후(BP, HR), WHO FC, 6MWD, 보그 호흡곤란 지수, 중앙 실험실 시험(전반), 소변 임신 검사, 사용된 피임 방법, 병용 요법, 및 AE, SAE를 기록하는 것을 포함한다. 이 방문의 종료 시, 대상체는 2개의 치료 그룹 중 하나에 무작위배정된다. 마시텐탄 및 타달라필 연구 치료제가 대상체에게 분배된다. 치료가 개시된다.
- [0275] 8일차 (± 3일) 방문은 AE 및 SAE를 기록하는 것을 포함한다. 이 방문의 종료 시, 타달라필의 용량이 증가된다.
- [0276] 15일차 (± 3일) 방문은 신체 검사, 활력 징후(BP, HR), 사용된 피임 방법, 병용 요법 및 AE, SAE를 기록하는 것을 포함한다. 이 방문의 종료 시, 이중-맹검 셀렉시팍/위약이 대상체에게 분배된다. 대상체는 (마시텐탄 및 타달라필을 사용한 진행 중인 연구 치료에 더하여) 치료 및 상황-적정을 개시한다
- [0277] 12주차 (+ 1주) 방문은 신체 검사, 활력 징후(BP, HR), WHO FC, 6MWD, 보그 호흡곤란 지수, 중앙 실험실 시험(전반, 혈청 임신 검사), 사용된 피임 방법, 병용 요법, 및 AE, SAE를 기록하는 것을 포함한다.
- [0278] 26주차 (+ 1주) 방문은 RHC, 신체 검사, 활력 징후(BP, HR), WHO FC, 6MWD, 보그 호흡곤란 지수, 중앙 실험실 시험(전반, 혈청 임신 검사, 및 바이오마커), 사용된 피임 방법, 병용 요법, 및 AE, SAE를 기록하는 것을 포함한다.
- [0279] 12개월, 18개월, 24개월, 30개월 등 (+ 2주) 방문은 신체 검사, 활력 징후(BP, HR), WHO FC, 6MWD, 보그 호흡곤란 지수, 중앙 실험실 시험(전반, 혈청 임신 검사), 사용된 피임 방법, 병용 요법, 및 AE, SAE를 기록하는 것을 포함한다.
- [0280] EOMOP 방문은 신체 검사, 활력 징후(BP, HR), WHO FC, 6MWD, 보그 호흡곤란 지수, 중앙 실험실 시험(전반, 혈청 임신 검사), 사용된 피임 방법, 병용 요법, 및 AE, SAE를 기록하는 것을 포함한다.
- [0281] EOT 방문은 신체 검사, 활력 징후(BP, HR), WHO FC, 6MWD, 보그 호흡곤란 지수, 중앙 실험실 시험(전반, 혈청 임신 검사), 사용된 피임 방법, 병용 요법, 및 AE, SAE를 기록하는 것을 포함한다.
- [0282] 모든 대상체는 EOS 전에 30일의 안전성 추적조사를 거친다.
- [0283] EOS 방문은 안전성 추적조사 종료 시, 즉, EOT 후 30일 내지 35일째에 수행된다. EOS 방문은 임신 검사(혈청 또는 소변), 사용된 피임 방법, 및 AE, SAE를 기록하는 것을 포함한다.
- [0284] 대상체 및 치료 정보
- [0285] 총 291명의 대상체를 16개의 국가에서 67개 현장에 걸쳐 스크리닝하였다. 이들 중에서, 247명의 대상체를 1:1 비로, 123명을 삼중 요법(셀렉시팍 이중-맹검 및 오픈-라벨 마시텐탄 및 타달라필)에 그리고 124명을 이중 요법(위약 이중-맹검 및 오픈-라벨 마시텐탄 및 타달라필)에 무작위배정하였다. 대상체의 대다수는 백인(85.0%)이고, 75.7%는 여성이었다. 표 5를 참조한다. 평균 연령은 51.9세였으며, 21세 내지 75세 범위였다.

[0286] [표 5]

인구통계학적 특성(분석 세트: 전체 분석 세트)			
	삼중 th. N=123	이중 th. N=124	총계 N=247
성별			
남성	30 (24.4)	30 (24.2)	60 (24.3)
여성	93 (75.6)	94 (75.8)	187 (75.7)
연령 (세)			
n	123	124	247
평균	52.2	51.6	51.9
표준 편차	13.48	13.92	13.67
평균의 표준 오차	1.22	1.25	0.87
중앙값	54.0	51.0	53.0
Q1, Q3	41.0, 63.0	40.5, 63.0	41.0, 63.0
최소, 최대	21, 75	21, 75	21, 75
연령 [n (%)]			
18세 미만	0	0	0
18세 내지 64세	96 (78.0)	98 (79.0)	194 (78.5)
65세 이상	27 (22.0)	26 (21.0)	53 (21.5)
BMI (kg/m ²)			
n	123	124	247
평균	28.24	27.24	27.74
표준 편차	5.165	5.559	5.379
평균의 표준 오차	0.466	0.499	0.342
중앙값	28.18	27.29	27.51
Q1, Q3	24.82, 31.18	23.13, 30.22	23.99, 30.63
최소, 최대	17.7, 39.9	16.3, 39.9	16.3, 39.9
인종 [n (%)]			
흑인 또는 아프리카계 미국인	5 (4.1)	5 (4.0)	10 (4.0)
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	1 (0.8)	0	1 (0.4)
하와이 원주민 또는 다른 태평양 섬주민	0	0	0
아시아인	7 (5.7)	3 (2.4)	10 (4.0)
백인	102 (82.9)	108 (87.1)	210 (85.0)
기타	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)
해당 없음	0	0	0
결측	5 (4.1)	5 (4.0)	10 (4.0)
계개산됨: 출처: t-dem-fas(인구 통계의 요약; 분석 세트: 전체 분석 세트)(원본에서 수정됨)			

[0287]

[0288] 대상체는 무작위배정 시 주로 WHO FC III/IV(79.8%)에 있었음. 표 6을 참조한다. 치료 아암은 일반적으로 인구통계 및 기저선 질환 특징의 관점에서 균형을 이루었다.

[0289] [표 6]

우측-심장 카테터 삽입술로부터의 값을 포함하는 기저선 질환 특징(분석 세트: 전체 분석 세트)			
	삼중 th. N=123	이중 th. N=124	총계 N=247
PAH의 병인 [n (%)]			
특별성 PAH	53 (43.1)	62 (50.0)	115 (46.6)
유전성 PAH	9 (7.3)	7 (5.6)	16 (6.5)
약물 또는 독소 유도된 PAH	14 (11.4)	6 (4.8)	20 (8.1)
다음과 관련된 PAH	47 (38.2)	49 (39.5)	96 (38.9)
결합 조직 질환	43 (35.0)	42 (33.9)	85 (34.4)
HIV 감염	3 (2.4)	5 (4.0)	8 (3.2)
선천적 심장 질환	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
(IXRS에 따른) WHO FC [n (%)]			
등급 I-II	25 (20.3)	25 (20.2)	50 (20.2)
등급 III-IV	98 (79.7)	99 (79.8)	197 (79.8)
PAH의 초기 진단 이후의 시간(일)			
n	123	124	247
평균	23.9	19.8	21.9
표준 편차	32.54	26.71	29.77
평균의 표준 오차	2.93	2.40	1.89
중앙값	14.0	12.5	13.0
Q1, Q3	6.0, 27.0	6.0, 25.0	6.0, 26.0
최소, 최대	1, 190	1, 204	1, 204
6분 보행 거리 (m)			
n	123	121	244
평균	345.32	347.24	346.27
표준 편차	121.000	116.878	118.733
평균의 표준 오차	10.910	10.625	7.601
중앙값	354.00	366.00	360.00
Q1, Q3	267.00, 415.00	255.00, 432.00	258.50, 425.00
최소, 최대	51.0, 735.0	67.0, 573.0	51.0, 735.0
분석에 사용된 바와 같은, 폐혈관 저항(유도된) (dyn*sec/cm ⁵)			
n	123	124	247
평균	940.3	980.2	960.3
표준 편차	401.33	348.42	375.46
평균의 표준 오차	36.19	31.29	23.89
중앙값	880.0	932.7	897.6
Q1, Q3	673.7, 1131.0	712.6, 1220.5	685.7, 1186.2
최소, 최대	326, 3000	376, 2240	326, 3000
평균 폐동맥압 (mmHg)			
n	123	124	247
평균	51.8	52.4	52.1
표준 편차	9.81	11.38	10.61
평균의 표준 오차	0.88	1.02	0.68
중앙값	52.0	52.0	52.0
Q1, Q3	45.0, 60.0	44.0, 59.0	44.0, 59.0
최소, 최대	32, 76	26, 101	26, 101
심장 지수 (L/min/m ²)			
n	123	124	247

[0290]

평균	2.21	2.11	2.16
표준 편차	0.659	0.559	0.611
평균의 표준 오차	0.059	0.050	0.039
중앙값	2.15	2.01	2.09
Q1, Q3	1.73, 2.56	1.69, 2.45	1.70, 2.48
최소, 최대	0.9, 5.3	1.1, 3.7	0.9, 5.3
출력: t-bas-fas (질환 기저선 특징의 요약, 분석 세트: 전체 분석 세트) (원본에서 수정됨), t-bas-o-fas (다른 기저선 특징의 요약; 분석 세트: 전체 분석 세트) (원본에서 수정됨), t-bas-rhc-fas (우측-심장 카테터 삽입술로부터의 효능 중점의 기저선 값의 요약; 분석 세트: 전체 분석 세트) (원본에서 수정됨)			

[0291]

[0292]

247명의 무작위배정 대상체(FAS) 중에서, 이중 요법의 1명의 대상체는 임의의 연구 약제를 투여받지 않았으며, 그에 따라 안전성 분석 세트에 포함되지 않는다. 삼중 요법에 무작위배정되어 안전성 세트에 포함된 4명의 대상체는 셀렉시팍 치료를 받지 않았으며, 그에 따라 안전성 분석을 위한 이중 요법 그룹에 포함된다(삼중 요법 그룹의 경우 N=119이고, 이중 요법 그룹의 경우 N=127임).

[0293]

조기 중단

[0294]

전반적으로, 대상체의 24%는 EOMOP 전에 이중-맹검 치료(즉, 셀렉시팍/위약)를 조기에 중단하였다. 표 3 및 표

4를 참조한다. 이중-맹검 치료 탈락의 가장 빈번한 이유는 유해 사건(삼중 요법에서는 15명[12.6%]의 대상체 및 이중 요법에서는 12명[9.4%]의 대상체), 효능의 결여/치료 실패(삼중 요법에서는 3명[2.5%]의 대상체 및 이중 요법에서는 10명[7.9%]의 대상체) 및 사망(삼중 요법에서는 0명의 대상체 및 이중 요법에서는 7명[5.5%]의 대상체)으로 인한 의사의 결정이었다.

[0295] [표 3]

EOMOP까지 조기 연구 중단 이유(분석 세트: 전체 분석 세트)			
	삼중 th. N=123 n (%)	이중 th. N=124 n (%)	총 N=247 n (%)
EOMOP 방문을 완료한 대상체	109 (88.6)	104 (83.9)	213 (86.2)
연구로부터 조기 탈락된 대상체	14 (11.4)	20 (16.1)	34 (13.8)
연구로부터의 조기 탈락의 이유	2 (1.6)	9 (7.3)	11 (4.5)
사망			
추적 조사를 받지 못함	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)
대상체 결정	4 (3.3)	3 (2.4)	7 (2.8)
의사의 결정	6 (4.9)	5 (4.0)	11 (4.5)
스폰서 결정	0	1 (0.8)	1 (0.4)
출력: t-pwds-fas (EOMOP까지 연구의 조기 중단 이유; 분석 세트: 전체 분석 세트)			

[0296]

[0297] [표 4]

EOMOP까지 조기 치료 중단 이유(분석 세트: 안전성 세트)			
	삼중 th. N=119 n (%)	이중 th. N=127 n (%)	총계 N=246 n (%)
마시덴탄			
연구 치료를 조기 중단한 대상체	23 (19.3)	31 (24.4)	54 (22.0)
연구 치료 조기 중단 원인			
사망	1 (0.8)	6 (4.7)	7 (2.8)
추적 조사를 받지 못함	0	3 (2.4)	3 (1.2)
사전-명시된 연구 치료 중단 기준	7 (5.9)	2 (1.6)	9 (3.7)
대상체 결정	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.0)
내약성 관련	1 (0.8)	0	1 (0.4)
기타	2 (1.7)	2 (1.6)	4 (1.6)
의사의 결정	12 (10.1)	17 (13.4)	29 (11.8)
유해 사건	10 (8.4)	13 (10.2)	23 (9.3)
효능의 결여/치료 실패	0	1 (0.8)	1 (0.4)
기타	2 (1.7)	3 (2.4)	5 (2.0)
스폰서 결정	0	1 (0.8)	1 (0.4)
타달라필			
연구 치료를 조기 중단한 대상체	16 (13.4)	25 (19.7)	41 (16.7)
연구 치료 조기 중단 원인			
사망	0	7 (5.5)	7 (2.8)
추적 조사를 받지 못함	0	3 (2.4)	3 (1.2)
사전-명시된 연구 치료 중단 기준	2 (1.7)	0	2 (0.8)
대상체 결정	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.0)
기타	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.0)
의사의 결정	11 (9.2)	12 (9.4)	23 (9.3)
유해 사건	8 (6.7)	8 (6.3)	16 (6.5)
효능의 결여/치료 실패	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
기타	2 (1.7)	3 (2.4)	5 (2.0)
스폰서 결정	0	1 (0.8)	1 (0.4)
셀렉시팍/위약			
연구 치료를 조기 중단한 대상체	24 (20.2)	35 (27.6)	59 (24.0)
연구 치료 조기 중단 원인			
사망	0	7 (5.5)	7 (2.8)
추적 조사를 받지 못함	0	1 (0.8)	1 (0.4)
사전-명시된 연구 치료 중단 기준	0	0	0
대상체 결정	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.6)
관련 효능	0	1 (0.8)	1 (0.4)
기타	3 (2.5)	0	3 (1.2)
의사의 결정	21 (17.6)	26 (20.5)	47 (19.1)
유해 사건	15 (12.6)	12 (9.4)	27 (11.0)
효능의 결여/치료 실패	3 (2.5)	10 (7.9)	13 (5.3)
기타	3 (2.5)	4 (3.1)	7 (2.8)
스폰서 결정	0	0	0
출력: t-pwdt-s (EOMOP까지 연구 치료의 조기 중단의 이유; 분석 세트: 안전성 분석 세트)			

[0298]

[0299] EOMOP까지의 노출

[0300] 표 2는 EOMOP까지 환자 배치의 요약을 제공한다.

