(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0016196
(43) 공개일자 2025년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/47 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 239/47 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7041846
(22) 출원일자(국제) 2023년05월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/063538
(87) 국제공개번호 WO 2023/227490
국제공개일자 2023년11월30일
(30) 우선권주장
63/344,618 2022년05월22일 미국(US)

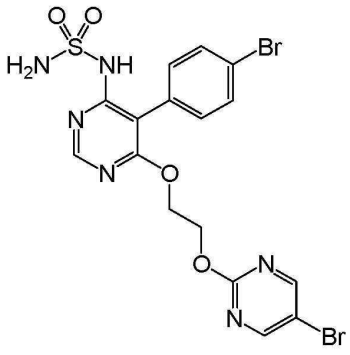
(71) 출원인
이도르시아 파마슈티컬스 리미티드
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트벡 91
(72) 발명자
다나이타쉬 파리자
스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트벡 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **고혈압의 치료를 위한 아프로시텐탄**

(57) 요 약

본 발명은 화합물 아프로시텐탄, {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-술파미드:



(I)

및 치료를 필요로 하는 대상체에서 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압을 치료하는 방법에서의 엔도텔린 수용체 안타고니스트로서의 그의 용도에 관한 것이며, 상기 방법은 대상체에게 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 9/12 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료를 필요로 하는 대상체에게 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 치료를 필요로 하는 대상체가 표준 배경 요법을 받는 대상체이고, 상기 배경 요법이 예컨대 고혈압 치료로서 특히 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB) 또는 ACE 억제제, 특히 추가로 칼슘 채널 차단제 (CCB) 및/또는 이뇨제와 조합으로의; 및 임의로는 추가로 베타 차단제와 조합으로의 고혈압의 예방 또는 치료에 적합한 제 1 선 요법을 포함하는 것인 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 아프로시텐탄이 하기로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 적어도 세 가지 다른 항고혈압 약물과 조합으로 투여되는 것인 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

· 안지오텐신 수용체 차단제 (특히 발사르탄, 및 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄, 피마사르탄), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는

ACE 억제제 (특히 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 실라자프릴), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

· 칼슘 채널 차단제 (특히 암로디핀, 및 아라니디핀, 아젤니디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 프라니디핀), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

· 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산, 토르세미드를 포함하는 루프 이뇨제; 알도스테론 안타고니스트 예컨대 스피로놀락톤, 에플레레논, 또는 피네레논, 또는 알도스테론 신타제 억제제를 포함하는 포타슘 보존 이뇨제; 아세타졸아미드 및 메타졸아미드를 포함하는 탄산 무수화효소 억제제; 특히 티아지드 클래스의 이뇨제 (티아지드 유사 이뇨제) 예컨대 특히 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 인다파미드, 또는 메톨라존 (바람직한 이뇨제는 티아지드 유사 이뇨제, 특히 클로르탈리돈 또는 히드로클로로티아지드임) 을 포함하는 이뇨제; 및

· 베타 차단제 (베타-아드레날린성 차단제), 특히 아세부톨롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형), 나돌롤, 네비볼롤, 프로프라놀롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형).

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것이 치료 4 주 후 기준선으로부터 적어도 약 15 mmHg 의 수축기 혈압의 감소를 초래하고, 상기 감소가 최저점에서 무인 자동화된 진료실 혈압 측정 (uAOBPM) 에 의해 측정되는 것인 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 상기 치료 초기 4 주 후 추가의 32 주 동안 투여하는 것이 적어도 이러한 추가의 32 주 동안 수축기 혈압의 기준선으로부터의 평균 감소의 유지를 초래하는 것인 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 4 항에 있어서, 수축기 혈압에 대한 임상적 효과가 4 주의 중단 기간 후에 확인되고, 평균 수축기 혈압이 1 일 당 25 mg 의 용량으로 아프로시텐탄을 계속 투여받는 대상체에서의 평균 수축기 혈압에 비해 위약을 투여받

은 대상체에서 증가하고; 상기 증가가 적어도 약 6 mmHg 이며; 상기 증가가 최저점에서 무인 자동화된 진료실 혈압 측정 (uAOBPM) 에 의해 측정되는 것인 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 혈압 감소에 대한 상기 임상적 효과가 치료 4 주 후 기준선 혈압으로부터의 평균 감소에 의해 확인되고, 상기 감소가 24 시간 활동 혈압 모니터링 (24h ABPM) 에 의해 측정되고;

· 수축기 혈압이 적어도 약 6 mmHg 감소하고/하거나

이완기 혈압이 적어도 약 6 mmHg 감소하며,

상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량이 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

· 수축기 혈압이 적어도 약 8 mmHg 감소하고/하거나

이완기 혈압이 적어도 약 7 mmHg 감소하며,

상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량이 1 일 당 25 mg 인,

아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 혈압 감소에 대한 상기 임상적 효과가 치료 4 주 후 기준선 혈압으로부터의 평균 감소에 의해 확인되고, 상기 감소가 야간 활동 혈압 모니터링 (야간 ABPM) 에 의해 측정되고;

· 수축기 혈압이 적어도 약 6 mmHg 감소하고/하거나

이완기 혈압이 적어도 약 6 mmHg 감소하며,

상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량이 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

· 수축기 혈압이 적어도 약 8 mmHg 감소하고/하거나

이완기 혈압이 적어도 약 7 mmHg 감소하며,

상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량이 1 일 당 25 mg 인,

아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것이 치료 4 주 후 혈압의 평균 위약 보정된 감소를 초래하고, 상기 감소가 24 시간 활동 혈압 모니터링 (24h ABPM) 에 의해 측정되고;

· 수축기 혈압이 적어도 약 4 mmHg 감소하고/하거나

이완기 혈압이 적어도 약 5.5 mmHg 감소하며,

상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량이 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

· 수축기 혈압이 적어도 약 4 mmHg 감소하고/하거나

이완기 혈압이 적어도 약 5.5 mmHg 감소하며,

상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량이 1 일 당 25 mg 인,

아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것

이 치료 4 주 후 혈압의 평균 위약 보정된 감소를 초래하고, 상기 감소가 야간 활동 혈압 모니터링 (야간 ABPM) 에 의해 측정되고;

· 수축기 혈압이 적어도 약 4 mmHg 감소하고/하거나

이완기 혈압이 적어도 약 4 mmHg 감소하고,

상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량이 1 일 당 12.5 mg 이며;

특히, 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄이 아침에 1 일 1 회 투여되거나; 또는

· 수축기 혈압이 적어도 약 4 mmHg 감소하고/하거나

이완기 혈압이 적어도 약 5.5 mmHg 감소하고,

상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량이 1 일 당 25 mg 이며;

특히, 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄이 아침에 1 일 1 회 투여되는 것인,

아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 혈압 감소가 4 주의 중단 기간 후에 확인되고, 평균 혈압이 1 일 당 25 mg 의 용량으로 아프로시텐탄을 계속 투여받는 대상체에서의 각각의 평균 혈압에 비해 위약을 투여받는 대상체에서 증가하고; 상기 위약을 투여받는 대상체에서의 평균 혈압 증가가 야간 활동 혈압 모니터링 (야간 ABPM) 에 의해 측정되고;

· 수축기 혈압이 적어도 약 8.5 mmHg 증가하고/하거나

이완기 혈압이 적어도 약 7.5 mmHg 증가하며;

특히, 아프로시텐탄이 아침에 1 일 1 회 투여되는 것인,

아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압을 치료하는 상기 방법이 대상체에게 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하고; 특히, 상기 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄이 아침에 1 일 1 회 투여되는 것인 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 임상적으로 입증된 유효량, 각각 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄이 1 일 당 12.5 mg 또는 25 mg 의 아프로시텐탄이고; 특히, 상기 임상적으로 입증된 유효량, 각각 상기 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄이 아침에 1 일 1 회 투여되는 것인 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 임상적으로 입증된 유효량, 각각 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄이 1 일 당 12.5 mg 의 아프로시텐탄이고; 특히, 상기 임상적으로 입증된 유효량, 각각 상기 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄이 아침에 1 일 1 회 투여되는 것인 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 임상적으로 입증된 유효량, 각각 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄이 1 일 당 25 mg 의 아프로시텐탄이고; 특히, 상기 임상적으로 입증된 유효량, 각각 상기 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄이 아침에 1 일 1

회 투여되는 것인 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

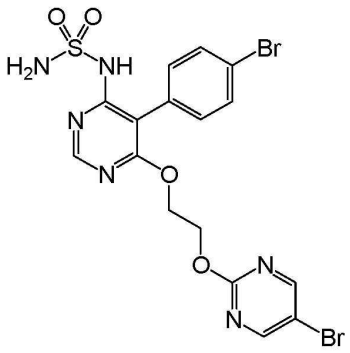
발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압의 치료를 위한 입증된 임상적 효능의 엔도텔린 수용체 안타고니스트로서의 화합물 아프로시텐탄 및 그의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 아프로시텐탄, {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-술파미드 (이하에서 또한 "COMPOUND" 로 지칭됨) 는 식 I 을 갖는다.



[0003]

[0004] 식 I

[0005] 이러한 이름으로도 알려져 있고, ACT-132577 로도 지칭되는 식 I 의 화합물은 엔도텔린 수용체 안타고니스트이다. 식 I 의 화합물은 WO 02/053557 에서 이전에 일반적으로 개시된 구조적 패밀리 (structural family) 의 구성원이다. 특히, 식 I 의 화합물은, 엔도텔린 수용체 안타고니스트 활성을 나타내지만, 생체 내에서 상응하는 알킬화된 유도체에 비해서 훨씬 더 긴 반감기와 훨씬 더 짧은 청소율 (clearance) 을 보인다. 이는 WO 2009/024906 에서 개시된 바와 같은 식 I 의 화합물을 지속형 약학 조성물에 특히 적합하게 만든다.

[0006] 엔도텔린 결합을 억제하는 그의 능력으로 인해, 식 I 의 화합물은 많은 심장-신장-대사성 질환 (cardio-renal-metabolic disease) 에서 발생하는 엔도텔린으로 인한 혈관수축, 증식 또는 염증의 증가와 관련된 엔도텔린 관련 질환의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 엔도텔린 관련 질환의 예는 특히 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압이다. 예를 들어 WO 2009/024906, WO2018/153513 또는 WO2018/154101 에서 개시된 엔도텔린 관련 질환의 추가 예는 고혈압; 폐 고혈압; 관상 질환; 심장 기능부전; 신장 및 심근 허혈; 만성 신장 질환 (CKD: chronic kidney disease) [특히, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 또는 4 기의 CKD), 및 특히 고혈압 또는 당뇨병에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD (고혈압과 또한 관련된 당뇨병성 신장 질환 (DKD) 을 포함하는, DKD)]; 당뇨병, 및 당뇨병 관련 질환, 예컨대 당뇨병성 동맥병증, 당뇨병성 신증, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 혈관병증; 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대 고혈압, 이상지질혈증, 혈전 현상) 를 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관 사건 (예컨대, 심부전 (HF: heart failure), 심근 경색, 뇌졸중 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험; 당뇨병성 합병증; (급성 및 만성) 신부전; 사구체신염; 결합 조직 질환; 죽상동맥경화증; 만성 말초 (폐쇄성) 동맥병증을 포함하는 말초 동맥 질환; 수지 궤양; 당뇨병을 앓고 있거나, 또는 흡연자이거나, 또는 죽상동맥경화증을 앓고 있는 환자에서의 당뇨병성 족궤양 및/또는 다리 / 하지 절단술의 위험; 특히 수축기 HF / 박출률이 감소된 HF (HFrEF: HF with reduced ejection fraction) (즉, 박출률 < 약 40%), 및 이완기 HF / 박출률이 보존된 HF (HFpEF: HF with preserved ejection fraction) (즉, 박출률 > 약 50%) 를 포함하는, 특히 만성 HF 를 포함하는 것으로 정의된 심부전 (HF); 심혈관계 위험에 처한 환자 (예컨대 관상 동맥 질환을 앓고 있는 환자 및/또는 울혈성 심부전의 임상 징후를 보여준 환자) 에서의 주요 심혈관계 사건 (예컨대 심부전 (HF), 심근 경색, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험; 협심증; 및 이완기 기능장애이다. 식 I 의 화합물은 또한 대뇌 허혈; 치매; 편두통; 지주막하출혈; 레이노 증후군; 문맥 고혈압; 풍선 또는 스텐트 혈관 성형술 후 재협

착; 염증; 위 및 십이지장 궤양; 암; 흑색종; 전립선암; 전립선 비대증; 발기 부전; 자간 (eclampsia); 청력 손실; 흑암시 (amaurosis); 만성 기관지염; 천식; 폐 섬유증; 그람 음성 패혈증; 쇼크, 겸상 적혈구 빈혈; 신산통 (renal colic); 녹내장; 혈관 또는 심장 수술의 합병증 또는 장기 이식 후 합병증; 신독성 프로파일을 나타내는 시클로스포린 치료 또는 등가 요법의 합병증; 통증; 이상지질혈증; 및 엔도텔린과 관련된 것으로 현재 알려진 기타 질환의 치료 또는 방지에 사용될 수 있다.

[0007] 2014 년 미국 고혈압 학회 (American Society of Hypertension) 및 국제 고혈압 학회 (International Society of Hypertension) 공동 성명서 [Weber et al., "Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension." J Clin Hypertens (2014), 16(1), 14-26], 2013 년 유럽 고혈압 학회 (European Society of Hypertension) 및 유럽 심장학회 (European Society of Cardiology) 공동 지침 [Mancia et al., *J. Hypertens.* (2013), 31, 1281-1357], 및 여러 국가 지침 [Denolle et al., J Hum Hypertens. (2016), 30(11), 657-663; McCormack et al., Br J Cardiol (2013), 20 (suppl 1), S1-S16] 에 따르면, 저항성 고혈압 (rHT) 은 이뇨제를 포함하여 상이한 약리학적 클래스의 세 가지 항고혈압 요법을 최대 또는 최적 용량으로 동시에 투여했음에도 불구하고 조절되지 않는 혈압 (BP) (즉, BP 를 사전-정의된 역치까지 낮추는데 실패) 으로서 정의된다. 따라서, 저항성 고혈압 환자는 3 종이 넘는 약제의 사용으로 혈압이 조절되는 환자를 포함한다. 즉, 혈압이 제어되나, 그렇게 하기 위해 4 종 이상의 약제를 필요로 하는 환자는 치료에 저항성인 것으로 간주되어야 한다 (예를 들어, Mancia et al, *J. Hypertens.* (2013) 참조).

[0008] 임상 연구는 엔도텔린 수용체 안타고니스트 (ERA: endothelin receptor antagonist) 가 당뇨병과의 관련 여부와 상관없이, 고혈압 및 / 또는 신장병으로 고통받고 있는 환자에서 유의한 치료 효과를 가질 수 있다는 것을 나타내었다. 엔도텔린 1 (ET-1: Endothelin 1) 은 플라크 형성, 혈전증, 혈관수축 및 혈관 비대증의 매개에 대한 이의 효과로 인해서, 그리고 이것이 다른 계, 특히 레닌 안지오텐신 및 교감신경계 및/또는 인슐린 신호전달의 작용을 강화하기 때문에, 만성 당뇨병성 동맥병증의 병원성 메커니즘에서 중요한 역할을 할 가능성이 높다. 따라서, ERA 는 급성 (말초 혈관확장) 및 만성 (혈관확장, 혈관 구조 및 교감신경 작용, 항-혈전, 항-염증의 조절의 개선) 효과를 가짐으로써 당뇨병성 동맥병증을 포함하는 말초 동맥 폐쇄성 질환의 치료에 이로울 수도 있다. 당뇨병 및 CKD 가 있는 성인에서 수행된 연구 (43,256 명의 환자를 포함하는 157 개의 연구) 의 임상 네트워크 메타-분석에서, ERA 는 말기 신장 질환의 방지에 가장 효과적인 작용제로 랭킹되었다 (S.C. Palmer et al., Lancet (2015), 385 (9982): 2047-2056). 그러나, 치료학적 이점은 ERA 와 일반적으로 관련된 기형발생 활성의 잠재적 위험과 같은 잠재적 부작용에 대해서 가중치가 부여될 필요가 있다. 또한 더 중요하게는, 선택적 ET_A-안타고니스트 및 두 ET_A 와 ET_B 수용체 모두의 이중 안타고니스트 모두, 많은 이전에 연구된 ERA 와 관련된 통상적인 부작용인 체액 저류 (fluid retention) 를 야기할 수 있고, 때때로 (예를 들어 이뇨제로 관리가 불가하다면) 심부전 또는 사망과 같은 지나친 주요 유해 심장 사건을 초래할 수 있다. 위험-이점 균형은 폐 고혈압과 같은 적응증에 대한 ERA 를 이용한 치료에 유리한 대부분의 경우에 존재하는 반면에 (예를 들어 ERA 이중 안타고니스트 보센탄 및 마시텐탄, 및 ET_A-선택적 안타고니스트 암브리센탄에 대한 성공적인 시판 승인에 의해, 과거에 반영됨), ERA 가 원발성 고혈압의 관리에서 역할을 하지 않고 (Laffin et al. Seminars in Nephrology 2015, 35, 168-175), 체액 저류와 같은 부작용이 ERA 를 이용한 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압 (rHT), 또는 기타 고혈압 관련 질환의 잠재적 치료가 고려되는 경우 문제로 남을 수 있다는 것이 언급되었다.

[0009] ET_A-선택적 엔도텔린 수용체 안타고니스트 다루센탄이 저항성 고혈압 (rHT) 의 치료를 위해 개발되었다 (Bakris et al., Hypertension 2010, 56,824-830, 또한 WO2007/098390 참조). rHT 가 있는 환자에서의 14 주간의 3 상 임상 시험에서, 이는 활동 혈압 (ambulatory blood pressure) 의 감소에 대한 효능은 입증하였으나, 일차 종점 수축기 혈압에 대한 유의한 치료 효과를 보이는 데에는 실패했다. 이뇨제를 최적화된 용량으로 포함하는 상이한 약물 클래스로부터의 3 종 이상의 항-고혈압 약물을 이용한 치료에도 불구하고, 환자들이 치료 저항성 고혈압 (140 mm Hg 보다 높은 수축기 혈압) 을 갖는다면, 이들은 참여할 자격이 있었다. 일일 25 mg 의 최소 용량의 히드로클로로티아지드 (또는 다른 티아지드 이뇨 약물에 대한 이의 등가물) 가 요구되었다. 임상 시험 동안에 이뇨 요법이 체액 저류를 관리하기 위해 연구자의 재량에 따라 강화될 수 있었으나, 다루센탄과 관련된 가장 빈번한 이상 반응은 각각의 다른 군에서 28% 대 12% 의 체액 저류/부종이었다. 위약과 비교된 다루센탄에 대한 이상 반응으로 인해, 더 많은 환자들이 철회되었다.

[0010] ET_A-선택적 ERA 아보센탄은, 제 2 형 당뇨병이 있는 환자에서의 현성 당뇨병성 신증의 진행에 대한 아보센탄의

효과를 조사한 임상 시험에서, 대부분 체액 과부하 및 울혈성 심부전에 관련된 이상 반응으로 인한 임상 시험 약제의 유의하게 증가된 중단과 관련된, 유의한 치료 효과를 나타내었다 (Mann et al., "Avosentan for Overt Diabetic Nephropathy", J Am Soc Nephrol. 2010, 21(3): 527-535.). 복합 일차 결과 (composite primary outcome) 는 혈청 크레아티닌, ESRD, 또는 사망의 배가 시간이었다. 이차 결과는 알부민-크레아티닌 비 (ACR: albumin-to-creatinine ratio) 및 심혈관계 결과의 변화를 포함하였다. 이 연구는 군들 간 일차 결과의 빈도의 차이를 검출하지 못하였다. 아보센탄은 ACR 을 유의하게 감소시켰다. 이 임상 시험은 4 개월 (최대 16 개월) 의 중앙값 추적 관찰 (median follow-up) 후, 아보센탄으로 인한 과도한 심혈관계 사건으로 인해 조기 종결되었고, 저자들은 "25 내지 50 mg 투여량에서 아보센탄이 ET_A 수용체에 덜 선택적이므로, 혈관 내 공간으로부터 혈관 외 공간으로의 잠재적인 유체 이동으로, 소듐 및 수 저류 (sodium and water retention) 와 말초 혈관확장을 야기했을지도 모른다" 고 결론 내렸다. 혼합형 $ET_{A/B}$ 수용체 안타고니스트가 단백뇨에 대한 더 약한 효과를 갖거나 또는 효과가 없다는 것이 이전에 발견되었기 때문에, 알부민뇨에 대한 효과는 신장 ET_A 수용체의 억제로 인한 가능성이 높은 것으로 고려되었다. 저자에 따르면, 더 높은 투여량의 아보센탄을 이용한 ET_B 수용체 차단의 추정은 ACE 억제제로 처리된 사람에서 선택적 ET_A 수용체 차단의 나트륨 이뇨 효과 (natriuretic effect) 를 나타낸 데이터에 의해 더 지지된다. 따라서, 아마도 최종 결론에서 임상 시험의 중단을 초래한 나트륨 이뇨 효과 / 체액 저류는 ET_A 와 ET_B 수용체의 이중 차단에 기인했는데, 이는 이러한 임상 환경에서 이중 작용성 ERA 를 이용하는 것을 단념하게 했다.

