

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0095998
(43) 공개일자 2023년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/22 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2023-7016836

(22) 출원일자(국제) 2021년10월25일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년05월18일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/056517

(87) 국제공개번호 WO 2022/093724
국제공개일자 2022년05월05일

(30) 우선권주장
63/105,850 2020년10월26일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
스칼러 락, 인크.
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 빈니 스트리트 301 써드 플로어

(72) 발명자
노미코스, 조지
미국 02142 매사추세츠 케임브리지 빈니 스트리트 301 써드 플로어
송, 구오천
미국 02142 매사추세츠 케임브리지 빈니 스트리트 301 써드 플로어
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
양영준, 이상남

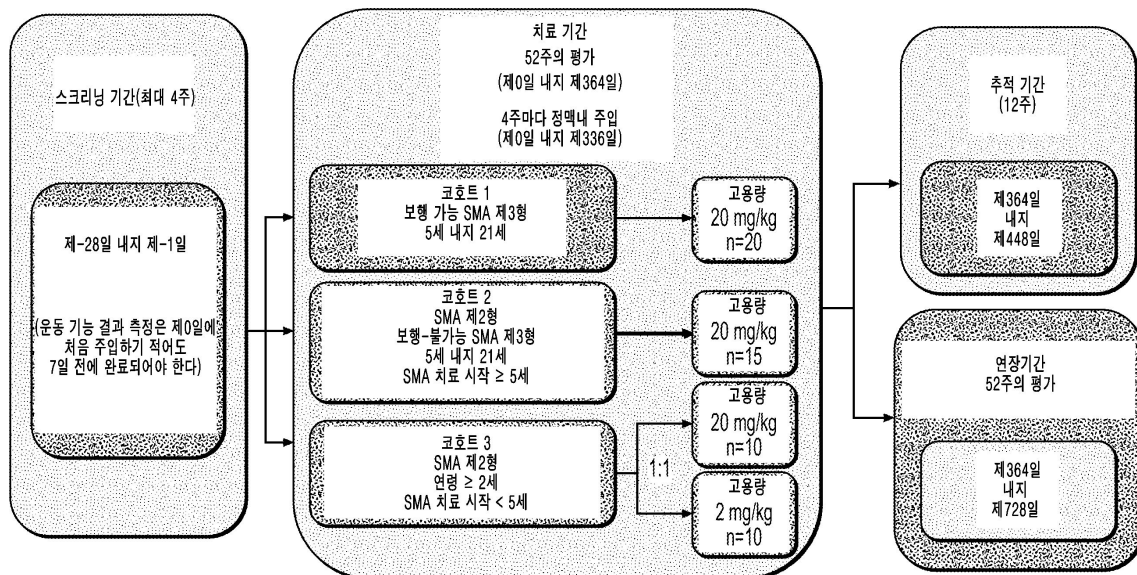
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 척수 근위축증을 치료하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 인간 대상체에서 단일요법으로서 또는 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 상향조절제/교정제 요법에 대한 보조제로서, 척수 근위축증(SMA)을 치료하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체를 포함하는 치료 방법, 용도 및 조성물에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/33 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

이아로비노, 라이언

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 빈니 스트리트
301 씨드 플로어

정, 영

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 빈니 스트리트
301 씨드 플로어

(30) 우선권주장

63/106,172 2020년10월27일 미국(US)

63/200,955 2021년04월05일 미국(US)

63/201,157 2021년04월15일 미국(US)

63/202,317 2021년06월06일 미국(US)

63/202,372 2021년06월08일 미국(US)

63/202,900 2021년06월29일 미국(US)

63/260,725 2021년08월30일 미국(US)

63/261,398 2021년09월20일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 대상체에서의 척수 근위축증(SMA)의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 SMA를 치료하기 위하여 적어도 24주 또는 6개월 동안 4주마다 1회 또는 매달 1회의 간격으로 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 아피테그로맵을 정맥내 투여하는 것을 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 투여가 임상적 이익을 달성하기에 충분한 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료가 운동 기능의 손실을 예방하기에 충분한 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료가 운동 기능의 손실을 지연시키기에 충분한 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료가 운동 기능을 증가시키기에 충분한 조성물.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 운동 기능이 해머스미스 운동 기능 척도 확장판 점수(HFMSE)에 의해, 치료 시작 후 6개월에 기준선에서의 HFMSE에 비하여 측정되는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 52주 또는 12개월 동안 투여되는 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 투여가 (a) 치료 이전의 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 감소를 방지하거나 지연시키고/시키거나; (b) 인간 대상체에 있어서, HFMSE 점수의 기준선 대비 증가, 상지 기능평가 개정판의 기준선 대비 증가, 해머스미스 개정판 점수의 기준선 대비 증가 또는 다수의 WHO 운동 발달 지표의 기준선 대비 증가를 달성하고/하거나; (c) 인간 대상체에 있어서, 기준선에 비하여 적어도 1점, 적어도 2점 또는 적어도 3점의 HFMSE 점수의 증가를 달성하기에 충분한 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 2세 이상인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 2세 내지 21세인 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 2세 내지 10세인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체가 2세 내지 5세인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 척수 근위축증이 후기 발병 SMA인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 후기-발병 SMA가 제2형 SMA 또는 보행 불가능 제3형 SMA인 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 후기-발병 SMA가 보행 가능 제3형 SMA인 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 아피테그로맵이 10 mg/kg의 양으로 정맥내 투여되는 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 아피테그로맵이 20 mg/kg의 양으로 정맥내 투여되는 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 SMN1 돌연변이 및 적어도 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에게 SMN 상향조절 요법도 또한 투여되는 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, SMN 상향조절 요법이 누시너센 및/또는 리스디플람으로부터 선택되는 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 치료를 위해 선택된 인간 대상체에서의 잠재성 마이오스타틴의 기준선 혈청 농도가 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과 또는 3 ng/ml 초과)이며, 선택적으로, 인간 대상체가 후기-발병 SMA, 바람직하게는 제2형 SMA를 갖는 조성물.

청구항 22

인간 대상체에서의 척수 근위축증(SMA)의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가

(a) 아피테그로맵의 투여 후에 정상 상태에서 적어도 250 ng/ml(예를 들어, 550 내지 2400 ng/ml)의 잠재성 마이오스타틴의 혈청 농도를 인간 대상체에서 달성하고/하거나;

(b) 아피테그로맵의 투여 후에 정상 상태에서 적어도 50 ug/ml의 아피테그로맵의 혈청 농도를 인간 대상체에서 달성하기에 충분한 양으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함하는 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 정상 상태가 아피테그로맵의 투여 후 14일차 또는 그 이후인 조성물.

청구항 24

바람직하게는 적어도 52주 또는 12개월 동안 4주마다 1회 또는 매달 1회의 간격으로 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 아피테그로맵을 투여함에 의해 인간 대상체에서 척수 근위축증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 선택적으로, 치료가 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같으며, 투여가 운동 기능의 손실을 예방하거나 지연시키거나, 운동 기능을 증가시키기에 충분한, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **서열 목록**

[0002] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자 제출되고, 이로써 이의 전체가 참조로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2021년 10월 22일자에 생성된 상기 ASCII 카피는 명칭이 15094_0012-00304_SL.txt이고, 크기가 30,325 바이트이다.

[0003] **관련 출원**

[0004] 본 출원은 2020년 10월 26일자 출원된 미국 가출원 제63/105,850호; 2020년 10월 27일자 출원된 제63/106,172호; 2021년 4월 5일자 출원된 제63/200,955호; 2021년 4월 15일자 출원된 제63/201,157호; 2021년 6월 6일자 출원된 제63/202,317호; 2021년 6월 8일자 출원된 제63/202,372호; 2021년 6월 29일자 출원된 제63/202,900호; 2021년 8월 30일자 출원된 제63/260,725호; 및 2021년 9월 20일자 출원된 제63/261,398호의 이익 및 이에 대한 우선권을 주장하며, 각각은 "USE OF ANTI-PRO/LATENT MYOSTATIN ANTIBODY FOR TREATING SPINAL MUSCULAR ATROPHY"로 명칭되고, 이의 내용은 이들 전체가 명시적으로 본원에 참조로 포함된다.

[0005] **기술분야**

[0006] 본 개시내용은 인간 환자에서 척수 근위축증(SMA)을 치료하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체를 포함하는 치료 방법, 용도 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 성장 분화 인자 8로도 알려져 있는, GDF-8 또는 GDF8로 약칭되는 마이오스타틴은 근육 항상성의 조절인자이다. 마이오스타틴의 소실, 및 마이오스타틴 활성의 약리학적 저해를 유발하는 돌연변이는 인간을 비롯한 다수의 종에서 근육 성장을 증가시키는 것으로 나타났다. 지난 15년에 걸쳐, 소분자 및 생물체제를 포함하는 적어도 15가지의 상이한 마이오스타틴 저해제 약물 후보물질을 다양한 근육 장애를 치료하기 위하여 인간 환자에서 평가하였지만, 현재까지 어떤 것도 임상에서 성공하지 않았다(문헌[Hanna et al. (2019) Lancet Neurol. 18(9):834-844]; 문헌[Rooks et al. (2020) JAMA Netw Open. 3(10):e2020836]). 다수의 후보물질이 전임상 모델에서 효능(예를 들어, 증가된 근육량)은 보였지만, 현재까지 이 중 어떤 것도 인간 환자에서 근육 장애를 치료하기 위한 임상적 이익을 달성하는 것까지 도달하지는 못했다. 또한, 이들 저해제의 대부분은 선택성이 결여되어 있어, 다른 관련 성장 인자, 예컨대 액티빈(Activin) A를 길항시킴으로써 독성 문제를 초래한다. 이들 프로그램의 대부분은 현재 중단되었다. 따라서, 많은 경우에, 만족스러운 전임상 결과가 안전하고 유효한 약물로 이어지지 못했다.

[0008] 근육 질병, 특히 SMA의 치료를 위한 유일한 표적으로서, 마이오스타틴 저해는 어느 정도 회의론에 부딪혔다. 예를 들어, 마이오스타틴 발현이 SMA 환자에서 감소된 것이 제시되었으며, 이는 마이오스타틴이 효과적인 치료적 표적이 아닐 수 있음을 시사하였다(문헌[Burch et al. (2017) J Neurol. 264(3):541-553]; 문헌[Mariot et al. (2017) Nat Commun. 8(1):1859]). Latres 등(2017년 4월)은 마이오스타틴보다는 액티빈 A가 영장류에서 근육량의 더욱 두드러진 조절인자였음을 제시하였으며, 이는 액티빈 A가 더 나은 치료적 표적일 것임을 나타낸다. 실제로, 보유 중인 마이오스타틴-선택적 저해제의 이용 가능성에도 불구하고, IBM에 있어 동일 그룹이 마이오스타틴-선택적 저해제와 액티빈 A 저해제의 조합을 사용하는 치료에 들어가도록 선택되었다. 이후 프로그램은 중단되었다.

[0009] SMA는 사지 및 몸통의 수의근의 위축증을 초래하는 척수의 전각 내의 운동 뉴런의 변성을 특징으로 하는 희귀한 상염색체 열성 신경근 질병이다. SMA는 동형접합성 결실 및 드물게 염색체 5q13.2 상의 생존 운동 뉴런 1(SMN1) 유전자 내의 돌연변이에 의해 야기되는 생존 운동 뉴런(SMN) 단백질의 감소된 수준으로부터 직접적으로 초래된다. SMN 단백질의 결여는 운동 뉴런에 기능장애를 일으키고, 결국 사망을 초래한다.

[0010] 일부 국가에서, SPINRAZA®(누시너센(nusinersen))는 소아 및 성인 SMA 환자의 치료에 승인되어 있고, ZOLGENSMA®(오나셈노진 아베파르보벡-자이오이(onasemnogene abeparvovec-xioi))는 SMN1 유전자에 이중-대립형질 돌연변이를 갖는 2세 미만의 소아 SMA 환자의 치료에 승인되었다. 소분자 SMN 요법인 EVRYSDI™(리스디플람(risdiplam))도 미국과 유럽에서 승인되었다. 누시너센은 SMN 단백질 결핍을 야기하는 돌연변이에 의해 유발되는 SMA를 치료하기 위해 설계된 SMN2-지향된 안티센스 올리고뉴클레오타이드(ASO)이다. 리스디플람은 유사한 방식으로 작용하며, SMN2 메신저 RNA의 스플라이싱을 변경시키는 피리다진 유도체이다. 오나셈노진 아베파르보벡-자이오이는 인간 SMN 단백질을 인코딩하는 유전자의 카피를 전달하도록 설계된 재조합 아테노-연관 바이러스 벡터 9-기반의 유전자 요법이다.

[0011] SMN 요법(또는 SMN-지향 요법), 예컨대 누시너센, 리스디플람, 오나셈노진 아베파르보벡-자이오이, 및 개발 중

인 다른 제품은 추가의 손실을 예방하기 위하여 주로 운동 뉴런에서 작용한다. 이 개념과 일치하게, 연장된 SMN-지향 요법으로부터 보고된 임상 데이터에 의해, 기준선으로부터 HFMSE 점수의 평균 변화에 의해 측정되는 바와 같이, 누시너센을 사용한 처음 15개월의 치료에서의 개선 후에, 효과가 거의 정상 상태에서 유지되는 것으로 나타났다. 다음 3년 이상에 걸쳐 운동 기능에서 제한된 추가의 향상이 관찰된다(문헌[Darras et al. (2019) Neurology 92(21):e2492-e2506]). 유사하게, 리스디플람의 장기간 평가는 12시간 후에 일차 및 이차 종점에서 오직 안정화 또는 미소한/가변적인 개선만을 보였다(문헌[Oskoui et al. "SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA)." Presented at MDA Clinical and Scientific Conference 2021; March 15-18. Poster 80]). 따라서, SMN-지향 요법은 시간이 지남에 따라 운동 기능의 유지에 도움을 줄 수 있지만, 운동 기능의 제한된 장기간 향상을 제공할 수 있다. 따라서, 승인된 치료가 특히, 조기 치료 단계 동안 SMA를 갖는 어린 환자에서 운동 기능의 개선을 나타내었지만, 이들은 증상성 SMA를 갖는 환자에 이미 존재하는 위축증 및 운동 기능 손상을 주로 해결하는 데 있어서는 근육에 직접 작용하지 않는다.

[0012] 본 개시내용의 출원인은 마이오스타틴 저해가 특히 유리할 것 같은 적응증의 선택에서 적어도 3개의 기준을 이전에 확인하였다: i) 표적 근육이 동화적으로 활성임(예를 들어, 여전히 성장기에 있음); ii) 운동 단위(운동 뉴런 및 신경발달(innervating) 표적 근육)가 기능적으로 적어도 부분적으로 온전함; 및 iii) 표적 근육이 속근(II형) 섬유에 우선적으로 의존함(제WO 2017/218592호 참조). 이 인식에 기초하여, 본 출원인은 SMA의 전임상 모델에서 마이오스타틴의 선택적 저해의 치료 효과를 입증하였으며, 여기서 운동 단위 기능은 상기 기준(ii)를 해결하는 동시 SMN-강화 요법(예를 들어, SMN 상향조절제/교정제(corrector) 요법)에 의해 향상되며, 이는 근육-강화제, 예컨대 마이오스타틴 저해제를 사용하여 운동 뉴런-강화제, 예컨대 SMN 상향조절제/교정제의 효과를 보완할 수 있다는 개념을 뒷받침한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 현재 SMA의 치료를 위해 승인된 근육-지향 요법(예를 들어, 근육-강화 요법)이 존재하지 않는다. 결과적으로, SMA를 갖는 환자에서 근위축증 및 운동 기능 손상을 해결할 수 있는 효과적인 근육-지향 요법에 대한 요구가 만족되지 않고 남아 있다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 개시내용은 특히, 근육 강화제, 예컨대 SRK-015로도 알려져 있는 아피테그로맵(apitegromab)을 사용하여 SMA 환자를 치료하기 위한 치료 방법, 용도 및 조성물을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 아피테그로맵 또는 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 단일요법으로서 또는 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 상향조절제/교정제 요법(즉, SMN 요법)에 대한 보조제로서, 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용된다. 본원에 제공되는 데이터는 마이오스타틴을 선택적으로 저해함에 의한 인간 환자에서의 운동 기능 개선의 처음의 임상적 입증을 나타낸다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 아피테그로맵 요법에 반응하거나, 다르게는 이로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 SMA 환자 또는 환자 모집단의 확인 및 선택을 포함한다. 12개월 동안 아피테그로맵 요법을 제공한 제2형 및 제3형 SMA를 갖는 환자로부터의 데이터는 백그라운드 요법, 예를 들어, SMN 상향조절제/교정제 요법의 기간(또는 제공한 투여 횟수)과 관계 없이, 어린 환자 모집단에서 더욱 강력한 반응의 일반적인 경향을 나타낸다. 이는 표적 근육의 동화 능력이 마이오스타틴 저해에 대한 반응성을 결정하는 중요한 요인일 수 있다는 본 발명자들의 이전의 가설과 일치한다(이로써 내용 전체가 참조로 포함되는 제US 10,946,036호).

[0015] SMA를 갖는 대상체를 치료하기 위한 아피테그로맵 요법이 본원에 제공된다. 본 개시내용에 따라, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 인간 환자에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위해 사용된다. 아피테그로맵 요법은 치료 용량으로 조성물을 환자에게 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 치료 용량은 환자에서 임상적 이익을 생성하는 아피테그로맵의 양을 지칭한다. 임상적 이익(예를 들어, 효능)은 적합한 임상적 종점, 예컨대 본원에 기재된 것들에 의해 측정되거나 평가될 수 있다. 본원에 제시된 데이터에 따라, 일부 실시형태에서, 치료 용량은 4주마다(즉, Q4W) 또는 매달 투여되는 경우, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 20 mg/kg 미만의 치료 용량, 예컨대 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg 및 15 mg/kg이 고려될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 4주마다 1회(즉, Q4W) 또는 매달 1회 투여되는 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은

4주마다 1회(즉, Q4W) 또는 매달 1회 투여되는 20 mg/kg이다. 다양한 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 후기-발병 SMA를 갖는 환자에서 운동 기능을 개선시킬 수 있다.

[0016] 약동학(PK) 분석은 치료제의 투여량(예를 들어, 치료 용량)과 생물학적 이용가능성(혈청 노출) 간의 관계를 제공한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 아피테그로맵의 혈청 농도를 정상 상태에서 최저점(C_{trough})에서 측정하는 경우, 아피테그로맵에 대하여 약 25 내지 250 $\mu\text{g/mL}$ 의 혈청 노출을 달성하거나 생성하는 용량이다. 이 결과를 달성하는 용량은 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 정맥내 또는 피하에 의해 투여될 수 있다.

[0017] 일부 실시형태에서, 치료 용량은 아피테그로맵의 혈청 농도를 투여(투여한 지) 약 2시간 이내에 피크(C_{max})에서 측정하는 경우, 최대 약 1100 $\mu\text{g/mL}$ 의 혈청 노출, 예를 들어, 약 25 내지 1100 $\mu\text{g/mL}$ 를 달성하거나 생성하는 용량이다. 이 결과를 달성하는 용량은 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 정맥내 또는 피하에 의해 투여될 수 있다.

[0018] 약력학(PD) 분석은 잠재성 마이오스타틴(LM)의 혈청 농도에 의해 측정되는 바와 같이, 표적 결합의 평가를 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 바람직하게는 정상 상태에서, 예를 들어, 아피테그로맵의 투여 후 14일 이후에 측정되는, 적어도 약 100 또는 바람직하게는 적어도 약 250 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴의 혈청 농도를 달성하거나 생성하는 용량이다. 이 결과를 달성하는 용량은 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 정맥내 또는 피하에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 잠재성 마이오스타틴의 혈청 농도는 약 250 ng/mL 이상, 400 ng/mL 이상, 550 ng/mL 이상, 700 ng/mL 이상, 950 ng/mL 이상, 1100 ng/mL 등일 수 있다.

[0019] 아피테그로맵 또는 또 다른 선택적 마이오스타틴 저해제를 SMA를 치료하기 위하여 단독으로(예를 들어, 단일요법으로서) 또는 또 다른 요법, 예컨대 SMN-지향 요법(예를 들어, 부가/보조 요법 또는 조합 요법)과 함께 사용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센(SPINRAZA®), 리스디플람(Evrysdi®) 및/또는 오나셈노진 아베파르보백-자이오이(ZOLGENSMA®)이다. 일부 실시형태에서, SMN 조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, SMN 조절제 요법은 리스디플람이다. 일부 실시형태에서, SMN 조절제 요법은 오나셈노진 아베파르보백-자이오이이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.