[0301] [표 2]

EOMOP까지 대상체 배치(분석 세트: 스크리닝된 분석 세트)			
	삼중 th. n	이중 th. n	총 n
스크리닝된 대상체			291
무작위배정 대상체	123	124	247
마시텐탄			
치료된 대상체	123	123	246
EOMOP까지 치료를 완료한 대상체	96	96	192
타달라필			
치료된 대상체	123	123	246
EOMOP까지 치료를 완료한 대상체	103	102	205
셀렉시팍/위약			
치료된 대상체	119	120	239
EOMOP까지 치료를 완료한 대상체	95	85	180
출력: t-disp-scr (대상체 배치; 분석 세트: 스크리닝된 분석 세트) (원본에서 수정됨)			

[0302]

[0303] EOMOP까지 이중-맹검 치료에 대한 노출의 중앙값 지속 시간은 삼중 요법에서 477일이었고 이중 요법에서 399일이었다. 표 7을 참조한다.

[0304] [표 7]

EOMOP까지 이중-맹검 연구 치료(셀렉시팍/위약)에 대한 노출(분석 세트: 안전성 세트)		
	셀렉시팍 (N=119)	위약 (N=127)
셀렉시팍/위약 연구 치료의 지속 시간(일)		
n	119	120
평균	498.5	455.9
표준 편차	289.66	266.98
평균의 표준 오차	26.55	24.37
중앙값	477.0	399.0
Q1, Q3	230.0, 720.0	249.0, 650.0
최소, 최대	15, 1110	3, 1023
셀렉시팍/위약 EOT 또는 EOMOP 중 가장 빠른 것까지 노출. 출력: t-exp-s-s (EOMOP까지 이중 맹검 연구 치료(셀렉시팍/위약)에 대한 노출; 분석 세트: 안전성 분석 세트) (원본에서 수정됨)		

[0305] 유지 용량은 삼중 요법에서 1200 µg b.i.d였다. 표 8을 참조한다.

셀렉시팍의 중앙값 개별

[0306] [표 8]

EOMOP까지 개별 유지 이중-맹검 연구 치료(셀렉시팍/위약) 용량(분석 세트: 안전성 세트)		
	셀렉시팍 (N=119)	위약 (N=127)
이중-맹검 치료의 개별 총 일일 유지 용량 (b.i.d) (µg)		
n	119	120
평균	1043.7	1356.7
표준 편차	496.20	419.03
평균의 표준 오차	45.49	38.25
중앙값	1200.0	1600.0
Q1, Q3	600.0, 1600.0	1200.0, 1600.0
최소, 최대	0, 1600	0, 1600
0 µg	2 (1.7)	3 (2.4)
200 µg	9 (7.6)	3 (2.4)
400 µg	13 (10.9)	2 (1.6)
600 µg	7 (5.9)	2 (1.6)
800 µg	16 (13.4)	6 (4.7)
1000 µg	12 (10.1)	12 (9.4)
1200 µg	16 (13.4)	8 (6.3)
1400 µg	7 (5.9)	3 (2.4)
1600 µg	37 (31.1)	81 (63.8)
결측	0	7 (5.5)
이중-맹검 치료의 최대 허용 총 일일 용량 (b.i.d) (µg)		
n	119	120
평균	1040.3	1338.3
표준 편차	515.90	456.36
평균의 표준 오차	47.29	41.66
중앙값	1000.0	1600.0
Q1, Q3	800.0, 1600.0	1200.0, 1600.0
최소, 최대	0, 1600	0, 1600
0 µg	8 (6.7)	7 (5.5)
200 µg	6 (5.0)	1 (0.8)
400 µg	8 (6.7)	2 (1.6)
600 µg	7 (5.9)	1 (0.8)
800 µg	15 (12.6)	7 (5.5)
1000 µg	16 (13.4)	9 (7.1)
1200 µg	14 (11.8)	8 (6.3)
1400 µg	8 (6.7)	6 (4.7)
1600 µg	37 (31.1)	79 (62.2)
결측	0	7 (5.5)
개별 유지 용량 및 최대 허용 용량은 환자가 걱정을 완료하거나 치료를 중단할 때 계산됨. 셀렉시팍/위약 EOT 또는 EOMOP 중 가장 빠른 것까지 노출. 출력: t-dos tm-s (EOMOP까지 이중-맹검 연구 치료의 개별 유지 용량 및 최대 허용 용량; 분석 세트: 안전성 분석 세트)		

[0307]

[0308] 1차 효능 중점:

[0309]

1차 중점은 충족되지 않았다: 삼중 요법은 이중 요법과 유사하게 26주차에 PVR을 감소시켰다. 기저선 대 26주차의 비의 ANCOVA-조정 기하 평균은 삼중 요법의 경우 0.46(54% PVR 감소)이었고 이중 요법의 경우 0.48(52% PVR 감소)이었으며, 0.96의 기하 평균 비(이중에 대한 삼중)를 나타낸다(95% CL: 0.86, 1.07, p = 0.4239). 표 9를 참조한다. 결국 26주차 평가는 삼중 요법 그룹의 11명(8.9%)의 대상체 및 이중 요법 그룹의 7명(5.6%)의 대상체에 대한 LOCF를 이용하여 귀속시켰다. 중앙값[Q1, Q3] 기저선 PVR은 초기 삼중 요법 그룹의 경우 880.0[673.7, 1131.0] 및 초기 이중 요법 그룹의 경우 932.7[712.6, 1220.5]이었다. 26주차에, 중앙값[Q1, Q3] PVR은 초기 삼중 요법 그룹의 경우 378.2[272.7, 581.8] 및 초기 이중 요법 그룹의 경우 443.7[306.9, 585.5]이었다. 이러한 데이터를 해석할 때, 240 dyn·sec/cm⁵ 초과 PVR이 폐고혈압을 나타냄을 고려하는 것이 중요하다.

[0310] [표 9]

26주차 대 기저선의 PVR 비(1차 분석)(분석 세트: 전체 분석 세트).		
	삼중 th. N=123	이중 th. N=124
분석에 포함된 대상체의 수	123	124
기저선		
평균	940.3	980.2
표준 편차	401.33	348.42
평균의 표준 오차	36.19	31.29
중앙값	880.0	932.7
Q1, Q3	673.7, 1131.0	712.6, 1220.5
최소, 최대	325.9, 3000.0	376.5, 2240.0
26주차		
평균	475.5	484.6
표준 편차	352.53	228.12
평균의 표준 오차	31.79	20.49
중앙값	378.2	443.7
Q1, Q3	272.7, 581.8	306.9, 585.5
최소, 최대	100.0, 3000.0	114.3, 1236.4
대상체의 종수		
결측치의 귀속을 이용한 [n (%)]	11 (8.9)	7 (5.6)
마지막 관측치 이월에 의한	11 (8.9)	7 (5.6)
기저선으로부터 26주차까지의 변화		
평균	-464.8	-495.6
표준 편차	309.40	349.27
평균의 표준 오차	27.90	31.37
중앙값	-421.2	-454.4
Q1, Q3	-618.2, -270.5	-696.6, -287.1
최소, 최대	-1718.2, 137.1	-1696.0, 358.1
26주차 대 기저선의 비		
기하 평균	0.46	0.47
기하 CV [%]	46.8	46.1
기하 평균의 95% CI	0.422, 0.494	0.437, 0.511
26주차 대 기저선의 비 (모델-조정)		
기하 LS 평균	0.46	0.48
기하 LS 평균의 95% CI	0.422, 0.503	0.441, 0.526
치료 효과: 위약에 대한 선택시파의 비 (모델-조정)		
기하 LS 평균 비	0.96	
기하 LS 평균 비의 95% CI	0.856, 1.068	
p-값	0.4239	
26주차 대 기저선 PVR의 비는 로그-변환되고(base e), 치료 그룹, 지역(계층화된 바와 같음), 기저선 WHO 기능적 등급(계층화된 바와 같음) 및 기저선 로그 PVR에 대한 연속 공변량과 함께 ANCOVA를 이용하여 분석되며; 1 미만의 선택시파/위약 비는 선택시파 치료 그룹에 유리함. 출력: t-main-fas (공분산 분석: 26주차 대 기저선의 PVR 비; 분석 세트: 전체 분석 세트)		

[0311]

[0312] 기저선으로부터 26주차까지의 ANCOVA-조정 변화(민감도 분석)는 삼중 요법의 경우 $-472.1 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 이었고, 이중 요법의 경우 $-480.0 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 이었으며, 이는 $8 \text{ dyn} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5$ 의 치료 차이(삼중 - 이중)를 나타낸다 (95% CL: $-55.1, 71.0, p = 0.8041$). 표 10 및 도 3 및 도 4를 참조한다.

[0313] [표 10]

1차 증점에 대한 민감도 분석의 요약(분석 세트: 전체 분석 세트)	
	GM 비 및 95% CL, p-값
주요 분석: LOCF 귀속을 이용한 FAS (N=247)	0.96 (0.86, 1.07), p = 0.4239
민감도 분석	
FAS 관찰된 사례 (N=229)	0.92 (0.83, 1.02), p = 0.1026
모델에서 계층화 변수가 없는 FAS 귀속 (LOCF) (N=247)	0.96 (0.86, 1.07), p = 0.4196
동일한 그룹에서 가장 큰 악화가 있는 FAS 귀속 사망 (N = 247)	0.92 (0.83, 1.02), p = 0.1008
LOCF를 이용한 FAS 귀속 프로스타노이드 구조 요법 개시 (N=247)	0.95 (0.85, 1.06), p = 0.3708
FAS 다중 귀속 (N=247)	0.93 (0.84, 1.02), p = 0.1217
FAS 귀속 (LOCF): 기저선으로부터의 절대 변화 (N=247)	8 (-55.1, 71.0), p = 0.8041
GM 비는 ANCOVA-조정됨.	

[0314]

[0315] 모든 민감도/지지 분석은 1차 분석과 일치함. 치료 효과는 하위그룹에 걸쳐 일관되었음(유의한 치료-하위그룹 상호작용 없음).

[0316] 주요 2차 효능 중점:

[0317] 6MWD의 기저선으로부터 26주차까지의 변화는 두 그룹 모두에서 유사하였다(삼중 요법의 경우 ANCOVA-조정 평균 = +55.0 m vs 이중 요법의 경우 +56.4 m, 평균 차이(삼중 - 이중): -1.4 m [95% CL: -19.4, 16.5], p= 0.8758). 표 11 및 도 5를 참조한다. 미터 단위의 중앙값[Q1, Q3] 기저선 6MWD는 초기 삼중 그룹의 경우 354[267, 415] 및 초기 이중 요법 그룹의 경우 366[255, 432]이었다. 26주차에, 중앙값은 초기 삼중 요법 그룹의 경우 405[334, 470] 및 초기 이중 요법 그룹의 경우 421[338, 482]이었다. 6MWD는 PAH를 갖는 환자의 다중 매개변수 위험 평가에서 사용되고, 26주차 값은 440 m의 확립된 "저위험(low-risk)" 한계값과 관련하여 해석되어야 한다.

[0318] [표 11]

6MWD의 기저선으로부터 26주차까지의 변화(분석 세트: 전체 분석 세트)		
	삼중 th. N=123	이중 th. N=124
분석에 포함된 대상체의 수	123	121
기저선		
평균	345.3	347.2
표준 편차	121.00	116.88
평균의 표준 오차	10.91	10.63
중앙값	354.0	366.0
Q1, Q3	267.0, 415.0	255.0, 432.0
최소, 최대	51.0, 735.0	67.0, 573.0
26주차		
평균	403.9	407.2
표준 편차	124.50	116.81
평균의 표준 오차	11.23	10.62
중앙값	405.0	421.0
Q1, Q3	334.0, 470.0	338.0, 482.0
최소, 최대	60.0, 765.0	67.0, 634.0
대상체의 총수		
결측치의 귀속을 이용할 [n (%)]	13 (10.6)	11 (9.1)
마지막 관측치 이월에 의한	13 (10.6)	11 (9.1)
기저선으로부터 26주차까지의 변화		
평균	58.6	59.9
표준 편차	73.38	74.65
평균의 표준 오차	6.62	6.79
중앙값	45.1	48.0
Q1, Q3	9.0, 105.0	2.0, 104.0
최소, 최대	-168.0, 284.0	-99.0, 292.0
기저선으로부터 26주까지의 변화 (모델-조정)		
LS 평균	54.96	56.39
표준 오차	7.382	7.584
LS 평균의 95% CI	40.419, 69.501	41.447, 71.327
치료 효과: 차이 선택시파 - 위약 (모델-조정)		
LS 평균 차이	-1.43	
표준 오차	9.120	
LS 평균 차이의 95% CI	-19.393, 16.538	
p-값	0.8758	
6MWD의 기저선으로부터 26주차까지의 변화는 치료 그룹, 지역(계층화된 바와 같음), 기저선 WHO 기능적 등급(계층화된 바와 같음) 및 공변량으로서의 기저선 6MWD와 함께 ANCOVA 모델을 이용하여 분석된다. 출력: t-mwd-main-fas. (공분산 분석: 6분 보행 거리의 기저선으로부터 26주차까지의 변화; 분석 세트: 전체 분석 세트)		

[0319]

[0320] NT-pro BNP의 기저선으로부터 26주차까지의 변화는 두 그룹 모두에서 유사하였다(삼중 요법의 경우 기저선 대 26주차의 비의 ANCOVA-조정 기하 평균 = 0.26(74% 감소) vs 이중 요법의 경우 0.25(75% 감소), 기하 평균 비 (이중에 대한 삼중): 1.03[95% CL: 0.77, 1.37], p= 0.8529). 표 12를 참조한다.