[0011] 추가의 전-임상 데이터는 ACE 억제제 에날라프릴과 함께 ET_A-선택적 ERA 의 혈압에 대한 상승적 효과는 ET_B-수용체의 동시 차단에 의해 폐지되었다는 것을 나타내었고 (Goddard et al., J.Am.Soc.Nephrol. 2004, 15, 2601-2610), 따라서, ACE 억제제가 배경 요법 (background therapy) 으로서 요구될 수 있는 임상 환경에서 이중 작용성 ERA 를 이용하는 것을 단념하게 했다.

[0012] "Endothelin antagonists for diabetic and non-diabetic chronic kidney disease" (Br J Clin Pharmacol (2012), 76:4, 573?579) 에 대한 리뷰에서, D. E. Kohan 등은 "대체로, 일반적인 의견은 조합된 $ET_{A/B}$ 와 대조적으로, ET_A 수용체 안타고니스트는 CKD 치료에 바람직하다는 것이다" 라고 말한다. 3 년 후, Kohan 등은 [Clin J Am Soc Nephrol (2015),10: 1568-1574] 에 공개된 연구와 관련하여 "ERA 의 체액 보유 효과는 신세뇨관의 소듐 운송에 대한 직접적인 효과와 가장 밀접한 관련이 있는 반면, ERA 의 항단백뇨 효과는 혈관 및/또는 사구체에 대한 작용과 관련이 있을 가능성이 높다. 마지막으로, 단백뇨 자체의 ERA 완화는 신장 체액 배설에 유리할 것이라고 예측될 수 있다; 그러나, ERA 는 관 소듐 및 물 재흡수에 대한 별개의 효과를 통해 체액 저류를 여전히 촉진할 수 있다" 라고 결론 내렸다.

[0013] WO2016/073846 은 당뇨병성 및 비-당뇨병성 CKD 및 rHT 를 포함하는 다양한 적응증에 대해서 시험된 ERA 의 포괄적인 요약을 제공한다. WO2016/073846 은, 체액 저류가 ERA 인, 보센탄, 테조센탄, 암브리센탄, 및 아트라센탄에 대한 증가된 부작용을 초래할 수 있는 추가의 예시를 제공한다. WO2016/073846 은, 체액 저류의 예측 변수 (predictor) 를 사용하여 ERA, 특히 ET_A-선택적 ERA 아트라센탄으로 CKD 를 치료하는 방법을 제안하는 것에서 결론에 도달하는데; 상기 방법은 ERA 가 대상체에 투여된 경우에 체액 저류의 위험의 결정; 및 위험이 허용가능한 수준인 경우에 ERA 를 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 2 내지 4 기의 만성 신장 질환 및 제 2 형 당뇨병이 있는 환자에서 신장 질환의 진행에 대한 조사 화합물 아트라센탄 - 표준치료 (standard of care) 에 추가되는 경우에 - 의 효과를 평가하는 임상 3 상 연구의 상세한 연구 프로토콜 (SONAR) 이 Heerspink et al, Diabetes Obes. Metab. 2018, 1-8 에 공개되었다. 이 프로토콜은 연구 설계에서 용량 최적화 및 소듐 저류 / 체액 저류의 동시의 제어에 대해 주어진 중요성을 반영하는데, 이는 "연구 치료에 대한 좋은 반응 (예측적 강화) 을 또한 입증한, 질환의 고위험에 처한 개체의 선별 (예후적 강화)" 을 필요로 하는 연구 설계로 이어진다. 그러나, 2017 년 12 월 1 일에, AbbVie 는 SONAR 연구를 종결하겠다는 이의 전략적 결정을 발표하였다. 언론은, "연구에서 관찰된 신장 사건 (renal event) 의 진행중인 모니터링이 이제까지 예측된 것보다 종점을 상당히 덜 드러냈는데, 이는 SONAR 연구 가설을 검정하는 능력에 영향을 미칠 가능성이 클 것이다. 그러므로, AbbVie 는 이것이 환자들의 연구 참여를 지속하는 것을 정당화할 수 없다고 결정하였다. SONAR 연구를 조기에 종결하기로 한 결정은 어떠한 안전 우려와도 관련이 없다." 라고 한 것을 공개한다.

[0014] 아보센탄 임상 시험으로부터 도출된 결론과 대조적으로, 전임상 및 임상 데이터는 ET_A-선택적 안타고니스트인 시타센탄 및 암브리센탄이 이중 ERA 인 보센탄 및 마시텐탄보다 체액 저류의 더 큰 위험을 제기한다는 것을 제시

한다 (Vercauteren et al., JPET 2017, 361, 322-333). 저자들은, "랫트에서, ET_A 수용체 자체의 기능성 길항작용은 아니나, ET_A 수용체 안타고니스트의 존재 시, 차단되지 않은 ET_B 수용체의 자극은 해로울 수 있으며, 단일 수용체 차단보다 두 수용체 모두를 차단하는 것이 수 저류를 야기할 가능성이 작다는 것을 나타내는" 이들의 발견을 명시하고, "증가된 혈관 투과성과 함께 혈장 부피 팽창이 ET_A-선택적 안타고니스트로 수득된 관찰을 설명할 수 있었다" 라고 추측하는 것을 계속하였다. 저자는 "ET_A-선택적 안타고니스트를 이용한 몇몇 임상 연구들이 체액 저류 문제들에 관해 사망률 증가를 야기한 반면, 이는 이중 ERA 로는 관찰되지 않았다. 그러나, 기존의 체액 저류 또는 아르기닌 바소프레신 (AVP: arginine vasopressin) 증가의 조건, 예컨대 만성 심부전 또는 만성 신부전에서, 이중 ERA 는 유의한 체액 저류를 야기했다" 고 결론 내렸다.

[0015] 2 상 임상 시험에서, 엔도텔린 수용체의 효과적인 이중 차단을 야기하는 ERA 인, 아프로시텐탄은 본태성 고혈압을 앓고 있는 대상체에서 혈압의 효과적인 제어를 야기할 수 있는 것으로 나타났다 (아프로시텐탄은 단일 요법, 즉, 배경 항-고혈압 요법 없이 투여됨) (Actelion Pharmaceuticals Ltd, press release May 22, 2017; P. Verweij et al. 2020: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14504). 이 연구는 추가 연구를 위한 최적의 용량을 확인하기 위해 4 가지 용량 수준의 아프로시텐탄 (5, 10, 25 및 50 mg)을 1 일 1 회 경구 요법의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하였다. 이 연구에서, 490 명의 환자를 무작위화하여 1 일 1 회 아프로시텐탄 5, 10, 25, 50 mg, 위약 또는 리시노프릴 20 mg 을 투여하였다. 치료 8 주 후, 새로운 자동화된 진료실 혈압 장치를 사용하여 최저점에서 측정된 바와 같은 이완기 혈압의 기준선으로부터의 평균 감소는 위약 군에서 4.9 mmHg 의 감소 및 리시노프릴 군에서 8.4 mmHg 의 감소에 비해 아프로시텐탄 군에 대해 통계적으로 유의한 용량 의존적 방식으로 6.3 mmHg 와 12.0 mmHg 사이의 범위였다 (410 명의 환자로 구성된 프로토콜에 따른 집단에서). 수축기 혈압 감소는 아프로시텐탄 군에서 통계적으로 유의한 용량 의존적 방식으로 10.3 내지 18.5 mmHg 범위였으며, 위약 및 리시노프릴 군에서 각각 7.7 및 12.8 mmHg 였다. 이러한 결과는 모든 무작위화 환자 (치료 의향 원칙 (Intent-to-Treat principle)) 에서 24 시간 활동 혈압 모니터링에 의해 확인되었다. 안전 집단에는 아프로시텐탄 군의 환자 327 명, 위약 군의 환자 82 명 및 리시노프릴 군의 환자 81 명이 포함되었다. 아프로시텐탄은 이 환자 집단에서 4 가지 용량 모두에 걸쳐 잘 용인되었다. 부작용으로 인한 연구 치료 중단은 아프로시텐탄 군의 경우 1.2% 와 3.7% 사이의 범위였고 이에 비해 위약 군의 경우 6.1% 및 리시노프릴 군의 경우 3.7% 였다. 부작용의 전체 빈도는 위약 군에서 관찰된 것들과 유사하였다. 간 효소가 정상 범위 상한치의 3 배 초과로 증가한 2 가지 사례가 존재하였는데, 하나는 위약에서, 그리고 하나는 아프로시텐탄 5 mg 군에서였다. 4 가지 사례의 말초 부종이 관찰되었는데, 2 가지는 아프로시텐탄 25 mg 군에서, 2 가지는 아프로시텐탄 50 mg 군에서였다. 평균 체중은 아프로시텐탄 5 및 10 mg 군에서 기준선으로부터 변하지 않고 유지되었고, 아프로시텐탄 25 및 50 mg 군에서 0.4 kg, 그리고 위약 군에서 0.3 kg 증가하였으며 리시노프릴에서 0.3 kg 감소하였다. 위약 및 리시노프릴 군에서 각각 2.2 및 0.1 g/L 의 증가에 비해, 아프로시텐탄 군에서 헤모글로빈 농도 (혈액희석의 지표) 에 있어서 기준선으로부터 예상 용량 관련 감소가 존재하였다 (1.3 내지 6.7 g/L 범위) (또한 P. Gueneau de Mussy et al; Clin Pharm & Therapeutics 2020; doi:10.1002/cpt.2043 참조).

[0016] 따라서, WO2016/073846 의 방법과는 상이한, 체액 저류와 관련된 부작용을 완화시키는 위험 평가 및/또는 용량 감소는 고혈압 관련 질환, 특히 저항성 고혈압의 치료에 이용되는 경우에, 아프로시텐탄에 필요하지 않을 수 있다. 따라서, 아프로시텐탄은 이제까지 당뇨병 환자 및 비-당뇨병 환자에서 저항성 고혈압 또는 만성 신장 질환에 대해서 시험된 우세한 ET_A-선택적 안타고니스트와 상이한 약리학적 프로파일을 가질 수 있다. 긍정적인 2 상 임상 시험 결과에 따라, 아프로시텐탄은 3 상 임상 시험 (NCT03541174) 으로 진전되었다: "조절하기 어려운 (저항성) 높은 혈압 (고혈압) 치료에서의 아프로시텐탄의 효과를 보여주고 그의 안전성에 대해 더 많은 것을 발견하기 위한 연구" (또한 Danaietash P et al; Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION - a randomized long-term clinical trial with Aprocitentan. J Clin Hypertension 2022, 24(7):804-813; https://doi.org/10.1111/jch.14517; M. Clozel, Aprocitentan and the endothelin system in resistant hypertension; Can. J. Physiol. Pharmacol. 2022; https://doi.org/10.1139/cjpp-2022-0010 참조; 문서는 모두 참조로 포함됨). PRECISION 시험의 결과는 Idorsia Pharmaceuticals 에 의해 2022 년 5 월 23 일에 미디어 공개로 발표되었다 (https://www.idorsia.com/media/news-details?newsId=2758691). 그 후, 결과는 2022 년 11 월 7 일에 상호 심사 저널 (Schlaich et al., Lancet 2022; 400: 1927-37 및 관련 보충 자료, 모두 본원에 참조로 포함됨) 에 공개되었고, 공개물은 미디어 공개 (https://www.idorsia.com/media/news-details?newsId=2869821) 및 웹캐스트 프레젠테이션에 의해 2022 년 11 월 8 일에 커버된다.

[0017] 더욱이, 아프로시텐탄은 발사르탄과 같은 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB) 와 조합으로 상승적인 약리학적 효과를 가질 수 있고, 특정 모델에서는 에날라프릴과 같은 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제와 조합으로 상승적인 약리학적 효과를 가질 수 있으며, 암로디핀과 같은 칼슘 채널 차단제 (CCB) 와 조합으로 부가적인 약리학적 효과를 가질 수 있다는 것이 고혈압의 래트 모델에서 발견되었다 (F. Trensz et al. 2019: https://doi.org/10.1124/jpet.118.253864). 특히, 발사르탄, 암로디핀, 및 상업적으로 이용가능한 Exforge HCT® 와 같은 티아지드 클래스의 이뇨제를 포함하는 상이한 약리학적 클래스의 3 가지 항고혈압 요법과 조합될 때 (즉, 발사르탄 / 암로디핀 / 히드로클로로티아지드의 고정 용량 조합), 아프로시텐탄은 예를 들어 표준 이용가능한 추가 치료제인 스피로놀락톤보다 우수한 효과를 초래할 수 있다. 더욱이, 아프로시텐탄은 지금까지 저항성 고혈압 및 기타 엔도텔린 관련 질환에서 시험한 대부분 ET_A-선택적 안타고니스트와 상이한 약리학적 프로파일을 가질 수 있다. 따라서, 엔도텔린 수용체의 효과적인 이중 차단을 초래하는 ERA 인 아프로시텐탄은, 일반적으로 특히 발사르탄과 같은 안지오텐신 수용체 차단제, 암로디핀과 같은 칼슘 채널 차단제, 및/또는 이뇨제, 특히 클로로티아지드, 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드, 인다파미드, 또는 메톨라존과 같은 티아지드 클래스의 이뇨제 (티아지드-유사 이뇨제) 를 포함하는, 상이한 약리학적 클래스의 하나 이상의 항고혈압 요법을 포함하는, 표준 배경 요법과 조합으로 처방될 때 (저항성) 고혈압의 치료에 특히 적합할 수 있다 (WO2018/153513, WO2018/154101). 이러한 병용 요법은, 아프로시텐탄의 최적 유효 투약량에서도 양호한 부작용 프로파일을 유지하여 예를 들어 WO2016/073846 의 위험 평가 방법 및/또는 부작용 (예를 들어 체액 저류에 관련된) 을 완화하기 위한 용량 감소를 필요로 하지 않으면서, 단독으로 이러한 항고혈압 요법을 사용하는 치료에 비해 혈압 조절에 우수한 결과를 초래할 수 있다.

[0018] 특히 고혈압 병력이 있는 환자의 치료를 위한 추가 표준 배경 요법은 베타 차단제 (베타-아드레날린 차단제, 호르몬 에피네프린 (아드레날린) 의 효과를 차단함) 를 포함한다. 베타 차단제는 심장이 더 느리게, 더 적은 힘으로 박동하게 하여, 혈압을 낮추고, 정맥과 동맥을 넓혀 혈류가 개선되도록 돕는다.

[0019] 당뇨병 또는 당뇨병 신장 질환의 병력이 있는 환자, 또는 심혈관 질환이 확립된 환자를 치료하기 위한 추가의 표준 배경 요법은 SGLT-2 억제제, 예컨대 아티글리플로진, 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 레모글리플로진, 소타글리플로진, 티아나글리플로진, 또는 토포글리플로진이 신장 내 글루코오스 재흡수를 차단하고, 글루코오스 배설을 증가시키고, 혈당 농도를 낮추는 것을 포함한다. 작용의 이러한 잘 특징분석된 방식에 더하여, SGLT-2 억제제는 혈압을 감소시키고, 혈관 경직을 감소시키고, 엘도텔린 기능을 개선시키며, ERA 의 항-염증 및 항-섬유증 특성과 유사한 이들 특성을 갖는다 (H.J. Heerspink et al., Circulation (2016), 134(10): 752-772). 작용의 이런 고유한 메커니즘은 카나글리플로진, 다파글리플로진 및 엠파글리플로진을 포함하는 몇몇 SGLT-2 억제제의 개발 및 시판 승인으로 이어졌고, 이들 모두 제 2 형 당뇨병이 있는 성인에서 혈당 제어를 개선시키는 것으로 나타났으며, 엠파글리플로진은 또한 확립된 심혈관 질환을 앓고 있는 이러한 환자에서 심혈관계 사망의 위험을 감소시키는 것으로 나타난다. 이중 SGLT-1 및 SGLT-2 억제제인 소타글리플로진은 제 1 형 당뇨병에 대한 임상 시험에 진입할 것으로 보고되었다.

[0020] 당뇨병은 흔히 심부전 (HF) 과 함께 발생하고 이의 발달에 기여할 수 있다. 엠파글리플로진과 같은 SGLT-2 억제제는 특히, 치료 옵션이 매우 제한된 HFpEF 를 또한 포함하는 만성 HF 의 치료에 적합할 수 있다. EMPA-REG OUTCOME 임상 시험 (제 2 형 당뇨병에서의 엠파글리플로진, 심혈관계 결과, 및 사망률) 은 높은 심혈관계 위험이 있는 제 II 형 당뇨병 환자를 엠파글리플로진 또는 표준치료에 무작위로 배정하였다. 결과는 심혈관계 사망, 비-치명성 심근 경색, 비-치명성 뇌졸중, HF 로 인한 입원 및 임의의 원인으로 인한 사망의 개선을 시사하였다. 기초선에서 HF 의 진단으로 환자를 본 사후 연구는 유의하게 낮아진 심혈관계 사망, HF 입원, 및 모든 원인으로 인한 입원을 시사하였다 (D. H. Kim et al., " Pharmacologic Management for Heart Failure and Emerging Therapies" Curr Cardiol. Rep (2017) 19:94). SGLT-2 의 작용 방식은 네프론의 근위 세뇨관에서 글루코오스 및 소듐 흡수의 동시 억제를 야기하며, 이는 사구체 과여과 현상을 야기하는 것으로 추정되는 세뇨관-사구체 피드백 (tubulo-glomerular feedback) 의 리셋을 야기하는 것으로 여겨진다. SGLT-2 억제제의 효능은 더 낮은 혈장 글루코오스 수준 또는 사구체 여과율 (GFR: glomerular filtration rate) 의 하락과 함께 감소하는 것으로 어겨지므로, SGLT-2 억제제는 저혈당을 발달시킬 내재된 저위험을 갖는다. 결과적으로, SGLT-2 억제제의 특성은 비-당뇨병 환자에서도 HFpEF 를 포함하는 HF 를 치료하기 위한 경로를 열 수 있다 (P. Martens et al., "Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond", Curr Treat Options Cardio Med (2017) 19: 23). SGLT-2 억제제의 약리학적 효과와 관련된 부작용은 부피 고갈 / 혈관내 부피 수축일 수 있으며, 잠재적으로 탈수증, 혈량저하증, 기립성 저혈압, 또는 저혈압

을 초래할 수 있다. 따라서, SGLT-2 억제제는 일반적으로 말초 혈관 질환의 맥락에서 혈관 손상의 추정 원인인, 증가된 혈액 점도 및 혈액농축의 마커인 헤마토크릿 (Hct: hematocrit) 의 증가를 유도할 수 있다. 또한, 대규모 임상 시험으로부터의 데이터는 SGLT2 억제제가 특히 혈량저하증, 만성 신장 기능부전, 울혈성 심부전 및 병용 약제 (이뇨제, ACE 억제제, ARB 및 NSAID) 가 고려될 급성 신손상의 경향이 있는 환자에서 급성 신손상 및 신기능의 장애를 유도할 수 있다는 것을 시사한다. 신장에 대한 SGLT-2 억제제의 약리학적 작용은 혈청 크레아티닌의 증가 및 eGFR 의 감소를 포함한다.