[0020] 일부 실시형태에서, SMN-지향 요법 및 아피테그로맵 요법(예를 들어, 근육-지향 요법)은 조합 요법으로서 사용된다. 따라서, SMN 교정제 및 아피테그로맵은 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용될 수 있으며, 치료는 SMA를 치료하기에 충분한 양으로 SMN 교정제 및 아피테그로맵의 투여를 포함하며, 아피테그로맵 요법은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 환자에게 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 교정제는 SMN1-지향 유전자 요법이며, 선택적으로, SMN1-지향 요법은 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, SMN 교정제는 SMN2-지향 요법이며, 선택적으로, SMN2-지향 요법은 스플라이스 변경제이다. 일부 실시형태에서, SMN 교정제는 경구, 척추강내 또는 정맥내 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 후기-발병 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행-불가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 3 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 조합 요법을 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 이전에 조합 요법을 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 6주령 이전에 조합 요법을 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세에 또는 그 이후에 조합 요법을 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 유전학적 스크리닝에 의해 SMA로 진단받으며(예를 들어, SMN1 돌연변이의 보유자로 확인되며), 선택적으로, 유전학적 스크리닝은 예를 들어, SMN1 돌연변이(들)에 대한 신생아 스크리닝, 자궁내 스크리닝이다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전(presymptomatic)이다.

[0021] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 SMA를 치료하기 위한 부가 또는 보조 요법으로서 사용된다. 따라서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용될 수 있으며, 치료는 치료 용량의 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 정맥내 투여를 포함하며, 치료 용량은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg이며, 환자는 SMN 교정제 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, SMN 교정제는 SMN1-지향 요법이며, 선택적으로, SMN1-지향 요법은 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, SMN 교정제는 SMN2-지향 요법이며, 선택적으로, SMN2-지향 요법은 스플라이스 변경제이다. 일부 실시형태에서, 임의의 SMN 교정제는 경구, 척추강내 또는 정맥내 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환

자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 3 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 교정제 요법을 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세에 또는 그 이후에 SMN 교정제 요법을 시작한다. 일부 실시형태에서, 환자는 유전학적 스크리닝에 의해 SMA로 진단받으며(예를 들어, SMN1 돌연변이의 보유자로 확인되며), 선택적으로, 유전학적 스크리닝은 신생아 스크리닝이다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전이다. 일부 실시형태에서, 환자는 아피테그로맵 요법 이전에 SMN 교정제로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 교정제 요법을 받기 전에 아피테그로맵으로 치료받는다.

[0022] 아피테그로맵 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SMA 환자는 하기의 기준 중 하나 이상을 만족하는 환자를 포함한다: SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(및/또는 제2형 또는 제3형) SMA의 문서화된 진단을 가짐; WHO 운동 지표(WHO motor milestone) 정의에 따라 독립적으로 앉을 수 있는 보행 불가능한 대상체; 30초 이내에 10 미터 넘게 보조 없이 독립적으로 보행할 수 있는 보행 가능한 대상체; 63 이하의 해머스미스 척도 개정판(Revised Hammersmith Scale) 점수 및/또는 10 이상의 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) 점수를 갖는 대상체; 치료 전 2주 이내에 매일 16시간 초과 동안 양압 또는 만성 주간 비침습적 환기 지원과 함께 기관절개술을 사용하지 않는 대상체; 치료 전 2주 이내에 대상체의 웰빙을 방해하는 어떠한 급성 또는 동시이환 질환도 갖지 않는 대상체; 중증 척추측만증 또는 구축을 갖지 않는 대상체; 및/또는 승인된 SMN-지향 요법, 예를 들어, SMN 상향조절제(SMN 교정제로도 알려져 있음) 요법을 제외하고, 전신 코르티코스테로이드, 발프로산 또는 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법을 60일 이내에 사용하지 않은 대상체. 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법은 안드로겐, 인슐린-유사 성장 인자, 성장 호르몬, 전신 베타-효능제, 보툴리눔 독소, 근육 이완제, 근육 강화 보조제 또는 아세틸콜린에스테라제 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(및/또는 제2형 또는 제3형) SMA의 문서화된 진단을 가지며, 상기 열거된 추가의 기준 중 하나 이상을 만족한다. 다양한 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 예를 들어, 본원에 개시된 투여량 또는 계획에 따른 아피테그로맵을 사용한 치료를 위한 이러한 환자 또는 환자 모집단(들)의 선택을 포함한다.

[0023] 아피테그로맵 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SMA 환자는 하기의 기준 중 하나 이상을 만족하는 환자를 포함한다: 1, 2, 3 또는 4 카피의 smn2 유전자를 가지며, 세계 보건 기구(WHO) 운동 발달 척도: 1) 지지 없이 앉기(예를 들어, 머리를 적어도 10초 동안 세우기; 균형을 잡기 위해 팔이나 손을 사용하지 않음); 2) 손과 무릎으로 기어가기(예를 들어, 연속하여 적어도 3회의 동작과 배가 지지면에 닿지 않음); 3) 보조 하에 서기(예를 들어, 어떠한 물체에도 기대지 않고 적어도 10초 동안 두 발로 직립); 4) 보조 하에 걷기(예를 들어, 안정한 물체를 잡고 적어도 5걸음 내딛음); 5) 지지 없이 서기(예를 들어, 사람이나 물체와의 접촉 없이 적어도 10초); 및 6) 지지 없이 걷기(예를 들어, 독립적으로 적어도 5걸음 내딛음)에 따른 대근육(gross) 운동 지표 중 하나 이상을 달성함.

[0024] 아피테그로맵 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는 SMA 환자는 하기의 기준 중 하나 이상을 만족하는 환자를 포함한다: 1, 2, 3 또는 4 카피의 smn2 유전자를 가지며, 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(HFMSE): 1) 목 가누기(예를 들어, 옆드려 누워 있는 동안 머리를 들거나 가눌 수 있음); 2) 구르기; 3) 삼각 자세로 앉기(예를 들어, 앉아 있는 동안 손을 사용하여 스스로 지지함); 4) 지지 없이 앉기; 5) 지지와 함께 서기; 6) 기기/기어가기; 7) 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당기기(예를 들어, 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당기고, 가구를 잡고 나아감); 8) 지지 없이 서기; 9) 독립적으로 걸음을 몇 번 내딛지만 넘어짐; 10) 단독으로 걷기(예를 들어, 독립적으로 걷기, 지지 없이 걷기); 11) 물체(예를 들어, 장난감)를 잡기 위해 쪼그리고 앉기; 12) 계단 위아래로 걷기/기기; 13) 점프하기; 14) 발을 번갈아 계단 오르기; 15) 한 발로 뛰기; 16) 발을 번갈아 계단 내려가기에 따른 대근육 운동 지표 중 하나 이상을 달성함.

[0025] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 아피테그로맵으로 치료받는 환자는 SMN 요법(SMN-지향 요법), 예를 들어, SMN 상향조절제(교정제) 요법, 예컨대 누시너센을 받았거나, 이로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 상향조절제(교정제) 요법을 개시한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제(교정제) 요법을 개시한다. 일부 실시형태에서, SMN 교정제 요법은 SMN2 상향조절제 요법이다. 일부 실시형태에서, SMN 교정제 요법은 SMN1 유전자 요법이다.

[0026] 일부 실시형태에서, 환자는 운동 기능 개선, 질병 안정화 또는 질병 진행의 지연을 특징으로 하는 임상적 이익을 달성하는 데 충분한 치료 용량으로 적어도 6개월(예를 들어, 6개월, 12개월 또는 그 이상) 동안 아피테그로

압 요법을 받는다.

- [0027] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법을 받는 환자는 운동 기능의 개선을 획득할 수 있다. 운동 기능 개선은 HFMSE 점수 또는 RHS 점수의 증가에 상응할 수 있다. 예를 들어, 환자는 아피테그로맵(즉, 아피테그로맵 요법)을 사용한 6개월 또는 12개월의 치료 후에 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점, 2점, 3점, 4점, 5점 또는 그 이상의 증가를 달성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 12개월의 아피테그로맵 요법은 조기 연령에 백그라운드 SMN 요법을 개시하였던 환자에서 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 3점 이상의 증가(예를 들어, 적어도 3점, 적어도 5점, 적어도 10점, 최대 약 20점)를 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, HFMSE 점수의 개선은 상가적이며, 백그라운드 요법, 예를 들어, 백그라운드 SMN 상향조절제/교정제 요법과 상승적일 수 있다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법을 받는 환자는 질병 안정화를 가질 수 있다. 질병 안정화는 기준선에 비한 HFMSE 점수 또는 RHS 점수의 넷 제로(net zero)(예를 들어, 적어도 변화 또는 증가가 없음) 또는 거의 넷 제로인 변화에 상응할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이는 운동 기능의 점진적인 저하가 예상되는 미처리 환자 모집단(예를 들어, 자연 병력) 또는 종래 기술 방법(예를 들어, 백그라운드 요법)으로 치료받는 환자 모집단에 비하여 임상적으로 의미 있는 결과이다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법을 받는 환자는 질병 진행의 지연을 가질 수 있다. 질병 진행의 지연은 예를 들어, 적합한 대조군(예를 들어, 특정 환자 모집단의 자연 병력을 나타내는 미처리 환자)에 비하여, 시간이 지남에 따라 HFMSE 점수의 더 느린 속도의 감소를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 지연은 보행 가능에서 보행 불가능 SMA로의 나중의 전환을 포함할 수 있다.
- [0030] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 아피테그로맵을 받지 않은 대조군에 비하여, 환자 모집단에서 치료 반응을 증가시킬 수 있다.
- [0031] 임의의 실시형태에서, 치료적 유효량의 아피테그로맵은 12개월의 치료 후에 환자에서 심각한 유해 사례를 야기하지 않는다.
- [0032] 본 개시내용은 잠재성 마이오스타틴의 활성화를 선택적으로 저해할 수 있는 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체가 백그라운드 SMN 상향조절제 요법(예를 들어, 누시너센)이 진행 중이거나, 이것이 진행 중이 아닐 수 있는 SMA 환자를 포함하는 SMA를 갖는 인간 환자에서 근육 기능을 개선시킬 수 있으며, 일부 경우에 유해 사례를 회피하면서, 특정 집단 모집단에서 전형적으로 예상되거나 관찰되지 않는 놀라운 정도로 개선시킬 수 있다는 관찰에 적어도 부분적으로 기초한다(예를 들어, 문헌[Mercuri et al. (2018) New England Journal of Medicine. 378(7):625-635]과 비교). 따라서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체를 포함하는 방법, 용도 및 조성물의 다양한 실시형태를 제공한다. 더욱이, 신경근 질병을 치료하기 위한 선택적 마이오스타틴 저해의 임상적 이익을 입증하는 본원에 제시된 데이터에 기초하여, 본 개시내용은 또한, 다른 선택적 마이오스타틴 저해제가 또한 유사한 방식으로 사용될 수 있다는 개념을 포괄한다. 이들은 예를 들어, 마이오스타틴을 선택적으로 저해할 수 있지만 다른 관련 성장 인자, 예컨대 액티빈 A를 남겨두는 중화 항체, 및 마이오스타틴에 우선적으로 결합하도록 조작된 리간드 트랩을 포함할 수 있다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 치료적 유효량의 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성한다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군과 비교하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선과 비교하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 정맥내 투여되는 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 기준선으로부터의 평균 저하가 이 환자 모집단에서 관찰될 수 있지만, 대다수의 환자는 질병 안정화를 보인다(RHS의 변화 또는 증가 없음). 일부 실시형태에서, 환자 모집단 내의 하위세트(예를 들어, 10% 이상, 예를 들어, 15% 이상, 20% 이상)의 환자는 단일요법으로서 아피테그로맵을 사용한 12개월의 치료 후에 RHS의 3점 이상의 증가를 달성한다.
- [0034] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 요법(예를 들어, SMN 상향조절제)을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여, 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(HFMSE) 점수의 적어도 1점의 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피

테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여, HFMSE 점수의 평균 적어도 1점 증가를 생성하기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여, HFMSE 점수의 평균 적어도 1점 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg (예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다.

[0035] 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 제2형 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 보행 불가능 제3형 SMA이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나센노진 아베파르보백이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 정맥내 용량이다. 일부 실시형태에서, 치료 용량의 아피테그로맵은 예를 들어, 대다수(예를 들어, 50% 초과, 예컨대 60% 초과)의 환자 모집단의 환자에서 HFMSE를 1점 이상 증가시키고/시키거나, 예를 들어, 적어도 20%(예를 들어, 적어도 25%)의 환자 모집단의 환자에서 HFMSE를 3점 이상 증가시키기에 충분하다.

[0036] 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이며, 후기-발병 SMA는 제2형 SMA이며, 환자는 조기 연령(5세 이전)에 백그라운드 SMN 교정제 요법을 개시하였다. 아피테그로맵 요법은 이 환자 모집단에서 유의미한 운동 기능 개선(예를 들어, HFMSE 점수의 5점 이상의 증가)을 달성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선에 비하여, 12개월의 아피테그로맵 요법 후에 HFMSE의 3+점 증가, 5+점 증가 또는 10+점 증가를 달성하며, 기준선은 아피테그로맵의 처음의 투여 이전에 또는 그 때에 측정된다.

[0037] 일부 실시형태에서, 대상체는 WHO 운동 발달 지표 분류에 기초하여, 4 내지 9개월령에 도움 없이 앉는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 4 내지 9개월령에 도움 없이 앉는 능력을 갖는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5 내지 11개월령에 도움을 받아 서는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5 내지 11개월령에 도움을 받아 서는 능력을 갖는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5 내지 13개월령에 손과 무릎으로 기어가는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5 내지 13개월령에 손과 무릎으로 기어가는 능력을 갖는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 6 내지 14개월령에 도움을 받아 걷는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 6 내지 14개월령에 도움을 받아 걷는 능력을 갖는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 7 내지 14개월령에 단독으로 서는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 7 내지 14개월령에 단독으로 서는 능력을 갖는 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 8 내지 18개월령에 단독으로 걷는 능력이 생기지 않았던 환자이다. 일부 실시형태에서, 걸을 수 없는 임의의 상기 언급된 환자는 또한 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, (보조 하에 또는 보조 없이) 걸을 수 있는 임의의 상기 언급된 환자는 또한, 제3형 SMA를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 임의의 상기 언급된 환자는 마이오스타틴 저해제(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 6 내지 12개월의 치료 후에, WHO 운동 발달 지표에 따른 하나 이상의 새로운 지표(들)를 얻을 수 있다. 일부 실시형태에서, 임의의 상기 언급된 환자는 마이오스타틴 저해제(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 6 내지 12개월의 치료 후에, WHO 운동 발달 지표에 따른 1, 2 또는 3개의 새로운 지표(들), 예를 들어, 독립적으로 걷는 능력, 독립적으로 서는 능력, 보조 하에 서기, 손과 무릎으로 기어가기 및/또는 보조 하에 걷기 중 하나 이상을 얻을 수 있다.

[0038] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵으로 치료받을 표적 환자 모집단은 마이오스타틴 저해제(예를 들어, 아피테그로맵) 요법을 시작할 때 12세 이하인 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 환자 모집단은 2세 이상인 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 환자 모집단은 2 내지 12세인 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 환자 모집단은 2 내지 5세인 환자를 포함한다.

[0039] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 (예를 들어, 척추 유합술(spinal fusion)로 인하여) SMN 상향조절제 요법에 필요한 척추강내 주사를 받을 수 없거나, 치료에 참여하지 않기로 한 SMA 환자에게 단일요법으로서 투여된다.

[0040] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료를 위한 약제학적 조성물(예를 들어, 의약)의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공한다. 의약은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로의 대상체로의 투여를 위한 것이며, 선택적으로, 대상체는 5세 이전에 SMA에

대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시킨다. 제조 프로세스는 아피테그로맵에 상응하는 재조합 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생성할 수 있는 아피테그로맵 면역 글로블린 폴리펩티드의 중쇄 및 경쇄의 핵산 서열을 갖는 벡터 또는 벡터들을 포함하는 세포주를 제공하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 세포주를 사용하여, 세포 배양물, 예컨대 포유동물 세포 배양물, 예를 들어, CHO 세포에서 아피테그로맵을 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대규모(예를 들어, 250 L, 1000 L, 2000 L 3000, 4000 L 등) 생물반응기를 사용하여 아피테그로맵을 생성할 수 있다. 이어서, 재조합 항체 분자는 세포 배양물로부터 정제될 수 있으며, 정제된 항체는 아피테그로맵 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 약제학적 조성물 내로 제형화된다. 당해 프로세스는 전형적으로 멸균 여과 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여에 적합한, 약 50 mg/mL 아피테그로맵을 함유하는 액체 제형이다.

[0041] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 다회용량 바이알(vial), 예컨대 유리 바이알에 함유된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 내부에 함유하는 용기(예컨대, 유리 바이알)는 키트의 일부이다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 후기-발병 SMA를 갖는 환자에서 아피테그로맵의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 적극 치료(active treatment) 연구의 치료 기간에 대한 개략적 설계를 보여준다. 52주 치료 기간 동안, 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같이, 코호트 1 및 2에 등록된 환자에게 고용량(20 mg/kg)의 아피테그로맵을 제공하고, 코호트 3에 등록된 환자를 저용량(2 mg/kg) 또는 고용량(20 mg/kg)의 아피테그로맵을 제공하도록 맹검 방식으로 무작위 배정한다(1:1).

도 2는 실시예 1에 제시된 바와 같이, 후기-발병 SMA를 갖는 환자에서 아피테그로맵의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 적극 치료 연구의 연장 기간에 대한 개략적 설계를 보여준다. 52주 치료 기간(도 1)을 완료한 환자는 추가 52주 동안의 연장 기간에 등록할 옵션을 갖는다.

도 3a 및 도 3b는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 3, 5세 이전에 승인된 SMN 상향조절제(누시너센)를 사용한 치료를 개시하였던 제2형 SMA를 갖는 환자를 등록한 아피테그로맵의 적극 치료 연구의 무작위 배정, 이중-맹검, 부분으로부터의 6개월 중간 결과를 보여준다. 환자를 저용량(4주마다 1회 또는 매달(Q4W) 2 mg/kg 아피테그로맵) 또는 고용량(20 mg/kg 아피테그로맵 Q4W)을 제공받도록 1:1 비로 무작위 배정하였으며; 둘 모두의 치료 아암(arm)은 승인된 SMN 상향조절제 요법(누시너센)과 함께 이루어진다. 도 3a는 개별 HFMSE 반응을 보여준다. 도 3b는 HFMSE 점수의 기준선으로부터의 평균($\pm$ SEM) 변화를 보여준다.

도 4는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은, 코호트 1, 2 및 3으로부터의 6개월 중간 결과의 약동학(PK) 분석을 보여준다. 제28일에 시작하여, 측정치는 투여-전 최저점 수준이다.

도 5는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은, 코호트 1, 2 및 3으로부터의 6개월 중간 결과의 약력학(PD) 분석을 보여준다.

도 6a 및 도 6b는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 2, 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 11.7세의 평균 연령(8세 내지 19세 범위)을 갖고, 승인된 SMN 상향조절제를 사용한 치료를 이미 받고 있는 15명의 환자가 등록한 오픈-라벨, 단일-아암 코호트로부터의 6개월 중간 결과를 보여준다. 환자를 승인된 SMN 상향조절제 요법(누시너센)과 함께 20 mg/kg의 아피테그로맵 Q4W로 치료한다. 도 6a는 개별 HFMSE 반응을 보여준다. 도 6b는 HFMSE 점수의 기준선으로부터의 평균($\pm$ SEM) 변화를 보여준다.

도 7a 및 도 7b는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 1, 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 23명의 환자가 등록한 오픈-라벨, 단일-아암 코호트로부터의 6개월 중간 결과를 보여준다. 환자를 단일요법으로 또는 승인된 SMN 상향조절제 요법(누시너센)과 함께 20 mg/kg의 아피테그로맵 Q4W로 치료한다. 도 7a는 개별 RHS 반응을 보여준다. 도 7b는 RHS 점수의 기준선으로부터의 평균($\pm$ SEM) 변화를 보여준다.

도 8은 후기-발병 SMA에서 누시너센 SHINE 시험으로부터의 결과를 보여주며, 문헌[Williams et al. Minimal clinically important differences of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in later-onset spinal muscular atrophy: results from the phase 3 CHERISH trial. Presented at: 31st Annual Meeting of the American Academy of Managed Care Pharmacy; 25-28 March 2019; San Diego, CA, USA.]을 재현한다.

도 9a 내지 도 9d는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 3으로부터의 12개월 탐-라인 결과를 보여준다. 도 9a는 개별 HFMSE 반응을 보여준다. 도 9b는 HFMSE 점수의 기준선으로부터의 평균($\pm$ SEM) 변화를 보여준다. 도 9c는 2세 초과 3세 이하의 제2형 보행 불가능 코호트로부터의 환자에서의 HFMSE 반응자 분석을 보여준다. 도 9d는

2세 초과의 제2형 보행 불가능 코호트의 20 mg/kg 아암으로부터의 환자에서의 전반적인 치료 시간표의 개략도 및 기준선에 비한 HFMSE 점수의 변화를 보여준다.

도 10a 내지 도 10c는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 2로부터의 12개월 탐-라인 결과를 보여준다. **도 10a**는 개별 HFMSE 반응을 보여준다. 프로토콜 순응 분석은 아세틸콜린에스테라제 저해제를 사용한 치료로 인하여, 기준선으로부터 -7점 변화를 보였던 1명의 환자를 배제한다. **도 10b**는 HFMSE 점수의 기준선으로부터의 평균($\pm$ SEM) 변화를 보여준다. **도 10c**는 제2/3형 보행 불가능 5세 내지 21세 코호트로부터의 환자에서의 HFMSE 반응자 분석을 보여준다.