[0321] [표 12]

NT-pro BNP(ng/L)의 기저선으로부터 26주차까지의 변화(분석 세트: 전체 분석 세트)		
	삼중 th. N=123	이중 th. N=124
분석에 포함된 대상체의 수	121	122
기저선		
평균	2073.1	1931.9
표준 편차	2387.02	2103.92
평균의 표준 오차	217.00	190.48
중앙값	1377.0	1237.0
Q1, Q3	453.0, 2783.0	434.0, 2699.0
최소, 최대	66.0, 17441.0	19.0, 11201.0
26주차		
평균	674.5	696.7
표준 편차	1277.32	1351.41
평균의 표준 오차	116.12	122.35
중앙값	220.0	243.5
Q1, Q3	120.0, 550.0	90.0, 762.0
최소, 최대	11.0, 8070.0	5.0, 9098.0
대상체의 총수		
결측치의 귀속을 이용함 [n (%)]	12 (9.9)	12 (9.8)
마지막 관측치 이월에 의함	12 (9.9)	12 (9.8)
기저선으로부터 26주차까지의 변화		
평균	-1398.6	-1235.2
표준 편차	1978.38	1724.41
평균의 표준 오차	179.85	156.12
중앙값	-980.0	-700.0
Q1, Q3	-1959.0, -191.0	-1931.0, -87.0
최소, 최대	-12772.0, 4593.0	-11145.0, 2274.0
26주차 대 기저선의 비		
기하 평균	0.24	0.24
기하 CV [%]	169.6	212.1
기하 평균의 95% CI	0.192, 0.292	0.192, 0.306
26주차 대 기저선의 비 (모델-조정)		
기하 LS 평균	0.26	0.25
기하 LS 평균의 95% CI	0.206, 0.328	0.200, 0.320
치료 효과: 위약에 대한 선택시파의 비 (모델-조정)		
기하 LS 평균 비	1.03	
기하 LS 평균 비의 95% CI	0.770, 1.371	
p-값	0.8529	
26주차 대 기저선 NT-proBNP의 비는 로그-변환되고(base e), 치료 그룹, 지역(계층화된 바와 같음), 기저선 WHO 기능적 등급(계층화된 바와 같음) 및 기저선 로그 NT-proBNP에 대한 연속 공변량과 함께 ANCOVA를 이용하여 분석되며; 1 미만의 선택시파/위약 비는 선택시파 치료 그룹에 유리함. 출력: t-bnp-main-fas (공분산 분석): 26주차 대 기저선의 NT-pro BNP (ng/L) 비; 분석 세트: 전체 분석 세트)		

[0322]

[0323]

삼중 요법은 이중 요법과 비교하여 EOMOP + 7일까지 질병 진행 사건(중양에서 판정됨)의 발생 위험을 41% 감소시켰다(삼중 vs 이중 요법에 대한 위험비 0.59, 95% CL 0.32, 1.09, 양측 로그-순위 p=0.0867). 전체적으로, 삼중 요법의 총 16명(13.0%)의 대상체 및 이중 요법의 27명(21.8%)의 대상체는 적어도 하나의 사건을 경험하였다. 표 13 및 도 6을 참조한다. 가장 빈번하게 최초 보고된 사건은 'PAH의 악화로 인한 입원'이었다. 사건을 갖는 환자 중에서, 'PAH의 악화로 인한 입원'을 갖는 비율은, 이중 치료 그룹에서의 70.4%와 비교하여, 삼중 치료 그룹에서는 62.5%였다. 이중 요법 그룹의 환자의 14.8%와 비교하여 삼중 요법 그룹의 환자 중 최초 사건으로서 사망한 사람은 없었다.

[0324] [표 13]

EOMOP + 7일까지 최초 질병 진행의 유형(분석 세트: 전체 분석 세트)		
	삼중 th. N=123	이중 th. N=124
위험이 있는 대상체 ^o	123 (100)	124 (100)
진행을 갖는 대상체 [~]	16 (13.0)	27 (21.8)
사망	0	4 (14.8)
PAH의 악화로 인한 입원	10 (62.5)	19 (70.4)
PAH의 악화로 인한 프로스타사이클린의 개시	1 (6.3)	2 (7.4)
PAH의 임상적 악화	5 (31.3)	2 (7.4)
모든 사건은 임상 사건 위원회에 의해 판정됨. 2개의 사건이 동일한 날에 대상체에게 발생한 경우, 가장 심각한(위에서 아래로) 이유가 할당된다. ^o 치료 그룹에서 전체 환자 수에 대한 백분율. [~] 위험이 있는 환자 수에 대한 백분율. 출력: t-prog-fas (질병 진행 이유(EOMOP + 7일까지); 분석 세트: 전체 분석 세트)		

[0325]

[0326] 기저선으로부터 26주차까지 WHO FC의 악화의 부재가 삼중 요법의 경우 대상체의 99.2% 및 이중 요법의 경우 대상체의 97.5%에서 관찰되었다. 표 14를 참조한다. 26주차의 악화의 부재 확률(odd)은 이중 요법과 비교하여 삼중 요법의 경우 유사하였다(오즈비: 3.18, 95% CL: 0.32, 31.82, 양측 p=0.3260). 주목할 만하게는, 삼중 요법에서 대상체의 53.7% 및 이중 요법에서 대상체의 52.4%에 대해 26주차에 WHO FC의 개선이 있었다.

[0327] [표 14]

기저선으로부터 26주차까지 WHO 기능적 등급의 악화의 부재(분석 세트: 전체 분석 세트)						
	삼중 th. N=123		이중 th. N=124		치료 그룹들 간의 오즈비	
	M	n (%)	M	n (%)	또는	95% CI P-값
기저선에서의 WHO FC						
기저선 FC IV(main)를 제외함	122	121 (99.2)	119	116 (97.5)	3.175	0.317, 31.824 0.3260
결측치의 귀속을 이용한 총 대상체 수 [n (%)]	10 (8.2)		7 (5.9)			
마지막 관측치 이월에 의함	10 (8.2)		7 (5.9)			
기저선 FC IV(민감도)를 포함함	123	122 (99.2)	124	119 (96.0)	5.255	0.599, 46.086 0.1342
결측치의 귀속을 이용한 총 대상체 수 [n (%)]	10 (8.1)		7 (5.6)			
마지막 관측치 이월에 의함	10 (8.1)		7 (5.6)			
n은 치료 그룹 내의 반응자의 수이고; M은 치료 그룹 내에서 분석된 총 대상체 수이고; p-값은 치료 그룹 차이의 우도비 시험으로부터 얻어지고; 로지스틱 회귀 모델은 다음과 같음: 기저선으로부터 악화의 부재 = 인자들로써 치료 아암, 지역, 기저선에서의 WHO 기능적 등급; 출력: t-abw-fas \ (로지스틱 회귀: WHO 기능적 등급의 기저선으로부터 26주차까지 악화의 부재; 분석 세트: 전체 분석 세트) (원본에서 수정됨)						

[0328]

[0329] 안전성

[0330] 전반적으로, 삼중 요법 그룹의 119명(100%)의 대상체 및 이중 요법 그룹의 123명(96.9%)의 대상체는 EOMOP까지 적어도 1회치료-응급 유해 사건(TEAE)을 경험했다. 표 15를 참조한다. 가장 일반적인 TEAE는 삼중 요법 그룹의 경우 두통(68.9%), 설사(53.8%), 메스꺼움(47.9%), 말초 부종(oedema peripheral)(37.0%), 사지통(30.3%), 턱의 통증(29.4%)이었고, 이중 요법 그룹의 경우 두통(60.6%), 말초 부종(36.2%), 설사(31.5%) 및 메스꺼움(25.2%)이었다. 표 15를 참조한다. ERA의 일반적인 유해 약물 반응 및 질병의 증상인 말초 부종은 치료 그룹 간에 차이가 없었다. 그러나, 두 치료 그룹 모두에서 말초 부종(약 36%)의 발생률은 예상보다 높았다. 이러한 관찰은 짧은 기간 내에 2개 또는 3개의 PAH 약물을 개시하는 동안 새로 진단된 (그리고 전형적으로 이노제 경험이 없는) 환자에서 이노제를 조정하는 어려움을 반영할 수 있다.

[0331] 삼중 요법의 51명[42.9%]의 대상체 및 이중 요법의 40명[31.5%]의 대상체는 EOMOP까지 적어도 하나의 심각한 TEAE를 경험했다.

[0332] [표 15]

PT별 EOMOP까지 가장 빈번한(임의의 치료 그룹에서 적어도 5%) TEAE(분석 세트: 안전성 세트)		
선호 용어	삼중 th. N=119 n (%)	이중 th. N=127 n (%)
적어도 하나의 AE를 갖는 대상제	119 (100)	123 (96.9)
두통	82 (68.9)	77 (60.6)
설사	64 (53.8)	40 (31.5)
구역	57 (47.9)	32 (25.2)
말초 부종	44 (37.0)	46 (36.2)
사지 통증	36 (30.3)	20 (15.7)
턱의 통증	35 (29.4)	14 (11.0)
구토	30 (25.2)	15 (11.8)
소화불량	27 (22.7)	16 (12.6)
피로	24 (20.2)	21 (16.5)
호흡곤란	21 (17.6)	23 (18.1)
근육통	21 (17.6)	19 (15.0)
코막힘	21 (17.6)	23 (18.1)
홍조(Flushing)	20 (16.8)	21 (16.5)
관절통	19 (16.0)	19 (15.0)
비인두염	19 (16.0)	21 (16.5)
기침	17 (14.3)	17 (13.4)
현기증	17 (14.3)	26 (20.5)
빈혈	16 (13.4)	11 (8.7)
저칼륨혈증	14 (11.8)	13 (10.2)
심계항진	14 (11.8)	11 (8.7)
상기도 감염	14 (11.8)	20 (15.7)
요통	13 (10.9)	19 (15.0)
식욕 감소	13 (10.9)	4 (3.1)
비출혈	13 (10.9)	13 (10.2)
비식장 흉부 통증	12 (10.1)	6 (4.7)
폐동맥 고혈압	12 (10.1)	8 (6.3)
위식도 역류질환	11 (9.2)	18 (14.2)
저혈압	11 (9.2)	8 (6.3)
통증	11 (9.2)	9 (7.1)
말초 종창	11 (9.2)	4 (3.1)
발열	11 (9.2)	11 (8.7)
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 증가	10 (8.4)	4 (3.1)
요로 감염	10 (8.4)	11 (8.7)
폐렴	9 (7.6)	6 (4.7)
상복부 통증	8 (6.7)	7 (5.5)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	8 (6.7)	4 (3.1)
변비	8 (6.7)	9 (7.1)
헤모글로빈 감소	8 (6.7)	6 (4.7)
철 결핍 빈혈	8 (6.7)	2 (1.6)
근육 경련	8 (6.7)	7 (5.5)
근골격계 통증	8 (6.7)	1 (0.8)
구인두통	8 (6.7)	2 (1.6)
지각이상	8 (6.7)	1 (0.8)
부은 얼굴	8 (6.7)	2 (1.6)
불안	7 (5.9)	5 (3.9)
흉부 불편감	7 (5.9)	9 (7.1)
오한	7 (5.9)	2 (1.6)
인플루엔자	7 (5.9)	7 (5.5)
불면증	7 (5.9)	5 (3.9)
복부팽만	6 (5.0)	3 (2.4)
복통	6 (5.0)	6 (4.7)

[0333]

기관지염	6 (5.0)	6 (4.7)
흉통	6 (5.0)	3 (2.4)
감각저하증	6 (5.0)	1 (0.8)
저산소증	6 (5.0)	8 (6.3)
발진	6 (5.0)	8 (6.3)
우심실 부전	6 (5.0)	10 (7.9)
체중 증가	5 (4.2)	7 (5.5)
체액 저류	4 (3.4)	7 (5.5)
선호 용어는 MedDRA 버전 22.0을 기반으로 함; 연구 약제의 첫 번째 용량의 시작과 연구 약제의 마지막 용량 + 30일 (또는 EOMOP, 어느 것이든 가장 빠른 시점) 사이에 발생한 유해 사건이 요약됨. 출력: t-teae-freq-s(선호 용어별, EOMOP까지의 가장 빈번한(임의의 치료 그룹에서 적어도 5%) 치료-응급 유해 사건의 발생률; 분석 세트: 안전성 분석 세트)		

[0334]

[0335] [표 16]