[0021] 아프로시텐탄과 SGLT-2 억제제의 조합은 특히 관심 대상이 될 수 있다 (WO2019/106066). 상기 언급된 PRECISION 임상 시험에서 수득한 초기 데이터는, 작은 이용가능한 샘플 크기를 고려하여 이용가능한 데이터가 다음과 같이 간주될 수 있음을 나타내었다: (a) 표준화된 항고혈압 배경 요법 외에 단독으로, 또는 배경 요법으로서 SGLT-2 억제제와 상기 표준화된 항고혈압 배경 요법을 받은 대상체에서건 간에, 혈압 데이터 지점 (연구의 임상적 엔드포인트) 에 대한 아프로시텐탄의 치료의 뚜렷한 효과를 확인한다는 점; 및 (b) (i) 신장 질환 CKD / DKD 에 관련된 항단백뇨 효과가 본 병용 치료에 대해 개선되었다는 점; 및 (ii) 헤모글로빈 값이 기준선에서 36 주차까지 더 적게 감소하여 본 병용 치료의 추가적인 잠재적 임상적 이점을 나타낸다는 점.

[0022] 고혈압은 가장 흔한 심혈관계 위험 인자 중 하나이며, 그의 유병률은 계속 상승하고 있다. 최근 연구에 따르면, 전 세계적으로 고혈압을 앓고 있는 사람은 10 억 명이 넘으며 지난 40 년 동안 그 수가 거의 두 배로 증가하였다. [Bin Zhou, et al. The Lancet; 2017; 389(10064):37-55]. 고혈압이 있는 많은 환자가 다양한 기존의 항고혈압 요법으로 성공적으로 치료되지만, 고혈압 집단의 10-20% 는 이뇨제를 포함하는 상이한 약리학적 클래스의 적어도 3 가지 항고혈압 약제를 최적 용량으로 투여받았음에도 불구하고 여전히 높은 혈압을 가지며, 이들은 고혈압 가이드라인에서 [R.M. Carey, et al. Hypertension, 2018; 72, pp. e53-e90; Noubiap, J. J., et al., Heart 2019; 105:98-105; Carey RM, et al. Hypertension. 2019; 73(2):424-431] 및 의료계에서 저항성 고혈압이 있는 것으로 분류된다. 특정 집단은 나중에 저항성 고혈압이 발생할 위험이 특히 높으며; 여기에는 체질량 지수 (BMI) 가 높은 환자, 아프리카계 미국인, 폐경 후 여성 및 폐쇄성 수면 무호흡 환자가 포함된다. [Coylewright, M., et al. Hypertension, 2008; 51, 952-9; Roberie, D. R., et al. Curr Opin Cardiol, 2012; 27, 386-91; Khan, A., et al. Int J Hypertens, 2013; 193010-193010]. 2025 년까지 미국에서는 약 1,000 만 명의 환자가 저항성 고혈압이 있는 것으로 분류될 수 있으며 유럽에서도 비슷한 수의 환자가 있을 수 있다고 추정된다. [Noubiap, J. J., et al., Heart 2019; 105:98-105; Carey RM, et al. Hypertension. 2019; 73(2):424-431; Lu Y, et al. Hypertension. 2022; 79(1):207-217]. 조절되지 않는 고혈압은 뇌졸중, 심장병 및 신부전을 포함하는 여러 심혈관 및 신장 부작용을 초래할 수 있다. 이러한 동반 이환율은 환자의 취약성과 치료의 복잡성을 증가시킨다. [Daugherty, S. L., et al. Circulation. 2012; 125(13):1635-42; Kumbhani, D. J., et al. Eur Heart J. 2013; 34(16):1204-14; Muntner, P., et al. Hypertension. 2014; 64:1012-1021]. 고혈압 관리의 현재 방향은 야간 및 아침 기간을 포함하여 24 시간 동안 더 일찍 그리고 더 낮게 BP 조절하는 것이다. 심혈관 사건, 특히 심부전을 예방하기 위해서는 야간 혈압 관리가 특히 중요하다 (K. Kario, Hypertension. 2018;71:997-1009). E. Dolan 등은 주간 활동 혈압에 대한 조정 후에도 야간 활동 혈압에 대한 위험 비가 유의하게 남아 있음을 발견하였다. 이러한 결과로부터 저자들은 두 가지 중요한 임상적 메시지를 결론지었다: 혈압의 이동성 측정은 심혈관 사망률을 예측하는데 있어서 임상적 측정보다 우수하고, 야간 혈압은 결과의 가장 강력한 예측자이다 (E Dolan et al, Hypertension 2005, 46(1): 156-161).

[0023] 본원에 참조로 포함되는 K. Kario, Hypertension. 2018;71:997-1009 에 따르면, BP 의 일주기 리듬 패턴은 예를 들어 활동 BP 모니터링 (ABPM) 에 의해 평가될 수 있다. 건강한 대상체에서, 야간 BP 는 주간 BP 의 10% 내지 20% 감소한다 (정상 디퍼 패턴). BP 의 이러한 일주기 리듬은 부분적으로 신경체액 인자와 심혈관계를 조절하는 중심 및 말초 시계 유전자의 내재적 리듬과 부분적으로 수면-각성 행동 패턴에 의해 결정된다. 장기 손상이 없는 고혈압 환자도 디퍼 패턴을 나타내지만, 장기 손상이 있는 환자는 야간 BP 가 감소하는 논디퍼 패턴 (또는 야간 BP 가 주간 BP 보다 높은 라이저 패턴) 을 나타내는 경향이 있다. 야간 BP 디핑 패턴은 라이저 (riser), 논디퍼 (nondipper), 디퍼 (dipper) 및 익스트림 디퍼 (extreme dipper) 패턴의 4 가지 군으로 분류된다. 이들 군의 정의는 야간 BP 디핑을 기반으로 한다. Kario 는 야간 BP 의 야행성 고혈압과 논디퍼 / 라이저 패턴이 정신인지 기능장애 (인지 기능장애, 무관심, 낙상 및 좌식 생활 방식 및 뇌졸중), 고혈압성 심장 질환 (좌심실 비대, 이완기 기능 감소), 혈관 손상 (경동맥 내막 매질 두께, 맥파 속도 및 심족부 혈관 지수의 증가), 및 만성 신장 질환 (CKD; 사구체 여과 비 및 요 알부민/크레아티닌 배설 비의 감소) 에 대한 선행 조건임을 언급하고 있다.

[0024] Burnier 와 Damianaki 는 CKD 환자에서 감소 또는 반대 디핑 패턴이나 가면 (masked) 및 저항성 고혈압이 빈번하며 불량한 심혈관 및 신장 예후와 관련이 있다는 것을 언급하고 있다. 현재의 항고혈압제 옵션은 SGLT-2 억제제 및 신규한 비스테로이드성 미네랄로코르티코이드 수용체 아고니스트와 같은 기존 신장 및 심혈관계 위험을 낮출 수 있는 신규한 작용제로 풍부해졌다. (Burnier and Damianaki; Circulation Research. 2023;132:1050-1063; herewith included by reference). 저자들은 다음과 같이 결론 내렸다: "고혈압은 일반 인구에서 주요 심혈관계 위험 인자이지만 신장 기능 감소를 포함하는 여러 다른 위험 인자를 누적하는 CKD 환자에서는 훨씬 더 그렇다. CKD 환자는 오진을 피하기 위해 정확하게 진단할 가치가 있는 여러 특이적 BP 프로필과 고혈압 표현형을 특징으로 한다. 이를 위해, 야간 기간도 포함하는 진료실 밖 (out-of-office) BP 측정은 이제 강력하게 권장되며 BP 가 낮 뿐만 아니라 밤에도 조절 하에 있는지 확인하기 위해 더 널리 사용되어야 한다. 오늘날, 높은 비율의 CKD 환자가 주로 야간 BP 가 상승하기 때문에 BP 가 잘 조절되지 않는다."

[0025] 따라서, 엔도텔린 수용체의 효과적인 이중 차단을 초래하는 ERA 인 아프로시텐탄은 (만성) 고혈압, 특히 (만성) 저항성 고혈압의 임상적으로 입증된 효과적이고 안전한 장기 치료에 특히 적합할 수 있으며, 여기서 저항성 고혈압의 치료는 일반적으로 표준 배경 요법; 예를 들어 레닌-안지오텐신 시스템의 조절제, 예컨대 특히 ARB 또는 ACE 억제제; CCB; 이뇨제; 및/또는 베타 차단제와의 조합을 포함하는 것으로 이해된다. 이러한 조절하기 어려운 고혈압 또는 저항성 고혈압으로 진단되는 환자 집단은 일반적으로 당뇨병, 허혈성 심장 질환, 뇌졸중, 울혈성 심부전 및/또는 수면 무호흡 증후군을 특히 포함하는 하나 이상의 동반질병을 갖는 허약한 환자 집단이라는 것이 추가로 이해된다. 또한, 추가의 동반질병 (상기 열거된 동반질병과 연관되거나 연관되지 않음) 은 CKD (예를 들어 CKD, 또는 당뇨병과 연관된 CKD (DKD)) 일 수 있다. 따라서, 특히 SGLT-2 억제제와 같은 (추가적인) 배경 요법은 특히 당뇨병, 허혈성 심장 질환, 울혈성 심부전 및/또는 CKD (당뇨병과 연관된 CKD (DKD) 를 포함함) 를 포함하는 특정 동반질병의 경우에, 아프로시텐탄과 같은 상이한 클래스의 임상적으로 입증된 안전하고 임상적으로 입증된 효과적인 항고혈압제와 조합으로 특히 관심대상의 것일 수 있다.

[0026] 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 특히 하나 이상의 동반질병을 나타내는 대상체에서, 그리고 이러한 고혈압 장애에 대한 표준 배경 요법, 또는 일반적으로 고혈압과 관련된 질환 또는 장애에 대한 표준 배경 요법인 다른 활성 성분 또는 치료제와 조합으로 사용될 때, 수축기 및 이완기 혈압의 유의하고 장기적인 지속된 감소를 필요로 하는, 특정 엔도텔린 관련 장애, 특히 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압에 대해 입증된 임상적으로 효과적인 치료를 제공하는데 특히 유용한 것으로 발견되었다.

발명의 내용

[0027] **발명의 상세한 설명**

[0028] 1) 본 발명의 제 1 구현예는, 치료를 필요로 하는 대상체에서, 대상체에게 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 특히 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 만성 신장 질환 (CKD) [특히 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 또는 4 기의 CKD)], 및 특히 고혈압에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD, 및/또는 당뇨병에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD (당뇨병성 신장 질환 (DKD)); 또는 당뇨병을 포함하는 엔도텔린 관련 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0029] 특히, 이러한 상기 본원의 CKD 는 다량단백뇨 (UACR > 300 mg/g 으로 정의됨) 와 연관될 수 있다.

[0030] UACR 은 신장 기능장애의 바이오마커이며, 이는 신장 장애 환자에서 모니터링된다 (Levey et al., Uses of GFR and albuminuria level in acute and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2022;386(22):2120-28].

[0031] 고혈압에 의해 야기된 / 이와 관련된 CKD (특히 3 또는 4 기의 CKD), 그리고 임의로는 또한 당뇨병과 더 관련된 CKD (특히 3 또는 4 기의 CKD) (당뇨병성 신장 질환 (DKD)) 를 치료하는 이러한 방법은 마찬가지로, 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압을 치료하는 것을 의미하고, 여기서 상기 고혈압은 이러한 CKD 를 야기하는 / 이와 관련되는 상기 고혈압을 포함하고, 상기 CKD 는 임의로는 상기 고혈압에 추가로, 당뇨병과 더 관련되는 것으로 이해된다.

[0032] 2) 추가 구현예는 구현예 1) 에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 이를 필요로 하는 대상체는 표준 배경 요법을 받는 대상체이다 (이러한 표준 배경 요법은 고혈압의 치료에 적합한 것으로 이해된다).

[0033] 3) 추가 구현예는 구현예 2) 에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 표준 배경 요법은 예컨대 고혈압 치료로

서 특히 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB) 또는 ACE 억제제, 특히 __(추가로) 칼슘 채널 차단제 (CCB) 및/또는 이뇨제 (특히 티아지드-유사 이뇨제) 와 조합으로의; 및 임의로는 (추가로) 베타 차단제와 조합으로의 고혈압의 예방 또는 치료에 적합한 제 1 선 요법을 포함한다.

[0034] 바람직하게는 이러한 표준 배경 요법은 존재하는 경우, 레닌-안지오텐신 시스템의 조절제인 단 하나의 활성 성분, 즉 ARB 또는 ACE 억제제를 포함하는 것으로 이해된다.

[0035] 베타 차단제는 특히 허혈성 심장 질환 및/또는 울혈성 심부전과 같은 심장 동반질병의 병력이 있는 대상체에게 권장되는 표준 배경 요법이라는 것이 추가로 이해된다.

[0036] 4) 추가 구현예는 상기 표준 배경 요법이 하기를 포함하는 구현예 2) 의 방법에 관한 것이다:

[0037] • 안지오텐신 수용체 차단제 (특히 발사르탄, 및 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄, 피마사르탄), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는

[0038] ACE 억제제 (특히 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 실라자프릴), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는

[0039] • 칼슘 채널 차단제 (특히 암로디핀, 및 아라니디핀, 아젤니디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 프라니디핀), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는

[0040] • 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산, 토르세미드를 포함하는 루프 이뇨제; 알도스테론 안타고니스트 예컨대 스피로놀락톤, 에플레레논, 또는 피네레논, 또는 알도스테론 신타제 억제제를 포함하는 포타슘 보존 이뇨제; 아세타졸아미드 및 메타졸아미드를 포함하는 탄산 무수화효소 억제제; 특히 티아지드 클래스의 이뇨제 (티아지드 유사 이뇨제) 예컨대 특히 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 인다파미드, 또는 메톨라존 (바람직한 이뇨제는 티아지드 유사 이뇨제, 특히 클로르탈리돈 또는 히드로클로로티아지드임) 을 포함하는 이뇨제; 및/또는

[0041] • 베타 차단제 (베타-아드레날린성 차단제), 특히 아세부톨롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형), 나돌롤, 네비볼롤, 프로프라놀롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형);

[0042] 여기서, 이러한 표준 배경 요법은 상기 열거된 표준 배경 치료제 중 적어도 하나 (특히 1 내지 4 개), 및 또한, 상기 열거된 추가 배경 치료제를 포함할 수 있는 것으로 이해되며, 이러한 추가 배경 치료제는 상이한 약리학적 작용, 예를 들어 상이한 약리학적 작용의 추가적인 이뇨제이다.

[0043] 4a) 따라서, 이 구현예 4) 의 제 1 하위 구현예는 구현예 2) 의 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 표준 배경 요법은 하기를 포함한다 [특히, 상기 표준 배경 요법은 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 2 개 (특히 3 또는 4 개) 의 다른 항고혈압 약물을 포함한다]:

[0044] • 안지오텐신 수용체 차단제 (특히 발사르탄, 및 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄, 피마사르탄), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는

[0045] ACE 억제제 (특히 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 실라자프릴), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는

[0046] • 칼슘 채널 차단제 (특히 암로디핀, 및 아라니디핀, 아젤니디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 프라니디핀), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는

[0047] • 알도스테론 안타고니스트 예컨대 스피로놀락톤, 에플레레논, 또는 피네레논; 또는 알도스테론 신타제 억제제 (예컨대 백스드로스타트); 및/또는

[0048] • 하기에서 선택되는 이뇨제:

[0049] ▷ 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산 또는 토르세미드를 포함하는 루프 이뇨제;

[0050] ▷ 아세타졸아미드 또는 메타졸아미드를 포함하는 탄산 무수화효소 억제제;

[0051] ▷ 특히 티아지드 클래스의 이뇨제 (티아지드 유사 이뇨제) 예컨대 특히 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 인다파미드 또는 메톨라존 (바람직한 이뇨제는 티아지드 유사 이뇨제, 특히 클로르탈리돈 또는

히드로클로로티아지드임); 또는

[0052] ▷ 알도스테론 안타고니스트 또는 알도스테론 신타제 억제제가 아닌 포타슘 보존 이뇨제 (예는 아밀로라이드임);

[0053] · 베타 차단제 (베타-아드레날린성 차단제), 특히 아세부톨롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형), 나돌롤, 네비볼롤, 프로프라놀롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형).

[0054] 4b) 따라서, 이 구현예 4) 의 제 2 하위 구현예는 구현예 2) 의 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 표준 배경 요법은 하기를 포함한다 [특히, 상기 표준 배경 요법은 하기로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 2 개 (특히 3 또는 4 개) 의 다른 항고혈압 약물을 포함한다]:

[0055] · 안지오텐신 수용체 차단제 (특히 발사르탄, 및 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄, 피마사르탄), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는

[0056] ACE 억제제 (특히 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 실라자프릴), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는

[0057] · 칼슘 채널 차단제 (특히 암로디핀, 및 아라니디핀, 아젤니디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 프라니디핀), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는

[0058] · 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산, 토르세미드를 포함하는 루프 이뇨제; 및/또는

[0059] · 하기에서 선택되는 추가 이뇨제:

[0060] ▷ 알도스테론 안타고니스트 또는 알도스테론 신타제 억제제가 아닌 포타슘 보존 이뇨제, 예컨대 아밀로라이드;

[0061] ▷ 알도스테론 안타고니스트 예컨대 스피로놀락톤, 에플레레논, 또는 피네레논; 또는 알도스테론 신타제 억제제 (예컨대 백스드로스타트);

[0062] ▷ 아세타졸아미드 및 메타졸아미드를 포함하는 탄산 무수화효소 억제제; 또는

[0063] ▷ 특히 티아지드 클래스의 이뇨제 (티아지드 유사 이뇨제) 예컨대 특히 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 인다파미드 또는 메톨라존 (바람직한 이뇨제는 티아지드 유사 이뇨제, 특히 클로르탈리돈 또는 히드로클로로티아지드임); 및/또는

[0064] · 베타 차단제 (베타-아드레날린성 차단제), 특히 아세부톨롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형), 나돌롤, 네비볼롤, 프로프라놀롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형).

[0065] 5) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 이를 필요로 하는 상기 대상체는 하기로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 적어도 3 가지의 다른 항고혈압 약물을 받는 대상체이다:

[0066] · 안지오텐신 수용체 차단제 (특히 발사르탄, 및 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄, 피마사르탄), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0067] · ACE 억제제 (특히 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 실라자프릴), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0068] · 칼슘 채널 차단제 (특히 암로디핀, 및 아라니디핀, 아젤니디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 프라니디핀), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0069] · 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산, 토르세미드를 포함하는 루프 이뇨제; 알도스테론 안타고니스트 예컨대 스피로놀락톤, 에플레레논, 또는 피네레논, 또는 알도스테론 신타제 억제제를 포함하는 포타슘 보존 이뇨제; 아세타졸아미드 및 메타졸아미드를 포함하는 탄산 무수화효소 억제제; 특히 티아지드 클래스의 이뇨제 (티아지드 유사 이뇨제) 예컨대 특히 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 인다파미드, 또는 메톨라존 (바람직한 이뇨제는 티아지드 유사 이뇨제, 특히 클로르탈리돈 또는 히드로클로로티아지드임) 을 포함하는 이뇨제; 및

[0070] · 베타 차단제 (베타-아드레날린성 차단제), 특히 아세부톨롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤 (즉시 방출

형 또는 지속 방출형), 나돌롤, 네비볼롤, 프로프라놀롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형);

[0071] 여기서, 바람직하게는 상기 적어도 3 가지의 다른 항고혈압 약물은, 존재하는 경우, 레닌-안지오텐신 시스템의 단 하나의 조절제, 즉, ARB 또는 ACE 억제제를 포함하는 것으로 이해된다.

[0072] 6) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 아프로시텐탄은 하기로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택되는 적어도 3 가지의 다른 항고혈압 약물과 조합으로 투여된다:

[0073] · 안지오텐신 수용체 차단제 (특히 발사르탄, 및 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄, 피마사르탄), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 또는

[0074] ACE 억제제 (특히 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 실라자프릴), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0075] · 칼슘 채널 차단제 (특히 암로디핀, 및 아라니디핀, 아젤니디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 프라니디핀), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0076] · 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산, 토르세미드를 포함하는 루프 이뇨제; 알도스테론 안타고니스트 예컨대 스피로놀락톤, 에플레레논, 또는 피네레논, 또는 알도스테론 신타제 억제제를 포함하는 포타슘 보존 이뇨제; 아세타졸아미드 및 메타졸아미드를 포함하는 탄산 무수화효소 억제제; 특히 티아지드 클래스의 이뇨제 (티아지드 유사 이뇨제) 예컨대 특히 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 인다파미드, 또는 메톨라존 (바람직한 이뇨제는 티아지드 유사 이뇨제, 특히 클로르탈리돈 또는 히드로클로로티아지드임) 을 포함하는 이뇨제; 및

[0077] · 베타 차단제 (베타-아드레날린성 차단제), 특히 아세부톨롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형), 나돌롤, 네비볼롤, 프로프라놀롤 (즉시 방출형 또는 지속 방출형);

[0078] 여기서, 특히 ARB 및 ACE 억제제에서 선택되는 레닌-안지오텐신 시스템의 하나의 조절제가 이러한 병용 치료에서 투여되고; 레닌-안지오텐신 시스템의 단 하나의 조절제, 즉 ARB 또는 ACE 억제제가 투여되는 것으로 이해된다.