도 11a 내지 도 11c는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 1로부터의 12개월 탐-라인 결과를 보여준다. **도 11a**는 개별 RHS 반응을 보여준다. **도 11b**는 RHS 점수의 기준선으로부터의 평균($\pm$ SEM) 변화를 보여준다. **도 11c**는 제3형 보행 가능 5세 내지 21세 코호트로부터의 환자의 RHS 반응자 분석을 보여준다.

도 12a 및 도 12b는 코호트 1, 2 및 3으로부터의 12개월 탐-라인 결과의 약동학(PK) 분석을 보여준다. **도 12a**에서, 제28일에 시작하여, 측정치는 투여-전 최저점 수준이다. **도 12b**에서, 제28일에 시작하여, 측정치는 제140일 및 제336일을 제외하고, 투여-전 최저점 수준이다. 제140일 및 제336일에, 측정치는 C_{max} 수준이다.

도 13는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 1, 2 및 3으로부터의 12개월 탐-라인 결과의 약력학(PD) 분석을 보여준다.

도 14는 누시너센과 조합하여 2 mg/kg(더 진한 원) 또는 20 mg/kg(더 연한 원) 아피테그로맵을 제공한 환자에 대한 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 3에서의 HFMSE 점수의 변화에 대하여 표적 결합을 플롯팅한 그래프를 보여준다.

도 15a는 건강한 자원자(SAD 및 MAD) 대 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 1, 2 및 3에서의 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도 간의 비교를 보여준다. **도 15b** 및 **도 15c**는 건강한 자원자(SAD) 및 코호트 1, 2, 3에서의 잠재성 마이오스타틴 농도의 배수 변화를 보여준다.

도 16는 건강한 자원자(SAD 및 MAD) 대 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 1, 2 및 3에서의 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도와 체중 간의 상관관계를 보여준다.

도 17는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 1, 2 및 3에서의 제거와 체중 간의 상관관계에 대한 선형 회귀를 보여준다.

도 18는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 1, 2 및 3에서의 제거와 연령 간의 상관관계에 대한 선형 회귀를 보여준다.

도 19는 SMAD-반응성 루시페라제 리포터 검정으로부터의 결과를 보여준다. 재조합 프로마이오스타틴을 아피테그로맵, mTLL2 및 푸린 프로테아제와 함께 인큐베이션시킨 후에, SMAD-반응성 루시페라제 리포터 벡터로 트랜스펙션된 CAGA 세포 상에서 인큐베이션시켰다. 활성 성장 인자의 단백질 분해적 가공 및 방출을 저해하는 아피테그로맵의 능력을 측정하고, 저해%로서 플롯팅하였다.

도 20a 내지 도 20d는 실시예 1에 제시된 바와 같은, 다수의 투여 후의 아피테그로맵의 혈청 농도 시간 프로파일을 보여준다. 아피테그로맵을 하기에 대하여 주 1회 반복 정맥내 투여 후에 수컷 및 암컷 동물의 혈청에서 측정하였다: 사이노몰구스 원숭이에게 10, 30 및 100 mg/kg으로 4주에 이어서, 4주 회복 단계(**도 20a**), 성체 랫트에게 10, 30 및 100 mg/kg으로 4주에 이어서, 4주 회복 단계(**도 20b**), 성체 랫트에게 30, 100 및 300 mg/kg으로 26주에 이어서, 8주 회복 기간(**도 20c**) 및 유년기 랫트에게 30, 100 및 300 mg/kg으로 7주에 이어서, 4주 회복 단계(**도 20d**). 나타난 데이터는 평균 $\pm$ 표준 편차이다. 용량 기호: 10(원), 30(사각형), 100(삼각형) 및 300(마름모) mg/kg.

도 21a 내지 도 21d는 실시예 1에 제시된 바와 같은 다수의 투여 후의 아피테그로맵의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도 시간 프로파일을 보여준다. 혈청 잠재성 마이오스타틴을 하기에 대하여 주별 용량의 아피테그로맵을 투여한 동물에서 측정하였다: 사이노몰구스 원숭이에게 10, 30 및 100 mg/kg으로 4주에 이어서, 4주 회복 단계(**도 21a**), 성체 랫트에게 10, 30 및 100 mg/kg으로 4주에 이어서, 4주 회복 단계(**도 21b**), 성체 랫트에게 30, 100 및 300 mg/kg으로 26주에 이어서, 8주 회복 기간(**도 21c**) 및 유년기 랫트에게 30, 100 및 300 mg/kg으로 7주에 이어서, 4주 회복 단계(**도 21d**). 나타난 데이터는 평균 $\pm$ 표준 편차이다. 용량 기호: 10(칠한 원), 30(사각형), 100(삼각형) 및 300(마름모) mg/kg.

도 22a는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 2 및 3에서의 이전의 누시너센 치료의 기간의 함수로서 기준선으로부터의 12개월 HFMSE 변화를 보여준다. 도 22b는 보행 불가능 환자에서 받은 누시너센 유지 용량의 함수로서 기준선으로부터의 12개월 HFMSE 변화를 보여준다.

도 23a 내지 도 23c는 실시예 1, 섹션 1.1에 제시된 바와 같은 코호트 2 및 3에 대한 연령의 함수로서 12개월 HFMSE 변화의 사후 분석을 보여준다. 도 23d는 아피테그로맵 20 mg/kg 또는 2 mg/kg으로 치료받은 보행 불가능 환자의 풀링된 코호트에서의 기준선으로부터의 HFMSE 변화를 보여준다.

도 24는 실시예 1에 제시된 바와 같은 척추측만증 또는 관절 구축이 없는 환자에 비해 척추측만증 또는 관절 구축을 갖는 환자에서의 12개월 운동 기능 점수의 비교를 보여준다. 도 24a는 보행 불가능 제2형 및 제2/3형 SMA 환자로부터의 풀링된 HFMSE 점수를 보여준다. 도 24b는 보행 가능 제3형 SMA 환자로부터의 풀링된 RHS 점수를 보여준다.

도 25는 실시예 1에 제시된 바와 같이, 운동 기능 점수에 의해 측정되는 바와 같은 2세 초과의 제2형 보행 불가능 코호트로부터의 환자에서의 용량 반응을 보여준다.

도 26은 실시예 1에 제시된 바와 같이, 제2형 SMA를 갖는 환자에서의 연령, 잠재성 마이오스타틴 수준의 배수-변화 및 아피테그로맵의 약동학적 농도에 대한 HFMSE 점수의 변화로 측정되는 바와 같은 운동 기능의 개선 간의 관계의 분석을 보여준다. 도 26a는 HFMSE 점수의 변화와 연령 간의 관계를 보여준다. 도 26b는 잠재성 마이오스타틴 수준의 배수 변화(LM 배수)와 아피테그로맵의 약동학적 농도 간의 관계를 보여준다. 도 26c는 운동 기능의 연령-정규화된 변화와 잠재성 마이오스타틴 수준의 연령-정규화된 배수 변화 간의 관계를 보여준다. 도 26d는 연령-정규화된 운동 기능의 변화와 연령-정규화된 LM 배수/PK 농도 간의 관계를 보여준다.

도 27a는 HFME 점수의 변화와 기준선 잠재성 마이오스타틴 간의 관계를 보여준다. 도 27b는 실시예 1에 제시된 바와 같은, 연령 정규화 후의 관계를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본 개시내용이 더욱 용이하게 이해될 수 있도록, 소정의 용어가 먼저 정의된다. 이들 정의는 본 개시내용의 나머지의 견지에서 그리고 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 판독되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 추가의 정의는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에 내내 제시되어 있다.

아피테그로맵: 아피테그로맵("SRK-015"로도 지칭됨)은 전구형태의 마이오스타틴 - 즉, 프로마이오스타틴 및 잠재성 마이오스타틴에 높은 친화성으로 특이적으로 결합함으로써 마이오스타틴 활성화를 저해하는 연구용 완전 인간, 모노클로날 항체이다. 예를 들어, CAS 등록 번호 2278276-46 1; 문헌[International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) (2020) WHO Drug Information, Vol. 34, No. 2 at pages 272-273]을 참조하고; GtoPdb Ligand ID: 11180; GtoPdb PubChem SID: 434122240; IMGt/mAb-DB 데이터베이스 ID: 829; NIH ChemIDplus 데이터베이스: RN: 2278276-46-1; UNII: UZ54216N0Y도 또한 참조한다. 아피테그로맵은 인간 면역글로불린 G4(IgG4)/람다 아이소타입을 갖는다. 아피테그로맵은 선택적 마이오스타틴 저해제(마이오스타틴-선택적 활성화 저해제)이다. 예를 들어, 국제 공개 제WO 2017/049011호를 참조한다. 용어 "선택적 마이오스타틴 저해제"(또는 "마이오스타틴-선택적 저해제")는 구조적으로 관련된 성장 인자, 예컨대 액티빈 A에 유의미하게 영향을 미치지 않고, 마이오스타틴/GDF-8의 활성화 또는 활성을 차단하거나, 저해하거나, 다르게는 길항시킬 수 있는 작용제를 지칭한다. 아피테그로맵은 하기 표 3B에 나타난 바와 같이, SEQ ID NO: 15의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 16의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

기준선: 본원에 사용되는 바와 같이, SMA-관련 파라미터(예를 들어, 운동 기능 척도에 대한 점수, 예를 들어, 해머스미스 점수 개정판(RHS) 점수 또는 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(HFMSE) 점수)의 맥락에서 용어 "기준선" 또는 "기준선 점수"는 본 개시내용의 SMA 요법을 사용한 치료 시의 또는 그 이전의(예를 들어, 단독으로 또는 SMN 상향조절제 요법을 포함하는 백그라운드 요법에 대한 보조제로서 아피테그로맵의 초기 투여 이전의 또는 그 때의) 환자의 SMA-관련 파라미터의 수치적 값을 지칭한다.

일부 실시형태에서, 아피테그로맵, 예를 들어, 아피테그로맵 단일요법으로 치료받은 환자(예를 들어, 보행 가능 SMA를 갖는 환자)에서의 기준선 RHS 점수는 아피테그로맵을 사용한 치료의 시작 시에 또는 그 이전에 측정된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵, 예를 들어, SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 아피테그로맵으로 치료

받을 환자(예를 들어, 보행 가능 SMA를 갖는 환자)에서의 기준선 RHS 점수는 아피테그로맵을 사용한 치료의 시작 시에 또는 그 이전에 측정된다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 측정 시에 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 측정 이전 적어도 6개월 동안 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이었다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 아피테그로맵으로 치료받을 환자(예를 들어, 보행 가능 SMA를 갖는 환자)는 26 이상의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 63 이하의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 26 내지 63 범위의 기준선 RHS 점수를 갖는다.

[0048] 다른 실시형태에서, 기준선 HFMSE 점수는 아피테그로맵, 예를 들어, SMN 상향조절제 요법의 백그라운드 요법에 대한 보조제로서 아피테그로맵으로 치료받을 환자에서(예를 들어, 후기-발병 SMA를 갖는 환자, 예를 들어, 보행 불가능 형태의 SMA, 예컨대 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자에서) 측정된다. 일부 실시형태에서, 기준선 점수는 아피테그로맵을 사용한 치료(즉, 아피테그로맵 요법)의 시작 시에 또는 그 이전에 측정된다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 측정 시에 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 측정 이전에 적어도 6개월 동안 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이었다. 일부 실시형태에서, 환자는 기준선 측정이 이루어지는 시기인 아피테그로맵 요법을 개시할 때, 적어도 2년 동안 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이었다. 일부 실시형태에서, 따라서, 아피테그로맵 요법의 치료 효과를 평가하기 위해 사용되는 기준선 점수는 존재한다면, 백그라운드 요법의 결과로서의 치료 효과에 더해진다. 일부 실시형태에서, 환자는 예를 들어, 치료 전에 대하여 측정되는 1 내지 7점의 운동 기능 점수의 증가에 의해 백그라운드 요법에 반응하였다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵으로 치료받을 환자(예를 들어, 보행 불가능 형태의 SMA, 예컨대 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자)는 12 이상의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 44 이하의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 12 내지 44 범위의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다.

[0049] 코호트: 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "코호트" 또는 "코호트 모집단"은 공유되는 인자 또는 영향, 예컨대 연령, SMA 질병 중증도(예를 들어, 제2형 및/또는 제3형 SMA), 동시 치료(예를 들어, SMN 상향조절제 요법) 등을 갖는 인간 대상체의 군 또는 모집단을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 본원에 사용되는 바와 같이, "코호트"는 공유되는 연령, SMA 질병 중증도 및/또는 동시 치료를 갖는 인간 대상체의 군을 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 코호트는 SMN 상향조절제 요법을 받지 않는 환자뿐 아니라 SMN 상향조절제 요법을 이미 받고 있는 SMA 환자를 포함하여, 5세 내지 21세의 보행 가능 제3형 SMA 환자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 코호트는 환자가 5세가 된 후에 시작하였던 SMN 상향조절제 요법을 이미 받고 있는 5세 내지 21세의 제2형 및 보행 불가능 제3형 환자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 코호트는 환자가 5세가 되거나 되었기 전에 시작하였던 SMN 상향조절제 요법을 이미 받고 있는 2세 이상의 제2형 SMA 환자를 포함한다.

[0050] 대조군: 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "대조군" 또는 "대조군 샘플"은 임의의 임상적으로 또는 과학적으로 관련이 있는 비교 샘플, 모집단 또는 대응물을 지칭하며, 이는 예를 들어, 건강한 대상체 유래의 샘플, 대상체가 특정 질병 또는 질환에 걸리기 쉽게 야기하거나 만들 수 있는 결핍을 갖는 대상체 유래의 샘플, 관심 질병 또는 질환을 갖는 대상체, 위약으로 치료받는 대상체 유래의 샘플, 치료 이전의 대상체 유래의 샘플, 모의(sham) 또는 완충제 처리된 대상체 또는 샘플, 미처리 대상체 또는 샘플 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 사용한 치료를 받고 있거나, 이를 필요로 하는 환자 또는 환자 모집단은 대조군 환자 또는 환자 모집단과 비교될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대조군 환자 또는 환자 모집단은 아피테그로맵을 받지 않는 환자 또는 환자 모집단이다.

[0051] 저해한다 또는 ~의 저해: 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "저해한다" 또는 "~의 저해"는 측정 가능한 양만큼 감소시키는 것을 의미하며, 완전한 예방 또는 저해를 포함할 수 있지만, 이를 필요로 하지 않는다.

[0052] 유효량: 용어 "유효한" 및 "치료적으로 유효한"은 대상체에서 이의 의도된 목적(들), 즉, 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 만족하고/하거나 환자 모집단에서 통계적으로 유의미한 임상적 이익(예를 들어, 효능)을 달성하는 능력 또는 양을 지칭한다. 예를 들어, 본 개시내용의 특정 실시형태에서, 의도된 목적은 마이오스타틴 저해와 연관된 임상적으로 의미 있는 결과를 달성하기 위하여 생체 내에서 마이오스타틴의 활성화를 저해하는 것일 수 있다. "유효량"(또는 치료적 유효량 또는 치료 용량)은 질병의 파라미터의 검출 가능한 변화, 예를 들어, 질병의 파라미터, 증상 또는 하류 효과의 둔화, 중지, 역전, 축소, 또는 호전을 생성하기에 충분한 투여량 또는 투여 계획일 수 있다. 당해 용어는 질병을 완전히 치유하는 양의 이용을 포괄하지만, 이를 필요로 하지 않는다. 본원에서 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체의 용량(예를 들어, 아피테그로맵의 용량)에 대한 언급은 본원에 기재된 바와 같이 치료적 유효 용량일 수 있다.

[0053] 관련 있는 의도된 목적의 측정치는 객관적(즉, 일부 검정 또는 마커에 의해 측정 가능함)이거나 주관적(즉, 대

상체가 효과의 조짐을 드러내거나 효과를 느낌)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 SMA에 대한 특정 임상 기준(예를 들어, 나타나는 증상, 질병 진행/단계, 유전학적 프로파일 등에 의해 결정된 바와 같음)을 만족하는 환자 모집단에게 투여되는 경우, 통계적으로 유의미한 치료 반응이 모집단 중에서 획득되는 양이다.

[0054] 일부 실시형태에서, 유효량은 특정 계획에 따라 투여되는 경우, 유해 효과가 존재한다면, 환자가 치료 계획을 계속하는 데 충분히 허용되도록, 타당하게 허용 가능한 수준의 유해 효과(예를 들어, 독성)를 갖는 긍정적인 임상적 결과를 생성하고, 요법의 이익이 독성의 위험을 능가하는 양이다. 당업자는 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 투여량이 긍정적인 결과와 상호관련되는 투여 계획의 맥락에서 투여에 적절한 양을 함유하는 경우, 이는 유효량을 함유하는 것으로 간주될 수 있음을 인식할 것이다.

[0055] 후기-발병 SMA: 본원에 사용되는 바와 같이, 명백하게 다르게 정의되지 않는 한, 용어 후기-발병 SMA는 6개월령 이후까지 SMA 증상의 발병을 나타내지 않는 환자를 지칭한다(예를 들어, 증상은 6개월 의학적 스크리닝 시에 검출되지 않는다). 후기-발병 SMA 환자는 또한, 당업계에 알려져 있는 전통적인 질병 분류에 기초하여, 제2형, 제3형 또는 제4형 SMA를 갖는 것으로 특성화된 환자일 수 있다. 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 전형적으로 적어도 2 카피의 SMN2 유전자(예를 들어, 2 카피, 3 카피, 4 카피 이상, 예를 들어, 2 내지 4 카피)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN-지향 요법, 예를 들어, SMN 상향조절제로 치료받거나, 이를 받았다(예를 들어, 5세 이전에 이러한 요법을 받았다). 후기-발병 SMA와 반대로, 조기-발병 또는 영아-발병 SMA는 6개월령에 또는 그 이전에 증상을 나타내는 SMA를 지칭한다(또한 당업계에 알려져 있는 전통적인 분류를 사용하여 제1형 SMA으로 범주화될 수 있는 환자 포함). 비교에 의해, 조기- 또는 영아-발병 SMA 환자는 전형적으로 1 또는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다.

[0056] 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 1 내지 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조기 치료 개입으로 인하여 후기-발병 SMA를 갖는 환자(즉, 다르게는 6개월령 이전에 증상의 발병을 가졌을 환자)는 또한 "출현" 또는 "치료 후 발생" 후기-발병 SMA 환자 또는 환자 모집단으로도 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료 후 발생 후기-발병 SMA 환자는 상이한 유전자형(예를 들어, 1 내지 2 카피의 SMN2 유전자), 표현형(예를 들어, 보행) 및/또는 질병의 경과 및 마이오스타틴 치료에 대한 반응을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 치료, 예를 들어, SMN-지향 치료의 부재 하에서 보조 없이 걷고/걷거나 앉을 수 없을 것이지만(예를 들어, 제1형 및/또는 보행 불가능 제2형 SMA를 가질 것이지만), 치료 덕분에, 걷고/걷거나 앉을 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료, 예를 들어, SMN-지향 치료의 부재 하에 18개월령까지 걷는 능력을 상실하도록 보행 불가능 제3형을 가졌던 치료 후 발생 후기-발병 SMA 환자는 치료 덕분에, 18개월에 걷는 능력을 보유한다. 보행 가능 제3형 SMA 환자의 치료를 고려하는 경우, 일부 실시형태에서, 임의의 보행 가능 환자가 치료된다. 일부 실시형태에서, 제3형 환자는 개입의 부재 하에 18개월까지 걷는 능력을 보유할 환자이다. 일부 실시형태에서, 제3형 환자는 개입의 부재 하에 걷는 능력을 상실할 환자이다. 일부 실시형태에서, 환자는 신생아 스크리닝을 통해 확인되며, 질병 발병 이전에 치료, 예를 들어, SMN-지향 요법이 개시된다. 일부 실시형태에서, SMA 증상 발병은 신생아 스크리닝 후의 조기 치료 개시 때문에 관찰되지 않는다. 일부 실시형태에서, 치료되는 환자는 제4형 SMA를 갖는다(예를 들어, 4 카피 이상의 SMN2 유전자 및 훨씬 더 나중의, 예를 들어, 18세의 또는 이후에 증상의 발병을 갖는 환자).

[0057] 자연 병력: SMA의 자연 병력은 치료 없이 시간이 지남에 따른 사람에서의 SMA의 진행을 지칭한다.

[0058] 진행: 질병(예를 들어, SMA)의 진행은 소정의 기간에 걸친 증상의 악화 또는 질환의 쇠퇴 프로세스이다. 약리학적 개입(예를 들어, 요법)의 부재 하에, 진행은 특정 환자 모집단에서 관찰되는 질병의 자연 병력에 반영되거나 이에 상응한다. 질병 진행은 질환이 악화되는 속도 및/또는 질환이 악화되는 정도에 의해 평가될 수 있다. 따라서, 효능은 질병의 진행을 지연시키거나 둔화시키는 약물 또는 요법의 능력을 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자는 자연 병력에 기초하여 예상될 것보다 더 느린 속도로, 시간이 지남에 따라 운동 기능 점수의 저하를 보일 수 있다. 효능은 저하의 정도를 감소시키는 약물 또는 요법의 능력을 포함할 수 있다. 효능은 질병의 안정화, 즉, 시간이 지남에 따른 기능 파라미터(들)의 적어도 넷 제로의 변화를 포함할 수 있다.