현재 EU Upravi RMP에 따른 중요한 확인되거나 잠재적인 위험에 의한 EOMOP까지의 TEAE(분석 세트: 안전성 세트)(대상체는 셀렉시팍/위약의 적어도 1회 용량으로 치료됨)		
확인되거나 잠재적인 위험 선호 용어	셀렉시팍 N=119 n (%)	위약 N=120 n (%)
적어도 하나의 확인되거나 잠재적인 위험 AE를 갖는 대상체	59 (49.6)	48 (40.0)
빈혈	30 (25.2)	16 (13.3)
빈혈	15 (12.6)	9 (7.5)
헤모글로빈 감소	8 (6.7)	5 (4.2)
철 결핍 빈혈	8 (6.7)	2 (1.7)
소구성 빈혈	2 (1.7)	0
혈액 손실 빈혈	1 (0.8)	0
헤마토크릿 감소	1 (0.8)	1 (0.8)
적혈구 수 감소	1 (0.8)	0
만성 질환의 빈혈	0	1 (0.8)
출혈 사건	26 (21.8)	23 (19.2)
비출혈	11 (9.2)	10 (8.3)
위장 출혈	4 (3.4)	2 (1.7)
혈종	2 (1.7)	2 (1.7)
자궁출혈	2 (1.7)	1 (0.8)
상부 위장 출혈	2 (1.7)	0
혈액 손실 빈혈	1 (0.8)	0
결막 출혈	1 (0.8)	1 (0.8)
타박상	1 (0.8)	1 (0.8)
위장 폴립 출혈	1 (0.8)	0
치은출혈	1 (0.8)	1 (0.8)
혈변 배설	1 (0.8)	1 (0.8)
객혈	1 (0.8)	1 (0.8)
치질성 출혈(Haemorrhoidal haemorrhage)	1 (0.8)	0
유전성 출혈성 모세혈관확장증	1 (0.8)	0
흑색변(Melaena)	1 (0.8)	0
월경과다증	1 (0.8)	1 (0.8)
길 출혈	1 (0.8)	1 (0.8)
혈관 괴혈	1 (0.8)	0
항문 출혈	0	1 (0.8)
혈액 수포	0	1 (0.8)
골타박상	0	1 (0.8)
흉벽 혈종	0	1 (0.8)
도혈	0	1 (0.8)
출혈성 난소 낭종	0	1 (0.8)
시술 출혈	0	1 (0.8)
직장 출혈	0	1 (0.8)
저혈압	10 (8.4)	7 (5.8)
저혈압	9 (7.6)	6 (5.0)
기립성 저혈압	1 (0.8)	1 (0.8)
이완기 혈압 감소	0	1 (0.8)
신장 기능 손상/급성 신부전	10 (8.4)	4 (3.3)
급성 신장 손상	4 (3.4)	1 (0.8)
혈중 크레아티닌 증가	3 (2.5)	2 (1.7)

[0336]

사구체 여과율 감소	1 (0.8)	0
신전성 신부전	1 (0.8)	0
신부전	1 (0.8)	0
신장 손상	1 (0.8)	1 (0.8)
신증 독성	0	1 (0.8)
망막 혈관계와 관련된 안과적 영향	5 (4.2)	8 (6.7)
시력이 흐려짐	2 (1.7)	4 (3.3)
실명	1 (0.8)	0
광시증	1 (0.8)	0
망막 혈관염	1 (0.8)	0
유리체 부유물	1 (0.8)	1 (0.8)
시각 장애	0	3 (2.5)
폐부종과 관련된 폐정맥폐쇄성 질환	2 (1.7)	0
폐부종	1 (0.8)	0
폐정맥-폐쇄성 질환	1 (0.8)	0
장중첩증(장폐색 또는 폐쇄로 나타남)을 나타내는 위장 장애	1 (0.8)	0
소장 폐쇄	1 (0.8)	0
빛-의존성 비흑색종 피부 악성종양	1 (0.8)	1 (0.8)
기저세포 암종	1 (0.8)	0
피부의 편평세포 암종	0	1 (0.8)
주요 유해 심혈관 사건 (MACE);	1 (0.8)	5 (4.2)
일과성 허혈 발작	1 (0.8)	0
심장 정지	0	2 (1.7)
뇌경색	0	1 (0.8)
색전성 뇌졸중	0	1 (0.8)
편마비	0	1 (0.8)
허혈성 뇌졸중	0	1 (0.8)
심장 급사	0	1 (0.8)
갑작스런 사망	0	1 (0.8)
트로포닌 증가	0	1 (0.8)
약제 오류	1 (0.8)	0
우발적 과복용	1 (0.8)	0
감상선 기능 항진증	0	1 (0.8)
감상선 장애	0	1 (0.8)
잠재적 위험 용어 검색 및 선호 용어는 MedDRA 버전 22.0을 기반으로 함. 셀렉시팍/위약의 첫 번째 용량의 시작과 셀렉시팍/위약의 마지막 용량 + 30일 (또는 EOMOP, 어느 것이든 가장 빠른 시점) 사이에 발생한 치료-응급 유해 사건이 요약됨. 출력: t-sel-teae-rsk-s (중요한 확인되거나 잠재적인 위험과 선호 용어별 EOMOP까지의 셀렉시팍 치료-응급 유해 사건의 발생률); 분석 세트: 안전성 분석 세트, 대상체는 셀렉시팍/위약의 적어도 1회 용량으로 치료됨)		

[0337]

[0338]

이중-맹검 치료의 조기 중단을 초래하는 TEAE는 삼중 요법 그룹의 19명(16.0%)의 대상체 및 이중 요법 그룹의 17명(14.2%)의 대상체에 대해 보고되었음. 표 17을 참조한다.

[0339] [표 17]

SOC 및 PT별 EOMOP까지의 선택시파/위약의 중단을 초래하는 AE(분석 세트: 안전성 세트)(대상제는 선택시파/위약의 적어도 1회 용량으로 치료됨)		
기관계 분류 선호 용어	삼중 th. N=119 n (%)	이중 th. N=127 n (%)
적어도 하나의 AE를 갖는 대상제	19 (16.0)	17 (14.2)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	8 (6.7)	6 (5.0)
폐동맥 고혈압	5 (4.2)	6 (5.0)
급성 호흡 부전	1 (0.8)	0
호흡근란	1 (0.8)	0
저산소증	1 (0.8)	0
심장 장애	4 (3.4)	3 (2.5)
우심실 부전	2 (1.7)	2 (1.7)
좌심실 부전	1 (0.8)	0
심낭 삼출	1 (0.8)	0
심계항진	0	1 (0.8)
간담즙성 장애	2 (1.7)	0
간부전	1 (0.8)	0
간 장애	1 (0.8)	0
신경계 장애	2 (1.7)	1 (0.8)
두통	2 (1.7)	0
현기증	0	1 (0.8)
위장 장애	1 (0.8)	1 (0.8)
구역	1 (0.8)	0
위장 출혈	0	1 (0.8)
손상, 증독 및 시술 합병증	1 (0.8)	0
의도적 과용량	1 (0.8)	0
양성, 양성 및 상세불명 신생물(낭종 및 용종을 포함함)	1 (0.8)	0
허의 편평 세포 암종	1 (0.8)	0
정신과 장애	1 (0.8)	0
정신분열증	1 (0.8)	0
피부 및 피하 조직 장애	1 (0.8)	1 (0.8)
다한증	1 (0.8)	0
홍반	0	1 (0.8)
전신성 장애 및 투여 부위 질환	0	2 (1.7)
부종	0	1 (0.8)
심장 급사	0	1 (0.8)
감염 및 침입	0	1 (0.8)
패혈증	0	1 (0.8)
조사	0	2 (1.7)
간 효소의 증가	0	1 (0.8)
안내 압력 시험	0	1 (0.8)
혈관 장애	0	1 (0.8)
혈역학적 불안정성	0	1 (0.8)
기관계 분류 및 선호 용어는 MedDRA 버전 22.0을 기반으로 함. 연구 약제의 첫 번째 용량의 시작과 연구 약제의 마지막 용량 + 30일 (또는 EOMOP, 어느 것이든 가장 빠른 시점) 사이에 발생한 선택시파/위약의 중단을 초래하는 치료-응급 유해 사건이 요약됨. 출처: t-teae-dc-soc-s-s(1차 기관계 분류 및 선호 용어별 EOMOP까지의 선택시파/위약의 중단을 초래하는 치료-응급 유해 사건의 발생률); 분석 세트: 안전성 분석 세트, 대상제는 선택시파/위약의 적어도 1회 용량으로 치료됨)		

[0340]

[0341] EOMOP까지 11명의 대상제가 연구 동안 사망했다(삼중 요법에서 2명 및 이중 요법에서 9명). 표 18을 참조한다.

[0342] [표 18]

SOC별 EOMOP까지의 연구 사망(분석 세트: 안전성 세트)		
기관계 분류 선호 용어	삼중 th. N=119 n (%)	이중 th. N=127 n (%)
사망한 대상체	2 (1.7)	9 (7.1)
심장 장애	1 (0.8)	2 (1.6)
우심실 부전	1 (0.8)	1 (0.8)
심장 정지	0	1 (0.8)
호흡기, 흉부 및 종격 장애	1 (0.8)	2 (1.6)
호흡 부전	1 (0.8)	0
급성 호흡 부전	0	1 (0.8)
폐경맥-폐쇄성 질환	0	1 (0.8)
위장 장애	0	1 (0.8)
위장 출혈	0	1 (0.8)
전신성 장애 및 투여 부위 질환	0	1 (0.8)
심장 급사	1 (0.8)	0
감염 및 침입	0	1 (0.8)
패혈증	0	1 (0.8)
손상, 중독 및 시술 합병증	0	1 (0.8)
다양한 체제에 대한 독성	0	1 (0.8)
신경계 장애	0	1 (0.8)
출혈성 뇌졸중	0	1 (0.8)
기관계 분류 선호 용어는 MedDRA 버전 22.0을 기반으로 함. 1일차와 EOMOP 사이의 모든 사망이 요약됨. 출력: t-dth-soc-s(1차 시스템 기관 부류 및 선호 용어별 EOMOP까지의 연구 사망; 분석 세트: 안전성 분석 세트)		

[0343]

[0344] 삼중 요법의 15명[12.8%]의 대상체 및 이중 요법의 11명[9.1%]의 대상체가 EOMOP까지 적어도 1회의 치료-응급 간 시험 이상(AST 또는 ALT ≥ 3 ULN)을 경험했다. 표 19를 참조한다. 2xULN 초과와 총 빌리루빈과 연관된 3xULN 이상의 증가된 AST/ALT를 갖는 두 사례가 초기 삼중 그룹에서 관찰되었다. MACE는 삼중 요법 그룹의 1명의 환자 및 초기 이중 요법 그룹의 5명의 환자에 대해 보고되었다.

[0345] [표 19]

EOMOP까지 간 안전성에 대한 주목할 만한 치료-응급 실험실 값(분석 세트: 안전성 세트)		
실험실 검사수치 이상	삼중 th. N=119 n (%)	이중 th. N=127 n (%)
ALT ≥ 3 *ULN	14 /117 (12.0)	7 /121 (5.8)
AST ≥ 3 *ULN	13 /117 (11.1)	9 /121 (7.4)
ALT 또는 AST ≥ 3 *ULN	15 /117 (12.8)	11 /121 (9.1)
ALT 또는 AST ≥ 3 *ULN + < 5 *ULN	14 /117 (12.0)	10 /121 (8.3)
ALT 또는 AST ≥ 5 *ULN + < 8 *ULN	8 /117 (6.8)	6 /121 (5.0)
ALT 또는 AST ≥ 8 *ULN	5 /117 (4.3)	3 /121 (2.5)
ALT 또는 AST ≥ 3 *ULN + TBIL > 2 *ULN #	2 /114 (1.8)	0 /121
# ALT 또는 AST ≥ 3 *ULN과 동시임. n은 비정상적인 값을 갖는 대상체의 수임. N은 치료 그룹에서 총 대상체 수임. n은 결측치가 없는 위험이 있는 대상체의 수이고; 연구 약제의 첫 번째 용량과 연구 약제의 마지막 용량 + 30일 (또는 EOMOP, 어느 것이든 가장 빠른 시점) 사이에 보고된 이상이 요약됨. 빈도는 기저선 후 적어도 1회 보고된 규정된 이상을 갖는 대상체의 수를 나타내고; 출력: t-lb-abn-spec-s (EOMOP까지의 간 안전성에 대한 치료-응급 주목할 만한 실험실 값의 발생률); 분석 세트: 안전성 분석 세트)		

[0346]

[0347] **요약**

[0348] 사망까지의 시간의 사후 탐색적 분석에서, 초기 삼중 요법은 초기 이중 요법과 비교하여 사망 위험을 77% 감소시켰다(95% CL: -4, 95). 이용 가능한 데이터에 기초하여, 초기 삼중 요법 요법의 일부로서 셀렉시파은 내약성이 우수했고, 안전성 프로파일은 이전 시험과 일치했다.

[0349] (i) 단기 효능

[0350] 요약하면, 혈액학적 및 기능적 매개변수의 기저선으로부터 26주차까지의 변화는 2개의 치료 그룹에서 크고 유사하였다. 이러한 결과는 새로 진단된 PAH 환자에서 타달라필과 조합된 마시텐탄의 효능을 지지한다.

[0351] (ii) 장기 효능

[0352] 초기 삼중 요법 vs 초기 이중 요법의 장기 효능을 EOMOP + 7일까지 첫 번째 질병 진행 사건까지의 시간에 의해 평가하였다. 초기 삼중 요법은 이중 요법과 비교하여 질병 진행의 위험을 41% 감소시켰다(도 6). 전체적으로,

삼중 요법 그룹의 16명(13.0%)의 환자 및 이중 요법 그룹의 27명(21.8%)의 환자는 질병 진행 사건을 경험했다. 초기 삼중 조합에 유리한 이러한 결과는 더 적은 "PAH의 악화로 인한 입원" 및 "모든 원인에 의한 사망"에 의해 나타났다.

[0353] **추가 사후 분석**

[0354] 실시예 1에서의 연구의 추가 사후 분석을 수행하였다.

[0355] A. 첫 번째 질병 진행 사건까지의 시간

[0356] 환자의 첫 번째 질병 진행 사건까지의 시간을 평가하였다. 예를 들어, 3개의 연구 약제 중 임의의 것의 최초 치료 중단까지 첫 번째 질병 진행 사건까지의 시간을 분석하였다. 도 7을 참조한다. EOMOP(및 EOMOP + 7일)까지 PAH로 인한 사망 또는 PAH 악화로 인한 입원까지의 시간이 도 8 및 도 8a에 도시되어 있고; EOMOP(및 EOMOP + 7일)까지 사망 또는 첫 번째 입원(모든 원인)까지의 시간이 도 9 및 도 9a에 도시되어 있고; EOMOP까지 무작위배정으로부터 사망(모든 원인)까지의 시간이 도 10에 도시되어 있다.

[0357] B. 모든 질병 진행 사건까지의 시간

[0358] EOMOP + 7일까지 질병 진행 사건의 누적 건수를 또한 분석하였다. 표 20 및 도 25를 참조한다.