[0079] 7) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 대상체는 당뇨병 (diabetes) (특히 당뇨병 (diabetes mellitus)), 허혈성 심장 질환, 뇌졸중 및/또는 울혈성 심부전을 포함하는 동반질병의 병력을 갖는다.

[0080] 8) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 대상체가 당뇨병 (diabetes) (특히 당뇨병 (diabetes mellitus)) 의 병력을 갖는 경우, 상기 대상체는 (고혈압의 치료에 적합한 표준 배경 요법에 더하여) 다음에 적합한 표준 배경 요법을 받는 대상체이다:

[0081] · 심부전이 있는 성인에서의 심부전으로 인한 심혈관 사망 및 입원 위험을 감소시키기에, 및/또는

[0082] · 제 2 형 당뇨병 및 확립된 심혈관 질환이 있는 성인에서의 심혈관 사망 위험을 감소시키기에; 및/또는

[0083] · 제 2 형 당뇨병이 있는 성인에서의 혈당 조절을 개선하기 위한 식이요법 및 운동의 보조제로서; 및/또는

[0084] · 당뇨병 (특히 제 2 형 당뇨병) 의 치료를 위해;

[0085] 여기서, 특히 상기 대상체는 (고혈압의 치료에 적합한 표준 배경 요법에 더하여) 당뇨병 (특히 제 2 형 당뇨병) 의 치료에 적합한 표준 배경 요법을 받는 대상체이다.

[0086] 9) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 8) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 대상체는 표준 고혈압 배경 요법에 더하여, 당뇨병의 치료에 특히 적합한 추가의 표준 배경 요법을 받는 대상체이고; 상기 추가의 표준 배경 요법은 하기를 포함한다:

[0087] · SGLT-2 억제제 (특히 아티글리플로진, 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 레모글리플로진, 소타글리플로진 또는 토포글리플로진; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 특히 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 소타글리플로진 또는 토포글리플로진; 특히 카나글리플로진, 또는 다파글리플로진, 또는 엠파글리플로진), 또는 이의 약학적으

로 허용가능한 염; 및/또는

[0088] · 메트포르민; 및/또는

[0089] · 인슐린; 및/또는

[0090] · 술포닐우레아 (특히 글리벤클라미드), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는

[0091] · DPP-4 억제제 (특히 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 또는 리나글립틴), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는

[0092] · GLP-1 수용체 아고니스트 (특히 엑세나티드, 리라글루티드, 릭시세나티드, 알비글루티드, 둘라글루티드, 타스포글루티드, 세마글루티드; 또는 이중 GLP-1/GIP 아고니스트 예컨대 트리제파티드); 및/또는

[0093] · 티아졸리딘디온 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0094] 여기서, 특히 이러한 추가의 표준 배경 요법은 SGLT-2 억제제; 메트포르민 및/또는 DPP-4 억제제를 포함함;

[0095] 특히 SGLT-2 억제제, 여기서 상기 SGLT-2 억제제 (특히 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 소타글리플로진 또는 토포글리플로진; 특히 카나글리플로진, 또는 다파글리플로진, 또는 엠파글리플로진) 는 특히 다음과 같이 표시된다:

[0096] · 심부전이 있는 성인에서의 심부전으로 인한 심혈관 사망 및 입원 위험을 감소시키는 것으로, 및/또는

[0097] · 제 2 형 당뇨병 및 확립된 심혈관 질환이 있는 성인에서의 심혈관 사망 위험을 감소시키는 것으로; 및/또는

[0098] · 제 2 형 당뇨병이 있는 성인에서의 혈당 조절을 개선하기 위한 식이요법 및 운동의 보조제로서.

[0099] 어느 하나의 구현예 1) 내지 9) 에 따른 이러한 방법은 마찬가지로, 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압의 치료에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 지칭하는 것으로 이해되며, 여기서 아프로시텐탄은 이러한 표준 배경 요법과 조합으로 투여되어야 한다.

[0100] 어느 하나의 구현예 1) 내지 9) 에 따른 이러한 방법은 마찬가지로 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 이용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 지칭하는 것으로 또한 이해되며, 여기서 상기 약학 조성물은 이러한 방법에서 사용하기 위한, 특히 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압, 또는 만성 신장 질환 (CKD) [특히 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 또는 4 기의 CKD)], 및 특히 고혈압에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD, 및/또는 당뇨병에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD (당뇨병성 신장 질환 (DKD)) 의 치료에서 사용하기 위한 것이고; 상기 약학 조성물은:

[0101] · 추가 활성 성분(들) 으로서, 이러한 표준 배경 요법/요법들을 포함하거나;

[0102] · 이러한 표준 배경 요법/요법들과 조합으로 투여되어야 한다.

[0103] 용어 "안지오텐신 수용체 차단제" 또는 "ARB" 는 특히, 본 출원에서 발사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄 또는 이들 중 하나의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 바람직한 ARB 는 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0104] 용어 "안지오텐신 전환 효소 억제제" 또는 "ACE 억제제" 는 특히, 본 출원에서 캅토프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 이미다프릴 또는 실라자프릴, 또는 이들 중 하나의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다.

[0105] 용어 "칼슘 채널 차단제" 또는 "CCB" 는 특히, 본 출원에서 암로디핀, 아라니디핀, 아젤니디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 이스라디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 프라니디핀, 베라파밀 또는 딜티아젬, 또는 이들 중 하나의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 바람직한 CCB 는 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0106] 용어 "SGLT-2 억제제" 는 소듐 글루코오스 공동수송체 2 의 억제제 예컨대 특히 아티글리플로진, 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 레모글리플로진, 소타글리플로진, 티아나글리플로진 또는 토포글리플로진 (특히 카나글리플

로진, 또는 다파글리플로진, 또는 엠파글리플로진) 을 의미한다.

[0107] 용어 "DPP-4 억제제" 또는 "DPP-IV 억제제" 는 디펩티딜 펩티다제 4 의 억제제 예컨대 특히 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴 및 리나글립틴, 및 제미글립틴, 아나글립틴, 테네리글립틴, 알로글립틴, 트렐라글립틴, 오마리글립틴, 에보글립틴 및 두토글립틴을 의미한다.

[0108] 용어 "GLP-1 수용체 아고니스트" 는 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체의 아고니스트 예컨대 특히 엑세나티드, 리라글루티드, 릭시세나티드, 알비글루티드, 둘라글루티드, 타스포글루티드, 세마글루티드를 의미한다.

[0109] 용어 "이중 GLP-1/GIP 수용체 아고니스트" 는 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체 및 글루코오스-의존적 인슐린분비 (insulinotropic) 폴리펩티드 (GIP) 수용체의 이중 아고니스트, 예컨대 특히 트리제파티드를 의미한다.

[0110] 용어 "술포닐우레아" 는 특히 글리벤클라미드 (글리부리드), 글리보르누리드, 글리클라지드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리속세피드, 글리클로피라미드 또는 글리메피리드를 의미한다.

[0111] 글리타존으로도 알려진 용어 "티아졸리딘디온", 약칭 TZD 는 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 감마 (PPARγ: peroxisome proliferator-activated receptor gamma) 의 아고니스트를 의미하고, 특히 피오글리타존, 로시글리타좀 또는 로베글리타존을 의미한다.

[0112] 용어 "이뇨제" 는 본 출원에서 푸로세미드, 부메타니드, 에타크린산, 토르세미드를 포함하는 루프 이뇨제; 예를 들어 아밀로라이드를 포함하는, 및 특히 알도스테론 안타고니스트 (또는 대안적으로 미네랄로코르티코이드 수용체 안타고니스트 (MRA) 로 지칭됨), 예컨대 스피로놀락톤, 에플레레논 또는 피네레논을 포함하는 포타슘 보존 이뇨제; 또는 알도스테론 신타제 억제제 (예컨대 백스드로스타트); 아세타졸아미드 및 메타졸아미드를 포함하는 탄산 무수화효소 억제제; 및 특히 티아지드 클래스의 이뇨제 (티아지드 유사 이뇨제) 예컨대 특히 클로르탈리돈, 히드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 인다파미드 또는 메톨라존을 의미한다. 바람직한 티아지드 유사 이뇨제는 클로르탈리돈 또는 히드로클로로티아지드이다. 의심의 여지를 피하기 위해, 이뇨제 약리학적 효과를 갖더라도, SGLT-2 억제제는 본 명세서에서 사용된 용어 "이뇨제" 에 포괄되지 않는다. 또한, 특정 포타슘 보존 이뇨제는 포타슘 보존 이뇨제로서의 이뇨 작용에 대해서보다는 미네랄로코르티코이드 수용체 안타고니스트 (MRA) / 알도스테론 안타고니스트 (예를 들어 피네레논) 로서의 이들의 약리학적 작용에 대해, 또는 알도스테론 신타제 억제제 (예를 들어 백스드로스타트) 로서 주로 고려될 수 있다. 이러한 포타슘 보존 이뇨제는 본원에서 이뇨제로서의 정의에 포함된다. 표준 배경 요법은 본원에 정의된 바와 같은 여러 이뇨제의 조합을 포함할 수 있다는 것이 추가로 이해된다. 이뇨제의 특정 조합은 (i) 티아지드 유사 이뇨제와 조합된 알도스테론 안타고니스트; (ii) 루프 이뇨제와 조합된 알도스테론 안타고니스트; (iii) 티아지드 유사 이뇨제와 조합된 알도스테론 신타제 억제제; (iv) 루프 이뇨제와 조합된 알도스테론 신타제 억제제; 및 (v) 티아지드 유사 이뇨제와 조합된 루프 이뇨제이다.

[0113] 용어 "베타 차단제" 는 이러한 베타-아드레날린성 차단제, 특히 아세부톨롤, 아테놀롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤 (즉시 방출 또는 지속 방출 제형을 포함함), 나돌롤, 네비볼롤 및 프로프라놀롤 (즉시 방출 또는 지속 방출 제형을 포함함); 특히 아테놀롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 네비볼롤 및 프로프라놀롤을 의미한다.

[0114] 표준 배경 요법은 바람직하게는, 예를 들어 단일 요법으로 제공될 때, 각각의 활성 성분의 허용 유효 용량에 상응하는 투약량으로 투여되는 것이 바람직하다. 특히, 발사르탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 160 mg 또는 320 mg 의 발사르탄의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 로사르탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 50 mg 또는 100 mg 의 로사르탄의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 이르베사르탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 75 mg, 150 mg 또는 300 mg 의 이르베사르탄의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 암로디핀, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 5 mg 또는 10 mg 의 암로디핀의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 에날라프릴, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 2.5 mg 내지 40 mg 의 에날라프릴의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 리시노프릴, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 2.5 mg 내지 40 mg 의 리시노프릴의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 라미프릴, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 2.5 mg 내지 20 mg 의 라미프릴의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 메트포르민은, 존재하는 경우, 1 일 당 500 mg 내지 2000 mg 의 메트포르민의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 글리벤클라미드는, 존재하는 경우, 1 일 당 1.25 mg 내지 5 mg 의 글리벤클라미드의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 시타글립틴은, 존재하는 경우, 1 일 당 25 mg 내지 100 mg 의 시타글립틴의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 빌다글립틴은, 존재하는 경

우, 1 일 당 2 회 50 mg 의 빌다글립틴의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 삭사글립틴은, 존재하는 경우, 1 일 당 2.5 mg 또는 5 mg 의 삭사글립틴의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 리나글립틴은, 존재하는 경우, 1 일 당 2 회 5 mg 의 리나글립틴의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 벡사글리플로진, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 5 내지 50 mg (특히 20 mg) 의 벡사글리플로진의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 카나글리플로진, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 50 내지 400 mg (특히 50 mg, 100 mg, 150 mg 또는 300 mg; 특히 100 mg 또는 300 mg; 특히 100 mg) 의 카나글리플로진의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 다파글리플로진, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 1 내지 20 mg (특히 5 mg 또는 10 mg) 의 다파글리플로진의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 엠파글리플로진, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 5 내지 50 mg (특히 10 mg 또는 25 mg) 의 엠파글리플로진의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 에르투글리플로진, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 2.5 내지 50 mg (특히 5 mg 또는 15 mg) 의 에르투글리플로진의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 헤나글리플로진, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 5 내지 100 mg (특히 25 mg) 의 헤나글리플로진의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 이프라글리플로진, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 10 내지 100 mg (특히 25 mg 또는 50 mg) 의 이프라글리플로진의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 루세오글리플로진, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 1 내지 10 mg (특히 2.5 mg 또는 5 mg) 의 루세오글리플로진의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고; 소타글리플로진, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 50 내지 500 mg (특히 75 mg, 200 mg 또는 400 mg) 의 소타글리플로진의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여되고, 토포글리플로진, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 존재하는 경우, 1 일 당 10 내지 50 mg (특히 20 mg) 의 토포글리플로진의 경구 투여에 적합한 투약 형태로 투여된다.

[0115] 10) 본 발명의 추가 양태는 구현예 1) 내지 9) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것은 다음을 초래한다:

[0116] · 치료 4 주 후 기준선으로부터 적어도 약 12 mmHg (특히 적어도 약 15 mmHg) 의 수축기 혈압의 감소 (상기 감소는 최저점에서 무인 자동화된 진료실 혈압 측정 (uAOBPM) 에 의해 측정됨); 및/또는

[0117] · 치료 4 주 후 적어도 3.5 mmHg 의 수축기 혈압의 감소를 보정한 평균 위약 (상기 감소는 최저점에서 무인 자동화된 진료실 혈압 측정 (uAOBPM) 에 의해 측정됨).

[0118] 11) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 10) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것은 치료 4 주 후 기준선으로부터 적어도 약 8 mmHg (특히 적어도 약 10 mmHg) 의 이완기 혈압의 감소를 초래한다 (상기 감소는 최저점에서 무인 자동화된 진료실 혈압 측정 (uAOBPM) 에 의해 측정됨).

[0119] 12) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 11) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 상기 치료 초기 4 주 후 추가의 32 주 동안 투여하는 것은 적어도 이러한 추가의 32 주 동안 수축기 혈압 및/또는 이완기 혈압의 기준선으로부터의 평균 감소의 유지를 초래한다.

[0120] 13) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 9) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 혈압 감소에 대한 (특히 구현예 10 에 따른 수축기 혈압 감소에 대한) 임상적 효과는 4 주의 중단 기간 후에 확인되고 (상기 초기 치료 4 주 후에 32 주부터 시작함), 평균 수축기 혈압은 1 일 당 25 mg 의 용량으로 아프로시텐탄을 계속 투여받는 대상체에서의 평균 수축기 혈압에 비해 위약을 투여받은 대상체에서 증가하며 (즉, 각각 위약 및 아프로시텐탄에 대해 36 주와 40 주 사이의 평균 SBP 의 차이를 측정하고, 평균 SBP 를 비교함으로써); 상기 증가는 적어도 약 5 mmHg, 특히 적어도 약 6 mmHg 이다 (상기 증가는 최저점에서 무인 자동화된 진료실 혈압 측정 (uAOBPM) 에 의해 측정됨).

[0121] 14) 추가 구현예는 구현예 10) 내지 12) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 혈압 감소에 대한 상기 임상적 효과는 치료 4 주 후 기준선 혈압으로부터의 평균 감소에 의해 확인되고, 상기 감소는 24 시간 활동 혈압 모니터링 (24h ABPM) 에 의해 측정되고; 특히

[0122] · 수축기 혈압은 적어도 약 6 mmHg 감소하고/하거나

[0123] 이완기 혈압은 적어도 약 6 mmHg 감소하며,

[0124] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

[0125] · 수축기 혈압은 적어도 약 8 mmHg 감소하고/하거나

[0126] 이완기 혈압은 적어도 약 7 mmHg 감소하며,

[0127] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 25 mg 이다.

[0128] 15) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 14) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것은 치료 4 주 후 혈압의 평균 위약 보정된 감소를 초래하고, 상기 감소는 24 시간 활동 혈압 모니터링 (24h ABPM) 에 의해 측정되고 (상기 BP 는 평균 최소 제곱 값으로 표현됨); 특히

[0129] · 수축기 혈압은 적어도 약 4 mmHg 감소하고/하거나

[0130] 이완기 혈압은 적어도 약 5.5 mmHg 감소하며,

[0131] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

[0132] · 수축기 혈압은 적어도 약 4 mmHg 감소하고/하거나

[0133] 이완기 혈압은 적어도 약 5.5 mmHg 감소하며,

[0134] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 25 mg 이다.

[0135] 16) 추가 구현예는 구현예 10) 내지 12) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 혈압 감소에 대한 상기 임상적 효과는 치료 4 주 후 기준선 혈압으로부터의 평균 감소에 의해 확인되고, 상기 감소는 야간 활동 혈압 모니터링 (야간 ABPM) 에 의해 측정되고; 특히

[0136] · 수축기 혈압은 적어도 약 6 mmHg, 특히 적어도 약 8 mmHg 감소하고/하거나

[0137] 이완기 혈압은 적어도 약 6 mmHg, 특히 적어도 약 7 mmHg 감소하며,

[0138] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

[0139] · 수축기 혈압은 적어도 약 8 mmHg, 특히 적어도 약 10 mmHg 감소하고/하거나

[0140] 이완기 혈압은 적어도 약 7 mmHg, 특히 적어도 약 8 mmHg 감소하며,

[0141] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 25 mg 이다.

[0142] 17) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것은 치료 4 주 후 혈압의 평균 위약 보정된 감소를 초래하고, 상기 감소는 야간 활동 혈압 모니터링 (야간 ABPM) 에 의해 측정되고 (상기 BP 는 평균 최소 제곱 값으로 표현됨); 특히

[0143] · 수축기 혈압은 적어도 약 4 mmHg, 특히 적어도 약 5 mmHg 감소하고/하거나

[0144] 이완기 혈압은 적어도 약 4 mmHg, 특히 적어도 약 5 mmHg 감소하며,

[0145] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

[0146] · 수축기 혈압은 적어도 약 4 mmHg, 특히 적어도 약 7 mmHg 감소하고/하거나

[0147] 이완기 혈압은 적어도 약 5.5 mmHg, 특히 적어도 약 6 mmHg 감소하며,

[0148] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 25 mg 이다.

[0149] 18) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 9) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 혈압 감소 (예를 들어 구현예 10) 또는 11) 에 정의된 바와 같은) 는 4 주의 중단 기간 후에 확인되고 (상기 초기 치료 4 주 후에 32 주부터 시작함), 평균 혈압은 1 일 당 25 mg 의 용량으로 아프로시텐탄을 계속 투여받는 대상체에서의 각각의 평균 혈압에 비해 위약을 투여받는 대상체에서 증가하며 (즉, 위약 및 아프로시텐탄에 대해 각각 36 주와 40 주 사이의 각각의 평균 BP 의 차이를 측정하고, 각각의 평균 BP 를 비교함으로써); 상기 증가는 24 시간 활동 혈압 모니터링 (24h ABPM) 에 의해 측정되고 (상기 BP 는 평균 최소 제곱 값으로 표현됨); 이때

[0150] · 수축기 혈압은 적어도 약 6 mmHg, 특히 적어도 약 6.5 mmHg 증가하고/하거나

[0151] 이완기 혈압은 적어도 약 6 mmHg, 특히 적어도 약 6.5 mmHg 증가한다.

[0152] 19) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 9) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 혈압 감소 (예를 들어 구현예 10) 또는 11) 에 정의된 바와 같은) 는 4 주의 중단 기간 후에 확인되고 (상기 초기 치료 4 주 후에 32 주부터 시작함), 평균 혈압은 1 일 당 25 mg 의 용량으로 아프로시텐탄을 계속 투여받는 대상체에서의 각각의 평균 혈압에 비해 위약을 투여받는 대상체에서 증가하며 (즉, 위약 및 아프로시텐탄에 대해 각각 36 주와 40 주 사이의 각각의 평균 BP 의 차이를 측정하고, 각각의 평균 BP 를 비교함으로써); 상기 증가는 야간 활동 혈압 모니터링 (야간 ABPM) 에 의해 측정되고 (상기 BP 는 평균 최소 제곱 값으로 표현됨); 이때

[0153] · 수축기 혈압은 적어도 약 8 mmHg, 특히 적어도 약 8.5 mmHg 증가하고/하거나

[0154] 이완기 혈압은 적어도 약 7 mmHg, 특히 적어도 약 7.5 mmHg 증가한다.