[0059] SMN 요법/SMN-지향 요법: 본 개시내용의 맥락에서, 용어 "SMN 요법" 또는 "SMN-지향 요법"(본원에서 상호교환 가능하게 사용됨)은 SMA를 치료하기 위하여 환자에서 기능적 SMA 단백질의 양 또는 이용 가능성을 증가시키는 목적의 약리학적 작용제(약물, 생물제제)를 지칭한다. 이러한 작용제는 SMN 교정제/상향조절제를 포함한다. 예를 들어, SMN1-지향 요법은 결실된 또는 돌연변이된 SMN1 유전자를 보완하거나 이를 대체할 것으로 의도된 유전자 요법을 포함할 수 있다. SMN2-지향 요법은 체내에서 적어도 부분적으로 기능적인 SMN 단백질의 이용 가능성

을 증가시키도록 SMN2 백업 유전자의 특정 엑손(들)을 표적화하는 스플라이스 변경제를 포함할 수 있다. SMN 요법의 비제한적인 예는 누시너센, 오나센노진 아베파르보백-자이오이 및 리스디플람을 포함한다.

[0060] **정상-상태:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "정상-상태"는 분자(예를 들어, 아피테그로맵)의 전체 흡수가 이의 제거와 상당한 역학적 평형 상태에 있는 상황을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 정상-상태 혈청 농도는 예를 들어, 인간 대상체로의 또는 인간 대상체의 코호트로의 투여 후의 아피테그로맵의 최대 혈청 농도(즉, C_{max}) 또는 최소(최저점) 혈청 농도(즉, C_{min} 또는 C_{trough})로서 측정된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 최대 혈청 농도를 사용하여, 약동학(PK) 분석에서 아피테그로맵의 정상 상태를 결정한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 최소 혈청 농도를 사용하여, PK 분석에서 아피테그로맵의 정상 상태를 결정한다. 일부 실시형태에서, 약력학(PD) 표적은 잠재성 마이오스타틴이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 PD 프로파일은 혈청 중 잠재성 마이오스타틴 농도를 측정함으로써 평가된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 예를 들어, 인간 대상체에서 또는 인간 대상체의 코호트에서 투여-전 또는 최저점 농도(즉, C_{min} 또는 C_{trough})로서 측정된다.

[0061] **대상체:** 치료 적용의 맥락에서 용어 "대상체"는 임상적 관리 또는 개입, 예컨대 치료, 진단 등을 받거나 이를 필요로 하는 개체를 지칭한다. 적합한 대상체는 포유동물(예를 들어, 인간 및 비-인간 포유동물)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 척추동물을 포함한다. 대상체가 인간 대상체인 경우, 용어 "환자"가 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 임상 상황에서, 용어 "환자 모집단" 또는 "환자 하위모집단"은 일련의 기준, 예컨대 임상적 기준, 병력(medical history), 건강 상태, 성별, 연령 군, 유전학적 기준 및/또는 생활양식 인자에 속하는 개체의 군을 지칭하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 조기- 또는 영아-발병 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 후기-발병 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 제2형 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 보행 불가능 제3형 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 보행 가능 제3형 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 보행 가능 후기-발병 SMA 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 보행 불가능 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 증상 발현 전 또는 무증상 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 증상성 환자 또는 환자 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 2 카피 이상의 SMN2 유전자, 예를 들어, 2 내지 3 카피, 2 내지 4 카피, 3 내지 4 카피 등을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 환자 모집단은 후기-발병 SMA를 가지며, 2 카피 이상의 SMN2 유전자, 예를 들어, 2 내지 3 카피, 2 내지 4 카피, 3 내지 4 카피 등을 갖는다.

[0062] **표적 결합:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "표적 결합"은 예를 들어, 골격근에서 생체내에서 이의 의도된 표적(예를 들어, 잠재성 마이오스타틴)에 결합하는 분자(예를 들어, 아피테그로맵)의 능력을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준은 기준선(즉, 치료 이전)에 상대적으로 낮고, 아피테그로맵을 사용한 치료 후에 증가할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준의 증가는 예를 들어, 골격근에서의 아피테그로맵과의 표적 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 치료 후의 높은 수준에 비하여 낮은 기준선 혈청 수준의 잠재성 마이오스타틴은 약물 표적의 주요 부분이 전신으로 순환하는 것보다는 골격근 내에 존재하는 것을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 표적 결합의 포화는 소정의 치료 효과(예를 들어, 효능)를 달성하기에 충분한 투여량을 나타내지만, 포화 없이 효능을 얻는 것이 가능할 수 있다.

[0063] **치료 용량:** 용어 "치료 용량"은 특정 방식으로(예를 들어, 특정 투여 계획을 사용하여) 환자에게 투여되는 경우, 치료 효과를 측정하는 임상적 종점에 의해(예를 들어, 본원에 논의된 임상적 종점 측정치 중 하나 이상에 의해) 결정되는 바와 같은 효능을 달성하는 데 충분한 (예를 들어, 아피테그로맵의) 양을 지칭한다. 예를 들어, 아피테그로맵의 치료 용량은 4주마다 정맥내 투여되는 경우, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg일 수 있다. 특정 실시형태에서, 아피테그로맵의 치료 용량은 4주마다 정맥내 투여되는 경우, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg이다.

[0064] **치료:** 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 질병 또는 장애(예를 들어, SMA)를 "치료하는" 또는 이의 "치료"는 예를 들어, 치료의 부재 하의 기준선에 비하여, 이러한 질병 또는 장애의 발병의 둔화, 지연 또는 예방, 또는 이러한 질병 또는 장애의 진행, 악화(aggravation) 또는 황폐, 이와 연관된 질환의 진행 또는 중증도의 역전, 경감, 호전, 저해, 둔화, 안정화 또는 중단을 의미한다(예를 들어, 치료는 치료의 부재 하에 관찰되는 질병 진행을 중단시킨다). 당해 용어는 질병 또는 장애의 완전한 치료 또는 예방을 포함하지만, 이를 반드시 필요로 하지 않는다. 일부 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 장애, 질병의 증상, 또는 SMA에 대한 소인을

치료하거나, 치유하거나, 경감시키거나, 완화시키거나, 변경시키거나, 해결하거나, 호전시키거나, 개선시키거나, 영향을 미치기 위한 목적으로, SMA를 갖는 대상체로의 하나 이상의 활성 작용제의, 또는 하나 이상의 활성 작용제를 포함하는 하나 이상의 조성물의 (동시적인 또는 순차적인) 투여를 지칭한다.

[0065]

치료 후 발생 환자 모집단: SMA 환자 모집단 또는 유형의 전통적인 분류(예를 들어, 제0형, 제1형, 제2형, 보행 불가능 제3형, 보행 가능 제3형, 제4형 등)는 대부분 SMN2 유전자 카피의 수와 강력한 상관관계를 보이는 질병 소견의 자연 병력에 기초한다. 전통적인 분류에 기초하여, 제0형은 감소된 움직임 또는 움직임 부재와 함께 자궁내 발병을 가지며, 출생 시 기계적 환기를 필요로 하는 가장 중증 형태이다. 승인된 SMN-지향 요법(예를 들어, SMN2 상향조절제, SMN1 유전자 요법 등) 및 최근의 신생아 스크리닝의 이용 가능성을 사용하여, 본원에서 "출현" 또는 "치료 후 발생" 환자 모집단으로 지칭되는 출현하는 환자 모집단을 설명하기 위하여 추가의 분류가 타당해질 수 있다. 이들 모집단에서, 자연 병력 및/또는 유전학적 분석에 기초하여 예상되는 SMA의 소견은 환자가 조기 연령에 SMN-지향 요법을 개시한 경우에 변경될 수 있다. 다시 말하면, 조기의 개입은 질병 유전자형과 관계없이, 자연 병력으로부터 예상되는 질병 진행의 과정에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 확인된 SMN1 결실 및 1 카피의 SMN2 유전자를 갖고, 조기 SMN 요법을 받는 영아는 12개월에 독립적으로 앉을 수 있을 수 있으며, 이는 다르게는 제1형 SMA가 발생할 것으로 예상될 것이다. 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는 SMA 환자는 SMN-지향 요법을 받지 않고, 중증(예를 들어, 제2형) 질병 형태가 발생하는 것으로 예상될 수 있지만, SMN-지향 요법을 사용하여, 특히 조기 개입을 사용하여, 이러한 환자에서의 임상 표현은 더 온건한 질병 형태의 것과 유사할 수 있다. 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자(걷는 능력이 상실됨)가 걷는 능력을 다시 얻을 수 있거나, 제2형 SMA를 갖는 환자가 이러한 요법의 결과로서 처음으로 걸을 수 있다. 마찬가지로, 18개월령 이후에 보행 불가능 제3형 SMA가 발생할 것으로 예상되는 환자는 조기 SMN-지향 요법으로 인하여 나중의 연령에 걷는 능력의 유지를 나타낼 수 있지만, SMA 치료에 대하여 상이한 표현형(예를 들어, 보행) 및/또는 반응을 나타낼 수 있다(문헌 [Mercuri et al. (2020) Nature Reviews Neurology, 16:706-715]). SMA 요법의 의학적 진전과 관련된 변화를 수용하기 위하여, 당업계는 다양한 질병을 더 잘 설명하기 위하여, 특정 명명법/용어에 대한 조정을 포함하여 계속 발전한다. 이와 같이, 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "후기-발병 SMA"는 다르게 나타내지 않는 한, 증상 발병(예를 들어, 임상적 소견)이 SMN-지향 요법과 함께 또는 이것 없이, 유전자형과 관계 없이, 6개월령 이후에 발생하는 환자 또는 환자 모집단을 설명하는 것으로 의도된다. 반면, 증상 발병이 6개월령 이전에 발생하는 환자는 증상이 처음 검출되는 구체적인 연령에 따라, 본원에서 "조기-발병" 또는 "영아-발병" SMA로서 지칭된다.

[0066]

제1형 SMA: 전형적으로, 제1형 SMA를 갖는 유아는 질병의 자연 병력에서 신속하게 저하된다. 초기 증상은 근긴장 저하, 작거나 약한 근육, 호흡 곤란, 삼킴 곤란, 약한 기침 또는 약한 울음 및 앓기 불능을 포함한다. 제1형을 갖는 영아는 매우 약하고 앉을 수 없다. 5 내지 6개월령에, 환자는 전형적으로 호흡 및/또는 영양 지원을 필요로 한다. 90% 초과환자가 두돌 이전에 사망한다. 이러한 환자는 전형적으로 1 내지 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다.

[0067]

제2형 SMA: 제2형 SMA를 갖는 유아는 치료적 개입의 부재 하에 보행 불가능하며, 종종 3 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 6 내지 18개월령에 증상성이 된다. 근력 약화가 매우 일반적이며, 보조 없이 서거나 걷는 능력에 영향을 미치며, 전형적으로 휠체어(wheelchair)를 필요로 한다. 일반적으로, 이들은 2세 이전에 능력을 상실하기 시작한다. 그러나, 이들은 독립적으로 앉을 수 있고, 머리 가누기 및 구르기를 유지한다.

[0068]

제3형 SMA: 제3형 SMA 환자에서, 증상은 예를 들어, 임상 분류 및/또는 신체 지표, 예컨대 앓기 또는 걷기에 기초하여, 18개월령 이후에, 보통 유아기에 시작할 수 있다. 이들 환자는 종종 3 또는 4 카피 이상의 SMN2 유전자를 가지며, 더욱 중증의 형태의 보행 불가능 제3형 SMA가 전형적으로 3 카피의 SMN2 유전자와 연관되며(제3a형), 덜 중증의 형태의 보행 불가능 제3형 SMA는 전형적으로 4 카피와 연관된다(제3b형). 전형적으로, 제3형 SMA 환자는 적어도 처음에는 보조 하에 걷고, 올라갈 수 있고, 기구를 사용하여 먹고 스스로 옷을 입을 수 있지만, 이들은 일반적으로 도움 없이 뛰거나, 점프하거나, 올라갈 수 없다. 이들은 이들이 더 자랄수록, 걷고 올라가는 능력을 포함하는 많은 운동 기능을 상실한다. 제3형 환자 중에, 걸을 수 있는 환자는 보행 가능 제3형 SMA로 지칭되지만, 걷는 능력을 상실한 환자는 보행 불가능 제3형 SMA로 지칭된다. 제3형 환자는 4 내지 16세까지, 예를 들어, 평균하여 약 10세에 보행을 상실한다.

[0069]

제4형 SMA: 제4형 SMA는 희귀한 성인-발병 형태의 SMA이다. 이들 환자는 통상 4 카피 이상의 SMN2 유전자를 가지고, 통상적으로 오직 온건한 근력 약화만을 경험하며, 이는 약 18세에 발병할 수 있지만, 더 흔하게는 그 이후(예를 들어, 20대 또는 30대)에 발병할 수 있다.

- [0070] 작동에 이외에, 또는 다르게 지시된 곳에서, 본원에 사용된 성분 또는 반응 조건의 양을 표현하는 모든 수는 모든 예에서 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 백분율과 관련하여 사용되는 경우 용어 "약"은 $\pm 1\%$ 를 의미할 수 있다.
- [0071] 부정 관사 "a" 및 "an"은 명세서 및 청구범위에서 본원에 사용되는 바와 같이, 명백히 반대로 나타내지 않는 한, "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0072] 본원에서 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같은 "및/또는"이라는 어구는 그렇게 연결된 요소의 "어느 하나 또는 둘 모두", 즉 일부 경우에는 공동으로 존재하고 다른 경우에는 분리되어 존재하는 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 명백히 반대로 나타나지 않는 한, 구체적으로 확인된 요소와 관련되든지 관련되지 않든지 간에, "및/또는"이라는 절에 의해 구체적으로 확인된 요소 이외의 다른 요소가 선택적으로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및/또는 B"에 대한 언급은 "포함하는"과 같은 개방형 언어와 함께 사용될 때, 일부 실시형태에서, B 없이 A(B 이외의 요소를 선택적으로 포함한다); 다른 실시형태에서, A 없이 B(A 이외의 요소를 선택적으로 포함한다); 또 다른 실시형태에서, A 및 B 둘 모두(다른 요소를 선택적으로 포함한다); 등을 지칭할 수 있다.
- [0073] 본원에서 명세서 및 청구범위에 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 요소의 목록과 관련하여 "적어도 하나"라는 어구는 요소의 목록 내의 임의의 하나 이상의 요소로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 요소 목록 내에 구체적으로 나열된 각각의 및 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하는 것은 아니며, 요소의 목록 내의 임의의 요소 조합을 배제하지 않는다. 이 정의는 또한 "적어도 하나"라는 어구가 언급하는 요소의 목록 내에서 구체적으로 확인된 요소와 관련되든지, 이와 관련되지 않든지, 요소 목록 내에서 구체적으로 확인된 요소 이외의 요소가 선택적으로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 비제한적인 예로서 "A 및 B 중 적어도 하나"(또는 동등하게 "A 또는 B 중 적어도 하나" 또는 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는 일부 실시형태에서, B가 존재하지 않고 하나 초과 A를 선택적으로 포함하는 적어도 하나(및 선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 다른 실시형태에서, A가 존재하지 않고 하나 초과 B를 선택적으로 포함하는 적어도 하나(및 선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 실시형태에서, 하나 초과 A를 선택적으로 포함하는 적어도 하나, 및 하나 초과 B를 선택적으로 포함하는 적어도 하나(및 선택적으로 다른 요소를 임의적으로 포함함); 등을 지칭할 수 있다.
- [0074] 청구 요소를 수식하기 위한 청구범위 내의 "제1", "제2", "제3" 등과 같은 서수 용어의 이용은, 그 자체가 방법의 행위가 수행되는 또 다른 또는 시간상 순서에 대한 하나의 청구 요소의 임의의 우선권, 우선성 또는 순서를 내포하지 않고, 단지 특정 명칭을 갖는 하나의 청구 요소를 동일한 명칭을 갖는 또 다른 요소(서수 용어의 사용을 제외하고)와 구별하기 위한 표지로서 사용된다.
- [0075] 본원에 제공되는 범위는 그 범위 내의 모든 값에 대한 약칭인 것으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 10의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10으로 이루어진 군으로부터의 임의의 수, 수의 조합 또는 하위-범위, 예를 들어, 2 내지 8, 1 내지 5 등을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0076] 본원에 인용된 모든 참고문헌은 임의의 목적을 위하여 참고로 포함된다. 참고문헌 및 명세서가 상충하는 경우, 본 명세서가 제할 것이다. 명확하게 하기 위하여, 개별 실시형태의 맥락에서 본원에 기재되는 개시된 조성물 및 방법의 소정의 특징이 또한 단일의 실시형태에서 조합되어 제공될 수 있음이 인식되어야 한다. 역으로, 간략하게 하기 위하여, 단일의 실시형태의 맥락에서 기재되는 개시된 조성물 및 방법의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다.
- [0077] **척수 근위축증(SMA)**
- [0078] 척수 근위축증(SMA)은 쇠약성, 빈번하게 치명적인 신경근 질병이며, 영아 사망률의 가장 흔한 유전학적 원인이다(문헌[Awano et al. (2014) Neurotherapeutics 11:786-795]). SMA는 생존 운동 뉴런 1(SMN1) 유전자의 돌연변이 또는 결실을 포함하는 상염색체 열성 유전 장애이다. 구체적으로, SMA는 SMN 단백질 수준의 감소에 의해 야기되며, 이의 충분한 양은 척수의 전방 뿔 세포의 생존을 촉진하는 데 필요하다. 운동 뉴런의 손실은 심각한 근위축증을 초래하고, 이는 종종 호흡 부전으로 인한 사망으로 이어진다(문헌[Monani (2005) Neuron 48:885-896]). SMA의 근육 병리학은 탈신경 또는 부분 탈신경 근섬유를 나타내는 것으로 여겨지는 작은 위축성 섬유질의 존재를 특징으로 한다. 위축성 섬유의 존재는 운동 뉴런의 손실 또는 기능이상에 의해 야기되는 운동 뉴런 탈신경의 전형적인 적응증이다. 뒤시엔스 근이영양증(DMD) 환자와 달리, SMA 환자는 질병의 가장 중증의 경우에도 괴사 및 염증 변화의 특징을 나타내지 않는다(문헌[Le Verche V. et al. Spinal Muscular Atrophy; Disease

Mechanisms and Therapy 2017; Ch. 21:341-356]).

[0079] SMA 환자는 기능적 SMN1 유전자가 결여되어 있지만, 파라로거스(paralogous) 유전자인 SMN2는 전사물을 절단하는 대안적인 스플라이싱으로 인해 낮은 수준의 기능적 SMN 단백질을 생성한다. 분자 의학 기법의 발달에 의해, SMN1 및 SMN2 카피 수 둘 모두의 유전자형 분석에 기초한 SMA 환자의 진단이 진전하였다. SMA 환자는 또한 임상 표현에 기초하여 진단받고, 달성되는 최대 운동 지표 및 증상 발병 시의 연령에 기초하여 표현형적으로 범주화된다. 질병-변경 약물은 전통적인 진단 및 분류의 일부를 변경시켰다. 분류는 일부 실시형태에서, 발병 연령 및 중증도 단독에 의해 정의되는 전통적인 분류 외에, 요법 개시 연령, 증상 발병 연령 및/또는 SMN2 카피 수 중 하나 이상에 기초하여, 예를 들어 개별적으로 또는 임상에서 SMA 표현형의 정의를 개선하기 위해 이루어질 수 있다(문헌[²J²drzejowska M. et al. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2020;10:39-47]).

[0080] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "후기-발병 SMA"는 당업계에 알려져 있는 전통적인 SMA 분류에 의해 정의되는 바와 같은 제2형, 제3형(보행 가능 및 보행 불가능) 및 제4형 SMA를 포괄하는 것으로 의도된다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 상향조절제로 치료받거나, 또는 이를 받았다(예를 들어, 5세 이전에 이러한 요법을 받았다). 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 적어도 2 카피의 SMN2 유전자(예를 들어, 적어도 3 카피 또는 적어도 4 카피의 SMN2)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA를 갖는 환자는 6개월령 이후에 SMA의 진단 가능한 증상이 발생한다. SMA를 갖는 대상체는 질병의 증상이 나타나기 전에 또는 진단 가능한 증상의 발병 이후에 치료받을 수 있다.