[0359] [표 20]

EOMOP + 7일까지 모든 질병 진행 사건의 요약(전체 분석 세트)		
질병 진행 사건	초기 삼중 요법 N = 123	초기 이중 요법 N = 124
적어도 1회의 사건을 갖는 대상체의 수	16	27
적어도 2회의 사건을 갖는 대상체의 수	11	15
적어도 3회의 사건을 갖는 대상체의 수	3	10
CEC에 의해 확인된 총 사건 수	31	67
다음의 총 수		
사망	2	9
PAH의 악화로 인한 입원	14	34
PAH의 악화로 인한 프로스타사이클린의 개시	7	16
PAH의 임상적 악화	8	8
앤더슨-길(Andersen-Gill) 모델		
위험비 95% CI	0.459 (0.237, 0.888)	

[0360]

[0361] 대체로, 이러한 결과는 삼중 조합 요법이 질병 진행 사건의 재발을 감소시킴을 보여준다.

[0362] EOMOP + 7일까지 PAH로 인한 사망 또는 PAH 악화로 인한 입원의 누적 건수가 또한 분석되었다. 표 21을 참조한다.

[0363] [표 21]

EOMOP까지의 PAH로 인한 모든 재발성 입원의 요약(전체 분석 세트)		
질병 진행 사건	초기 삼중 요법 N = 123	초기 이중 요법 N = 124
적어도 1회 입원을 갖는 대상체의 수	13	22
적어도 2회 입원을 갖는 대상체의 수	2	10
적어도 3회 입원을 갖는 대상체의 수	0	5
CEC에 의해 확인된 총 사건 수	15	38
다음의 총 수		
사망(입원으로 계수)	1	4
입원	14	34
앤더슨-길(Andersen-Gill) 모델		
위험비 95% CI	0.387 (0.186, 0.808)	

[0364]

[0365] 대체로, 이러한 결과는 삼중 조합 요법이 PAH로 인한 입원의 재발을 감소시킴을 보여준다.

[0366] C. 혈액학적 매개변수에 기초한 질병 진행

[0367] 환자 혈액학적 매개변수에 기초한 질병 진행의 추가 분석을 (EOMOP + 7일까지) 수행하였다. 도 11: 기저선에서의 PVR 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간(환자 $PVR < 888 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$) 및 도 12: 기저선에서의 PVR 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간(환자 $PVR \geq 888 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$); 도 13: 기저선에서의 mPAP에 의한 질병 진행까지의 시

간(환자 mPAP < 52 mmHg) 및 도 14: 기저선에서의 mPAP에 의한 질병 진행까지의 시간(환자 mPAP ≥ 52 mmHg); 도 15: 기저선에서의 mRAP에 의한 질병 진행까지의 시간(환자 mRAP < 8 mmHg) 및 도 16: mRAP 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간(환자 mRAP ≥ 8 mmHg); 도 17: 기저선에서의 CI에 의한 질병 진행까지의 시간(환자 CI ≥ 2.1 L/min/m²) 및 도 18: 기저선에서의 CI에 의한 질병 진행까지의 시간(환자 CI < 2.1 L/min/m²); 도 19: 기저선에서의 NT-proBNP 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간(환자 NT-proBNP < 1360 ng/L) 및 도 20: 기저선에서의 NT-proBNP 중앙값에 의한 질병 진행까지의 시간(환자 NT-proBNP ≥ 1360 ng/L)을 참조한다.

[0368] 대체로, 이러한 결과는 기저선에서의 심폐 혈액학적 증증도에 관계없이 질병 진행의 위험 감소가 삼중 조합 vs 이중 조합과 관련하여 관찰되는 것을 보여준다.

[0369] 실시예 2

[0370] EOS까지의 것을 포함한, 실시예 1에서의 연구의 추가 사후 분석을 수행하였다. 도 21 내지 도 26을 참조한다.

[0371] [표 22]

EOS까지 모든 치료에 대한 노출		
	초기 삼중 요법 N = 119	초기 이중 요법 N = 127
연구 치료의 지속 시간, 주수, 중앙값 (범위)		
마시텐탄 (오픈 라벨)	84.9 (5.1, 188)	82.9 (0.6, 189.6)
타달라필 (오픈 라벨)	95.7 (4.4, 188)	90 (0.6, 189.6)
셀렉시팍 (이중 맹검)	89.7 (2.1, 186.1)	NA
위약 (이중 맹검)*	NA	77.6 (0.4, 171)
*위약의 경우 N = 120; 초기 삼중 요법에 무작위배정된 4명의 환자는 셀렉시팍을 투여받지 않았으며 초기 이중 그룹에 속해 있고, 초기 이중 요법 그룹에 무작위배정된 1명의 환자는 임의의 연구 약제도 받지 않았으며 배제되었다.		

[0372]

[0373] [표 23]

EOS까지 질병 진행 재발 사건		
	삼중 th. N = 123	이중 th. N = 124
적어도 1회의 사건을 갖는 대상체의 수	21	31
적어도 2회의 사건을 갖는 대상체의 수	14	18
적어도 3회의 사건을 갖는 대상체의 수	5	12
CEC에 의해 확인된 총 사건 수	46	84
다음의 총 수		
사망	4	12
PAH의 악화로 인한 입원	21	41
PAH의 악화로 인한 프로스타사이클린의 개시	9	18
PAH의 임상적 악화	12	13
EOMOP + 7일까지 연구의 누적 시간(년)	244.0	240.0
음의 이항 모델		
질병 진행 사건의 평균 연간 비율	0.239	0.575
평균의 95% CI	0.128, 0.449	0.307, 1.077
상대 감소	0.416	
상대 감소의 95% CI	0.173, 0.997	
th. = 요법; CI = 신뢰 구간. 모든 사건은 임상 사건 위원회에 의해 판정됨. 동일한 날에 다수의 사건이 발생한 경우, 이들은 별도의 사건으로 간주됨.		

[0374]

[0375] [표 24]

EOMOP까지 질병 진행 사건(ALL, 최초 및 후속 사건들) 초기 삼중 vs 초기 이중 요법: 비율 감소 61% 비율 비: 0.39; 95% CI (0.15, 1.00)		
	초기 삼중 요법 N = 123	초기 이중 요법 N = 124
질병 진행 사건의 평균 연간 비율*(95% CI)	0.224 (0.112 내지 0.448)	0.577 (0.295 내지 1.127)
음의 이항 모델 *연구에서의 질병 진행 사건의 총 건수/누적 시간(년).		

[0376]

[0377] [표 25]

EOS까지 질병 진행 사건(ALL, 최초 및 후속 사건들) 초기 삼중 vs 초기 이중 요법: 비율 감소 58% 비율 비: 0.42; 95% CI (0.17, 1.00)		
	초기 삼중 요법 N = 123	초기 이중 요법 N = 124
질병 진행 사건의 평균 연간 비율*(95% CI)	0.239 (0.128 내지 0.449)	0.575 (0.307 내지 1.077)
음의 이항 모델 *연구에서의 질병 진행 사건의 총 건수/누적 시간(년).		

[0378]

[0379] [표 26]

EOMOP 또는 EOS까지의 AE 요약				
치료-응급 AE*, n (%)	초기 삼중 요법 N = 119		초기 이중 요법 N = 127	
	EOMOP	EOS	EOMOP	EOS
1건 이상의 AE를 갖는 환자	119 (100)	119 (100)	123 (96.9)	124 (97.6)
1건 이상의 심각한 AE를 갖는 환자	51 (42.9)	58 (48.7)	40 (31.5)	48 (37.8)
이중 맹검 연구 치료의 중단을 초래하는 1건 이상의 AE를 갖는 환자	19 (16.0)	20 (16.8)	17 (14.2)**	18 (15.0)**
안전성 세트: *연구 약제의 첫 번째 용량의 시작과 연구 약제의 마지막 용량 + 30일 (또는 EOMOP, 어느 것이든 가장 빠른 시점) 사이에 발생한 치료-응급 유해 사건. **분모는 120임.				

[0380]

[0381] [표 27]

PT별 EOS까지 가장 빈번한(임의의 치료 그룹에서 적어도 25%) TEAE				
	초기 삼중 요법 N = 119		초기 이중 요법 N = 127	
	EOMOP	EOS	EOMOP	EOS
가장 빈번한 AE**를 갖는 환자, n (%)				
두통	82 (68.9)	83 (69.7)	77 (60.6)	78 (61.4)
설사	64 (53.8)	66 (55.5)	40 (31.5)	41 (32.3)
구역	57 (47.9)	57 (47.9)	32 (25.2)	34 (26.8)
말초 부종	44 (37.0)	45 (37.8)	46 (36.2)	46 (36.2)
사지 통증	36 (30.3)	37 (31.1)	20 (15.7)	24 (18.9)
턱의 통증	35 (29.4)	35 (29.4)	14 (11.0)	15 (11.8)
구토	30 (25.2)	30 (25.2)	15 (11.8)	16 (12.6)
안전성 분석 세트 (임의의 치료의 적어도 1회 용량을 투여받은 모든 환자); **어느 치료 아암이든 적어도 25% 환자에서 발생하는 AE. AE: 유해 사건.				

[0382]

[0383] [표 28]

사망				
치료-응급 AE*, n (%)	초기 삼중 요법 N = 119		초기 이중 요법 N = 127	
	EOMOP	EOS	EOMOP	EOS
사망, n (%)	2 (1.7)	4 (3.4)	9 (7.1)	12 (9.4)
안전성 세트. *연구 약제의 첫 번째 용량의 시작과 연구 약제의 마지막 용량 + 30일 (또는 EOMOP/EOS, 어느 것이든 가장 빠른 시점) 사이에 발생한 치료-응급 유해 사건.				

[0384]

[0385] 분석의 요약

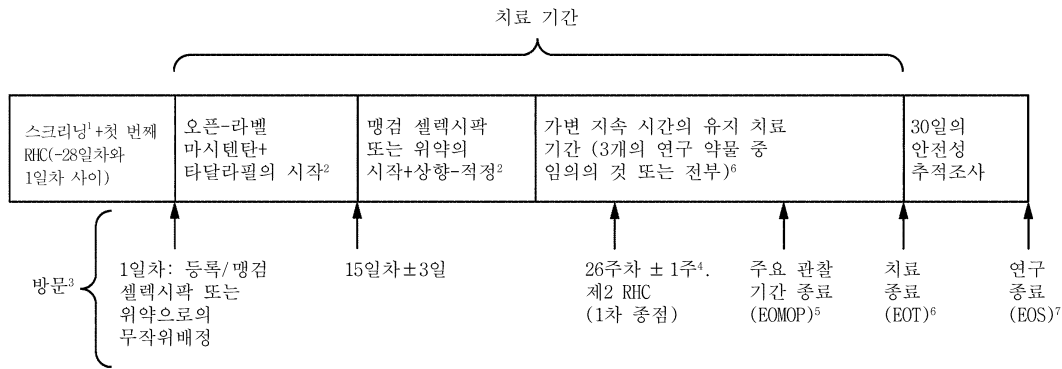
[0386] 질병 진행까지의 시간에 대한 탐색적 분석은 초기 삼중 vs 초기 이중 경구 요법과 관련된 개선된 장기 결과에 대한 신호를 나타냈다(EOMOP(주요 분석) 및 EOS(지지 분석)에서 관찰됨). 모든 질병 진행 사건의 평가를 포함한 사후 분석은 이러한 결과와 일치한다(EOMOP(주요 분석) 및 EOS(지지 분석)에서 관찰됨).

[0387] 이러한 결과는 초기 삼중 요법이 초기 이중 요법과 비교하여 연구 종료까지 사망 위험을 68% 감소시켰음을 보여준다. 도 24를 참조한다. 이러한 결과는 또한 초기 삼중 요법이 초기 이중 요법과 비교하여 연구 종료까지 질병 진행까지의 시간을 36% 감소시켰음을 보여준다. 도 22를 참조한다.

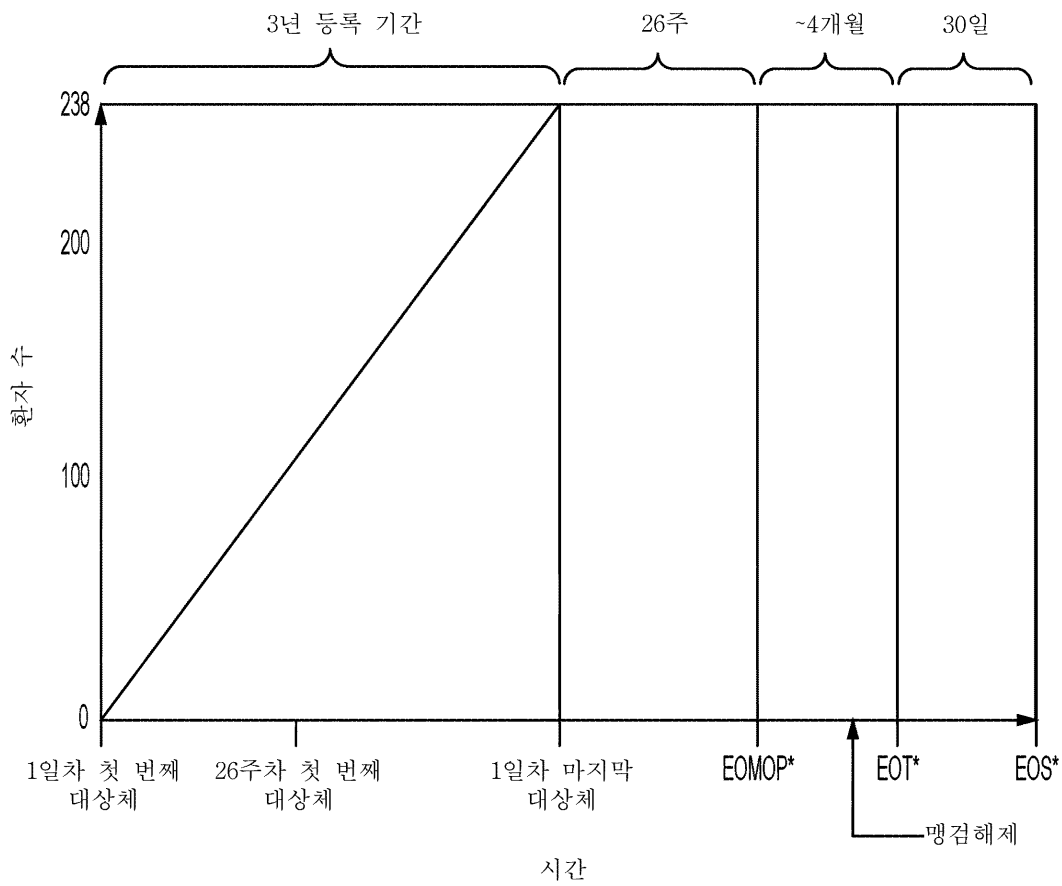
[0388] EOS 분석에 대한 안전성 관찰은 EOMOP 결과와 일치한다.