[0155] 20) 본 발명의 추가 양태는 구현예 1) 내지 19) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 치료를 필요로 하는 대상체에서 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압을 치료하는 상기 방법은 임상적으로 입증된 안전하고 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 포함하는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0156] 21) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 임상적으로 입증된 유효량 (및 각각, 구현예 20 에 따른 임상적으로 입증된 안전량) 은 1 일 당 10 내지 50 mg; 특히 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg 또는 50 mg; 특히 12.5 mg 또는 25 mg 의 아프로시텐탄이다.

[0157] 22) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 임상적으로 입증된 유효량 (및 각각, 구현예 20 에 따른 임상적으로 입증된 안전량) 은 1 일 당 12.5 mg 의 아프로시텐탄이다.

[0158] 23) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 20) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 임상적으로 입증된 유효량 (및 각각, 구현예 20 에 따른 임상적으로 입증된 안전량) 은 1 일 당 25 mg 의 아프로시텐탄이다.

[0159] 23) 추가 구현예는 구현예 21) 내지 23) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 약학 조성물은 1 일 당 10 내지 50 mg; 특히 10 mg, 12.5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg 또는 50 mg; 특히 12.5 mg 또는 25 mg 의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투약 형태로 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 준용하여 포함한다.

[0160] 24) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 23) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물은 아침에 투여된다 (아프로시텐탄은 1 일 1 회 투여에 적합한 것으로 이해됨).

[0161] 온도와 관련하여 사용되지 않는 한, 본 출원에서 수치 값 "X" 앞에 위치한 용어 "약" 은 X - X 의 10% 내지 X + X 의 10% 로 확장되는 간격, 바람직하게는 X - X 의 5% 내지 X + X 의 5% 로 확장되는 간격을 지칭한다. 온도의 특별한 경우에, 본 출원에서 온도 "Y" 앞에 위치한 용어 "약" 은 온도 Y - 10℃ 내지 Y + 10℃ 로 확장되는 간격, 바람직하게는 Y - 5℃ 내지 Y + 5℃ 로 확장되는 간격, 특히 Y - 3℃ 내지 Y + 3℃ 로 확장되는 간격을 지칭한다. 실온은 약 25℃ 의 온도를 의미한다. 본 출원에서 n 당량(들) 이라는 용어가 사용되는 경우 (여기서, n 은 숫자임), 이는 본 출원의 범위 내에서, n 이 대략적으로 그 숫자 n 을 나타내고, 바람직하게는 n 이 바로 그 숫자 n 을 나타내는 것을 의미한다.

[0162] 단어 "사이" 또는 "내지" 가 수치 범위를 기재하는데 사용되는 경우, 나타낸 범위의 엔드포인트가 범위에 명확하게 포함된다고 이해된다. 예를 들어: 온도 범위가 40℃ 와 80℃ 사이 (또는 40℃ 내지 80℃) 인 것으로 기재된다면, 이는 엔드포인트 40℃ 및 80℃ 가 범위에 포함된다는 것을 의미하고; 또는 변수가 1 과 4 사이 (또는 1 내지 4) 의 정수인 것으로서 정의된다면, 이는 변수가 정수 1, 2, 3 또는 4 라는 것을 의미한다.

[0163] 약학 조성물의 생산은 임의의 당업자에게 익숙할 방식으로 (예를 들어, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [published by Lippincott Williams & Wilkins]을 참고) 본 발명의 결정질 형태를, 임의로는 기타 치료학적으로 가치있는 물질과 함께, 적합하고, 비독성이며, 불활성이고, 약학적으로 허용가능한 고체 또는 액체 담체 물질, 및 필요한 경우, 통상의 약학적 아쥬반트와 함께 생약 투여 형태가 되게 함으로써 수행될 수 있다.

[0164] 고체 약학 조성물 (특히 정제 형태) 의 예는 약학적으로 허용가능한 부형제로서 불활성 미세결정질 셀룰로오스, 락토오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 소듐 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0165] 특히, 이러한 고체 약학 조성물은 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 5 내지 25 중량% 인 아프로시텐탄,

약학 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 20 내지 30 중량% 인 미세결정질 셀룰로오스, 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 40 내지 65 중량% 인 락토오스, 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 1 내지 3 중량% 인 히드록시프로필셀룰로오스, 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 2 내지 8 중량% 인 크로스카르멜로오스 소듐, 및 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 총량이 0.2 내지 2 중량% 인 마그네슘 스테아레이트를 포함할 것이고, 이로써 고체 약학 조성물의 전체 중량 퍼센트는 항상 100 이 될 것이며; 상기 언급된 고체 약학 조성물은 특히 정제의 형태일 것이다.

[0166] 본 발명의 추가 구현예는 이러한 약학 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 약학 조성물은 정제 형태이다. 하위 구현예에서, 약학적 활성 성분은 상기 정제로의 압축 전에 과립에 포함된다. 정제는 임의로는 적합한 보호 펠리클로 코팅될 수 있다. 상기 보호 펠리클은 약학 조성물과 습기의 직접적 접촉을 특히 방지할 것이고; 이는 또한 약학 조성물을 다른 것과 구별하기 위해 사용되기를 원할 수 있는 각인을 용이하게 할 수 있다.

이러한 보호 펠리클을 제조하기 위한 코팅 재료는 저 수증기 투과성 중합체 (예컨대 폴리비닐 알코올 (예를 들어 제조사 Biogrund 로부터의 Aquapolish® white PVA) 또는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 (예를 들어 EUDRAGIT® E PO)) 를 포함할 수 있다. 코팅 재료는 가소제 (예를 들어 프로필렌 글리콜, 트리아세틴, 디부틸 프탈레이트 또는 디부틸 세바케이트), 계면활성제 (예를 들어 소듐 라우릴 술페이트 또는 폴리소르베이트, 예컨대 Tween®) 및/또는 윤활제/유동화제 (예를 들어 스테아르산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트 또는 탈크) 를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 코팅 물질은 안료 (예를 들어 산화철 (II), 산화철 (III) 또는 산화 티타늄) 를 또한 포함하여 정제에 유색의 양태를 제공할 수 있다.

[0167] 본 발명의 맥락에서, 엔도텔린 관련 질환은 하기를 포함한다:

[0168] · 본태성 고혈압, 및 특히 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압;

[0169] · 폐 고혈압 및 폐 동맥 고혈압;

[0170] · 만성 신장 질환 (CKD) [특히 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 또는 4 기의 CKD)], 및 특히 고혈압에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD, 및/또는 당뇨병에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD (당뇨병성 신장 질환 (DKD)); 뿐만 아니라 (급성 및 특히, 만성) 신부전으로서, 상기 (급성 및 만성) 신부전이 고혈압 및/또는 당뇨병과 관련될 수 있는 것인 신부전; 당뇨병성 신증으로서, 상기 당뇨병성 신증이 고혈압과 관련될 수 있는 것인 당뇨병성 신증; 및 사구체신염으로서, 상기 사구체신염이 고혈압 및/또는 당뇨병과 관련될 수 있는 것인 사구체신염;

[0171] 의심의 여지를 피하기 위해, 용어 당뇨병에 의해 야기된 / 이와 관련된 CKD (당뇨병성 신장 질환, DKD) 는 또한, 추가로 고혈압과 관련된 이러한 DKD 를 포함할 수 있고; 여기서 특히 당뇨병은 제 2 형 당뇨병이다.

[0172] 하위 구현예에서, 이전에 정의된 DKD 는 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서의 DKD 를 의미하고; 특히, 예를 들어 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 DKD 진행 속도의 감소에 대해서, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR 의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있으며; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타냄;

[0173] 추가 하위 구현예에서, 이전에 정의된 DKD 는 특히, 제 2 형 당뇨병이 있는 환자, 특히 고혈압의 병력을 또한 나타내는 이러한 환자에서의, 상승된 혈청 크레아티닌 및/또는 단백뇨와 관련된 당뇨병성 신증 [특히 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 또는 4 기의 CKD) 에 상응함] 을 의미함;

[0174] 추가의 하위 구현예에서, 특히 이전에 정의된 DKD 는 추가로 고혈압과 관련된 이러한 DKD 를 의미하고; 여기서 특히 당뇨병은 제 2 형 당뇨병임;

[0175] · 당뇨병, 및 당뇨병 관련 질환, 예컨대 당뇨병성 동맥병증, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 혈관병증; 및 당뇨병성 합병증; 및 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대 특히 고혈압) 를 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색, 뇌졸중 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험; 및 당뇨병을 앓고 있는 환자에서의 당뇨병성 족궤양 및/또는 하지 절단술의 위험; 및

[0176] · 특히 수축기 HF / 박출률이 감소된 HF (HFrEF) (즉, 박출률 < 약 40%), 및 이완기 HF / 박출률이 보존된 HF (HFpEF) (즉, 박출률 > 약 50%) 를 포함하는, 특히 만성 HF 를 포함하는 것으로 정의된 심부전 (HF); 및 심혈관

계 위험에 처한 환자 (예컨대 관상 동맥 질환을 앓고 있는 환자 및/또는 울혈성 HF 의 임상 징후를 보여준 환자) 에서의 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험; 협심증; 관상 질환; 심장 기능부전; 및 이완기 기능장애.

[0177] 특히, 본 발명의 맥락에서, 엔도텔린 관련 질환은 고혈압, 특히 조절하기 어려운 고혈압 또는 저항성 고혈압을 의미한다.

[0178] 특히, 본 발명의 맥락에서, 엔도텔린 관련 질환은 저항성 고혈압을 의미한다.

[0179] 본태성 고혈압 (또한, 원발성 고혈압 또는 특발성 고혈압으로도 불림) 은 정의에 의하면 식별가능한 원인을 갖지 않는 고혈압의 형태이다. 이는 혈관과 신장 이환율 및 심혈관계 사망률에 기여하는, 상당한 전세계 공중 보건 우려를 대표한다. 본태성 고혈압의 진단은 2 회 이상의 후속적인 방문에서 복수의 수축기 혈압 측정의 평균이 특정 임계값인 T_{SBP} 와 일관적으로 동일하거나 또는 이를 초과하는 경우에 행해진다. 높은 정상 혈압을 지닌 개체는 일반적인 집단에 대한 평균을 초과하는 압력을 유지하는 경향이 있고, 일반적인 집단보다 분명한 고혈압 및 심혈관계 사건의 발달에 대한 더 큰 위험에 처해있다. 이보다 높으면 치료가 권고되는 임계값 T_{SBP} 는 임상의들 사이에서 정기적으로 토의되고 있다 (예를 들어, Mancia et al, *J. Hypertens.* (2013), **31**, 1281-1357 참조); 따라서, 환자의 일반적인 상태 및 연령에 따라서, T_{SBP} 는 140 또는 130 mm Hg 일 수 있거나, 또 다른 적합한 값일 수 있다.

[0180] 본 발명에서 용어 "조절하기 어려운 고혈압" 은 표준 배경 요법의 동시 사용에도 불구하고 목표보다 높게 유지되는 혈압으로 정의되며, 여기서 상기 표준 배경 요법은 적어도 하나, 특히 적어도 2 가지, 특히 적어도 3 가지 (이 경우 용어는 하기 정의된 바와 같은 저항성 고혈압과 동등하게 사용됨) 의 상이한 클래스의 항고혈압제로 치료하는 것을 포함한다. 상기 표준 배경 요법이 하나 초과의 치료제를 포함하는 경우, 상기 치료제 중 하나는 이뇨제여야 하고, 모든 작용제는 최적/최대 용량의 양으로 처방되어야 한다.

[0181] 본 발명에서 용어 "저항성 고혈압" 은 상이한 클래스의 3 가지 항고혈압제의 동시 사용에도 불구하고 목표를 초과하여 유지되는 혈압으로 정의된다. 3 가지 치료제 중 하나는 이뇨제여야 하고, 모든 치료제는 최적/최대 용량의 양으로 처방되어야 한다. 정의된 바와 같이, 저항성 고혈압 환자는 3 가지 초과의 약제의 사용으로 혈압이 조절되는 환자를 포함한다. 즉, 혈압이 조절되지만 그렇게 하기 위해 4 가지 이상의 약제를 필요로 하는 환자는 치료에 저항성인 것으로 간주되어야 한다 (예를 들어 Mancia et al, *J. Hypertens.* (2013), **31**, 1281-1357 참조).

[0182] 본원에서 사용되는 용어 "당뇨병" 은 모든 유형의 당뇨병, 특히 제 2 형 당뇨병; 및 제 1 형 당뇨병 및 소아에서 진단된 제 1 형 당뇨병보다 더 느린 개시 과정을 흔히 지닌, 성인에서 발생하는 제 1 형 당뇨병의 형태인 성인의 잠복성 자가면역 당뇨병을 의미한다.

[0183] 25) 발명의 추가 양태는 준용하여, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 방법은 하기를 위한 것이다:

[0184] • CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD]; 및 특히 고혈압에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD, 및/또는 당뇨병에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD (DKD) 의 치료; 및 급성 또는 만성 신부전; 당뇨병성 신증; 또는 사구체신염의 예방/방지 또는 치료;

[0185] 여기서, 제 1 하위 구현예에서, 이러한 사용은 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 이러한 DKD 의 치료를 위한 것이고, 특히 아프로시텐탄은 DKD 의 진행 속도를 감소시키며, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR 의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타내고;

[0186] 제 2 하위 구현예에서, 이러한 사용은 특히, 제 2 형 당뇨병이 있는 환자, 특히 고혈압의 병력을 또한 나타내는 이러한 환자에서, 상승된 혈청 크레아티닌 및/또는 단백뇨와 관련된 당뇨병성 신증 [특히, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 내지 4 기의 CKD (및 특히 이러한 3 또는 4 기의 CKD) 에 상응함] 의 치료를 포함하는 이러한 DKD 의 치료를 위한 것이며;

[0187] 변형에서, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 상기 방법은 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 로 진단되는; 및 특히, CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 및 당뇨병 (특히 제 2 형 당뇨병) (DKD) 으로 진단되는 대상체에서의 고혈압의 치료를 위한 것이고; 특히, 구현예 10) 내지 19) 중

어느 하나에 따른 혈압 감소에 더하여, 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은; CKD, DKD 각각의 진행 속도를 감소시키고, 이러한 감소된 진행 속도는 특히, 소변 알부민-크레아티닌 비 (UACR) 의 감소, eGFR 의 유지 / eGFR 에서의 추가의 감소 방지, 말기 신장 질환 (ESKD) 의 사건의 감소 및/또는 신장 사망의 사건의 감소에 의해 표현될 수 있음;

[0188] · 당뇨병, 및 당뇨병 관련 질환 예컨대 당뇨병성 동맥병증, 당뇨병성 망막병증 또는 당뇨병성 혈관병증; 및 당뇨병성 합병증의 치료; 당뇨병을 앓고 있는 환자에서, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대 특히 고혈압) 을 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험의 감소; 및 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 당뇨병성 족궤양의 예방/방지 또는 치료에서의 사용 및/또는 하지 절단술의 위험의 감소;

[0189] · 특히 수축기 HF 및 이완기 HF 를 포함하는, 특히 만성 HF 를 포함하는 심부전 (HF) 의 치료; 심혈관계 위험에 처한 환자 (예컨대 관상 동맥 질환을 앓고 있는 환자 및/또는 울혈성 HF 의 임상적 징후를 보이는 환자) 에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험의 감소; 및 협심증, 관상 질환 및 심근 허혈을 포함하는 허혈성 심장 질환; 심장 기능부전; 또는 이완기 기능장애의 예방/방지 또는 치료에서의 사용;

[0190] · 죽상동맥경화증; 및 만성 말초 동맥병증을 포함하는 말초 동맥 폐쇄성 질환의 치료;

[0191] · 수지 궤양의 치료; 또는

[0192] · 결합 조직 질환의 치료.

[0193] 26) 본 발명의 추가 양태는 준용하여, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 방법은 하기를 위한 것이다:

[0194] · 고혈압에 의해 야기된 / 이와 관련된 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 의 치료; 및/또는

[0195] · 당뇨병에 의해 야기된 / 이와 관련된 CKD [특히, 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] (DKD) 의 치료;

[0196] 여기서, 이러한 사용은 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 이러한 DKD 의 치료를 위한 것이고, 특히 아프로시텐탄은 DKD 의 진행 속도를 감소시키며, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR 의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타내고;

[0197] 변형에서, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 상기 방법은 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 로 진단되는; 및 특히, CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 및 당뇨병 (특히 제 2 형 당뇨병) (DKD) 으로 진단되는 대상체에서의 고혈압의 치료를 위한 것이고; 특히, 구현예 10) 내지 19) 중 어느 하나에 따른 혈압 감소에 더하여, 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은; CKD, DKD 각각의 진행 속도를 감소시키고, 이러한 감소된 진행 속도는 특히, 소변 알부민-크레아티닌 비 (UACR) 의 감소, eGFR 의 유지 / eGFR 에서의 추가의 감소 방지, 말기 신장 질환 (ESKD) 의 사건의 감소 및/또는 신장 사망의 사건의 감소에 의해 표현될 수 있음; 및/또는

[0198] · 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대 특히 고혈압) 을 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험의 감소;

[0199] 27) 본 발명의 추가 양태는 준용하여, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 방법은 하기를 위한 것이다:

[0200] · 고혈압에 의해 야기된 / 이와 관련된 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 의 치료; 및/또는

[0201] · 당뇨병에 의해 야기된 / 이와 관련된 CKD [특히, 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] (DKD) 의 치료;

[0202] 여기서, 이러한 사용은 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 이러한 DKD 의 치료를 위한 것이고, 특히 아

프로시텐탄은 DKD 의 진행 속도를 감소시키며, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR 의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타내고;

[0203] 변형에서, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 상기 방법은 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 로 진단되는; 및 특히, CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 및 당뇨병 (특히 제 2 형 당뇨병) (DKD) 으로 진단되는 대상체에서의 고혈압의 치료를 위한 것이고; 특히, 구현예 10) 내지 19) 중 어느 하나에 따른 혈압 감소에 더하여, 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은; CKD, DKD 각각의 진행 속도를 감소시키고, 이러한 감소된 진행 속도는 특히, 소변 알부민-크레아티닌 비 (UACR) 의 감소, eGFR 의 유지 / eGFR 에서의 추가의 감소 방지, 말기 신장 질환 (ESKD) 의 사건의 감소 및/또는 신장 사망의 사건의 감소에 의해 표현될 수 있음.

[0204] 27) 본 발명의 추가 양태는 준용하여, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 방법은 하기를 위한 것이다:

[0205] · 당뇨병에 의해 야기된 / 이와 관련된 CKD [특히, 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] (DKD) 의 치료;

[0206] 여기서, 제 1 하위 구현예에서, 이러한 사용은 특히 제 2 형 당뇨병으로 진단된 환자에서 이러한 DKD 의 치료를 위한 것이고, 특히 아프로시텐탄은 DKD 의 진행 속도를 감소시키며, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 eGFR 의 감소, 말기 신장 질환 (ESKD) 사건의 감소, 또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있고; 특히 상기 환자는 고혈압의 병력을 또한 나타내고;

[0207] 제 2 하위 구현예에서, 이러한 사용은 특히, 제 2 형 당뇨병이 있는 환자, 특히 고혈압의 병력을 또한 나타내는 이러한 환자에서, 상승된 혈청 크레아티닌 및/또는 단백뇨와 관련된 당뇨병성 신증 [특히, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 내지 4 기의 CKD (및 특히 이러한 3 또는 4 기의 CKD) 에 상응함] 의 치료를 포함하는 이러한 DKD 의 치료를 위한 것이며;

[0208] 변형에서, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 상기 방법은 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 로 진단되는; 및 특히, CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 및 당뇨병 (특히 제 2 형 당뇨병) (DKD) 으로 진단되는 대상체에서의 고혈압의 치료를 위한 것이고; 특히, 구현예 10) 내지 19) 중 어느 하나에 따른 혈압 감소에 더하여, 상기 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은; CKD, DKD 각각의 진행 속도를 감소시키고, 이러한 감소된 진행 속도는 특히, 소변 알부민-크레아티닌 비 (UACR) 의 감소, eGFR 의 유지 / eGFR 에서의 추가의 감소 방지, 말기 신장 질환 (ESKD) 의 사건의 감소 및/또는 신장 사망의 사건의 감소에 의해 표현될 수 있음.