[0081] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "영아-발병 SMA" 또는 "조기-발병 SMA"는 당업계에 알려져 있는 전통적인 SMA 분류에 의해 정의된 바와 같은 제1형 SMA를 포괄한다. 일부 실시형태에서, 영아-발병 SMA를 갖는 환자는 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 상향조절제로 치료받거나, 또는 이를 받았다. 일부 실시형태에서, 영아-발병 SMA를 갖는 환자는 1 카피의 SMN2를 갖는다. 일부 실시형태에서, 영아 발병 SMA를 갖는 환자는 6개월령 이전에 SMA의 진단 가능한 증상이 발생한다. 일부 실시형태에서, 영아 발병 SMA를 갖는 환자는 6개월령 이전에 진단 가능한 증상이 발생할 것이지만, 예를 들어, SMN 상향조절제를 사용한 치료 덕분에 증상이 발생하지 않는다. 일부 실시형태에서, 이들 대상체는 예를 들어, SMN2 카피 수에 기초하여 영아-발병 SMA로 진단받으며, 질병 발병의 연령 외의 다른 인자, 예를 들어, 유전자형(예컨대 SMN2 카피수), 표현형(예컨대 보행 또는 다른 관찰된 운동 특질) 및/또는 SMA 요법에 대한 반응에 기초하여, 후기-발병 SMA 환자와 구별된다.

SMA 범주화 및 질병 특성의 요약이 하기에 제공된다.

발병-기반 의 범주화	진통적인 범주화 (자연 병력에 의 함)	SNM2 유전자 카피수(전형 적으로)	SNM-지향 요법	아피테그로밋	TOPAZ 시험	출현 환자 모집단의 예(요법의 효과: 자연 병력과 비교)
영아-발병 SMA (6개월령까 지 증상성)	제1형 (독립적으로 없 은 적이 없음)	1-2	+ (5세 이전에 개 시됨)	+		-6개월 이전에 SNM-지향 요법을 개시하고, 6개월에 대부분 무증 상으로 남아 있음(제2형과 같음) -6개월까지 증상성이 될 후에 SNM-지향 요법을 개시하고, 12개월 까지 않는 능력을 얻음(제2형과 같음) -신생아 유전학 스크리닝에 의해 확인되고, 조기 치료 후에 무증상으로 남아 있을 수 있음
	제2형 (결은 적이 없 음)	2-3	+ (5세 이전에 개 시됨) + (5세 또는 그 이 후에 개시됨) -	+	코호트 3 코호트 2	-SNM-지향 치료 후에 (보행 가능 제3형 과 같이) 결는 능력을 얻을 수 있음
	제3형 보행 불가 등 (결는 능력 상 진)	2-4 (3 카피 = 제 3a형; 4 카피 = 제3b형)	+ (5세 이전에 개 시됨) + (5세 또는 그 이 후에 개시됨) -	+	코호트 2	-SNM-지향 치료 후에 (보행 불가능이 된 후에) 결는 능력을 다시 얻을 수 있지 만, 이후의 연령에 능력을 상실할 수 있음
후기-발병 SMA (6개월령 이후에 증상성이 됨)				+		

2형 환자는 일반적으로 6개월 내지 18개월령에 진단받는다. 이들은 보조 없이 앉을 수 있지만, 이들은 보조 없이 걸을 수 없다. 제3형 SMA에서, 환자는 전형적으로 18개월령을 지나서 진단받으며, 보조 없이 앉고 걸을 수 있지만, 이들은 나중의 생애 휠체어-의존적이 될 수 있다. 따라서, 제3형 SMA는 보행 가능 및 보행 불가능 하위 모집단 둘 모두를 포함한다. 많은 보행 가능 제3형 SMA 환자는 어느 시점에서 질병이 진행됨에 따라 보행 불가능으로의 전환을 나타낸다. 제4형 SMA는 성인 발병이며, 표현형이 경증이며, 매우 희귀하다.

[0088] 유형에 의한 SMA의 계층화가 유용한 임상적 패러다임이지만, 질병 표현형은 별개의 분류로서보다는 더욱 연속체로서 존재한다. 예를 들어, SMA 유전학적 돌연변이를 보유하는 환자는 또한, 증상 발현 전일 수도 있다(명백한 질병 표현형을 나타내지 않는다).

[0089] 일부 경우에, SMN 유전자(예컨대 SMN1)에 유전학적 돌연변이를 보유하는 환자는 표현형적으로 증상 발현 전일 수 있으며, 유전학적 스크리닝에 기초하여 치료를 위해 확인될 수 있다. 일부 실시형태에서, 질병 소견의 지연은 적어도 부분적으로 조기의 개입, 예컨대 SMN 상향조절제 요법(예를 들어, SMN2 상향조절제 요법 및 SMN1 유전자 요법) 때문일 수 있다. 조기의 개입은 일반적으로 치료가 5세 이전에, 예를 들어, 4세, 3세, 2세, 1세 이전에 또는 출생 직후에 개시되는 것을 의미한다. 신생아 유전학적 스크리닝은 최근에 더욱 널리 접근 가능하게 되었으며, 이는 유전 장애, 예컨대 SMA를 갖고 태어나는 개체의 확인을 가능하게 한다. 예를 들어, 미국에서, 많은 주는 다른 알려져 있는 유전 장애 중에 일상적인 신생아 스크리닝의 패널에 SMA를 포함시켰으며, 이는 전형적으로 생후 처음 몇 일 동안 행해진다. 따라서, 질병이 발생할 가능성이 있는 SMN 유전자(SMN1)에 돌연변이를 보유하는 아기는 종종 무증상(증상 발현 전)인 때 조기에 확인될 수 있다. 조기의 검출 및 진단은 예를 들어, 심지어 유아에서 증상이 발생하기 시작하기 전에도 조기의 치료 개입을 야기할 수 있다. 이는 특정 임상 소견의 예방에 도움을 줄 수 있고/있거나, SMA의 발병 또는 진행을 지연시킬 수 있다.

[0090] 유전학적 스크리닝은 신생아/영아 대상체에서, 뿐만 아니라 자궁내에서(예를 들어, 태아에서) 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 예를 들어, 자궁 내에서 또는 신생아/영아로서 유전학적 스크리닝에 의해, SMN 돌연변이의 보유자이거나, 또는 이로 확인되었다. 일부 실시형태에서, 유전학적 스크리닝은 신생아/영아(예를 들어, 생후 24시간 이내)로서 수행된다. 다른 실시형태에서, 유전학적 스크리닝은 자궁내에서 수행된다.

[0091] **SMA의 발병-기반의 분류**

[0092] 중증 형태의 SMA는 전형적으로 예를 들어, 6개월령 이전에 조기 증상을 나타낸다.

[0093] 이는 후기-발병 SMA와 대조적으로, 영아-발병으로 지칭될 수 있다. SMA 증상이 출생 시에 또는 6개월령까지 존재하는 경우, 질병은 또한 제1형 SMA이다(영아-발병 또는 베르드니히-호프만병으로도 지칭됨). 아기는 전형적으로 전신 근력 약화, 약한 울음 및 호흡 곤란을 갖는다.

[0094] 유전자형-기반의 SMA 분류, 예컨대 SMN2 유전자 카피수와 관계 없이, 용어 후기-발병 SMA는 다르게 나타내지 않는 한, 질병 발병의 시기(증상이 나타나는 때)에 의해 정의된다. 예를 들어, 후기-발병 SMA는 6개월령 이후에 증상 발병을 갖는 질병으로 정의될 수 있다(아마도 제2형 또는 제3형 SMA로 분류될 것이다).

[0095] 더욱 최근에, 승인된 SMN 상향조절제 요법, 예컨대 누시너센의 이용 가능성과 함께, 조기의 개입이 특정 환자의 유전자형에 기초하여 SMA의 더욱 중증의 표현형의 발병을 지연시키고/시키거나 이의 중증도를 감소시키는 데 특히 유효한 것으로 나타났다. 예를 들어, 제1형 SMA를 갖는 것으로 진단받은(또는, 낮은 카피수의 SMN2 유전자로 인하여 이것이 발생할 위험이 있었던) 일부 환자에서, SMN 상향조절제 요법을 사용한 조기 개입은 표현형을 후기-발병 SMA와 더욱 일치하는 표현형으로 변경시킬 수 있다.

[0096] 일부 실시형태에서, 증상 발병-기반의 정의는 질병 진행의 정상 과정 또는 시간선을 변경시키는 조기 개입을 받은 특정 환자 모집단을 범주화하는 데 유용하다.

[0097] **근육 기능을 개선시키기 위한 마이오스타틴 표적화 - 마이오스타틴 저해**

[0098] 환자 운동 기능을 개선시키기 위한 한 가지 치료적 접근법은 골격근을 직접적으로 표적화하여 근위축증을 감소시키고, 따라서, 근육 질환, 예컨대 SMA를 갖는 대상체에서 근육 강도를 개선시키는 것이다. 마이오스타틴의 저해는 근육 질환을 갖는 환자, 예컨대 SMA 환자에서 근육량 및 기능을 증가시키는 유망한 접근법을 제공한다. 마이오스타틴은 TGF β 상과의 구성원이며, 근육 성장의 음성 조절인자이다. 마이오스타틴의 유전학적 손실은 유의미하게 증가된 근육량을 초래하며, 이는 근육 세포 비대 및 과다형성 둘 다로부터 초래된다(문헌[McPherron et al. (1997) Nature 387:83-90]). 마이오스타틴 기능 상실 돌연변이와 같이, 마이오스타틴의 약리학적 저해는 또한 근육량을 증가시키며, 이는 과다형성이 아니라 근육 비대를 통해 매개된다(문헌[Lee et al. (2001) Proc

Natl Acad Sci USA 98:9306-9311]). 추가적으로, 동물 모델에서의 증거는 마이오스타틴 신호전달의 차단이 사지 고정화, 암 악액질 및 코르티코스테로이드 치료와 연관된 근위축증을 예방함을 뒷받침한다(문헌[Latres et al. (2015) Skelet Muscle 5:34]; 문헌[Smith et al. (2015) Mol Cancer Ther 14:1661-1670]; 문헌[Wang et al. (2017) Am J Phys Med Rehabil 96(6):430-437]; 문헌[Zhou et al. (2010) Cell 142:531-543]). 낙아웃 마우스의 초기의 설명 이래로, 마이오스타틴에서의 돌연변이 및 연관된 근육 비대는 소, 개 및 인간에서 확인되었다. 마이오스타틴의 손실은 임의의 해로운 효과를 유발하는 것으로 보이지 않는다.

[0099] 근육량에 대한 마이오스타틴 손실의 현저한 효과, 뿐만 아니라 마이오스타틴 돌연변이와 함께 관찰되는 병리의 결여는 이 성장 인자를 근육감소증, 암 악액질, 근이영양증 및 불사용 위축증을 비롯한 근육 소모가 유의미한 특징인 적응증에 대한 중요한 치료 표적으로 만들었다. 다수의 회사는 마이오스타틴을 저해하고, 따라서 근육량 및 강도를 증가시키는 다양한 접근법을 추구하고 있다. 마이오스타틴 저해에 대한 가장 흔한 접근법은 (1) 성숙 성장 인자에 결합하고, 이를 저해하는 항체(흔히 "중화" 항체로 지칭됨), (2) 마이오스타틴 수용체, ActRIIB에 대한 항체, (3) 용해성 리간드 트랩, 예컨대 ActRIIB-Fc, 및 (4) 마이오스타틴 저해제, 예컨대 폴리스타틴의 바이러스 매개된 발현이다(문헌[Amato et al. (2014) Neurology 83:2239-2246]; 문헌[Becker et al. (2015) Lancet Diabetes Endocrinol 3:948-957]; 문헌[Campbell et al. (2017) Muscle Nerve 55(4):458-464]; 문헌[Mendell et al. (2015) Mol Ther 23:192-201]; 문헌[Wagner et al. (2008) Neurol 63:561-571]). 그러나, 마이오스타틴을 표적화하는 것에 더하여, 이들 요법 중 다수는 또한 관련된 과 구성원, 예컨대 GDF-11 및 액티빈을 저해한다. 성숙 마이오스타틴과 GDF-11의 아미노산 서열은 90% 동일하며, 이는 마이오스타틴에 특이적으로 결합하지만, GDF-11에는 그렇지 않은 항체를 생성하는 것을 어렵게 만든다. 마이오스타틴, GDF-11 및 액티빈은 모두 ActRIIB를 통해 신호전달하며; 이와 같이, ActRIIB 또는 용해성 ActRIIB 리간드 트랩을 차단하는 항체는 따라서 모든 3가지 성장 인자의 활성을 저해할 것이다(문헌[Lee et al. (2005) Proc Natl Acad Sci USA 102:18117-18122]). 이들 요법 중 몇몇은 또한 비록 감소된 친화성이지만, 보다 멀게 관련된 성장 인자, 예컨대 BMP9 및 BMP10에 결합한다. 이 특이성의 결여는 원하지 않는 부작용에 대한 가능성을 갖는다. 함께, 이들 관찰은 관련된 성장 인자 중 하나 이상의 신호 전달 경로를 의도하지 않게 저해함으로써 유발될 수 있는 유해 효과의 위험을 최소화하기 위하여, 마이오스타틴 신호전달의 선택적 저해제를 개발하는 것의 중요성을 나타낸다.

[0100] 따라서, 프로 마이오스타틴 및/또는 잠재성 마이오스타틴에 결합함으로써, 마이오스타틴 활성을 저해할 수 있는 항체, 및 근위축증, 예컨대 SMA와 연관된 질병 및 장애를 치료하기 위한 이의 용도가 본원에 개시된다. 일부 실시형태에서, 순환 중인 잠재성 복합체의 유병률을 고려해 볼 때, 성숙 성장 인자보다는, 더욱 풍부하고 더 길게 존재하는 마이오스타틴 전구체, 예를 들어, 프로 마이오스타틴 및 잠재성 마이오스타틴을 특이적으로 표적화하는 치료가 본원에 제공된다. 임의의 특정 이론에 결부시키고자 하지 않고, 본원에 기재된 항체는 예를 들어, 제 I형(ALK4/5) 및 제II형(ActRIIA/B) 수용체에 결합시킴으로써 마이오스타틴 경로를 활성화시킬 수 있는 "활성" 형태의 마이오스타틴으로 고려되는 성숙 마이오스타틴으로의 프로 마이오스타틴 및/또는 잠재성 마이오스타틴의 단백질 분해적 활성화를 예방할 수 있다.

[0101] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 임의의 자연-발생, 재조합, 변형된 또는 조작된 면역글로불린 또는 면역글로불린-유사 구조 또는 이의 항원-결합 단편 또는 부분, 또는 이의 유도체를 포괄한다. 따라서, 당해 용어는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 지칭하며, 예를 들어, 키메라, 인간화, 완전 인간 및 다중특이적 항체(이중특이적 항체 포함)를 포함한다. 온전한 항체는 일반적으로 적어도 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함할 것이지만, 일부 예에서, 더 적은 쇠, 예컨대 중쇄만을 포함할 수 있는 낙타과에서 자연 발생하는 항체를 포함할 수 있다. 항체는 단일의 공급원으로부터 단독으로 유래될 수 있거나, 항체의 상이한 부분이 2개의 상이한 항체로부터 유래될 수 있는 "키메라"일 수 있다. 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 재조합 DNA 기법에 의해 또는 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 하이브리도마에서 생성될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 항체는 각각 모노클로날 항체, 다중특이적 항체, 예컨대 이중특이적 항체, 미니바디, 도메인 항체, 합성 항체(때때로 본원에서 "항체 모방체"로 지칭됨), 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체 융합체(때때로 본원에서 "항체 컨주게이트"로 지칭됨)를 포함한다. 본원에 개시된 치료 방법, 용도 및 조성물의 다양한 실시형태에서, 항체는 프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)이다. **프로/잠재성 마이오스타틴**: 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "프로/잠재성 마이오스타틴"은 프로 마이오스타틴, 잠재성 마이오스타틴 또는 둘 모두를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 프로 마이오스타틴에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 잠재성 마이오스타틴에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 잠재성 마이오스타틴 및 프로 마이오스타틴 둘 모두에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴은 아피테그

로map이며, 잠재성 마이오스타틴 및 프로 마이오스타틴 둘 모두에 특이적으로 결합한다.

- [0102] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "성숙 마이오스타틴"은 성숙, 생물학적 활성 형태의 마이오스타틴을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 성숙 마이오스타틴은 마이오스타틴 수용체 결합 및/또는 활성화가 가능하다. 생체 내에서의 성숙 마이오스타틴의 프로 마이오스타틴 형태로부터 성숙 마이오스타틴의 활성화 및 방출은 몇몇의 별개의 프로테아제 절단 사건에 의해 달성된다. 먼저, "프로 마이오스타틴"은 프로단백질 전환효소에 의해 절단되어, "잠재성 마이오스타틴"을 초래하며, 여기서, 성숙 마이오스타틴은 프로도메인의 부분에 의해 이의 수용체로의 결합으로부터 보호된다. 성숙 마이오스타틴의 활성화 및 방출은 BMP/톨로이드(tolloid) 과로부터의 추가의 프로테아제, 예컨대 mTLL-2에 의한 잠재성 마이오스타틴의 절단 후에 달성된다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "성숙 마이오스타틴"은 전장 성숙 마이오스타틴뿐 아니라, 생물학적 활성을 보유하는 전장 성숙 마이오스타틴의 단편 둘 모두를 지칭할 수 있다. 성숙 마이오스타틴에 결합하는 소위 중화 항체는 이에 의해 이의 세포 수용체에 결합하고 이를 활성화시키는 이의 능력을 방해한다.
- [0103] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "전구형태의 마이오스타틴"은 N-말단 잠재성-연관 펩티드(LAP) 도메인과 회합된 비활성(예를 들어, 전구체 또는 잠재성) 형태의 마이오스타틴 성장 인자를 지칭한다. 전구형태의 마이오스타틴은 이량체로 구성된다. 당해 용어는 "프로마이오스타틴" 및 "잠재성 마이오스타틴" 둘 모두를 포괄한다. 당해 용어는 LAP 도메인과 회합되지 않은 성숙 성장 인자(GDF-8)를 배제한다.
- [0104] 용어 "프로 마이오스타틴"(또는 "프로마이오스타틴")은 디설피드-연결된 동종이량체를 포함하는 성숙 마이오스타틴의 비활성 전구체를 지칭하며, 동종이량체의 각각의 분자는 카복실 말단 성숙 마이오스타틴 도메인에 공유 결합된 아미노 말단 프로도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, "프로 마이오스타틴"은 프로단백질 전환효소 또는 BMP/톨로이드 과로부터의 프로테아제에 의해 절단되지 않았다. 프로마이오스타틴 및 잠재성 마이오스타틴(하기 참조)은 전구형태의 마이오스타틴/GDF-8이다.
- [0105] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "잠재성 마이오스타틴"은 디설피드-연결된 동종이량체를 포함하는 성숙 마이오스타틴의 비활성 전구체를 지칭하며, 동종이량체의 각각의 분자는 카복실 말단 성숙 마이오스타틴 도메인에 비-공유 결합된 아미노 말단 프로도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, "잠재성 마이오스타틴"은 프로단백질 전환효소에 의해 절단되지만, BMP/톨로이드 과로부터의 프로테아제에 의해 절단되지 않았던 프로 마이오스타틴으로부터 생성된다. 일부 실시형태에서, "잠재성 마이오스타틴"은 시험관 내에서 프로도메인과 카복시 말단 성숙 마이오스타틴 도메인을 조합하고, 이들이 적절하게 폴딩되게 함으로써 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Sengle et al. (2011) J. Biol. Chem., 286(7):5087-5099]을 참조한다. 프로마이오스타틴(하기 참조) 및 잠재성 마이오스타틴은 전구-형태의 마이오스타틴/GDF-8이다.
- [0106] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "특이적인 결합" 또는 "특이적으로 결합한다"는 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 항원 내의 특정 구조(예를 들어, 항원 결정기 또는 에피토프)에 대하여 특정 친화성을 나타내는 것을 의미한다(예를 들어, Biacore®에 의해 측정되는 K_D). 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 항체에 적어도 약 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하의 표적에 대한 K_D 를 갖는다면, 표적, 예를 들어, 프로/잠재성 마이오스타틴에 특이적으로 결합한다. 본 개시내용의 맥락에서, "높은 친화성으로 항원에 특이적으로 결합하는 항체"는 일반적으로 1.0×10^{-8} M 이하의 K_D 를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 부분은 또한 이것이 다른 항원에 대하여 나타난 결합의 세기보다 상대적으로 더 큰 세기, 예를 들어, 비-표적 항원(예를 들어, 성숙 마이오스타틴(GDF-8), GDF-11 및/또는 성장 인자의 TGF β 상과의 다른 구성원)에 대한 것보다 표적 항원(예를 들어, 프로/잠재성 마이오스타틴)에 대하여 10배, 100배, 1000배 이상의 상대적인 친화성으로 표적에 결합한다면, 표적 항원에 "선택적으로"(즉, "우선적으로") 결합할 수 있다.
- [0107] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 치료 방법, 용도 및 조성물에 사용하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 마이오스타틴이 이의 전구체로부터 활성화되는 단계를 저해한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 치료 방법, 용도 및 조성물에 사용하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 잠재성 마이오스타틴의 활성화를 저해한다. 일부 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 하기 표 1 내지 4에 제시된 중쇄 및 경쇄 CDR 서열, 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열 및/또는 전체 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다.