도면

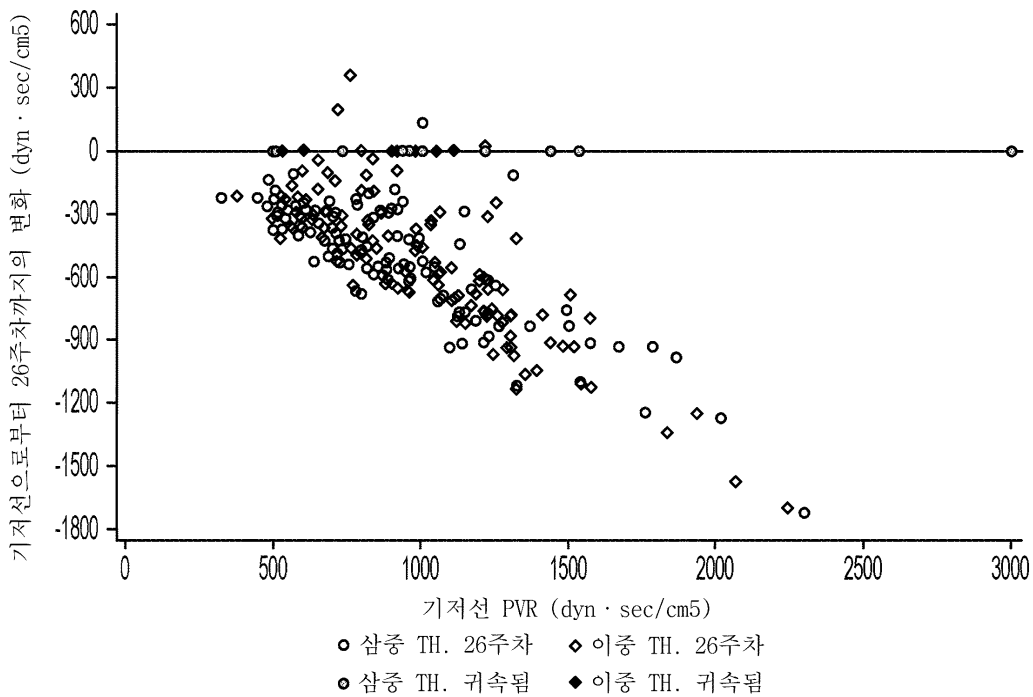
도면1



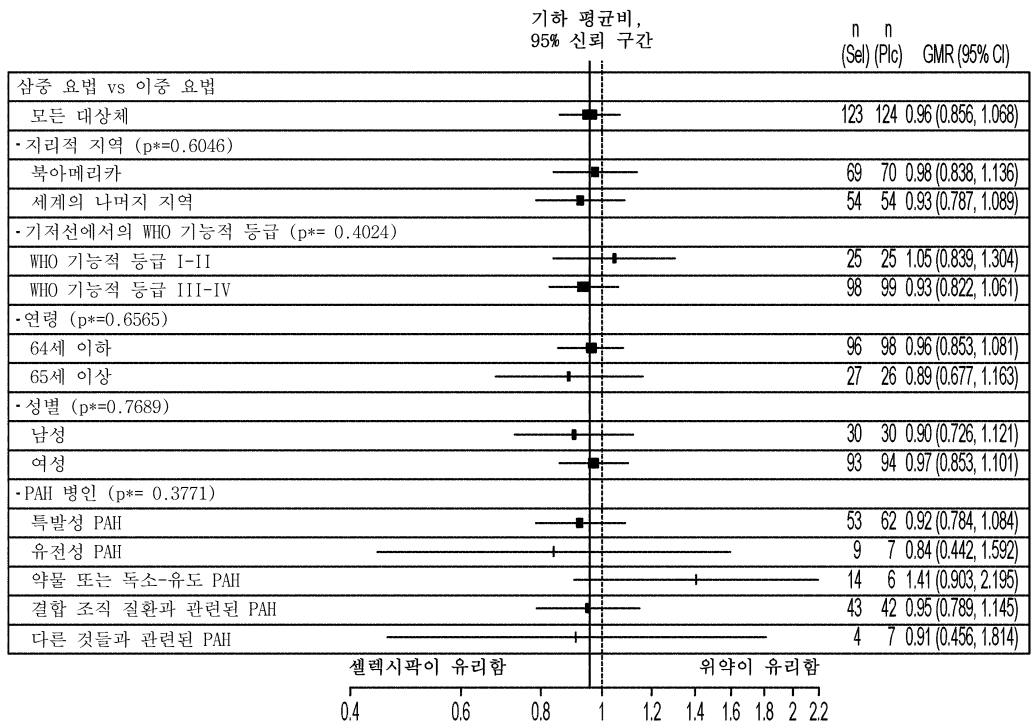
도면2



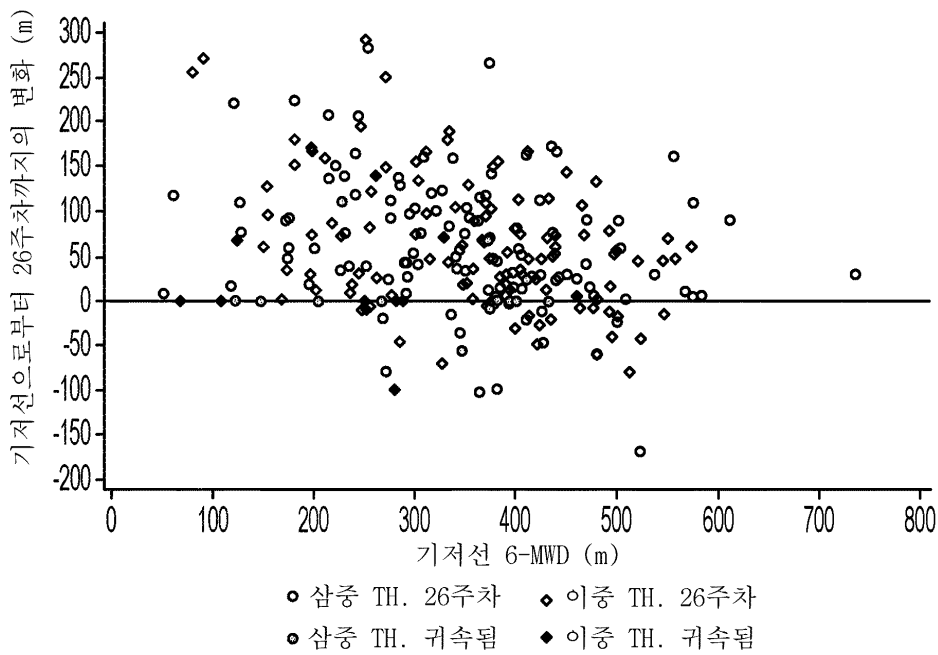
도면3



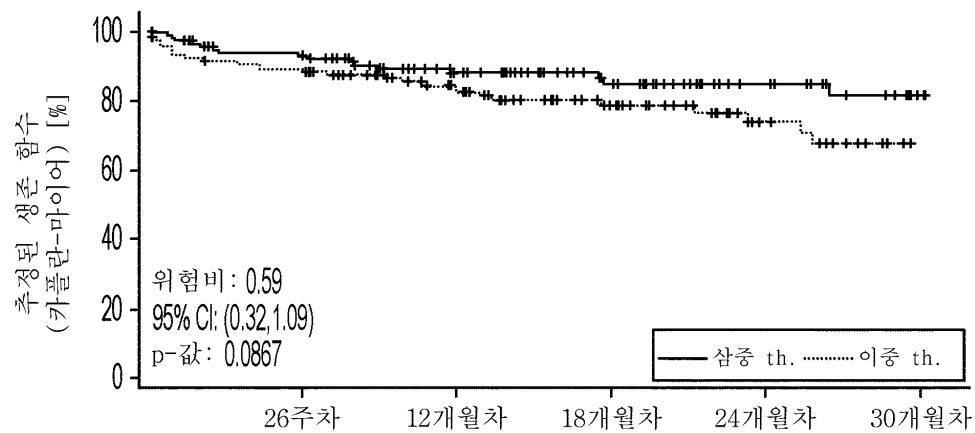
도면4



도면5



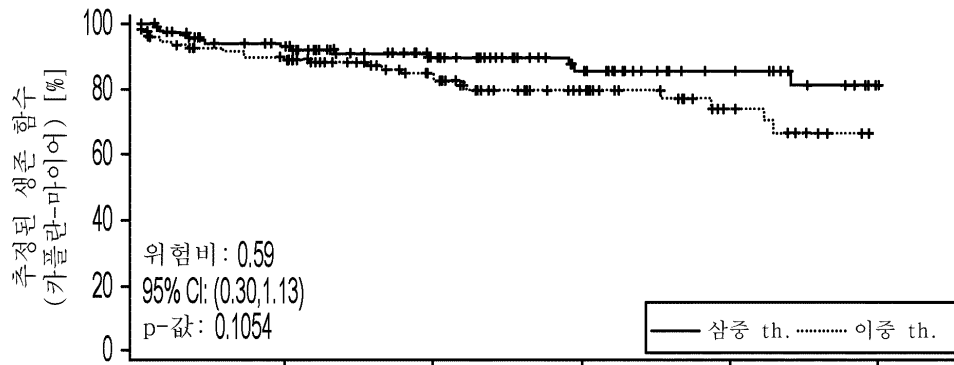
도면6



삼중 th. 대상체:		26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차
위험함	123	108	78	53	31	15
사건(들)	0	8	13	15	15	16
이중 th. 대상체:		26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차
위험함	124	109	80	48	25	12
사건(들)	0	13	20	23	25	27

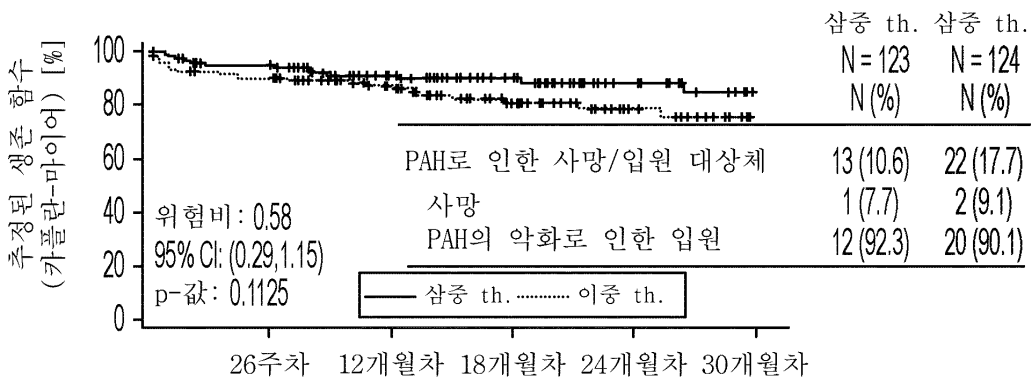
무작위배정 이후의 시간

도면7



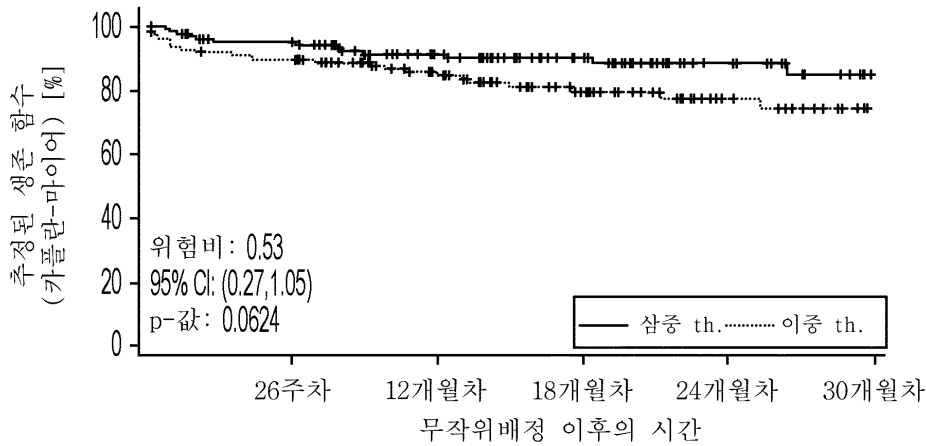
	26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차
삼중 th. 대상체:					
위험함	123	99	65	42	24
사건(들)	0	8	11	13	14
이중 th. 대상체:					
위험함	124	103	70	21	11
사건(들)	0	12	19	23	25

도면8



	26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차
삼중 th. 대상체:					
위험함	123	110	81	57	33
사건(들)	0	6	10	11	12
이중 th. 대상체:					
위험함	124	109	82	49	27
사건(들)	0	12	16	20	21