[0209] 28) 본 발명의 추가 양태는 준용하여, 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 방법은 하기를 위한 것이다:

[0210] · 당뇨병을 앓고 있는 환자, 특히 적어도 하나의 기타 심혈관계 위험 인자 (예컨대 특히 고혈압) 을 동반한 당뇨병을 앓고 있는 환자에서 주요 심혈관계 사건 (예컨대 HF, 심근 경색, 뇌졸증, 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망) 을 발달시킬 위험의 감소.

[0211] 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "임상적으로 입증된" (독립적으로 또는 용어 "안전한" 및/또는 "효과적인" 을 수정하기 위해 사용되는) 은 임상 시험이 미국 식품의약국 (U.S. Food and Drug Administration), EMA 또는 상응하는 국가 규제 기관의 승인 기준을 충족하는 임상 시험에 의해 입증된 것을 의미한다. 예를 들어, 임상 연구는 약물의 효과를 임상적으로 증명하기 위해 사용되는 적절한 크기의 무작위 이중 블라인드 연구일 수 있다.

[0212] 용량, 투약 체계, 치료 또는 방법의 맥락에서 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "임상적으로 입증된 효능" 및 "임상적으로 입증된 효과적인" 은 특정 용량, 투약량 또는 치료 체계의 효과를 의미한다. 효능은 본 발명의 작용제에 반응하여 질환의 과정에서의 변화를 기반으로 하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 이중 내피 수용체 안타고니스트 (특히 아프로시텐탄) 는 치료되는 장애의 중증도를 반영하는 적어도 하나의 지표에서 개선, 바람직하게는 지속적인 개선을 유도하기에 충분한 양 및 시간 동안 대상체에게 투여된다. 대상체의 질병, 질환 또는 상태의 정도를 반영하는 다양한 지표는 치료의 양과 시간이 충분한지 여부를 결정하기 위해 평가될 수 있다. 이러한 지표는 예를 들어 임상적으로 인정된 질환 중증도, 증상 또는 해당 장애의 징후를 포함한다. 개선의 정도는 일반적으로, 징후, 증상, 생검, 또는 다른 검사 결과를 기반으로 하여 이러한 결정

을 내릴 수 있는, 그리고 또한 주어진 질환에 대해 개발된 삶의 질 설문지와 같은 대상체에게 부여되는 설문지를 이용할 수 있는 의사에 의해 결정된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압과 관련된 대상체의 상태의 개선을 달성하기 위해 투여될 수 있다. 개선은 질환 활동 지수의 개선, 임상 증상의 향상 또는 질환 활동의 임의의 다른 척도에 의해 표시될 수 있다.

[0213] 특정 구현예에서, 이러한 질환 지수는 uAOBPM 및/또는 ABPM (24h ABPM 및 야간 ABPM 포함) 을 통해 측정된 바와 같은 수축기 및 이완기 혈압 또는 이의 감소를 포함하는 혈압이고, 각각은 기준선과 비교되거나 위약과 비교된다 (예를 들어, 구현예 10) 내지 19) 중 어느 하나에 따름).

[0214] 특정 구현예에서, 임상적으로 입증된 아프로시텐탄의 안전량은 [예를 들어, 각각 기준선과 비교하거나 위약과 비교하여, uAOBPM 및/또는 ABPM (24h ABPM 및 야간 ABPM 포함) 을 통해 측정된 바와 같음; 예를 들어, 구현예 10) 내지 19) 중 어느 하나에 따름]; 실시예 A 또는 하기 본원에 기재된 바와 같은 프로토콜을 갖는 임상 시험을 통해 입증된 바와 같은 혈압의 감소를 초래하는 양이다.

[0215] K. Kario, Hypertension 에 따르면, 야간 고혈압은 야간 BP ≥120/70 mm Hg (새로운 2017 ACC / AHA 가이드라인에 의하면 >110/65 mm Hg) 로 정의될 수 있다. <130/80 mm Hg 의 치료소 및 집에서의 아침 BP 는 가면성 야간 고혈압으로 정의되고 약제가 투여된 상태에서 가면성 조절되지 않은 야간 고혈압으로 정의된다. 야간 BP 는 ABPM 또는 야간 BP 에 대한 자동화된 측정 기능을 갖는 최근에 개발된 HBPM 시스템 (야간 HBPM) 에 의해 측정된 야간 BP (취침시부터 기상시까지) 의 평균으로서 계산된다. 필요한 야간 BP 측정의 수는 ≥ 6 일 수 있다. 야간 수축기 BP 디핑 (%) 은 (1-평균 야간 수축기 BP/평균 주간 수축기 BP)×100 으로 계산되며, 이 백분율을 기준으로 다음 4 개의 야간 BP 디핑 패턴이 정의된다: 극한 디퍼: >20%; 디퍼: ≤20% - >10%; 논디퍼: ≤10% - >0%; 라이저: ≤0%. 이 분류는 일반적으로 ABPM 데이터를 기반으로 한다.

[0216] 29) 따라서 본 발명의 추가 구현예는, 특히 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 만성 신장 질환 (CKD) [특히 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 가이드라인에 의해 정의된 1 기 내지 4 기의 CKD (및 특히 3 또는 4 기의 CKD)], 및 특히 고혈압에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD 및/또는 당뇨병에 의해 야기된 / 이와 관련된 (특히 이들 기의) CKD (당뇨병성 신장 질환 (DKD) 를 포함하는 엔도텔린 관련 장애의 치료 방법 (구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따름) 에 관한 것이고; 상기 엔도텔린 관련 장애는 특히 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압을 포함하고; 상기 방법은 대상체에게 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하고; 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 혈압의 감소를 초래하는 양이고; 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 치료 4 주 후 혈압의 평균 위약 보정된 감소를 초래하고, 상기 감소는 24 시간 활동 혈압 모니터링 (24h ABPM) 에 의해 측정되고/되거나 (상기 BP 는 구현예 15 에 따라 평균 최소 제곱 값으로 표현됨), 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 치료 4 주 후 혈압의 평균 위약 보정된 감소를 초래하고, 상기 감소는 야간 활동 혈압 모니터링 (야간 ABPM) 에 의해 측정되고 (상기 BP 는 구현예 17 에 따라 평균 최소 제곱 값으로 표현됨); 특히 치료된 대상체는 야간 고혈압, 특히 디퍼, 논디퍼 또는 라이저, 특히 ABPM 에 의해 측정되는 바와 같은 논디퍼 또는 라이저로 정의될 수 있는 야간 수축기 BP 디핑 패턴과 관련된 야간 고혈압을 나타내고; 특히 상기 대상체는 CKD [특히, 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 로 진단되고; 특히 상기 대상체는 당뇨병 (특히 제 2 형 당뇨병) 과 관련된 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] (DKD) 로 진단되고; 상기 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 또한 CKD, DKD 각각의 진행 속도를 감소시키고, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 소변 알부민-크레아티닌 비 (UACR) 의 감소, eGFR 의 유지 / eGFR 의 추가 감소 방지, 말기 신장 질환 (ESKD) 의 사건의 감소, 및/또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있으며; 상기 약학 조성물은 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 일 당 12.5 mg 또는 25 mg (특히 25 mg) 의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투약 형태로 포함한다.

[0217] 30) 본 발명의 추가 구현예는 치료를 필요로 하는 대상체에서 특히 조절하기 어려운 고혈압 및 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압을 포함하는 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 엔도텔린 관련 질환을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이며; 여기서 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 야간 ABPM 을 통해 측정된 바와 같이 혈압의 감소를 초래하는 양이고 (예를 들어 구현예 10) 내지 19) 중 어느 하나에 따라, 예를 들어 실시예 A 또는 하기 본원에 기재된 바와 같은 프로토콜을 갖는 임상 시험을 통해 입증된 바와 같이, 기준선과 비교하여 또는 위약과

비교하여); 치료된 대상체는 야간 고혈압, 특히 디퍼, 논디퍼 또는 라이저; 특히 ABPM 에 의해 측정된 바와 같은 논디퍼 또는 라이저로 정의될 수 있는 야간 수축기 BP 디핑 패턴과 관련된 야간 고혈압을 나타내고; 특히 상기 대상체는 CKD [특히, 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] 로 진단되고; 특히 상기 대상체는 당뇨병 (특히 제 2 형 당뇨병) 과 관련된 CKD [특히 1 내지 4 기의 CKD, 특히 3 또는 4 기의 CKD] (DKD) 로 진단되고; 상기 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 또한 CKD, DKD 각각의 진행 속도를 감소시키고, 이러한 감소된 진행 속도는 특히 소변 알부민-크레아티닌 비 (UACR) 의 감소, eGFR 의 유지 / eGFR 의 추가 감소 방지, 말기 신장 질환 (ESKD) 의 사건의 감소, 및/또는 신장 사망 사건의 감소에 의해 표현될 수 있으며; 상기 약학 조성물은 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 1 일 당 12.5 mg 또는 25 mg (특히 25 mg) 의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투약 형태로 포함한다.

[0218] 31) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 30) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고; 상기 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것은 치료 4 주 후에 평균 위약 보정된 혈압 감소를 초래하고, 상기 감소는 24 시간 활동 혈압 모니터링 (24h ABPM) 에 의해 측정되고 (상기 BP 는 평균 최소 제곱 값으로 표시됨); 특히

[0219] · 수축기 혈압은 적어도 약 4 mmHg 감소하고/하거나

[0220] 이완기 혈압은 적어도 약 5.5 mmHg 감소하며,

[0221] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

[0222] · 수축기 혈압은 적어도 약 4 mmHg 감소하고/하거나

[0223] 이완기 혈압은 적어도 약 5.5 mmHg 감소하며,

[0224] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 25 mg 이고;

[0225] 각각의 경우, 바람직하게는 상기 대상체는 3 또는 4 기의 CKD (임의로는 당뇨병과 관련됨) 를 가지며, 여기서 치료 4 주 후의 평균 위약 보정된 UACR 은 적어도 약 25% (특히 적어도 약 30%) 감소되고;

[0226] 특히, 상기 대상체가 다량단백뇨 (UACR > 300 mg/g 으로 정의됨) 를 갖는 경우,

[0227] · 치료 4 주 후 평균 위약 보정된 UACR 은 적어도 약 40% (특히 약 45%) 감소되고, 여기서 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

[0228] · 치료 4 주 후 평균 위약 보정된 UACR 은 적어도 약 50% (특히 약 60%) 감소되고, 여기서 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 25 mg 이고;

[0229] 바람직하게는 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 25 mg 이다 (바람직하게는 상기 양은 1 일 1 회 아침에 투여된다 (될 것이다)).

[0230] 32) 추가 구현예는 구현예 1) 내지 30) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고; 상기 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량의 아프로시텐탄을 투여하는 것은 치료 4 주 후에 평균 위약 보정된 혈압 감소를 초래하고, 상기 감소는 야간 활동 혈압 모니터링 (야간 ABPM) 에 의해 측정되고 (상기 BP 는 평균 최소 제곱 값으로 표시됨); 특히

[0231] · 수축기 혈압은 적어도 약 4 mmHg, 특히 적어도 약 5 mmHg 감소하고/하거나

[0232] 이완기 혈압은 적어도 약 4 mmHg, 특히 적어도 약 5 mmHg 감소하며,

[0233] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

[0234] · 수축기 혈압은 적어도 약 4 mmHg, 특히 적어도 약 7 mmHg 감소하고/하거나

[0235] 이완기 혈압은 적어도 약 5.5 mmHg, 특히 적어도 약 6 mmHg 감소하며,

[0236] 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 25 mg 이고;

[0237] 각각의 경우, 바람직하게는 상기 대상체는 3 또는 4 기의 CKD (임의로는 당뇨병과 관련됨) 를 가지며, 여기서 치료 4 주 후의 평균 위약 보정된 UACR 은 적어도 약 25% (특히 적어도 약 30%) 감소되고;

[0238] 특히, 상기 대상체가 다량단백뇨 (예를 들어, 기준선에서 측정된 바와 같이, UACR > 300 mg/g 으로 정의됨) 를 갖는 경우,

[0239] · 치료 4 주 후 평균 위약 보정된 UACR 은 적어도 약 40% (특히 약 45%) 감소되고, 여기서 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 12.5 mg 이거나; 또는

[0240] · 치료 4 주 후 평균 위약 보정된 UACR 은 적어도 약 50% (특히 약 60%) 감소되고, 여기서 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 25 mg 이고;

[0241] 바람직하게는 상기 아프로시텐탄의 임상적으로 입증된 안전한 및 임상적으로 입증된 유효량은 1 일 당 25 mg 이다 (바람직하게는 상기 양은 1 일 1 회 아침에 투여된다 (될 것이다)).

[0242] 대상체가 CKD 및/또는 당뇨병의 병력이 있을 때, 예를 들어 대상체가 DKD (즉, CKD 및 당뇨병) 를 갖는 것으로 진단될 때, 이러한 대상체는 다음을 위해 표준 배경 요법을 받을 수 있는 것이 이해된다:

[0243] · 심부전이 있는 성인에서의 심부전으로 인한 심혈관 사망 및 입원 위험을 감소시키기 위해, 및/또는

[0244] · 제 2 형 당뇨병 및 확립된 심혈관 질환이 있는 성인에서의 심혈관 사망 위험을 감소시키기 위해; 및/또는

[0245] · 제 2 형 당뇨병이 있는 성인에서의 혈당 조절을 개선하기 위한 식이요법 및 운동의 보조제로서; 및/또는

[0246] · 당뇨병 (특히 제 2 형 당뇨병) 의 치료를 위해;

[0247] 여기서 특히 이러한 대상체는 (고혈압의 치료에 적합한 표준 배경 요법에 추가로) 당뇨병 (특히 제 2 형 당뇨병) 의 치료에 적합한 표준 배경 요법을 받을 수 있고; 이러한 표준 배경 요법은 특히 SGLT-2 억제제 (특히 아티글리플로진, 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 레모글리플로진, 소타글리플로진, 또는 토포글리플로진; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 특히 벡사글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 에르투글리플로진, 헤나글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진, 소타글리플로진, 또는 토포글리플로진; 특히 카나글리플로진, 또는 다파글리플로진, 또는 엠파글리플로진), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 것이다.

[0248] 본 발명의 화합물인 아프로시텐탄을 사용한 용량, 투약 체계, 치료 또는 방법에 관한 것으로서 용어 "임상적으로 입증된 안전한" 은 치료 중 발생한 이상 반응 (AE 또는 TEAE 로 지칭됨) 의 허용가능한 빈도 및/또는 허용가능한 중증도를 갖는 유리한 위험:이익 비를 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같은 "이상 반응", "치료 중 발생한 이상 반응", 및 "유해 반응" 은 약학 조성물 또는 치료제의 투여와 관련되거나 그에 의해 야기되는 임의의 해로운, 불리한, 의도되지 않은 또는 바람직하지 않은 징후 또는 결과를 의미한다. 이는 의약품을 투여받은 대상체에서의 예상치 못한 의학적 발생이다.

[0249] 따라서, 본 발명에 따른 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 특히 표준 배경 요법제를 포함하는 상기 추가의 약학적 활성 성분과의 조합 (또는 공동치료) 으로의 사용을 포함한다.

[0250] 이러한 병용 치료 (또는 공동치료) 는 동시에, 별도로, 또는 일정 기간 동안 (특히 동시에) 수행될 수 있다.

[0251] 투여 유형을 지칭할 때, "동시에" 는 본 출원에서, 관련된 투여 유형이 거의 동시의, 둘 이상의 활성 성분 및/또는 치료제의 투여로 이루어진다는 것을 의미하고; 동시 투여는 대상체를 둘 이상의 활성 성분 및/또는 치료제에 동시에 노출시킬 것이라는 것이 이해된다. 동시에 투여되는 경우, 상기 둘 이상의 활성 성분은 고정된 용량 조합으로, 또는 등가의 비-고정된 용량 조합으로 (예를 들어, 동일한 투여 경로에 의해 거의 동시에 투여될 둘 이상의 상이한 약학 조성물을 사용함으로써), 또는 둘 이상의 상이한 투여 경로를 사용하여 비-고정된 용량 조합에 의해 투여될 수 있으며; 여기서 상기 투여는 대상체를 둘 이상의 활성 성분 및/또는 치료제에 본질적으로 동시에 노출시킨다. 표준 배경 요법과 조합으로 사용되는 경우, 아프로시텐탄은 바람직하게는 "동시에" 사용될 것이다.

[0252] 투여 유형을 지칭할 때, "고정 용량 조합" 은 본 출원에서, 관련된 투여 유형이 둘 이상의 활성 성분을 포함하는 하나의 단일 약학 조성물의 투여로 이루어진다는 것을 의미한다.

[0253] 투여 유형을 지칭할 때, "개별적으로" 는 본 출원에서, 관련된 투여 유형이 둘 이상의 활성 성분 및/또는 치료제를 상이한 시점에서 투여하는 것으로 이루어진다는 것을 의미하며; 여기서 개별적인 투여는 대상체를 둘 이상의 활성 성분 및/또는 치료제에 동시에 노출시키는 치료 단계 (예를 들어 적어도 1 시간, 특히 적어도 6 시간,

특히 적어도 12 시간) 를 유도할 것이지만; 개별적인 투여는 또한 특정한 기간 동안 (예를 들어 적어도 12 시간, 특히 적어도 1 일) 대상체를 둘 이상의 활성 성분 및/또는 치료제 중 하나에만 노출시키는 치료 단계를 유도할 수 있는 것으로 이해된다. 개별적인 투여는 특히 활성 성분 및/또는 치료제 중 적어도 하나가 매일 주기적으로 실질적으로 상이한 (예컨대 1 일 1 회 또는 2 회) 투여로 제공되는 (예를 들어, 하나의 활성 성분 및/또는 치료제가 예를 들어 1 일 1 회 또는 2 회 제공되며, 다른 하나가 예를 들어 격일, 또는 1 주일에 1 회 또는 훨씬 긴 간격으로 제공되는) 상황을 의미한다.

[0254] "일정 기간 동안" 의 투여란, 본 출원에서, 상이한 시간에서의 둘 이상의 활성 성분 및/또는 치료제의 후속적인 투여를 의미한다. 이 용어는 특히 활성 성분들 및/또는 치료제들 중 하나의 전체 투여를 완료한 후에, 다른 것 / 다른 것들의 투여의 시작에 따른 투여 방법을 의미한다. 이러한 방식으로, 활성 성분들 및/또는 치료제들 중 하나를 수 개월 동안 투여한 후, 다른 활성 성분(들) 및/또는 치료제(들) 를 투여하는 것이 가능하다.

[0255] 아프로시텐탄은 본 발명에 따른 약제로서, 예를 들어 특히 장내용 또는 비경구 투여용 약학 조성물의 형태로 사용될 수 있다.

[0256] 경구 투여에 적합한 투약 형태는 유효량의 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 포함하는 정제 또는 캡슐 (특히 정제) 일 수 있다.

[0257] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 발명에서 아프로시텐탄의 임의의 양 / 단위 용량은 이러한 양 / 단위 용량으로 유리 염기 형태의 아프로시텐탄의 투여에 적합한 양 / 단위 용량을 의미한다. 아프로시텐탄이 약학 조성물에서 무수 유리 염기와 상이한 형태로, 예컨대 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는 용매화물 예컨대 수화물의 형태로 존재하는 경우에 약학 조성물 중의 이러한 양 / 단위 용량은 조정될 필요가 있을 수 있다.

[0258] 특정 투약량이 mg 단위의 특정 양의 단위 용량을 지칭할 때마다, 이러한 단위 용량은 유리 염기 형태의 아프로시텐탄 활성 성분의 mg 단위의 이러한 양을 지칭하는 것으로 이해된다. 활성 성분이 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 투여되는 경우, 약학 조성물 중의 활성 약학 성분 (예를 들어 상기 약학적으로 허용가능한 염) 의 각각의 양은 그에 따라 조정될 것이라고 이해된다.