[0108] [표 1]

항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체에 대한 카마트 CDR의 아미노산 서열

IgG 체	SEQ ID NO	아미노산 서열
HCDR1	1	SSYGMH
HCDR2	2	VISYDGG3NKKYADSVKG
HCDR3	3	DLVRFLEW3HYGMDV
LCDR1	4	SGSSSNIGSNTVH
LCDR2	5	SDNQRP
LCDR3	6	AAWDDSLNGV

[0109]

[0110] [표 2]

항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체에 대한 IMGT CDR의 아미노산 서열

IgG 체	SEQ ID NO	아미노산 서열
HCDR1	7	GFTFSSYGMH
HCDR2	8	ISYDGSN
HCDR3	9	DLVRFLEW3HYGMDV
LCDR1	10	SSNIGSNT
LCDR2	11	SDN
LCDR3	12	AAWDDSLNGV

[0111]

[0112] [표 3A]

항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체에 대한 가변 영역의 아미노산 서열

IgG 체	SEQ ID NO	아미노산 서열
중쇄	13	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLVRF LEWSHYGMDVWGQGTTFVVS
경쇄	14	QSVLTQPPASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVHWYQQLPGTAPKLLIYSD NQRPSCGVPRFSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCAWDDSLNGVFQGGT KLTVL

[0113]

[0114] [표 3B]

항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체에 대한 전장 IgG 체의 아미노산 서열

IgG 체	SEQ ID NO	아미노산 서열
중쇄	15	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLLVRF LEWSHYGMDVWGQGTTFVVSASTKGPSVFPLAFCRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKITYT CNVDHKF3NTKVDKRVESKYGFPCPCPAPEFLGQPSVFLFPPKPKDITLMIS RTEPVTCVVVDVSQEDPEVQFNNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI3SAKQGPREFQVYITLPPSQEEM

[0115]

IgG 체	SEQ ID NO	아미노산 서열
		TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVPFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
경쇄	16	QSVLTQPPASGTPGQRTVISCSSSSNIGSNTVHWYQQLPGTAPKLLIYSD NQRPSCGVPRFSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCAWDDSLNGVFQGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVANKADSS PVKAGVETITPSKQ3NNKYAASSYLSLTPEQWKSRRSYSCQVTHREGSTVEKT VAPTECS

[0116]

[0117] 아피테그로맵("SRK-015"로도 지칭됨)은 높은 친화성으로 전구형태의 마이오스타틴 - 즉, 프로마이오스타틴 및 잠재성 마이오스타틴에 특이적으로 결합하는 연구용 완전 인간, 모노클로날 항체이다. 아피테그로맵은 인간 면역글로불린 G4(IgG4)/람다 아이소타입을 갖는다. 이는 상기 나타난 서열을 포함한다(SEQ ID NO: 15의 중쇄 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 16의 경쇄 아미노산 서열 포함). 국제 출원 제PCT/US2016/052014호(국제 공개 제WO 2017/049011호) 및 미국 출원 제15/760,393호(미국 공개 제US 2018-0344844호; 미국 특허 제10,751,413호)에는

아피테그로맵에 대한 서열이 개시되며, 이러한 서열의 개시내용에 대하여 각각 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 치료 방법, 용도 및 조성물에 사용하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 아피테그로맵이다.

- [0118] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편은 카바트(Kabat) 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같은, SEQ ID NO: 1(HCDR1), SEQ ID NO: 2(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 3(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR); 및 SEQ ID NO: 4(LCDR1), SEQ ID NO: 5(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 6(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함한다.
- [0119] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편은 IMGT 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같은, SEQ ID NO: 7(HCDR1), SEQ ID NO: 8(HCDR2) 및 SEQ ID NO: 9(HCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR); 및 SEQ ID NO: 10(LCDR1), SEQ ID NO: 11(LCDR2) 및 SEQ ID NO: 12(LCDR3)의 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)을 포함한다.
- [0120] 다양한 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 SEQ ID NO: 14의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0121] 다양한 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 15의 중쇄 아미노산 서열 및/또는 SEQ ID NO: 16의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0122] 아피테그로맵은 프로/잠재성 마이오스타틴 복합체의 프로도메인 내의 "아암(arm)" 영역에 결합하며, 잠재성/비활성 복합체로부터의 성숙 성장 인자(즉, GDF-8)의 방출을 저해한다. 아피테그로맵의 결합은 프로/잠재성 마이오스타틴에 특이적이며, 이에 따라, 아피테그로맵은 성숙 GDF-8 또는 GDF-11(또는 성숙 인자의 TGF β 상과의 임의의 다른 구성원)에 결합하지 않음으로써 다른 생물학적 경로에 영향을 미치지 않고, 마이오스타틴 신호전달의 선택적 표적화를 가능하게 한다.
- [0123] 아피테그로맵에 의한 마이오스타틴 활성화의 저해는 프로마이오스타틴 및 잠재성 마이오스타틴의 축적을 야기할 수 있다. 프로마이오스타틴이 주로 골격근 내에서 관찰되고, 잠재성 마이오스타틴이 주로 혈청에서 관찰되기 때문에, 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준은 아피테그로맵에 대한 표적 결합 마커, 예를 들어, 골격근 내의 아피테그로맵과의 표적 결합으로서의 역할을 할 수 있다. 유사한 방식으로, 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준은 유사한 방식으로 다른 프로/잠재성 마이오스타틴 항체, 예컨대 GYM329에 대한 표적 결합 마커로서의 역할을 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준은 기준선에서(즉, 치료 전에) 상대적으로 낮을 수 있으며, 아피테그로맵을 사용한 치료 후에 증가한다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준의 증가는 아피테그로맵과의 표적 결합, 예를 들어, 골격근 내의 아피테그로맵과의 표적 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 치료 후의 높은 수준에 비하여 낮은 기준선 혈청 수준의 잠재성 마이오스타틴은 약물 표적의 주요 부분이 전신으로 순환하는 것보다는 골격근 내에 존재하는 것을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 표적 결합의 포화는 소정의 치료 효과(예를 들어, 효능)를 달성하기에 충분한 투여량을 나타내지만, 포화 없이 효능을 얻는 것이 가능할 수 있다.
- [0124] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 대안적인 항-마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편, 예를 들어, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편, 예를 들어, 선택적 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체, 예컨대 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 제PCT/JP2015/006323호에 개시된 항체 또는 항원-결합 단편 중 어느 하나의 용도를 포괄한다. 본원에 사용되는 바와 같은 마이오스타틴-선택적 저해제는 본원에 기재된 바와 같은 대안적인 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편, 예컨대 GYM329일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 제PCT/JP2015/006323호에 개시된 바와 같은 MST1032-G1m의 인간화 변이체인 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편을 포괄한다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3의 3개의 CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3의 3개의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체 또는 항원-결합 단편을 포괄하며, 중쇄 CDR은 각각 X_1X_2DIS (HCDR1; SEQ ID NO: 17); $IISYAGSTYYASWAKG$ (HCDR2; SEQ ID NO: 18); $GVPAYSX_3GGDL$ (HCDR3; SEQ ID NO: 19)의 아미노산 서열을 포함하며; 경쇄 CDR은 각각 $X_4X_5SQSVYX_6X_7NWLS$ (LCDR1; SEQ ID NO: 20); $WASTLAX_8$ (LCDR2; SEQ ID NO: 21); 및 $AGGYGGGX_9YA$ (LCDR3; SEQ ID NO: 22)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, 각각의 X_1 내지 X_9 는 임의의 아미노산 잔기이다. 특정 실시형태에서, X_1 은 S 또는 H이고; X_2 는 Y, T 또는 D이고; X_3 은 T 또는 H이고; X_4 는 Q 또는 T이고; X_5 는 S 또는 T이고; X_6 은 D 또는 H이고; X_7 은 N 또는 E이고; X_8 은 S 또는 Y이고; X_9 는 L 또는 R이다. 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 23 내지 28; 29 내지 34; 35 내지

40; 또는 41 내지 46의 6개의 CDR 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 47 내지 50 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 SEQ ID NO: 51 내지 54 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 하기 표에 열거된 것들로부터의 (예를 들어, 동일한 MST1032 변이체 항체로부터의) 6개의 CDR의 세트 또는 (예를 들어, 동일한 MST1032 변이체 항체로부터의) 쌍형성된 VH/VL을 포함한다.

[표 3C]

	VHCDR1		VHCDR2		VHCDR3	
	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열
공통 서열	17	X ₁ X ₂ DIS	18	IISYAGSTYY ASWAKG	19	GVPAYSX ₉ GGDL

[표 3D]

	VLCDR1		VLCDR2		VLCDR3	
	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열
공통 서열	20	X ₄ X ₅ SQSVYX ₆ X ₇ NWLS	21	WASTLAX ₆	22	AGGYGGGX ₉ YA

[표 3E]

	VHCDR1		VHCDR2		VHCDR3	
	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열
MST1032-G1m	23	SYDIS	24	IISYAGSTYY ASWAKG	25	GVPAYSTGGD L
MS1032LO00-SG1	29	SYDIS	30	IISYAGSTYY ASWAKG	31	GVPAYSTGGD L
MS1032LO01-SG1	35	HTDIS	36	IISYAGSTYY ASWAKG	37	GVPAYSHGGD L
MS1032LO19-SG1	41	HDDIS	42	IISYAGSTYY ASWAKG	43	GVPAYSHGGD L

[표 3F]

	VLCDR1		VLCDR2		VLCDR3	
	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열	SEQ ID NO:	아미노산 서열
MST1032-G1m	26	QSSQSVYDNN WLS	27	WASTLAS	28	AGGYGGGLYA
MS1032LO00-SG1	32	QSSQSVYDNN WLS	33	WASTLAS	34	AGGYGGGLYA
MS1032LO01-SG1	38	QSSQSVYDNN WLS	39	WASTLAY	40	AGGYGGGRYA
MS1032LO19-SG1	44	TTSQSVYHEN WLS	45	WASTLAY	46	AGGYGGGRYA

[0133] [표 3G]

중쇄 가변 도메인(VII)		
	SEQ ID NO:	아미노산 서열
MST1032-G1m	47	QSLEESGGRL VTFGGSLTVT CRVSGIDLSS YDISWVRQA GKG LEWIGII SYAGSTYYAS NAKGRFTISK TSTTVDLKMT SLFTEDTATY FCARGVPAYS TGG DLWGPGT LVTYSS
MS1032L000-SG1	48	QVTLKESGPV LVKPTETLTL TCTVSGIDLSS YDISWVRQA PGK GLEWVGI ISYAGSTYYA SWAKGRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDI ATYYCARGVP AYS TGGDLWG QGTLVTVSS
MS1032L001-SG1	49	QVTLKESGPV LVKPTETLTL TCTVSGIDLSS HTDISWVRQA PGK GLEWVGI ISYAGSTYYA SWAKGRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDI ATYYCARGVP AYS HGGDLWG QGTLVTVSS
MS1032L019-SG1	50	QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGIDLSS HDISWVRQA PGK GLEWVSI ISYAGSTYYA SWAKGRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDI ATYYCARGVP AYS HGGDLWG QGTLVTVSS

[0134]

[0135] [표 3H]

경쇄 가변 도메인(VI)		
	SEQ ID NO:	아미노산 서열
MST1032-G1m	51	AQVLQTASS VSAAVGGTVE INCQSSQSVY DNNWLSWFQQ KPGQP PKLLI YWASTLASGV PSRFKGGSGG TQFTLTISDL ECDDAATYYC AGGYGGGLYA FGGGT KVEIK
MS1032L000-SG1	52	QVTLKESGPV LVKPTETLTL TCTVSGIDLSS YDISWVRQA PGKGL EWVGI ISYAGSTYYA SWAKGRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDI ATYYCARGVP AYSTG GDLWG QGTLVTVSS
MS1032L001-SG1	53	QVTLKESGPV LVKPTETLTL TCTVSGIDLSS HTDISWVRQA PGKGL EWVGI ISYAGSTYYA SWAKGRLTIS KDTSKNQVVL TMTNMDPVDI ATYYCARGVP AYSBG GDLWG QGTLVTVSS

[0136]

MS1032L019-SG1	54	DIVMTQSPAT LSLSPGERAT LSCITTSQSVY HENWLSWFQQ KPGQP PKLLI YWASTLAYGV PSRFKGGSGG TDFLTISL QPEDAATYYC AGGYGGGRYA FGQGT KVEIK
-----------------------	----	--

[0137]

[0138] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 갖는 대상체를 치료하기 위한 대안적인 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체로서 상기 표 3C 내지 표 3H로부터의 임의의 서열(예를 들어, 6개의 CDR의 세트 또는 가변 도메인의 쌍)을 포함하는 항체 또는 GYM329의 용도를 포괄한다. 특정 실시형태에서, 상기 표 3C 내지 표 3H로부터의 임의의 서열을 포함하는 항체 또는 GYM329는 SMA의 치료를 위하여 SMN 상향조절제 요법(예를 들어, 리스디플람, 누시너센 및/또는 오나셈노진 아베파르보백)과 함께 사용된다. 특정 실시형태에서, 상기 표 3C 내지 표 3H로부터의 임의의 서열을 포함하는 항체 또는 GYM329는 보행 가능하거나, 독립적으로 걷는 능력을 갖는 SMA 대상체를 치료하기 위하여 사용된다. 특정 실시형태에서, 대상체는 후기-발병 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 조기-발병 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 SMA를 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 2 내지 10세이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 이전에 SMN 상향조절제로 치료받았다. 특정 실시형태에서, 대상체는 이전에 리스디플람, 누시너센 및/또는 오나셈노진 아베파르보백으로 치료받았다. 특정 실시형태에서, 대상체는 이전에 SMN 상향조절제로 치료받지 않았다. 특정 실시형태에서, GYM329는 보행 가능하거나 독립적으로 걷는 능력을 갖는 대상체, 바람직하게는 2세 내지 10세의 대상체에서 SMA의 치료를 위해 이용되며, 이용은 리스디플람과

함께 GYM329를 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 이전에 적어도 1회 용량의 리스디플람, 누시너센 또는 오나센노진 아베파르보백을 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 30초 이내에 10 미터를 걷거나 달릴 수 있고/있거나, 5q-상염색체 열성 SMA의 유전학적 진단 확인 및 증상성 질병을 갖는다. 일부 실시형태에서, 단독으로 또는 SMN 상향조절제와 함께 상기 표 3C 내지 표 3H로부터의 임의의 서열을 포함하는 항체 또는 GYM329의 이용은 치료의 부재에 비하여 개선을 야기할 수 있다. 개선은 RHS 및/또는 운동 기능 척도-32(MFM32) 점수에 의해 측정될 수 있다. 개선은 MRI 및/또는 이중-에너지 X-선 흡광법(DXA) 스캔에 의해 측정되는 바와 같이 근육량에서 이루어질 수 있다. 개선은 근측정기(myometry)에 의해 측정되는 바와 같이 근육 강도에서 이루어질 수 있다. 개선은 SMA 독립성 척도(SMAIS)에 의해 평가되는 바와 같을 수 있다. 개선은 상기 언급된 측정항목 중 하나 초과에서 관찰될 수 있다.

[0139] 일부 실시형태에서, 항-마이오스타틴 항체, 예를 들어, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체, 예컨대 GYM329 또는 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 2개월령 이상의 환자에서 SMA의 치료에 사용되며, 선택적으로, 치료는 리스디플람(EVRYSDI®)을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, GYM329 또는 아피테그로맵 및 리스디플람은 조합 요법으로서 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, GYM329 또는 아피테그로맵은 리스디플람으로 치료받았던(즉, 이를 받았던) 환자에게 부가 또는 보조 요법으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 리스디플람은 GYM329 또는 아피테그로맵으로 치료받았던(즉, 이를 받았던) 환자에게 부가 또는 보조 요법으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 내지 7개월령이며, 선택적으로, 환자는 제1형 SMA를 갖거나, 이를 가질 것으로 의심된다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 25세이며, 선택적으로, 환자는 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 임의의 연령(예를 들어, 영아, 유아 또는 성인)이며, 제1형, 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는다.

[0140] SMN 요법

[0141] SMN 단백질 수준을 복구하기 위한 다수의 치료적 접근법이 연구되었으며, 이는 SMN1 유전자 대체 요법, SMN2 스플라이싱을 조절하는 소분자 및 SMN2 인트론 스플라이싱 사일런서를 차단하여, 엑손 7 포함을 증가시키기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드(ASO)의 이용을 포함한다.

[0142] 아데노-연관 바이러스 벡터(AAV)를 사용한 SMN1 유전자 대체 요법은 SMA의 마우스 모델에서 이익을 나타내었으며, AVXS-101, 아베시스(AveXis)로부터의 AAV9-SMN1 벡터를 I상 임상 시험에서 평가하였다(NCT02122952 참조)(문헌[Passini et al. (2010) J Clin Invest 120:1253-1264]).

[0143] 다른 접근법은 엑손 7이 더 큰 백분율의 전사물에 보유되도록 SMN2 스플라이싱을 조절하는 데 집중하여, 전장 SMN 단백질의 생성 증가를 야기한다. 노바티스(Novartis) 및 피티씨 테라퓨틱스(PTC Therapeutics)/로슈(Roche)는 둘 모두 SMN2 엑손 7 포함을 선택적으로 향상시켜, 증가된 전장 SMN 단백질 수준 및 SMA의 마우스 모델에서의 치료 효능을 초래하는 소분자를 개발하였다(문헌[Calder et al. (2016) J Med Chem 59:10067-10083]; 문헌[Naryshkin et al. (2014) Science 345:688-693]; 문헌[Palacino et al. (2015) Nat Chem Biol 11:511-517]; 문헌[Ratni et al. (2016) J Med Chem 59:6086-6100]). 둘 모두의 회사로부터의 이들 소분자가 2상 임상 시험에서 평가되었다(시험 NCT02913482, NCT03032172, NCT02908685, NCT022688552 참조). SMA의 경증 및 중증 전임상 모델에서의 RG7800, SMN-C2 및 SMN-C3의 경구 투여는 화합물이 비히클에 비하여 처리된 마우스의 뇌 및 근육 조직 둘 모두에서 SMN 단백질 수준을 증가시켰음을 보여주었다. 분자는 또한, 혈액 뇌 장벽(BBB)을 효율적으로 가로지른다. 중증 SMA 마우스 모델에서, 둘 모두의 화합물은 운동 거동을 정상화시키고, 비히클에 비하여 체중 및 생존을 증가시켰다. 그러나, 임상 프로그램이 안전성 문제로 인해 보류되었다.

[0144] 추가의 소분자-기반의 SMN2 스플라이스 교정제가 예를 들어, 미국 특허 공개 제US 2009/0031435호; 및 미국 특허 제8,399,437호에 기재되어 있으며, 이의 각각의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다. 그러나, 숙련자에게 명백할 것인, 당업계에 알려져 있는 SMN2 스플라이스 교정제, 예를 들어, 리스디플람을 포함하는 다른 소분자 스플라이스 교정제가 본 개시내용의 범주 내에 있는 것이 인식되어야 한다.

[0145] 세번째 접근법은 예를 들어, SMN2 인트론 스플라이싱 사일런서를 블로킹하여, 엑손 7 포함을 증가시켜, 다시 SMA의 마우스 모델에서 질병을 구제하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드(ASO)의 이용이다(문헌[Hua et al. (2010) Genes Dev 24:1634-1644]; 문헌[Hua et al. (2011) Nature 478:123-126]; 문헌[Passini et al. (2011) Sci Transl Med 3:72ra18]). 바이오젠(Biogen)/이오니스(Ionis)는 임상적 효능을 보이고, FDA에 의해 승인되고, Spinraza™로 시판되는 ASO 스플라이스 변경제인, 누시너센을 개발하였다(문헌[Chiriboga et al. (2016) Neurology 86:890-897]; 문헌[Finkel et al. (2016) Lancet 388:3017-3026]; 문헌[FDA, Nusinersen; Office of drug evaluation decisional memorandum (2016)]). 그러나, 누시너센의 각각의 투여는 전신 마취 하의 척추강내 전달을 필요로 한다. 또한, 안티센스 교정제 누시너센이 유망한 것으로 입증되었지만, 임상적 효능

은 중등도인 것으로 보인다: 영아-발병 SMA(제1형) 중 60%의 환자는 비-반응자인 것으로 보고되며, 누시너센-치료 환자의 43%는 해머스미스 운동 기능 척도(확장판)(HFMSE)를 기준으로 3점 이상의 증가가 나타나지 않은 한편, 위약에 비하여 치료 환자군에서 평균 증가는 6점 미만이었다. 따라서, 오직 부분적인 개선만이 누시너센 치료에 의해 달성된다.