도면8a



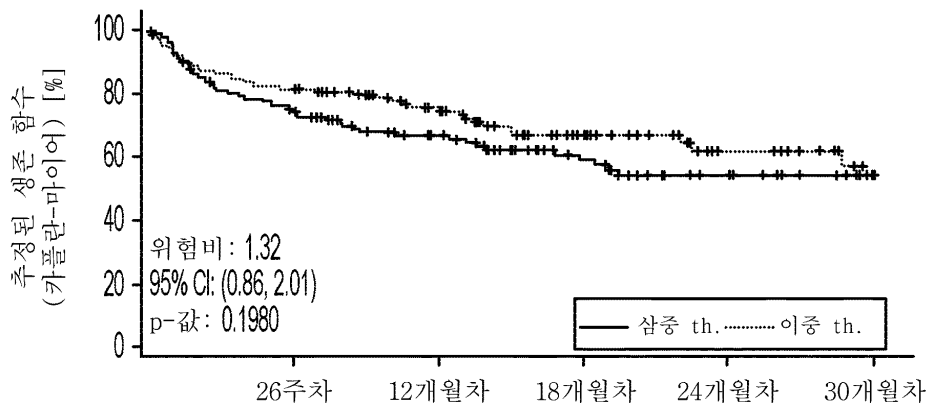
삼중 th. 대상체:

위험함	123	110	81	57	33	16
사건(들)	0	6	10	11	12	13

이중 th. 대상체:

위험함	124	109	82	49	27	14
사건(들)	0	13	18	22	23	24

도면9



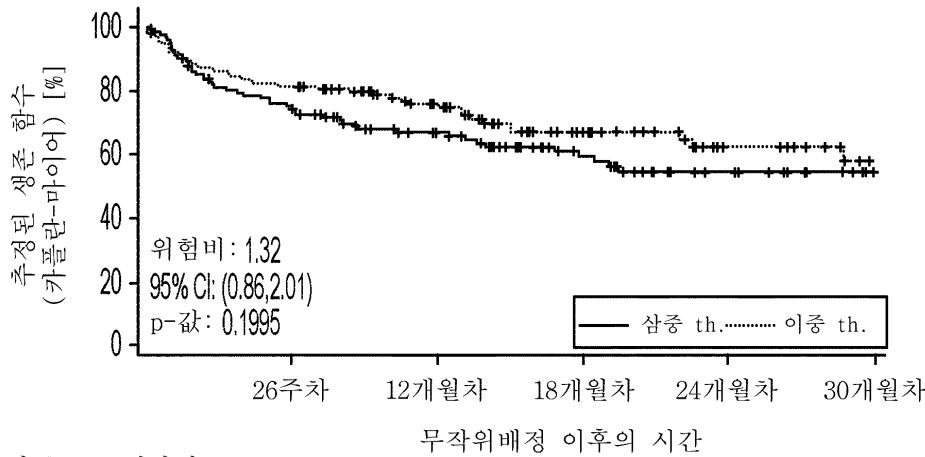
삼중 th. 대상체:

위험함	123	88	62	38	20	5
사건(들)	0	31	39	45	48	48

이중 th. 대상체:

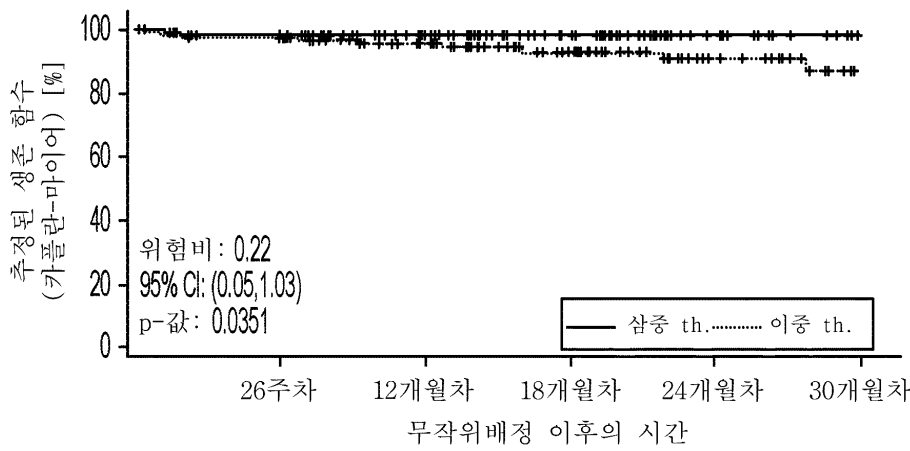
위험함	124	100	70	38	20	10
사건(들)	0	23	30	36	38	39

도면9a



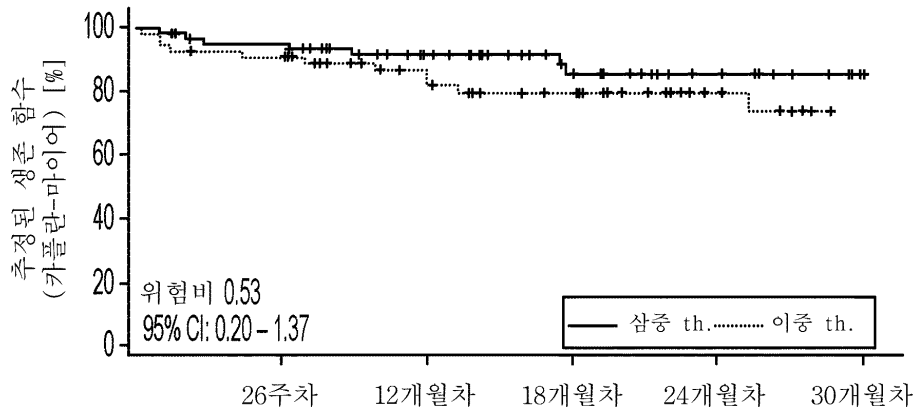
		무작위배정 이후의 시간					
		26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차	
삼중 th. 대상체:							
위험함		123	89	62	38	21	8
사건(들)		0	31	39	45	48	48
이중 th. 대상체:							
위험함		124	100	72	39	20	10
사건(들)		0	23	30	36	38	39

도면10



		무작위배정 이후의 시간					
		26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차	
삼중 th. 대상체:							
위험함		123	114	87	62	35	17
사건(들)		0	2	2	2	2	2
이중 th. 대상체:							
위험함		124	118	91	58	31	15
사건(들)		0	3	5	7	8	9

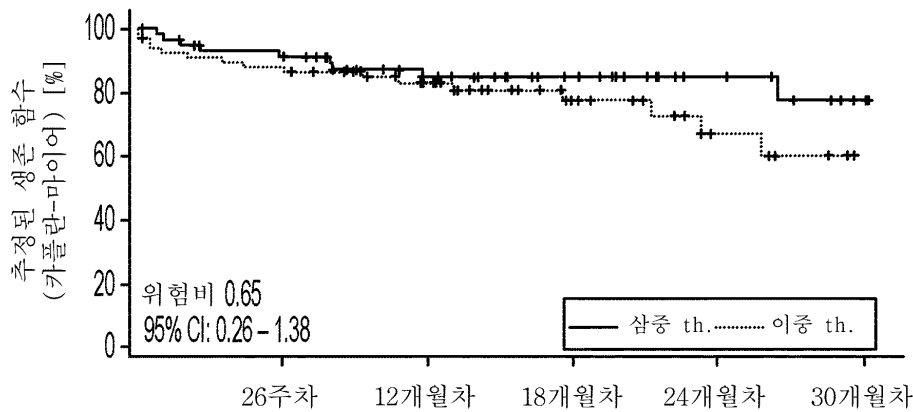
도면11



무작위배정 이후의 시간

삼중 th. 대상체:	26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차	
위험함	64	58	42	28	17	8
사건(들)	0	3	5	7	7	7
이중 th. 대상체:	26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차	
위험함	56	50	36	28	15	8
사건(들)	0	5	9	10	10	11

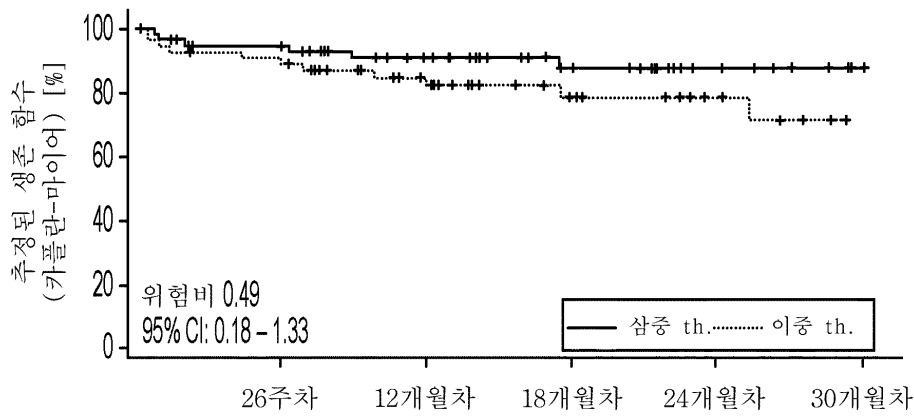
도면12



무작위배정 이후의 시간

삼중 th. 대상체:	26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차	
위험함	59	50	36	25	14	7
사건(들)	0	5	8	8	8	9
이중 th. 대상체:	26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차	
위험함	68	59	44	20	10	4
사건(들)	0	8	11	13	15	16

도면13



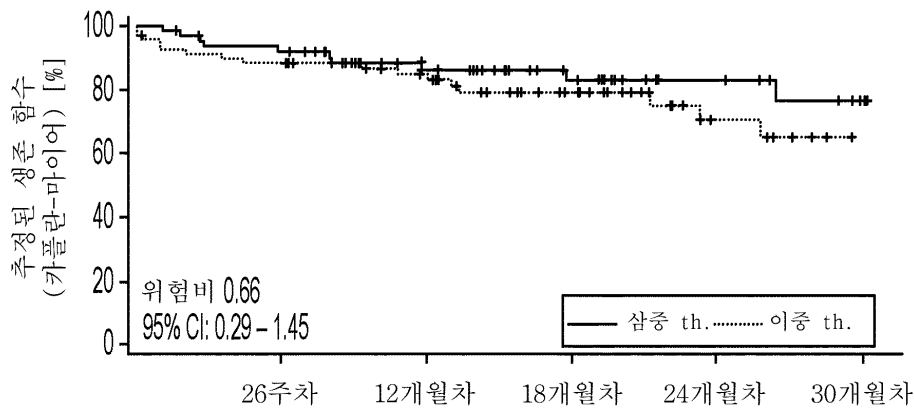
삼중 th. 대상체: 무작위배정 이후의 시간

위험함	60	52	39	27	15	6
사건(들)	0	3	5	6	6	6

이중 th. 대상체:

위험함	55	49	34	19	12	6
사건(들)	0	5	9	10	10	11

도면14



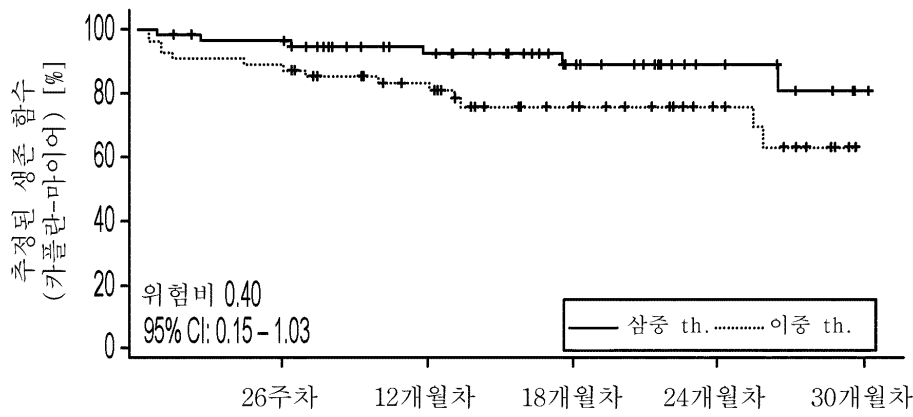
삼중 th. 대상체: 무작위배정 이후의 시간

위험함	63	56	39	26	16	9
사건(들)	0	5	8	9	9	10

이중 th. 대상체:

위험함	69	60	47	29	13	6
사건(들)	0	8	11	13	15	16

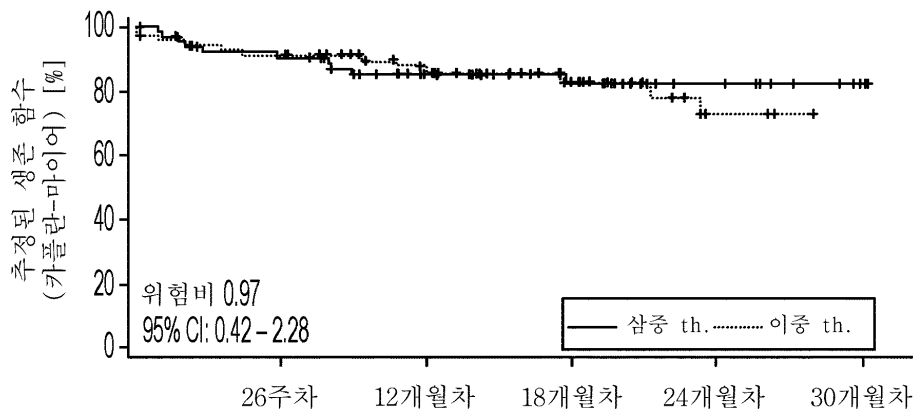
도면15



무작위배정 이후의 시간

삼중 th. 대상체:	26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차	
위험함	58	54	39	25	13	5
사건(들)	0	2	4	5	5	6
이중 th. 대상체:	26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차	
위험함	55	49	37	22	13	3
사건(들)	0	6	10	12	12	14

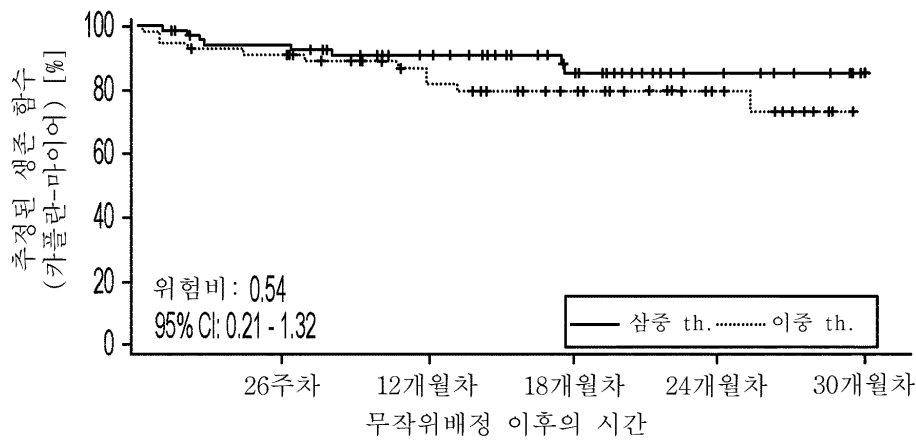
도면16



무작위배정 이후의 시간

삼중 th. 대상체:	26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차	
위험함	65	54	39	28	18	10
사건(들)	0	6	9	10	10	10
이중 th. 대상체:	26주차	12개월차	18개월차	24개월차	30개월차	
위험함	68	60	44	26	12	9
사건(들)	0	6	9	10	12	12