[0259] 의심의 여지를 피하기 위해, 약학적 유효량의 아프로시텐탄을 포함하는 임의의 약학 조성물은 추가의 통상적인 부형제 및/또는 첨가제를 추가로 포함할 수 있으며, 이는 단독으로 또는 조합으로 사용될 수 있다는 것이 이해된다 (*적당량*, 즉, 상기 추가의 통상적인 성분 및/또는 첨가제의 최대량은 100 의 총 ww% 를 구성하기 위해 감소될 필요가 있을 수 있음). 특정 조성물의 "ww%" 로 표현된 총량은 100 인 것으로 이해된다.

[0260] 본원에서 언급된 이들 및 다른 약학적으로 허용가능한 부형제 및 절차에 대한 주제에 대해 광범위한 문헌이 참조되며, 예를 들어 R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, Pharmaceutical Press 2006; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [Lippincott Williams & Wilkins 에 의해 출판] 를 참조한다.

[0261] 표현 "ww%" (또는 % (w/w)) 는 고려되는 조성물의 총 중량에 대한 중량 백분율을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 고려되는 총 중량은 약학 조성물의 총 중량이다.

[0262] 비에 관련되는 표현 (wt/wt) 은 각각의 성분의 중량에 의한 비를 의미한다.

[0263] 특정 값이 % 값으로 제공되는 경우, 추가 사양이 없는 경우, 이러한 값은 ww%, 또는 순도의 맥락에서 HPLC 에 의해 측정된 면적% 를 의미한다.

[0264] 달리 명시적으로 언급되지 않는 경우, 아프로시텐탄에 대한 임의의 언급은 아프로시텐탄 또는 아프로시텐탄의 약학적으로 허용가능한 염 형태, 바람직하게는 유리 염기 형태의 아프로시텐탄을 의미한다.

[0265] 용어 "약학 조성물" 은 용어 "제형" 또는 "조성물" 과 상호교환가능하다.

[0266] 질환과 관련하여 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료" 또는 "치료하는" 은 상기 질환이 환자 또는 동물에서 치유되거나; 동물 또는 환자가 질환에 의해 영향을 받더라도, 일부 또는 모든 상기 질환의 증상이 감소되거나 제거된다는 것을 의미한다.

[0267] 용어 "대상체", 및 마찬가지로 "환자" 는 포유동물, 특히 인간을 의미한다. 특히, 용어 "대상체" 는 인간 환자를 의미한다.

[0268] 의심의 여지를 피하기 위해, 본원의 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, RHT 와 같은 특정 질환 또는 장애의 임의의 치료 방법은 또한 하기를 개시한다:

[0269] · 본원의 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

[0270] · 본원의 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도;

[0271] · 본원의 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료의 이러한 방법에 사용하기 위한, 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0272] · 본원의 구현예 1) 내지 24) 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제로서, 상기 약제는 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것인 약제; 등.

[0273] 마찬가지로, 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 기재된 바와 같은 RHT 와 같은 특정 질환 또는 장애의 치료에 유용한 것으로 기재되는 경우, 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 마찬가지로 다음에 적합하다:

[0274] · 본원에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 사용하기 위해;

[0275] · 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위해 (상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함함);

[0276] · 본원에 기재된 바와 같은 상기 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제로서 (상기 약제는 아프로시텐탄, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함함); 등.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0277] 본 발명의 특정한 구현예를 하기의 실시예에서 기재하며, 이는 본 발명을 어떠한 식으로도 그의 범주를 제한하지 않으면서 보다 상세히 설명하는 것이다.

[0278] 약어:

[0279] ABP 활동 혈압

[0280] ABPM 활동 혈압 모니터링

[0281] ACE ACE 억제제 (ACEI) 에서와 같은 안지오텐신-전환-효소

[0282] ARB(들) 안지오텐신 수용체 차단제(들)

[0283] BP 혈압

[0284] BMI 체질량 지수

[0285] CCB(들) 칼슘 채널 차단제(들)

[0286] DB(-WD) 이중 맹검 (-중단)

[0287] DBP 이완기 혈압

[0288] ET 엔도텔린

[0289] RHT 또는 rHT 저항성 고혈압

[0290] SB 단일 맹검

[0291] SBP 수축기 혈압

[0292] SBT 표준화된 배경 요법

[0293] SiDBP 좌위 이완기 혈압

[0294] SiSBP 좌위 수축기 혈압

[0295] UACR 소변 알부민-크레아티닌 비

[0296] uAOBP 무인 자동화된 진료실 혈압

[0297] uAOBPM 무인 자동화된 진료실 혈압 측정

[0298] **실시예 1:**

[0299] 아프로시텐탄의 제조 방법은 예를 들어 WO2018/154101 에 기재되어 있다. 아프로시텐탄은 본 명세서에 개시된 안정한 결정질 형태 A 의 형태로 하기 임상 시험 실시예에서 사용되었다.

[0300] **실시예 A): 조절하기 어려운 (저항성) 높은 혈압 (고혈압) 치료에서의 아프로시텐탄의 효과를 보여주고 그의 안전성 (PRECISION) 에 대해 더 알아보는 연구.**

[0301] 3 가지 순차적 치료 파트를 사용한 단일 무작위 연구를 설계하였다. 연구 설계는 12.5 mg 및 25 mg 아프로시텐탄의 4 주 위약-대조 효능 (파트 1) 및 25 mg 아프로시텐탄으로의 추가 32 주 동안의 장기 활성 치료에서 그의 효과의 지속성 (파트 2) 에 이어서, 25 mg 또는 위약으로 재무작위화된 환자로의 12 주 위약-대조 중단 기간 (파트 3) 을 다루었다 (예를 들어, Danaietash P et al; Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION - a randomized long-term clinical trial with Aprocitentan. J Clin Hypertension 2022 (출판 예정) 참조). 적어도 1 년 동안 3 가지 이상의 항고혈압제를 사용했음에도 불구하고 조절되지 않은 BP (무인 자동화된 사무소 BP 로 측정) 를 갖는 환자를 스크리닝하였다. 이들은 단일 맹검 위약 실행 기간에 들어가기 전에 적어도 4 주 동안 단일 정제 삼중 고정 조합 항고혈압 요법으로 전환되었다. 4 주 위약 실행 기간은 위약 반응자를 추가로 제외하였다. 무작위화 기간은 3 가지 순차적 파트로 이루어졌다:

[0302] 1) 아프로시텐탄 12.5 mg, 25 mg, 또는 위약 (1:1:1 비) 으로의 4 주 이중 맹검 파트;

[0303] 2) 아프로시텐탄 25 mg 으로의 32 주 단일 맹검 파트; 및

[0304] 3) 아프로시텐탄 25 mg 또는 위약 (1:1 비) 으로의 12 주 무작위화된 중단 파트.

[0305] 목적은 RHT 에서 아프로시텐탄의 BP 저하 효과 (파트 1) 와 만성 치료에서 이 효과의 지속성 (파트 2 및 3) 을 입증하는 것이었다.

[0306] 표준화된 배경 치료 (SBT) 는 CCB (암로디핀), ARB (발사르탄) 및 이뇨제 (히드로클로로티아지드) 의 단일 정제 삼중 고정 조합이며; 2 가지 용량 강도가 이용가능하다: 각각 5/160/25 mg 및 10/160/25 mg. 최대 허용 용량 강도는 연구의 치료 기간 동안 조사자의 판단에 따라 선택되며, 무작위화가 DB 파트의 끝까지 이어지기 전 적어도 1 주 동안, 그리고 DB-WD 파트 동안 다시 안정적으로 유지되어야 한다. 스크리닝에서 β-차단제로 치료받는 환자는 연구 전반에 걸쳐 이들의 치료를 지속하게 될 것이다.

[0307] 연구 치료와 SBT 는 연구 방문일 아침을 제외하고 매일 아침 취해져야 하며, 이때 치료는 방문 평가와 BP 측정이 완료된 후 주어진다.

[0308] 연구 치료 및 SBT 순응도는 정제 계수를 기반으로 하여 연구 전반에 걸쳐 평가된다. 또한, SBT 의 섭취는 발사르탄을 검출하기 위해 탠덤 질량 분석기를 사용한 액체 크로마토그래피를 통해 참가자 소변을 평가함으로써, 그리고 활동 BP 모니터링 (ABPM) 을 시작하기 전에 수행된 직접 관찰된 치료 섭취에 의해 모니터링된다.

[0309] 최저점 uAOBP 는 동일한 자동화된 오실로메트릭 혈압계 (Microlife® WatchBP Office) 로 각 방문에서 측정되며, 이는 환자가 조용한 곳에서 5 분 동안 방해받지 않고 혼자 (무인) 쉬게 하면서, 5 개의 좌위 BP 판독값 (분당 1 개, 평균에서 첫 번째 값 제외) 을 기록한다.

[0310] ABPM 은 기준선에서, 그리고 4 주, 36 주 및 40 주에서 Mobil-O-Graph NG 장치로 24 시간에 걸쳐 수행한다. 수축기 BP 및 이완기 BP 는 06:00-23:00 에는 20 분마다, 23:00-06:00 에는 30 분마다 측정한다. 모니터링은 06:00 과 11:00 사이에 시작된다.

[0311] 연구 치료

[0312] 파트 1: 이중 맹검, 무작위화된 병렬군 및 위약 대조, 4 주 동안 지속된다. 대상체는 25 mg 또는 12.5 mg 아프로시텐탄, 또는 위약을 받았다 (1:1:1 비).

[0313] 파트 2: 단일 맹검 및 단일 군 (arm), 32 주 동안 지속된다. 모든 대상체는 25 mg 의 아프로시텐탄을 받았

다.

[0314] 파트 3: 이중 맹검 중단. 파트 2 를 완료하고 파트 3 에 진입하는 모든 대상체는 아프로시텐탄 25 mg 또는 위약으로 재-무작위화된다 (1:1 비).

[0315] 주요 포함 기준:

[0316] 스크리닝 기간:

[0317] (i) 임의의 연구에 규정된 절차 전에 ICF 에 서명하고 날짜를 기입.

[0318] (ii) 남성 및 여성 대상체; 18 세 (또는 해당 국가의 성년의 나이) 또는 그 이상.

[0319] (iii) 스크리닝 방문 전 1 년 내에, 적어도 3 가지 배경 항고혈압제를 사용했음에도 불구하고 조절되지 않는 BP 에 대한 대상체의 의료 기록에서의 과거 문서화.

[0320] (iv) 스크리닝 방문 (방문 1) 전 적어도 4 주 동안 상이한 약리학적 클래스의 적어도 3 가지 항고혈압 요법으로 치료함.

[0321] (v) uAOBPM 에 의해 측정된 평균 SiSBP ≥ 140 mmHg.

[0322] (vi) 현장의 의료 관행에 따라 대상체의 RHT 진단 의료 기록의 문서화:

[0323] · 고혈압의 이차적 원인 배제 (예를 들어, 혈청 알도스테론, 혈장 레닌 활성, 듀플렉스/도플러 초음파 검사, 컴퓨터 단층촬영 혈관조영술 평가를 수행하여 고혈압의 이차적 원인을 배제함),

[0324] · 명백한 RHT 를 제거하기 위한 약물 순응도 (예를 들어, 어떻게 순응도를 확인하고/하거나 모니터링했는지).

[0325] (vii) 가임기 여성은 다음이 적용되는 경우에만 자격이 있음:

[0326] · 스크리닝 및 기준선에서 (즉, 무작위화 전) 음성인 임신 검사.

[0327] · 연구 동안 및 무작위화 연구 치료 중단 후 30 일 까지 임신 검사를 받는데 동의.

[0328] · 스크리닝부터 무작위화 연구 치료 중단 후 적어도 30 일까지 피임 방법을 사용하는 것에 동의.

[0329] (viii) 배경 항고혈압제 (즉, 상이한 약리학적 클래스의 적어도 3 가지 약물) 에서 표준화된 배경 항고혈압 요법으로 전환시 AOBPM 에 의해 측정된 평균 최저점 SiSBP ≥ 140 mmHg.

[0330] 도입 기간 (RI):

[0331] 최초 RI 방문 적어도 4 주 전에 표준화된 배경 항고혈압 요법으로 전환.

[0332] uAOBPM 에 의해 측정된 평균 최저점 SiSBP ≥ 140 mmHg.

[0333] 무작위화 기간:

[0334] RI 기간 종료 적어도 1 주 동안 표준화된 배경 항고혈압 요법의 안정된 용량.

[0335] uAOBPM 에 의해 측정된 평균 최저점 SiSBP ≥ 140 mmHg.

[0336] 연구 치료 (즉, 위약) 에 대한 80% 이상의 순응도 (알약 계수) 와 RI 기간 동안 표준화된 배경 항고혈압 요법에 대한 80% 이상의 순응도 (알약 계수) 를 입증하는 대상체.

[0337] 주요 배제 기준:

[0338] 백의 (white coat) 효과, 의학적 관성, 불량한 치료 순응도, 또는 고혈압의 이차적 원인 (수면 무호흡증 제외) 으로 인한 명백한/가성 RHT.

[0339] 두 가지 상이한 시점에 uAOBPM 에 의해 측정한 SiSBP ≥ 180 mmHg 및/또는 SiDBP ≥ 110 mmHg 로 정의되는 확인된 중증 고혈압 (등급 3).

[0340] 임신 또는 수유 중인 대상체.

[0341] 스크리닝시 또는 연구자의 의견에 따라 과거에 임상적으로 유의미한 불안정한 심장 질환이 있음 (유의미하거나 잠재적인 불안정한 심장 질환이 있는 참가자는 배제).

[0342] 중증 신부전.

[0343] 연구자의 의견에 따라, 대상체를 위험에 빠뜨리거나 치료 순응도, 연구 수행 또는 결과 해석을 방해할 수 있는 임의의 알려진 인자, 질환 또는 임상적으로 관련된 의학적 또는 수술적 상태.

[0344] BP 에 영향을 미칠 수 있는 임의의 약물로의 치료 및/또는 고용량의 루프 이뇨제 (예를 들어, 80 mg/일 초과의 푸로세미드, 또는 이와 동등한 투약량의 기타 루프 이뇨제) 로의 치료.

[0345] 엔드포인트

[0346] 1 차 효능 엔드포인트는 uAOBP 로 측정한 평균 최저점 SiSBP 에서 기준선으로부터 DB 치료 4 주까지의 변화이며, 여기서 기준선은 DB 치료 시작 전 마지막 이용가능한 측정치로서 정의된다.

[0347] 주요 2 차 효능 엔드포인트는 uAOBP 로 측정한 평균 최저점 SiSBP 에서 DB-WD 기준선 (36 주 또는 36 주 이전 마지막 이용가능한 측정치) 으로부터 40 주까지의 변화이다.

[0348] 기타 2 차 효능 엔드포인트는 하기를 포함한다:

[0349] · uAOBP 로 측정된 평균 최저점 좌위 이완기 혈압 (SiDBP) 에서 기준선으로부터 4 주까지의 변화 및 DB-WD 기준선으로부터 40 주까지의 변화.

[0350] · 및 24h 평균 SBP 및 DBP 에서 기준선으로부터 DB 치료의 4 주까지의 변화, 주간 및 야간 평균 SBP 및 DBP 에서 기준선으로부터 4 주까지의 변화, 24h 평균 SBP 및 DBP 에서 DB-WD 기준선 (36 주) 으로부터 40 주까지의 변화, 및 주간 및 야간 평균 SBP 및 DBP 에서 DB-WD 기준선 (36 주) 으로부터 40 주까지의 변화를 포함하는, ABPM 에 의해 측정한 수축기/이완기 BP 의 변화.

[0351] 안전성 평가는 연구 치료의 조기 중단을 초래하는 (치료 중 발생한) 이상 반응 (TEAE) 을 포함하는 TEAE; 특별 관심 이상 반응 (AESI): 간 질환, 빈혈 (또는 혈액 희석), 부종/체액 저류, 및 심부전의 대상부전/악화; 치료 중 발생한 주요 이상 심혈관 사건 (MACE)/MACE-플러스 (심혈관 사망으로 정의됨), 비-치명적 심근 경색 (MI), 또는 비-치명적 뇌졸중, 또는 중앙심사위원회 (CAC) 에 의해 확인된 입원을 초래하는 심부전; 및 생체 징후, 체중, 임상 실험실 평가 및 12-유도 심전도를 포함한다.

[0352] 통계적 분석

[0353] 이 설계 보고서에서, 연속 엔드포인트는 기술 통계에 의해, 범주형 변수는 숫자와 백분율에 의해 요약된다. 범주형 변수는 순위 변수에 대해 코크란-맨텔-헨젤 (Cochran-Mantel-Haenszel) 시험, 및 명목형 변수에 대해 카이 제곱 시험을 사용하여 비교하였다. 또한, 스크리닝시 환자 특징 중 가성 RHT 의 예측 인자를 식별하기 위해 무작위화된 환자 및 가성 RHT 환자에 대해 단계적 다변량 로지스틱 회귀를 수행하였다 (모델에 포함을 위해서는 $p < 0.05$).

[0354] 최종 분석에서, 세 가지 귀무 가설을 시험할 것이다 (데이터 부록에서 도면 S1 참조). 첫 번째 두 가지 귀무 가설은 uAOBP 로 측정한 평균 최저점 SiSBP 에서 기준선으로부터 4 주까지 평균 변화에 있어서 DB 파트에서 아프로시텐탄과 위약 사이에 차이가 없음을 명시한다 (아프로시텐탄 25 mg 의 경우 H10, 및 아프로시텐탄 12.5 mg 의 경우 H20).

[0355] 결과:

[0356] 이 연구에서, 아프로시텐탄은 치료 4 주 후 위약에 비해 혈압을 감소시키고, 48 주의 기간에 걸쳐 효과가 유지 및 확인되며, 일반적으로 주요 안전성 문제 없이 잘 용인되는 것으로 발견되었다. 1 차 및 주요 2 차 엔드포인트는 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미있는 결과를 충족시켰으며 - 그 효과는 다수의 엔드포인트와 혈압 모니터링 방법론에 걸쳐 일관되었다.

[0357] 저항성 고혈압 진단을 확인하고 가성 저항성 고혈압을 배제하기 위해 1,965 명의 환자를 스크리닝하였다. 12 주 스크리닝 기간 동안, 자격을 갖춘 환자들은 적어도 4 주 동안 칼슘 채널 차단제 (암로디핀), 안지오텐신 수용체 차단제 (발사르탄) 및 이뇨제 (히드로클로로티아지드) 의 고정 용량 조합의 표준화된 배경 항고혈압 요법으로 전환한 후 4 주 단일 맹검 도입 기간에 진입하였다. 이 기간에서, 위약을 배경 항고혈압 요법에 추가하였다. 그런 다음 수축기 혈압이 지속적으로 140 mmHg 초과인 환자를 제 1 치료 파트로 무작위화하였다.

스크리닝한 1965 명의 환자 중 730 명을 무작위화하여 전체 포함 실패율이 63% 가 되었다. 배제에 대한 가장 흔한 이유 (모든 스크리닝한 환자의 44.4%) 는 BP 포함 기준 충족의 실패였다. 이러한 결과는 RHT 으

로 의뢰된 환자 중 가성 저항성 고혈압의 비율이 높다는 것을 강조한다. 무작위화된 환자는 당뇨병 (약 53%), 허혈성 심장 질환 (약 30%), 뇌졸중 (약 23%), 울혈성 심부전 (약 19%) 및/또는 수면 무호흡 증후군 (약 14%) 과 같은 동반질병 병력을 가졌다. 스크리닝시, 이후 무작위화된 환자는 3 가지 (약 37%), 4 가지 (약 46%) 또는 5 가지 또는 그 이상 (약 17%) 의 주요 항고혈압 요법을 받았다. 상기 항고혈압 요법은 ACEI 또는 ARB (총 약 98%: ACEI 약 37% 및 ARB 약 61%); 이뇨제 (총 약 86%, 그 중 약 11% 미네랄코르티코이드 수용체 안타고니스트 (MRA)); CCB (약 83%); 및 베타 차단제 (약 61%) 로 구성되었다.

[0358] 파트 1, 4 주의 제 1 이중 맹검 치료 기간에서, 총 730 명의 환자를 무작위화하여 아프로시텐탄 12.5 mg (N=243), 25 mg (N=243) 또는 위약 (N=244) 의 정제를 1 일 1 회 투여하였다. 치료 4 주 후, 위약과 비교하여 12.5 mg ($p<0.005$) 및 25 mg ($p<0.005$) 아프로시텐탄 군 모두에서 수축기 혈압의 1 차 엔드포인트 측정치 - 무인 자동화된 진료실 혈압 (uAOBP) 장치로 최저점에서 측정 - 에서의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 감소가 관찰되었다.