[0146] 전임상적으로 이들 분자가 전부, 그리고 임상적으로 누시너센이 유의미한 효능을 나타내었지만, 어느 것도 질병에 대한 완전한 치유를 제공하지 않는다. 마우스 모델에서, 소분자 및 ASO 스피라이스 변경제 둘 모두가 질병 중증도를 유의미하게 감소시키지만, 그럼에도 불구하고, 처리된 동물은 건강한 동물에 비하여 수명, 체중, 근육량 및 근육 기능에 결함을 갖는다(문헌[Hua et al. (2011) Nature 478:123-126]; 문헌[Feng et al. (2016) Hum Mol Genet 25:964-975]). 영아-발병 SMA에서의 이중-맹검 임상 시험에서, 누시너센은 중간 분석 시에 임상적으로 의미 있는 이익을 초래하였다(0%의 위약에 비하여 치료군의 41%가 해머스미스 영아 신경학적 검사를 사용하여 운동 지표의 개선을 가졌다). 달성되는 운동 기능 지표는 제1형 환자에 대하여 인상적이며, 81명의 치료받는 환자 중 5명은 보조 없이 앉을 수 있다(이들 환자에서 상기 지표는 거의 도달된 적이 없다). 그럼에도 불구하고, 이들 환자는 전체 범위의 발달 지표를 달성하지 않았으며, 정상적인 개체에서 달성된 지표는 실망스러운 것으로 간주될 것이다. 제2형 SMA에서의 제2 위약 대조 시험에서, 누시너센은 다시 임상적으로 의미 있는 개선을 나타내었으며, 해머스미스 운동 기능 척도 - 확장판(HFMSE) 상의 점수는 위약 군에 비해 5.9점 증가하였다. HFMSE 상의 최대 점수는 66점이며, 대부분의 제2형 환자는 점수가 20 미만이었음을 주목한다(문헌[Glanzman et al. (2011) J Child Neurol 26:1499-1507]; 문헌[Kaufmann et al. (2011) Arch Neurol 68:779-786]). 그럼에도 불구하고, 환자의 43%는 이 시험에서 운동 기능의 적어도 3점 개선을 달성하는 데 실패하였다. 이들 결과는, SMN2 스피라이스 조절제가 SMA 질병 과정 환자 삶의 질에 대한 유의미한 효과의 가능성을 갖지만, 추가의 기능 획득이 질병 부하를 추가로 개선하고 감소시키는 데 필요함을 나타낸다.

[0147] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "운동 뉴런-지향 요법"은 뉴런 기능을 개선시키는(예를 들어, 향상시키거나 복구하는) 것을 목표로 하는 작용제를 지칭한다. 이러한 요법은 운동 뉴런과 이의 표적 근육 사이의 손상된 신호 전달을 수반하는 질환을 치료하는 데 유용하다. 구체적으로, 운동 뉴런-지향 요법은 근육을 신경발달시키는 뉴런의 부분적이지만 완전하지는 않은 손실을 수반하는 질환의 치료에 특히 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 유전자 요법, 소분자, 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 "SMN 상향조절제"이다. 본 개시내용에 따라 아피테그로마와 함께 사용하기에 적합한 예시적인 운동 뉴런-지향 요법(예를 들어, SMN 상향조절제)은 누시너센; 리스디플람; 및 오나센노진 아베파르보백을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능을 완전히 복구할 수 있는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능을 부분적으로 복구할 수 있는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상을 복구할 수 있는 작용제이다. 숙련자는 운동 뉴런 기능이 전형적으로 막 홍분성, 축삭 수송, 소포 트래피킹, 신경전달물질 방출, 미토콘드리아 기능 및/또는 미토콘드리아 이용 가능성을 포함하는 것을 이해할 것이며, 이러한 기능은 당업자에게 알려져 있는 검정을 사용하여 측정된다.

[0148] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "SMN 상향조절제" 또는 "SMN 상향조절제 요법"(상호교환 가능하게 SMN 요법, SMN-지향 요법, SMN 교정제, SMN 향상 요법 또는 SMN 향상제로도 지칭됨)은 SMN 유전자 발현(예를 들어, SMN1 유전자 발현 및/또는 SMN2 유전자 발현), SMN 단백질 생성 및/또는 기능적 SMN 활성을 증가시키거나 개선시키는 데 사용될 수 있는 임의의 요법 또는 화합물을 지칭한다. SMN 상향조절제는 중추 교정제 또는 전신 교정제일 수 있다. 중추 상향조절제는 척추강내 경로를 통해 중추 신경계(CNS)에 직접 투여될 수 있다. 대조적으로, 전신 상향조절제는 임의의 경로를 통해 투여될 수 있으며, 예를 들어, 경구 투여될 수 있으며, CNS 뿐만 아니라, 신체 전반에 걸친 다른 조직에도 영향을 미친다. SMN 상향조절제는 예를 들어, SMN2 전사물의 스피라이싱을 변경시키는 스피라이스 교정제/변경제를 포함한다. 전신 전달되는 SMN 스피라이스 변경제는 또한 SMN이 발현되는 다른(즉, 비-신경) 조직에서 SMN 스피라이싱에 영향을 미칠 수 있다.

[0149] 일부 실시형태에서, "기능적 SMN 단백질"은 운동 뉴런 기능 및/또는 생존을 촉진시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, "기능적 SMN 단백질"은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능을 충분히 복구할 수 있다. 일부 실시형태에서, 기능적 SMN 단백질은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능을 부분적으로 복구할 수 있다. 일부 실시형태에서, 기능적 SMN 단백질은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,

95%, 99% 이상을 복구할수 있다. 일부 실시형태에서, 전장 SMN 단백질은 (예를 들어, 세포에서의) 정확하게 스플라이싱된 SMN mRNA의 단백질 번역의 결과이다. 일부 실시형태에서, 기능적 SMN 단백질은 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA로부터 인코딩된다.

[0150] 적합한 "SMN 상향조절제"의 예는 스플라이스 변경제, SMN 유전자 대체물 또는 유전자 요법, SMN 전사 인핸서, SMN 단백질 번역 인핸서 및 SMN 단백질 안정화제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 SMN 상향조절제는 소분자 작용제, 생물제제 또는 핵산일 수 있다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 SMN2의 소분자 스플라이스 변경제이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 SMN2의 안티센스 RNA 스플라이스 변경제이다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 환자 내로의 하나 이상의 트랜스유전자의 도입을 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전자 전달은 적합한 벡터, 예컨대 바이러스 벡터 및 지질-기반의 운반체의 이용에 의해 달성된다. 바이러스-벡터-매개된 유전자 전달에 있어서, 유전자 요법은 대상체에서 유해한 면역 반응을 최소화하기 위하여, 초기 치료를 위한 특정 혈청형의 이용에 이어서, 이후의 치료를 위한 상이한 혈청형의 이용을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 표적화된 게놈 편집, 예컨대 CRISPR/Cas9 기술 또는 이의 변형을 포함한다. 본 개시내용에 따른 아피테그로마와 함께 사용하기에 적합한 SMN 상향조절제의 비제한적인 예는 하기를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: 누시너센; 리스디플람; 및 오나셈노진 아베파르보백. 누시너센은 SMN 단백질 결핍을 야기하는 돌연변이에 의해 야기되는 SMA를 치료하기 위해 설계된 SMN2-지향 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)이다. 예를 들어, 문헌[Darras et.al. (2019) Neurology. 92(21) e2492-e2506]; 문헌[Mercuri et.al. (2018) N Engl J Med. 378:625-635]을 참조한다. 리스디플람은 유사한 방식으로 작용하며, SMN2 메신저 RNA의 스플라이싱을 변경시키는 피리다진 유도체이다. 예를 들어, 문헌[Oskoui et al. "SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA).". Presented at MDA Clinical and Scientific Conference 2021; March 15-18. Poster 80]을 참조한다. 오나셈노진 아베파르보백은 인간 SMN 단백질을 인코딩하는 유전자의 카피를 전달하도록 설계된 재조합 아데노-연관 바이러스 벡터 9-기반의 유전자 요법이다.

[0151] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 유전자 요법, 소분자 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 올리고뉴클레오티드 분자이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 안티센스 분자이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 SMN2 유전자의 발현을 증가시키는 안티센스 분자이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA의 발현을 증가시키는 안티센스 분자이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 기능적 SMN 단백질, 예를 들어, 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA에 의해 인코딩된 SMN 단백질의 발현을 증가시키는 안티센스 분자이다. 예를 들어, SMN2 유전자의 인트론 7에서 인트론 스플라이스 사이클링 부위(ISS)를 저해하도록 유도된 안티센스 올리고뉴클레오티드는 프레(pre)-mRNA 가공을 조절하여, SMN2의 성숙 mRNA 전사물 내의 엑손 7 포함 가능성을 더 크게 하여, 기능적 SMN 단백질의 생성의 증가를 초래할 수 있다.

[0152] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "스플라이스 교정제", "스플라이스 조절제" 및 "스플라이스 변경제"는 상호교환 가능하며, RNA 전사물, 예컨대 SMN2 유전자에 의해 인코딩된 것들의 비정상적인 스플라이싱을 교정하고/하거나, SMN 단백질의 발현을 조절하는 작용제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, SMN2 스플라이스 교정제는 SMN2 프레-mRNA에서의 엑손 7의 포함을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, SMN2 프레-mRNA에서의 엑손 7의 포함 증가는 세포 또는 대상체에서의 (예를 들어, SMN2 유전자로부터의) 기능적 SMN 단백질, 예컨대 뉴런 기능 및/또는 생존을 촉진시킬 수 있는 SMN 단백질의 증가된 발현을 야기한다.

[0153] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 유전자 요법이다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "유전자 요법"은 대상체에서 질환을 치유하거나, 치료하거나, 다르게는 개선시키기 위하여 핵산을 사용하는 임의의 절차를 지칭한다. 유전자 요법에서, 핵산은 특이적 세포 내로 전달된다. 전달 방법은 바이러스 및 비-바이러스 수단을 포함하며, 이는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Patil et al. (2005) AAPS J. 7(1): E61-E77]; 문헌[Gascon et al., Non-Viral Delivery Systems in Gene Therapy (2013)]; 문헌[Somiari et al. (2000) Molecular Therapy, 2(3):178-187]; 문헌[Herweijer and Wolff (2003) Gene Therapy 10(6):453-458]; 문헌[Nayerossadat et al. (2012) Advanced Biomedical Research 1(2):1-11]을 참조한다. 유전자 요법을 전달하기 위한 바이러스 수단은 바이러스 벡터의 사용을 포함한다. 바이러스 벡터는 치료적 유전학적 페이로드(payload)를 운반할 수 있고, 전형적으로 야생형 바이러스 감염과 연관된 부작용 없이 감염 및 특이적 조직 내로 상피 페이로드의 후속 전달을 허용하도록 리프로그래밍된 유전학적으로 변형된 바이러스이다. 레트로바이러스, 아데노바이러스, 단순 포진 바이러스, 렌티바이러스, 폭스바이러스 및 엡스타인-바 바이러스를 비롯한 다수의 바이러스가 바이러스 벡터로서 사용될 수 있다. 바이러스 벡터는 야생형 바이러스보다 더 안전하지만, 면역 반응을 유

도할 수 있으며, 이는 때로 비-바이러스 전달 방법의 사용을 필요로 한다. 일부 실시형태에서, 바이러스 벡터는 AAV 바이러스 벡터이다. 비-바이러스 전달 방법으로는 물리적 방법, 예컨대 네이키드 DNA의 주사, 전기천공법, 유전자 총 충격, 및 초음파뿐만 아니라 생화학적 방법이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 전달 기법인 마그네토펙션(magnetofection)은 물리적 및 생화학적 요소를 결합한다.

[0154] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제의 "유효량"은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능을 완전히 복구할 수 있는 작용제의 양이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능을 부분적으로 복구할 수 있는 작용제이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제의 "유효량"은 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 운동 뉴런 기능의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상을 복구할 수 있는 작용제의 양이다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런 기능은 막 흥분성, 축삭 수송, 소포 트래피킹, 신경전달물질 방출, 미토콘드리아 기능 및/또는 미토콘드리아 이용 가능성을 포함한다.

[0155] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 예를 들어, SMN2 mRNA 전사물에서의 엑손 7의 포함을 촉진시킴으로써 기능적 SMN 단백질의 발현을 증가시키는 작용제, 예를 들어, 소분자 또는 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 안티센스 올리고뉴클레오타이드)이다. 일부 실시형태에서, 세포는 대상체, 예를 들어, SMN 상향조절제가 투여되는 대상체 내의 세포이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 세포, 예를 들어, 대상체 내의 세포에서 엑손 7을 포함하지 않는 SMN2 mRNA에 비해 엑손 7을 포함하는 SMN2 mRNA의 상대적 양을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제의 "유효량"은 세포 내의 SMN2 mRNA의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 그 이상이 엑손 7을 함유하도록, 세포(예를 들어, 대상체 내의 세포)에서 정확하게 스플라이싱된 SMN2 mRNA의 양을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제의 "유효량"은 대상체에서 엑손 7을 함유하는 SMN2 mRNA의 수준을 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 또는 그 이상으로 증가시킨다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제의 "유효량"은 대상체에서 기능적 SMN 단백질의 수준을 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 또는 그 이상으로 증가시킨다.

[0156] **SMN 교정제의 임상적 이익**

[0157] 이 환자 모집단의 자연 병력에 기초하여, 5세 이상인 보행 불가능 후기-발병 SMA 환자 중에, 평균 HFMSE 점수는 12개월 기간에 걸쳐 저하되는 것으로 예상되며, HFMSE 점수의 3점 이상의 증가를 보이는 환자가 거의 없다(예를 들어, 5% 미만)(문헌[Mercuri et al. (2016) Neuromuscul Disord. 26(2):126-131]). 이 배경에 대하여, 누시너센은 5세 이상에 요법을 시작하였던 환자에서 제한된 임상적 이익을 제공하는 것으로 보고되었다. 더욱 구체적으로, CHERISH 연구에서, 5세 이상에 누시너센을 시작하였던 환자에서, 15개월의 누시너센 치료 후에 0.5 점 초과와 평균 HFMSE 감소가 존재하였으며, 15% 미만의 환자가 해당 기간에 걸쳐 HFMSE 점수의 3점 이상의 증가를 보였다(문헌[Mercuri et al. (2018) N Engl J Med. 378:625-635], 예를 들어, 도 2a). 이들 환자를 앞선 연구에서 15개월 이후에 추가로 관찰하였다. 누시너센을 사용한 장기간 치료는 질병의 안정화, 예를 들어, 운동 기능의 추가의 상실의 예방을 제공하는 것으로 보인다. 이 연령 범위의 대다수의 환자는 HFMSE 개선을 경험하지 않고, 3+점 증가를 드물게 달성한다.

[0158] 누시너센의 초기(5세 이전)의 개시를 갖는 보행 불가능 후기-발병 SMA 환자 중에, 공개된 데이터는 누시너센-치료 환자가 주로 안정화되거나, 초기 15개월의 요법을 지나서 적당한 점차적인 개선을 경험하는 것을 뒷받침한다. CHERISH 연구에서 대부분의 누시너센-치료 환자는 요법을 개시할 때 5세 미만이었다. CHERISH 연구에서, 누시너센을 받은 환자는 처음 15개월의 치료에서 거의 4점의 평균 HFMSE 개선을 경험하였다. CHERISH에서 이 초기 15개월의 누시너센 치료 이후에, 환자가 장기 SHINE 연구에 들어갈 때, 이들 환자는 주로 운동 기능 안정화를 가졌거나, 장기 누시너센 치료 단계 동안 오직 적당한 점진적인 평균 개선만을 가졌다. 환자는 약 4.5년의 치료 후에 대략 4.6점 증가를 보였다(문헌[Williams et al. Minimal clinically important differences of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in later-onset spinal muscular atrophy: results from the phase 3 CHERISH trial. Presented at: 31st Annual Meeting of the American Academy of Managed Care Pharmacy; 25-28 March 2019; San Diego, CA, USA]를 재현한 도 8 참조).

[0159] 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 환자에서의 중단 연구로부터의 자연 병력 데이터는 이 환자 모집단에 대한 추가의 배경 통찰력을 제공한다. 이들 데이터는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 환자가 흔히 운동 기능 저하를 경험하며, 이는 일부 경우에, 중증(예를 들어, 보행의 상실)인 것을 나타낸다(문헌[Coratti et al. (2020) American

Neurology Association, 88:1109-1117], 예를 들어, 도 1). 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 130명의 환자의 연구에서(일부 환자는 시간이 지남에 따라 추적 관찰하지 못함), 평균 연령은 10.05세이고, 기준선에서의 평균 HFMSE 점수는 52.81이었다. 12개월 평가 시에, 기준선으로부터의 HFMSE의 평균 변화는 -0.79점이었으며, 11명의 환자는 보행을 상실하였다(보행 상실의 평균 연령은 10.21세였다($SD \pm 6.43$)). 7세까지 적당한 기능적 개선과 함께 상대적 안정성이 관찰되었으며, 이에 이어서, 이후의 연령에 더 가파른 저하가 관찰되었다.

[0160] 유사하게, 또 다른 SMN 교정제인 리스디플람의 장기 평가에 의해, 일차 및 이차 종점에서 12개월 후에 치료적 이익뿐 아니라 안정화 또는 미소한/가변적인 개선이 입증되었다(문헌[Oskoui et al. "SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA)." Presented at MDA Clinical and Scientific Conference 2021; March 15-18. Poster 80]).

[0161] **부가/보조 요법, 조합 요법**

[0162] 본 개시내용은 환자에서 SMA를 치료하기 위한 목적의 운동 뉴런-지향 요법(예를 들어, SMN 요법)인 제1 작용제 및 근육-지향 요법(예를 들어, 마이오스타틴 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵)인 제2 작용제를 포함하는 부가 요법(보조 요법으로도 지칭됨) 및 조합 요법을 포함한다. 2가지 작용제는 치료 효과를 향상시키기 위하여 서로 함께 사용된다. 부가 또는 보조 요법은 백그라운드 요법이 진행 중인 환자에게 요법이 부여되는 것을 의미한다. 예를 들어, 근육-지향 요법, 예컨대 아피테그로맵은 SMN 요법을 이미 받고 있는 SMA 환자에게 부여될 수 있다. 비교하여, 조합 요법은 의사 또는 의사 팀에 의해 조정되거나 사전 결정된 치료 계획의 일부로서 둘 모두의 요법을 환자에게 부여하는 것을 지칭한다. 조합 요법 및 부가 요법은 개별적으로 또는 동일한 환경에서, 예를 들어 동일한 임상 방문 동안 부여될 수 있다.

[0163] 다양한 실시형태에서, 본 개시내용은 운동 뉴런 결함을 해결하기 위한 요법, 예컨대 운동 뉴런-지향 요법, 예를 들어, SMN 상향조절제도 또한 받는 환자에서 SMA를 치료하기 위한 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)의 용도를 제공한다. 본 개시내용은 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체의 투여를 포함하는 SMN 상향조절제로 치료받는 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 포괄한다. 다양한 실시형태에서, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체는 아피테그로맵이다.

[0164] 일부 실시형태에서, SMN 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 상가적 임상 이익을 제공한다. 일부 실시형태에서, SMN 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 상승적 임상 이익을 제공한다. "상승적"은 2가지 작용제가 부가 요법으로서 또는 조합 요법으로서 서로 함께 사용되는 때, 이들이 함께 각각의 단일요법에 의해 수득되는 효과의 합보다 더 큰 효능을 달성하는 것을 의미한다.

[0165] 아피테그로맵은 SMN 상향조절제 요법의 반응자, 불량한 반응자 또는 비-반응자인 SMA 환자에게 부여될 수 있다. 불량한 반응자 또는 비-반응자에 있어서, 마이오스타틴 신호전달의 동시의 저해는 부분적으로, 향상된 근육 기능으로 인하여 신경근 신호전달을 개선시킴으로써, 비-반응자의 신경발달 운동 뉴런이 SMN 상향조절제에 대하여 더 반응성 있게 할 수 있다. 특정 이론에 결부시키고자 하지 않고, 근육 성분의 향상은 신경근육 신호전달의 양방향성 성질로 인하여, 긍정적 반응에 의해 신경 성분에 영향을 미칠 수 있으며 반대의 경우도 가능하다는 것이 고려된다.

[0166] SMN 상향조절제 불량한 반응자 및/또는 비-반응자가 마이오스타틴 저해로부터 이익을 얻을 수 있지만, 그럼에도 불구하고 예시적인 환자 모집단은 SMN 상향조절제의 반응자인 환자를 포함한다. 이들 개체에서 운동 기능이 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 마이오스타틴 저해 요법, 예컨대 아피테그로맵에 의해 추가로 개선될 수 있는 것이 고려된다.

[0167] 둘 이상의 치료제(예를 들어, SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵)를 포함하는 SMA에 대한 치료 계획의 맥락에서 어구 "와 함께"는 제1 요법의 치료 효과가 둘 이상의 요법을 받고 있는 대상체에서 제2 및/또는 추가의 요법의 치료 효과와 시간적으로 및/또는 공간적으로 중첩되는 것을 의미한다. 둘 이상의 요법은 단일의 제형으로서 부여될 필요가 없고, 이들은 동시에 또는 동일한 경로를 통해 부여될 필요도 없다. 제1, 제2 및/또는 추가의 조성물은 동시에(예를 들어, 동시적으로), 개별적으로 또는 순차적으로 부여될 수 있다. 따라서, 둘 이상의 요법은 동시 투여를 위하여 단일의 제형으로서, 또는 요법의 순차적인, 동시의 또는 동시적인 투여를 위하여 개별 제형으로서 제형화될 수 있다. SMA를 치료하기 위하여 제1 요법(예를 들어, 아피테그로맵)으로 치료받았던 환자에게, SMA를 치료하기 위한 제2 및 추가의 요법(예를 들어, SMN 상향조절제 요법)이 부여되는 경우, 제2 및 추가의 요법은 "부가" 요법 또는 "보조" 또는 "보조적" 요법으로 지칭될 수 있다.