도면17



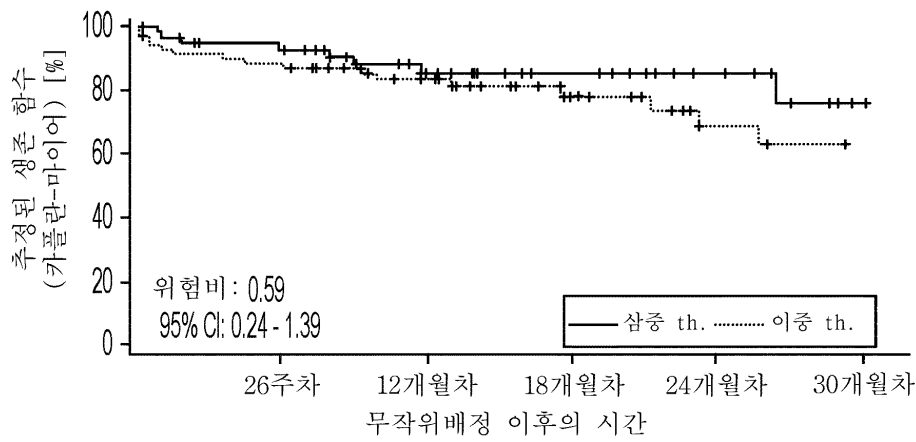
삼중 th. 대상체:

위험함	67	60	47	32	19	11
사건(들)	0	4	6	8	8	8

이중 th. 대상체:

위험함	55	49	36	26	13	3
사건(들)	0	5	9	10	10	11

도면18



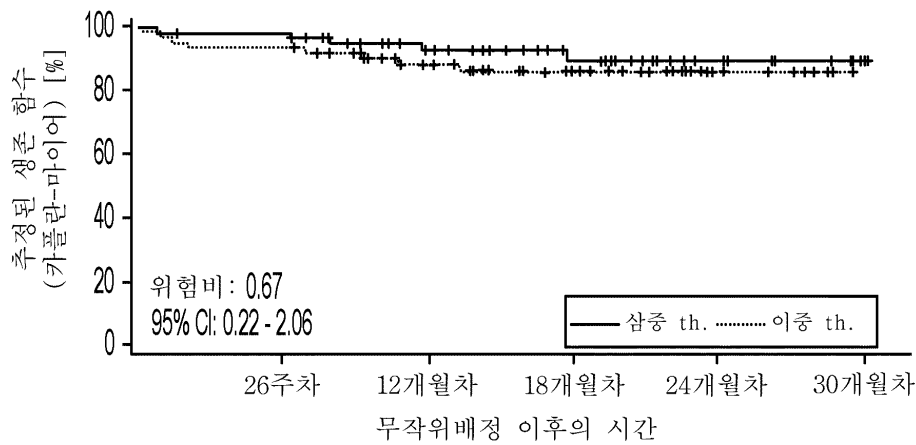
삼중 th. 대상체:

위험함	56	48	31	21	12	4
사건(들)	0	4	7	7	7	8

이중 th. 대상체:

위험함	69	60	44	22	12	9
사건(들)	0	8	11	13	15	16

도면19



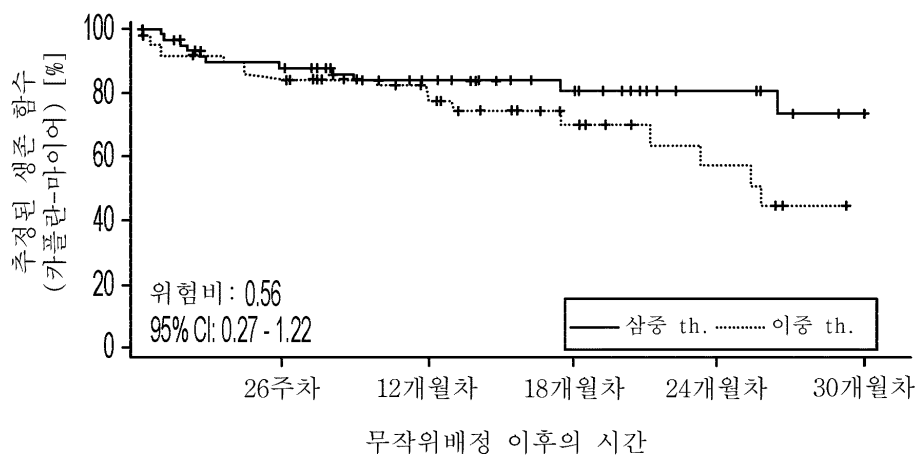
삼중 th. 대상체:

위험함	59	57	42	28	17	8
사건(들)	0	1	4	5	5	5

이중 th. 대상체:

위험함	63	59	45	31	15	7
사건(들)	0	4	7	8	8	8

도면20



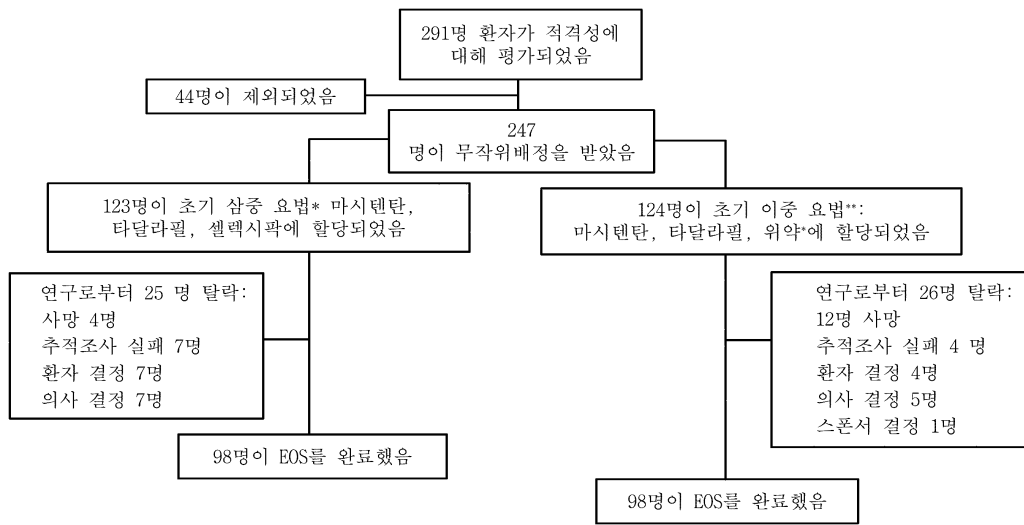
삼중 th. 대상체:

위험함	62	50	35	24	13	7
사건(들)	0	7	9	10	10	11

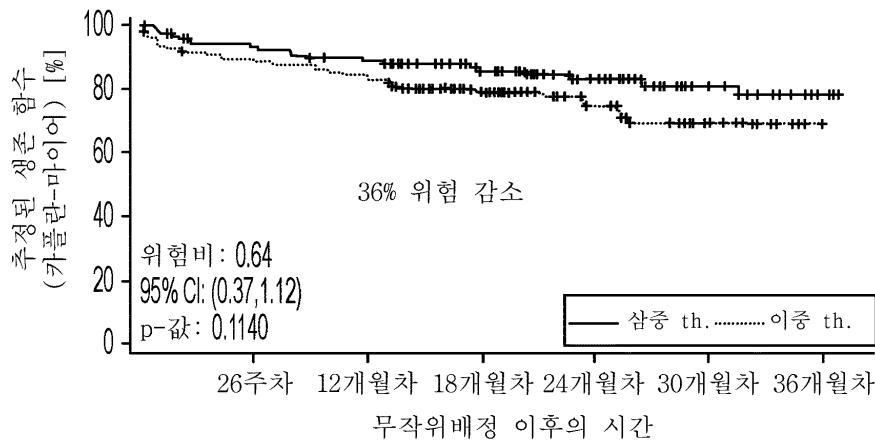
이중 th. 대상체:

위험함	59	49	34	16	9	4
사건(들)	0	8	12	14	16	18

도면21



도면22



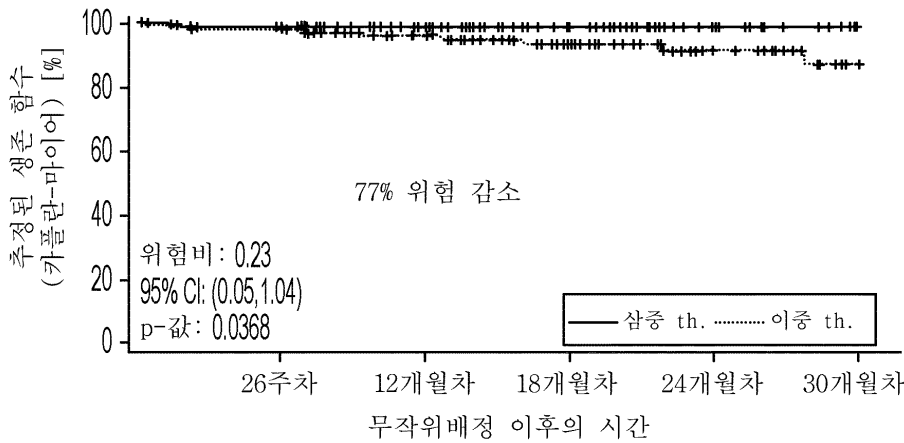
삼중 th. 대상체:

위험함	123	108	101	76	52	30	16
사건(들)	0	8	13	16	18	19	20

이중 th. 대상체:

위험함	124	109	102	74	46	25	13
사건(들)	0	13	21	25	28	31	31

도면23



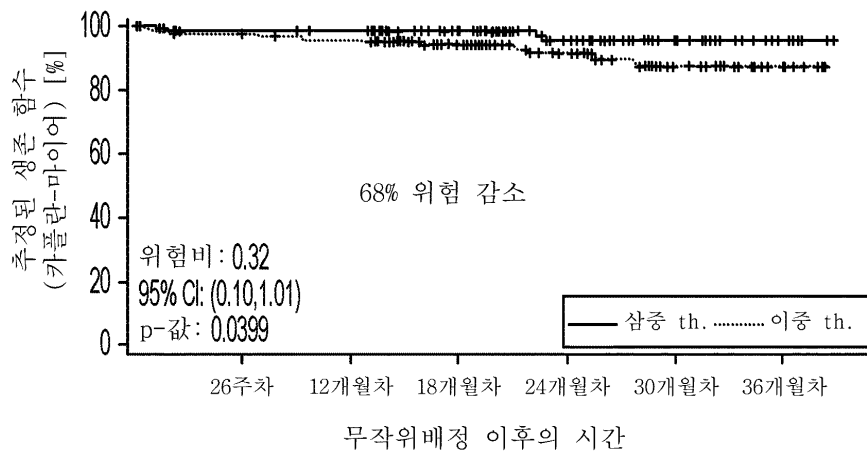
삼중 th. 대상체:

위험함	123	113	87	60	34	14
사건(들)	0	2	2	2	2	2

이중 th. 대상체:

위험함	124	117	90	57	30	15
사건(들)	0	3	5	7	8	9

도면24



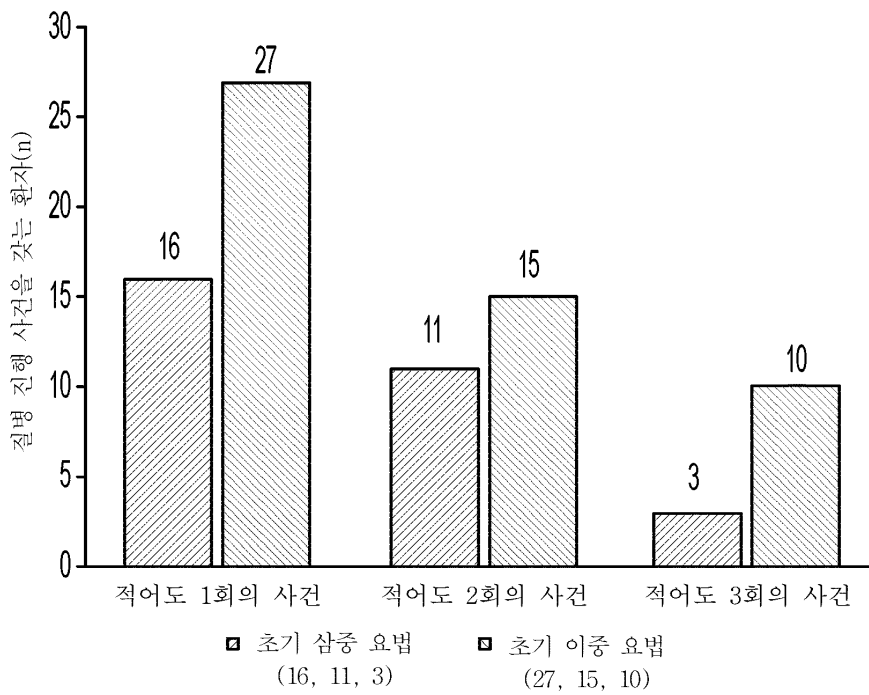
삼중 th. 대상체:

위험함	123	114	112	88	59	36	20
사건(들)	0	2	2	2	4	4	4

이중 th. 대상체:

위험함	124	118	114	88	57	31	16
사건(들)	0	3	5	7	9	11	11

도면25



도면26