[0359] 4 주 이중 맹검, 위약 대조 치료 기간 후에, 환자는 파트 2, 단일 맹검 치료 기간에 진입하여, 모든 환자가 추가로 32 주 동안 25 mg 아프로시텐탄으로 치료받았다. 파트 1 동안 아프로시텐탄을 복용한 이들 환자는 이 치료 기간 동안 수축기 혈압에서 기준선으로부터의 평균 감소가 유지되었다. 위약으로부터 아프로시텐탄으로 전환하는 환자는 파트 1 에서와 동일한 혈압 감소를 빠르게 달성하였다.

[0360] 그 다음에는 파트 3, 이중 맹검, 위약 대조, 무작위화 중단 치료 기간이 이어져 614 명의 환자를 12 주 동안 아프로시텐탄 25 mg 또는 위약으로 재-무작위화하였다. 중단 치료 4 주 후, 수축기 혈압의 주요 2 차 엔드포인트 측정치가 아프로시텐탄 25 mg 에 비해 위약에서 상당히 증가하였다 ($p<0.0001$). 이는 아프로시텐탄의 치료 효과의 재현을 제공하였으며 그의 지속적인 항고혈압 효과가 확인되었다.

[0361] 연구 동안 무인 자동화된 진료실 혈압 측정에 의해 평가된 수축기 및 이완기 혈압의 감소는 24 시간 활동 혈압 모니터링 (ABPM) 에 의해 확인되었으며, 이는 전체 24 시간 기간 동안 (특히 밤 동안) BP 감소를 보여준다.

[0362] 아프로시텐탄은 일반적으로 이 환자 집단에서 두 용량 모두에서 주요 안전성 문제 없이 잘 용인되었으며, 첫 4 주 이중 맹검 연구 기간에서 이상 반응으로 인한 연구 치료 중단은 낮았다: 위약 군에서의 0.8% 에 비해 아프로시텐탄 12.5 mg 및 25 mg 군에 대해 각각 2.5% 및 2.0%. 4 주 이중 맹검 연구 기간 동안 치료 중 발생한 이상 반응 (TEAE) 은 각각 12.5 mg 및 25 mg 아프로시텐탄으로 치료된 환자의 27.6% 와 36.7% 에서 보고된 반면, 위약 군에서는 19.4% 에서 보고되었다. 위약보다 더 높은 3% 를 넘는 발병률이 보고된 가장 흔한 TEAE 는 부종 / 체액 저류였다. 총 48 주에 이르는 후속 치료 기간에서 추가로 생기는 안전성 결과물은 없었다. 중요한 것은, 전체 주요 심장 이상 반응 (MACE) 발병률이 이 환자 집단에서 예상된 발생을 반영했다는 것이다. 전체 연구 기간 동안 한 시점에 대략 30% 의 환자에서 부종 / 체액 저류가 발생하였으며, >95% 가 경증에서 중등도의 강도였다. 이러한 이상 반응 중 2 가지 (<1%) 는 심각했다 (둘 모두 아프로시텐탄 25 mg 투여시). 부종 / 체액 저류로 인해 치료를 중단한 환자는 단지 7 명 (<1%) 이었다. 부종 / 체액 저류는 대부분 첫 4 주 이중 맹검 연구 기간 내에 환자에 의해 보고되었다 (아프로시텐탄 12.5 mg 및 25 mg 군 각각에 대해 9.1% 및 18.4%, 이에 비해 위약 군에서는 2.1%).

[0363] PRECISION 임상 시험의 결과는 하기와 같이, Schlaich et al., Lancet 2022; 400: 1927-37 및 관련 보충 자료 (두 문서 모두 본원에 참조로 포함됨) 에 의해 보다 상세히 공개되었다:

[0364] 환자 특징은 무작위화 및 재-무작위화에서 모든 치료군에 걸쳐 유사하였다. 이들은 연령 및 동반질병과 관련하여 저항성 고혈압에 영향받은 환자를 대표하였다. 흑인 또는 아프리카계 미국인 환자는 무작위로 배정된 전체 참가자의 11% 및 미국 출신 참가자의 37% (211 명 중 78 명) 에 해당하여, 미국 내 흑인 분포보다 높다. 스크리닝시, 무작위로 배정된 전체 환자의 63% 는 앞서 설명한 바와 같이 4 개 이상의 항고혈압 약물을 처방받았고 63% 는 β 차단제를 받고 있었다. 무작위화시, 730 명의 환자 중 516 명 (71%) 이 표준화된 배경 요법의 최고 용량 (암로디핀 10 mg) 을 받았고 730 명의 환자 중 423 명 (58%) 이 β 차단제 치료를 계속하였다.

[0365] 3 개 연구 파트 동안 진료실 SBP 와 DBP 변화의 시간 경과는 아프로시텐탄의 단기 (4 주) 및 지속적 (최대 48 주) 혈압 강하 효과를 보여준다. 이중 맹검 파트 1 에서 4 주의 치료 후, 1 차 엔드포인트가 충족되었다. 4 주에서의 진료실 SBP 의 최소 제곱 평균 (SE) 변화는 아프로시텐탄 12.5 mg 의 경우 -15.3 (0.9) mm Hg, 아프로시텐탄 25 mg 의 경우 -15.2 (0.9) mm Hg, 그리고 위약의 경우 -11.5 (0.9) mm Hg 였으며, 위약 대비 차이가 각각 -3.8 (1.3) mm Hg (97.5% CI -6.8 내지 -0.8, $p=0.0042$) 및 -3.7 (1.3) mm Hg (-6.7 내지 -0.8,

p=0.0046) 였다. 진료실 DBP 도 위약에 비해 두 가지 아프로시텐탄 용량 모두에서 감소하였다 (각각 12.5 mg 용량의 경우 -3.9 mm Hg, 95% CI -5.6 내지 -2.3; 25 mg 용량의 경우 -4.5 mm Hg, 95% CI -6.1 내지 -2.9).

이전에 아프로시텐탄을 받은 환자에서는 파트 2 동안 진료실 SBP 와 DBP 가 유지되었고, 위약을 받은 환자에서는 파트 2 의 첫 2주 내에 감소한 후 안정화되었다. 파트 3 에서, 중단 4 주 후 진료실 SBP (주요 2 차 엔드포인트) 는 아프로시텐탄에 비해 위약에서 상당히 증가하였다 (5.8 mm Hg, 95% CI 3.7 내지 7.9, p<0.0001). 진료실 DBP 도 아프로시텐탄에 비해 위약에서 증가하였다 (5.2 mm Hg, 95% CI 3.8 내지 6.6, p<0.0001). 두 군 사이의 차이는 48 주까지 유지되었다.

[0366] 모든 민감도 및 보조 분석의 결과로, 주요 분석의 강건성이 확인되었다. 특히, 이중 맹검 치료의 조기 중단 또는 이뇨제 용량의 추가 또는 증가 또는 혈압 상승에 대한 구조 약물 사용으로 인한 환자 배제는 1 차 및 주요 2 차 결과에 영향을 미치지 않았다.

[0367] 활동 혈압 모니터링 결과로, 진료실 측정에서 유래된 결과가 확인되었다. 파트 1 말미에, 위약 보정 후 아프로시텐탄은 24h 활동 SBP (12.5 mg 용량의 경우 -4.2 mm Hg, 95% CI -6.2 내지 -2.1; 25 mg 용량의 경우 -5.9 mm Hg, -7.9 내지 -3.8) 및 DBP (12.5 mg 용량의 경우 -4.3 mm Hg, 95% CI -5.7 내지 -3.0; 25 mg 용량의 경우 -5.8 mm Hg, 95% CI -7.1 내지 -4.5) 를 모두 감소시켰다. 위약 보정 SBP 강하 효과는 각각 12.5 mg 및 25 mg 용량의 경우 야간 동안 -5.1 mm Hg 및 -7.4 mm Hg 이고 주간 동안 -3.8 mm Hg 및 -5.3 mm Hg 였다.

[0368] 파트 3 에서, 중단 4 주 후 (40 주), 24h 활동 SBP 와 DBP 가 모두 아프로시텐탄에 비해 위약에서 증가하였다 (각각 6.5 mm Hg, 95% CI 4.6 내지 8.5; 6.8 mm Hg, 95% CI 5.5 내지 8.0).

[0369] 1 차 및 주요 2 차 유효성 분석의 경우, 대다수의 하위군에 걸쳐 전체 연구 집단에서와 일관된 치료 효과가 관찰되었다. 특히, 고령 환자 (75 세 이상) 와 다량알부민뇨 (소변 알부민-크레아티닌 비 (UACR) > 300 mg/g) 및 만성 신장 질환 3-4 기 (추정 사구체 여과율 [eGFR] 1.73 m^2 당 15 내지 <60 mL/분) 환자에 대해 4 주에 SBP 가 더 크게 감소하였다. 스크리닝시 β-차단제 치료 유무에 따른 환자 사이의 치료 효과의 차이는 발견되지 않았다. 인종과 관련하여, 흑인 또는 아프리카계 미국인 환자는 다른 환자에 비해 4 주에 아프로시텐탄에 대한 반응이 더 낮았고, 위약 대조 중단 4 주 후 40 주에 더 강한 반응을 보이는 경향이 있었다. 흑인 또는 아프리카계 미국인 환자에서의 활동 혈압 모니터링 결과는 연구 파트에 걸쳐 전체 집단에서 관찰된 것들과 일치하였다.

[0370] 파트 1 의 말미에서, 소변 알부민-크레아티닌 비 (UACR) 에서의 -28% 및 -31% 감소가 12.5 mg 및 25 mg 아프로시텐탄 군에 대해 각각 관찰되었고, 위약 군에 대해서는 5% 증가가 관찰되었다. 파트 2 에서, 모든 환자에 대해 감소가 유지되었다. 파트 3 에서, 중단 4 주 후, 아프로시텐탄에 비해 위약에서 그 비가 증가하였다.

아프로시텐탄의 이러한 항단백뇨 효과는 eGFR 이 1.73 m^2 당 60 mL/분 이상인 환자에 비해 만성 신장 질환 3-4 기 환자에서 더 큰 경향이 있었다.

[0371] 아프로시텐탄은 잘 용인되었다. 가장 흔한 이상 반응은 치료 첫 4 주 동안 주로 발생하는 부종 또는 체액 저류였다. 무작위화 전에, 730 명의 환자 중 70 명 (10%) 이 부종 또는 체액 저류의 지속적인 의학적 상태를 가졌고, 730 명 중 35 명 (5%) 이 부종 또는 체액 저류의 이상 반응을 경험한 적이 있었다. 부종 또는 체액 저류는 용량 의존적 방식으로 위약보다 아프로시텐탄에서 더 자주 보고되었다 (4 주 파트 1 동안 아프로시텐탄 12.5 mg, 25 mg 및 위약을 받은 환자의 경우 각각 9.1%, 18.4% 및 2.1%; 32 주 파트 2 동안 아프로시텐탄 25 mg 을 받은 환자의 경우 18.2%; 및 12 주 파트 3 동안 아프로시텐탄 25 mg 및 위약을 받은 환자의 경우 각각 2.6% 및 1.3%). 부종 또는 체액 저류는 일반적으로 경증에서 중등도였으며 필요에 따라 이뇨제 치료를 추가하였다. 부종 또는 체액 저류는 만성 신장 질환 3-4 기 환자에서 더 빈번하였다. 부종 또는 체액 저류로 인한 중단은 파트 1-3 동안 아프로시텐탄 25 mg 을 받은 7 명의 환자 (파트 1 에서 245 명 환자 중 1 명, 파트 2 에서 704 명 환자 중 5 명, 및 파트 3 에서 310 명 환자 중 1 명) 에 대해 보고되었다.

[0372] 총 13 건의 사망이 보고되었으며, 이 중 2 건은 치료 중 발생한 것으로 간주되지 않았다. 11 건의 치료 중 발생한 사망 중에서, 연구 치료와 관련되는 것으로 연구자에 의해 간주된 것은 없었고; 5 건은 심혈관 사망이었고, 5 건은 COVID-19 관련된 것이었으며, 1 명의 환자가 시술로 인한 장 천공으로 사망하였다.

[0373] 11 명의 환자가 심부전으로 병원 입원이 필요하였고 (파트 1 동안 아프로시텐탄 25 mg 을 받은 245 명 중 2 명 [0.8%]; 파트 2 동안 704 명 중 6 명 [0.9%]; 및 파트 3 동안 아프로시텐탄 25 mg 을 받은 310 명 중 2 명 [0.6%] 및 위약을 받은 303 명 중 1 명 [0.3%]); 이들 중 사망한 경우는 없었다. 모든 환자는 당뇨병 (11 명 중 11 명 [100%]), 만성 신장 질환 3-4 기 (11 명 중 6 명 [55%]) 및 기존 심부전 (11 명 중 5 명 [45%])

을 포함하는 고위험 심혈관 병력을 가졌다. 11 명의 환자 중 2 명 (18%) 은 심부전으로 인해 연구 치료를 중단하였다. 주요 심혈관계 사건은 5 건의 심혈관 사망을 포함하였다.

[0374] 간독성 징후는 관찰되지 않았다. 파트 1 동안에는 헤모글로빈 농도는 감소하였으며 추정 혈장 부피는 아프로시텐탄 용량 모두에 따라 유사한 정도로 증가하였고 (헤모글로빈의 경우 -8.0 g/L, -8.5 g/L 및 -0.4 g/L; 및 추정 혈장 부피의 경우 아프로시텐탄 12.5 mg, 아프로시텐탄 25 mg 및 위약에 따라 각각 10.5%, 11.2% 및 0.51%), 파트 2 동안에는 안정화되었으며, 파트 3 동안에는 중단시 역전되었다. 아프로시텐탄을 투여한 파트 1 에서는 N-말단 전뇌 나트륨이뇨 펩티드 (NT-proBNP) 및 중간 영역 전방심방 나트륨이뇨 펩티드 (MR-proANP) 가 약간 증가한 후 파트 2 동안 안정화되고 파트 3 동안 역전되는 것이 관찰되었다. 파트 1 동안 아프로시텐탄 용량 둘 모두의 투여시 체중이 완만하게 증가하고 위약 투여시 체중이 감소하는 것이 관찰되었다.
eGFR 은 위약 대비 파트 1 에서 아프로시텐탄 투여로 약간 감소하였고, 파트 2 에서 안정화되었으며, 파트 3 에서 아프로시텐탄 군에서 더 감소한 한편 위약 군에서는 안정하게 유지되었다. 파트 1 동안 모든 치료 군에서 심박수의 미미한 감소가 나타났으며 파트 2 동안 유지되었다.

[0375] Schlaich 등은 이중 맹검 파트 1 에서 위약의 경우 소변 알부민-크레아티닌 비가 5% 증가한 반면, 12.5 mg 및 25 mg 아프로시텐탄 용량의 경우 각각 28% 및 31% 의 소변 알부민-크레아티닌 비의 상당한 감소를 더 논의하고 있다. 이러한 아프로시텐탄의 항단백뇨 효과는 eGFR 이 1.73 m^2 당 60 mL/분 이상인 환자에 비해 만성 신장 질환 3-4 기 환자에서 더 큰 경향이 있었으며 (-26% 에 비한 -46%), 이는 혈압 조절이 특히 어려운 중등도 내지 중증인 만성 신장 질환 환자에서도 아프로시텐탄이 장기 손상을 감소시킬 가능성을 강조하는 것일 수 있다. 중요한 것은 모든 참가자가 25 mg 아프로시텐탄을 복용한 단일 맹검 파트 2 동안에도 항단백뇨 효과가 지속되었다는 것이다.

[0376] *PRECISION 임상 시험의 추가 데이터:*

[0377] 4 주 및 40 주에 24 시간, 주간 및 야간 SBP/DBP 의 기준선으로부터의 변화에 대한 치료 간 분석은, 위약에 비해 아프로시텐탄 군에 대해 유의미하고 일관된 SBP/DBP 감소를 보여준다. 특히 임상적으로 중요한 것은 4 주에 아프로시텐탄 25 mg 으로 관찰된 야간 평균 SBP (-6.6 mmHg) 에서 위약에 대한 차이이다.

[0378] 이 연구에서 아프로시텐탄의 항단백뇨 효과 (즉, UACR 감소: 아프로시텐탄 12.5 mg 및 25 mg 군에서 각각 -30% 및 -34%) 는 4 주부터 입증되었으며, 48 주 치료에 걸쳐 유지된 한편, 위약에서는 변화가 관찰되지 않았다. 이 효과는 CKD 3-4 기인 대상체에서 더 두드러졌으며 (아프로시텐탄 12.5 mg 의 경우 -26% 및 25 mg 의 경우 -45%); 기준선 미세알부민뇨가 있는 환자에서도 더 두드러졌다 (12.5 mg 의 경우 -43% 및 25 mg 의 경우 -45%).
가장 큰 효과 (12.5 mg 의 경우 -48% 및 25 mg 의 경우 -61%) 가 다량알부민뇨가 있는 대상체에서 관찰되었다.

[0379] 전체 집단과 특정 관심 하위군에서 이용가능한 모든 데이터를 고려할 때, 모든 4 주 2 차 BP 효능 엔드포인트에서 12.5 mg 과 25 mg 사이의 노출- 및 용량-반응 관계가 관찰된다:

[0380] · 전체 집단에서, 아프로시텐탄 25 mg 은 1 차 엔드포인트를 제외한 모든 BP 엔드포인트에서 수적으로 (12.5 mg 보다) 더 큰 감소를 달성하였다;

[0381] · 25 mg 대 12.5 mg 의 이점은 심혈관계 결과의 잘 알려진 주요 예측 인자인 야간 BP (ABPM 을 통해 수집됨) 에서 특히 분명하다;

[0382] · 25 mg 과 12.5 mg 사이의 차이는 고혈압이 조절하기 어려워질 때 의료적 요구가 높은 CKD 3-4 기 환자 및 흑인 또는 아프리카계 미국인 환자 하위군에서 특히 분명하다.

[0383] *하위집단에서의 용량-반응:*

[0384] (i) CKD 3-4 기 및 (ii) 흑인 또는 아프리카계 미국인의 두 하위집단 군에서, 12.5 mg 과 비교하여 25 mg 용량에 대한 BP 감소의 증가% 를 포함하여, 상기 열거된 모든 엔드포인트에 대해 일관된 용량-반응이 관찰되었다.

[0385] 흑인 또는 아프리카계 미국인에서, 모든 엔드포인트에 대해 아프로시텐탄 25 mg 의 경우가 아프로시텐탄 12.5 mg 의 경우보다 기준선으로부터 BP 에서의 4 주까지 혈압의 최소 제곱 (LS) 평균 감소가 일관되게 더 컸다. 이 하위집단에서는 ABPM 에서 12.5 mg 에 비해 25 mg 의 추가 이득 (64% 내지 145%) 이 관찰되었으며, 최대 -5.90 mmHg 의 차이가 있었다 (즉, 야간 SBP 에서 12.5 mg 에 비해 25 mg 의 경우 BP 가 > 100% 더 감소함).

[0386] CKD 3-4 기 대상체에서, 모든 엔드포인트에 대해 아프로시텐탄 25 mg 의 경우가 아프로시텐탄 12.5 mg 의 경우

보다 기준선으로부터 BP 에서의 4 주까지 최소 제곱 (LS) 평균 감소가 일관되게 더 컸으며, 1 차 엔드포인트 SiSBP 에 대해 최대 -5.88 mmHg 의 차이가 있었다 (12.5 mg 에 비해 44% 더 감소를 나타냄).

[0387] *UACR 에서의 용량-반응 관계:*

[0388] 조절하기 어려운 고혈압 집단 (평균 연령 62 세, 비만 [대상체의 69.3%], 당뇨병 동반 > 50%, CKD 3-4 기 동반 22%) 에서, UACR 의 평가는 중요하다. PRECISION 임상 시험은 UACR 에 대한 어떠한 포함 기준도 시행하지 않았다. 기준선에서의 기하학적 평균 UACR 은 전체 집단에서 26.6 mg/g 이었다. 4 주에, 아프로시텐탄 12.5 mg 과 25 mg 을 사용한 경우 UACR 의 위약 보정 감소가 각각 30% 및 34% 였음이 주목되었다. 그러나 다량단백뇨가 있는 대상체의 하위군 (> 300 mg/g UACR; 대상체의 12.6%) 에서, 12.5 mg 의 경우 48% 대 25 mg 의 경우 61% 의 위약 보정 감소로, 명확한 용량-반응 관계가 관찰되었다.