[0168] 일부 실시형태에서, 둘 이상의 치료제(예를 들어, SMN-지향 요법, 예컨대 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아

피테그로맵)를 포함하는 본원에 기재된 치료 계획은 각각의 작용제를 단독으로 사용하는 단일요법에 비하여, 환자에서 개선된 임상적 이익을 달성한다. 구체적으로, 운동 뉴런-지향 요법, 예컨대 SMN 상향조절제 요법과 함께 마이오스타틴 저해 요법, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 이환된 근육의 표적화는 단독의 마이오스타틴 저해 요법 또는 운동 뉴런-지향 요법에 비하여 유의한 임상 결과를 생성할 수 있다. 이러한 효과는 각각의 단일요법에 비하여 상가적 또는 상승적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 둘 이상의 요법의 조합의 효과는 상가적이며, 즉, 함께 사용되는 요법의 효과는 독립적으로 사용되는 경우의 요법의 효과의 합과 동일하거나 대략적으로 동일하다. 일부 실시형태에서, 둘 이상의 요법의 조합의 효과는 상승적이며, 즉, 초-상가적이며, 즉, 함께 사용되는 요법의 효과는 독립적으로 사용되는 경우의 요법의 효과의 합보다 더 크다.

[0169] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 아피테그로맵을 이용하는 하나 이상의 유의한 치료 효과(예를 들어, 적어도 하나의 증상 또는 질병 진행의 위험/속도에 대한 효과)는 상가적이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 아피테그로맵을 이용하는 하나 이상의 유의한 치료 효과(예를 들어, 적어도 하나의 증상 또는 질병 진행의 위험/속도에 대한 효과)는 상승적이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 상가적이고/이거나, 상승적이고/이거나, 하나 이상의 추가의 조합 이익을 제공하는 조합된 효과를 갖는다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 SMA에 대한 적어도 하나의 효능 파라미터(예를 들어, HFMSE 점수)에 대하여 상가적 또는 상승적 효과를 제공한다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 SMA 환자 및/또는 SMA 환자 모집단에서 HFMSE 점수에 대하여 상가적 또는 상승적 효과를 제공한다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법과 함께 사용되는 아피테그로맵은 단독의 SMN 상향조절제 요법을 사용한 치료에 비하여, HFMSE 점수의 추가의 증가를 제공한다(예를 들어, 실시예 1 참조; 도 8 및 문헌[Darras et.al. (2019) Neurology. 92(21) e2492-e2506]도 또한 참조). 일부 실시형태에서, HFMSE 점수의 추가의 개선은 상가적이다. 일부 실시형태에서, HFMSE 점수의 추가의 개선은 상승적이다.

[0170] 환자 선택

[0171] 본 개시내용은 선택적 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵으로 치료받을 적합한 인간 대상체의 확인 또는 선택을 포함한다. 적합한 인간 대상체는 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 아피테그로맵 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 환자이다.

[0172] 이러한 요법으로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 SMA 환자는 하기의 기준 중 하나 이상을 만족하는 환자를 포함한다: SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(예를 들어, 제2형 또는 제3형) SMA의 문서화된 진단을 가짐; WHO 운동 지표 정의에 따라 독립적으로 앉을 수 있는 보행 불가능 대상체; 30초 이내에 10 미터 넘게 보조 없이 독립적으로 보행할 수 있는 보행 가능 대상체; 63 이하의 해머스미스 척도 개정판(RHS) 점수 및/또는 10 이상의 해머스미스 운동 기능 척도 확장판 점수를 갖는 대상체; 치료 전 2주 이내에 매일 16시간 초과 동안 양압 또는 만성 주간 비침습적 환기 지원과 함께 기관절개술을 사용하지 않은 대상체; 치료 전 2주 이내에 대상체의 웰빙을 방해하는 어떠한 급성 또는 동시이환 질환도 갖지 않는 대상체; 중증 척추측만증 또는 구축을 갖지 않는 대상체; 및/또는 승인된 SMN 상향조절제(SMN 교정제로도 알려져 있음) 요법을 제외하고, 전신 코르티코스테로이드, 발프로산 또는 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법을 60일 이내에 사용하지 않은 대상체. 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법은 안드로겐, 인슐린-유사 성장 인자, 성장 호르몬, 전신 베타-효능제, 보툴리눔 독소, 근육 이완제, 근육 강화 보조제 또는 아세틸콜린에스테라제 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(예를 들어, 제2형 또는 제3형) SMA의 문서화된 진단을 가지며, 상기 열거된 추가의 기준 중 하나 이상을 만족한다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 제2형 SMA를 갖는 환자에서 운동 기능의 연령-정규화된 변화와 잠재성 마이오스타틴 수준의 연령-정규화된 배수 변화 간에 양의 상관관계가 존재한다. 다양한 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 예를 들어, 본원에 개시된 투여량 또는 계획에 따른 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 치료를 위한 이러한 환자 또는 환자 모집단(들)의 선택을 포함한다.

[0173] 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 아피테그로맵 요법에 대하여 특히 반응성일 수 있는 SMA 환자는 최대 2세에 임의의 유형의 SMA를 갖는 환자 및 SMA 제1형의 표현형을 보이거나 최대 3 카피의 SMN2를 갖는 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 어린 환자, 예를 들어, 21세 미만인 모집단에서 향상된 치료 효능을 가질 수 있는데, 이는 환자가 더 큰 백그라운드 동화 활성을 갖기 때문이다. 일부 실시형태에서, 어린 환자, 예를 들어, 21세 미만의 환자 또는 동화적으로 활성인 환자는 아피테그로맵 요법을 받는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 6주 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 21세이다. 일부 실시형태에

서, 환자는 13세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 12세 이하의 연령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 내지 12세이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 사춘기의 시작 전(예를 들어, 12세 전)에 환자에서 특히 유효할 수 있다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 치료는 어린 환자(예를 들어, 12세 미만의 환자)에서 사춘기의 시작과 관련된 운동 기능의 급격한 저하를 예방하는 데 유효할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 약 2세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 미만이다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMA 제1형의 표현형을 보인다. 일부 실시형태에서, 환자는 최대 3 카피의 SMN2를 갖는다. 다양한 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 예를 들어, 본원에 개시된 투여량 또는 계획에 따른 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 치료를 위한 이러한 환자 또는 환자 모집단(들)의 선택을 포함한다.

[0174] 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 아피테그로맵 요법에 대하여 특히 반응성일 수 있는 환자는 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선(즉, 아피테그로맵 요법의 시작 전의) 혈청 잠재성 마이오스타틴(LM) 농도를 갖는 제2형 SMA를 갖는 환자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 아피테그로맵 요법은 더 낮은 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 환자에 비하여 더 높은 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 환자에서 더 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 12세 미만인 환자에서 특히 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 요법은 2세 미만인 환자에서 특히 효과적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 12세 미만인 제2형 SMA 환자는 아피테그로맵 요법에 대하여 특히 반응성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 2세 미만인 제2형 SMA 환자는 아피테그로맵 요법에 대하여 특히 반응성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 2 mg/kg 초과, 예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다.

[0175] 일부 실시형태에서, SMA의 치료 방법은 아피테그로맵 요법을 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA의 치료 방법은 아피테그로맵 요법을 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여), 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 12세 미만인 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA의 치료 방법은 아피테그로맵 요법을 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 2세 미만인 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 2 mg/kg 초과, 예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다.

[0176] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 환자에서 SMA를 치료하기 위하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 12세 미만의 환자에서 SMA를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 적어도 1 ng/mL(예를 들어, 1.5 ng/ml 초과, 2 ng/ml 초과, 2.5 ng/ml 초과, 3 ng/ml 초과 또는 그 이상)의 기준선 혈청 LM 농도를 갖는 2세 미만의 환자에서 SMA를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 2 mg/kg 초과, 예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 투여하는 데 적합하다.

[0177] 다양한 실시형태에서, SMA 환자(예를 들어, 상기 기재된 임의의 예시적인 SMA 환자)는 SMN-지향 요법이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 또는 이로 치료받았다. 일부 실시형태에서, SMN-지향 요법은 누시너센 및/또는 오나셉노진 아베파르보벡을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 누시너센이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 또는 이로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 누시너센으로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 오나셉노진 아베파르보벡을 받았다.

[0178] 다양한 실시형태에서, 본 개시내용은 단독으로 또는 SMN-지향 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 환자 또는 환자 모집단(들)의 치료 방법을 제공하며, 환자 또는 환자 모집단(들)은 하기의 기준 중 하나 이상을 만족한다: 2세 이전에 또는 최대 2세에 임의의 유형의 SMA를 가짐, SMA 제1형의 표현형을 보임 및/또는 최대 3 카피의 SMN2를 가짐. 일부 실시형태에서, 치료는 예를 들어, 본원에 개

시된 투여량 또는 계획에 따라, 단일요법으로서의 아피테그로맵 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료는 예를 들어, 본원에 개시된 투여량 또는 계획에 따라, SMN-지향 요법, 예컨대 누시너센 또는 오나셉노진 아베파르보백과 함께(또는 이와 조합된) 아피테그로맵 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 누시너센이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 또는 이로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 누시너센으로 치료받았다. 일부 실시형태에서, 환자는 이전에 오나셉노진 아베파르보백을 받았다.

[0179] 일부 실시형태에서, 환자는 증상성 또는 증상 발현 전이다.

[0180] 증상 발현 전 환자는 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 유전학적 변형의 확인(예를 들어, SMN2 카피 수의 결정)과 조합하여, SMN1 유전자 내의 하나 이상의 돌연변이의 보유자로서 유전학적으로 확인된 환자를 포함한다. SMA 환자의 유전학적 확인은 신생아 스크리닝의 부분으로서 수행될 수 있다. 확인(예를 들어, 진단) 시에, 환자(예를 들어, 신생아)는 명백한/분명한 증상을 보이지 않을 수 있지만(무증상), 유전학적 특징 및 아마도 다른 인자에 기초하여, 환자에서 질병이 발생할 것이 예상될 수 있다.

[0181] 중증의 경우에, 신생아(newborn baby)가 이미 질병의 징후(즉, 증상성)를 보일 수 있다. 전형적으로, 이러한 환자는 SMA의 자연 병력에 기초하여 제1형 SMA를 가질 가능성이 있으며, 일반적으로 개입 없이 독립적으로 앓는 능력이 생길 것으로 예상되지 않는다.

[0182] 일부 실시형태에서, 환자는 신생아 환자(0 내지 6개월령)이다. 일부 실시형태에서, 환자는 소아 환자, 6개월령 내지 17세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 미만이다. 일부에서, 환자는 5세 이하, 예를 들어, 2세 내지 5세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 6주 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 13세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이상, 예를 들어, 5세 내지 17세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 내지 21세의 연령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 성인이다.

[0183] 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 교정제 요법, 예컨대 SMN2 상향조절제 및/또는 SMN1 유전자 요법을 받지 않았거나, 또는 이로 치료받지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 교정제 요법, 예컨대 SMN2 상향조절제 요법 및/또는 SMN1 유전자 요법을 받았거나, 또는 이로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 교정제 요법을 개시하거나, 또는 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세에 또는 그 이후에 SMN 교정제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다.

[0184] 일부 실시형태에서, 환자는 선택적 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 치료 이전에, 운동 기능이 저하하도록 질병 진행을 보이고 있으며, 이는 12개월의 기간에 걸쳐, 운동 기능 평가 검사 점수(예를 들어, HFMSE 및 RHS 점수)의 1점 이상의 감소에 의해 나타난다.

[0185] 일부 실시형태에서, 본원에서 치료받는 환자는 안정한 질병 저하의 기간에 있어서, (예를 들어, HFMSE 및 RHS 점수에 의해 측정되는 바와 같은) 운동 기능의 저하 속도가 선택적 마이오스타틴 저해제(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 기간에 걸쳐 유의미하게 변경되지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 안정한 질병을 가져, (예를 들어, HFMSE 및 RHS 점수에 의해 측정되는 바와 같은) 환자의 운동 기능이 선택적 마이오스타틴 저해제(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월의 기간에 걸쳐 유의미하게 변경되지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 제3형 보행 가능 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이다. 일부 실시형태에서, 환자는 6주령 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령이다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이며, 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센)을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 2세 내지 12세이며, 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센)을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 내지 12세이며, 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센)을 개시하였다.

[0186] 일부 실시형태에서, 환자는 SMN1 유전자 내의 이중-대립형질 돌연변이 및 SMA 1형의 임상적 진단을 갖는 5q 척수 근위축증(SMA)을 갖는 환자이거나, 환자는 SMN1 유전자 내의 이중-대립형질 돌연변이 및 최대 3 카피의 SMN2 유전자를 갖는 5q SMA를 갖는 환자이다. 이러한 환자는 유전자 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)과 함께 선택

적 마이오스타틴 저해제로 치료받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 유전자 요법을 받을 때, 체중이 2.6 kg 내지 21.0 kg이다. 일부 실시형태에서, 환자의 운동 지표, 예컨대 머리 가누기, 등에서 옆으로 구르기, 30초 동안 지지 없이 앉기, 적어도 10초 동안 지지 없이 앉기 등을 모니터링할 수 있다.

[0187] 일부 실시형태에서, 환자는 앉을 수 있지만, 걸어본 적이 없는 제2형 SMA 환자이며, 환자는 2세 내지 18세이다. 일부 실시형태에서, SMN1 유전자 요법은 앉을 수 있지만, 걷는 능력을 가져본 적이 없는 2세 내지 18세인 환자에서 제2형 SMA의 치료에 사용되며, 환자는 마이오스타틴 저해제로 치료받으며, 선택적으로, 마이오스타틴 저해제는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예컨대 아피테그로맵, GYM329, 트레보그루맵(trevogrumab) 또는 상기의 것들 중 어느 하나의 변이체이다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 앉을 수 있지만, 걷는 능력을 가져본 적이 없는 2세 내지 18세인 환자에서 제2형 SMA의 치료에 사용되며, 환자는 SMN1 유전자 요법으로 치료받으며, 선택적으로, SMN1 유전자 요법은 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 마이오스타틴 저해제는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예컨대 아피테그로맵, GYM329, 트레보그루맵 또는 상기의 것들 중 어느 하나의 변이체이다. 일부 실시형태에서, SMN1 유전자 요법 및 마이오스타틴 저해제는 앉을 수 있지만, 걷는 능력을 가져본 적이 없는 2세 내지 18세인 환자에서 SMA의 치료에서 조합 요법으로서 사용되며, 환자는 마이오스타틴 저해제로 치료받으며, 선택적으로, 마이오스타틴 저해제는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예컨대 아피테그로맵, GYM329, 트레보그루맵 또는 상기의 것들 중 어느 하나의 변이체이며, 추가로 선택적으로, SMN1 유전자 요법은 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 변이체는 유의미한 상동성(예를 들어, 90% 초과)의 서열 동일성의 핵산 및/또는 아미노산 서열을 가질 수 있으며, 알려져 있는 항체와 비교하여 하나 이상의 물리적 및/또는 기능적 특성을 유지한다.

[0188] 일부 실시형태에서, 환자는 운동 기능에 의해 평가되는 바와 같이 안정한 질병을 가져, 운동 기능 평가 점수(예를 들어, HFMSE 및 RHS 점수)가 선택적 마이오스타틴 저해제, 예컨대 아피테그로맵을 사용한 치료 이전에 적어도 6개월의 기간에 걸쳐 유의미하게 변경되지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 교정제 요법을 받았거나, 또는 이로 치료받는다.

[0189] 일부 실시형태에서, 환자는 척추 유합술, 예를 들어, 원발성 후방 척추 유합술을 겪었다.

[0190] 본 개시내용에 따라, 환자 선택 또는 범주화는 smn2 유전자 카피수에 비하여 달성되는 가장 높은 운동 지표에 기초할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 환자의 SMA의 치료에서의 마이오스타틴-선택적 저해제(예컨대 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵)의 치료적 용도를 포함하며, 치료는 마이오스타틴-선택적 저해제를 포함하는 조성물의 투여를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이며, 이는 치료 용량으로 정맥내 투여될 수 있으며, 치료 용량은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(예컨대 10 mg/kg)이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1, 2, 3 또는 4 카피의 smn2 유전자를 가지며, 하기의 대근육 운동 지표 중 하나 이상을 달성한다: 1) 머리 들기/지탱하기(즉, 목 가누기, 예를 들어, 옆드려 누워 있는 동안 머리를 들거나 가눌 수 있음); 2) 구르기; 3) 삼각 자세로 앉거나(예를 들어, 앉아 있는 동안 손을 사용하여 스스로 지지함) 지지 하에 앉기; 4) 지지 없이 앉기; 5) 지지/보조 하에 서기; 6) 기기/기어가기; 7) 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당기기; 8) 보조 하에 걷기(예를 들어, 가구를 짚고 나아감); 9) 지지 없이 서기; 10) 독립적으로 걸음을 몇 번 내딛지만 넘어짐; 11) 단독으로 걷기(예를 들어, 독립적으로 걷기, 지지 없이 걷기); 12) 물체(예를 들어, 장난감)를 잡기 위해 쪼그리고 앉기; 13) 계단 위아래로 걷기/기기; 14) 달리기; 15) 점프하기; 16) 발을 번갈아 계단 오르기; 17) 한 발로 뛰기; 18) 발을 번갈아 계단 내려가기.

[0191] 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 옆드려 누워 있는 동안 머리 들기 또는 가누기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 구르기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 하에 앉기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 없이 앉기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 하에 서기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 기어가기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당기기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 보조 하에 걷기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 지지 없이 서기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 독립적으로(지지 없이) 걷기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 달리기이다. 일부 실시형태에서, 환자는 1 카피의 smn2 유전자를 가지며, 달성되는 가장 높은 운동 지표는 점프하기이다. 일부 실시형태에

[0201] [표 4]

백그라운드 SMN 요법을 사용하거나 이를 사용하지 않는 조기- 및 후기-발병 SMA 환자 모집단

달성되는 가장 높은 운동 마일스톤(치료와 함께 또는 이것 없이)	Smn2 유전자 카피수
머리 들기/지탱하기	1-3
구르기	1-3
지지 하에 앉거나 삼각 자세로 앉기	1-4
지지 없이 앉기	1-4
지지 하에 서기	1-4+
지지 없이 서기	1-4+
기어가기 또는 기기	1-4+
기립 자세를 위해 무언가를 잡아당기기	1-4+
보조 하에 걷기	1-4+
보조 없이 걷기	1-4+
달리기	1-4+
점프하기	1-4+
물건을 잡기 위해 쪼그리고 앉기	1-4+
계단 위아래로 걷기/기기	1-4+
발을 번갈아 계단 오르기	1-4+

[0202]

발을 번갈아 계단 내려가기	1-4+
한 발로 뛰기	1-4+

[0203]

[0204] 일부 실시형태에서, 대상체는 3개월령, 6개월령, 9개월령 또는 12개월령 이전에 머리를 들거나 지탱할 수 있다.

[0205] 일부 실시형태에서, 대상체는 6개월령, 9개월령 또는 12개월령 이전에 구를 수 있다.

[0206] 일부 실시형태에서, 대상체는 6개월령, 9개월령 또는 12개월령 이전에 지지 하에 앉거나 삼각 자세로 앉을 수 있다.

[0207] 일부 실시형태에서, 대상체는 6개월령, 9개월령 또는 12개월령 이전에 지지 없이 앉을 수 있다.

[0208] 일부 실시형태에서, 대상체는 9개월령 또는 12개월령 이전에 지지 하에 설 수 있다.

[0209] 일부 실시형태에서, 대상체는 12개월령 이전에 지지 없이 설 수 있다.

[0210] 일부 실시형태에서, 대상체는 6개월령, 9개월령 또는 12개월령 이전에 기거나 기어갈 수 있다.

[0211] 일부 실시형태에서, 대상체는 9개월령 또는 12개월령 이전에 기립 자세를 위해 무언가를 잡아당길 수 있다.

[0212] 일부 실시형태에서, 대상체는 12개월령 또는 15개월령 이전에 보조 하에 걸을 수 있다.

[0213] 일부 실시형태에서, 대상체는 12개월령 또는 15개월령 이전에 보조 없이 걸을 수 있다.

[0214] 일부 실시형태에서, 대상체는 15개월령, 18개월령 또는 24개월령 이전에 달릴 수 있다.

[0215] 일부 실시형태에서, 대상체는 15개월령, 18개월령 또는 24개월령 이전에 점프할 수 있다.

[0216] 일부 실시형태에서, 대상체는 15개월령, 18개월령 또는 24개월령 이전에 물체를 잡기 위해 쪼그리고 앉을 수 있다.

[0217] 일부 실시형태에서, 대상체는 15개월령, 18개월령 또는 24개월령 이전에 계단 위아래로 걷거나 갈 수 있다.

[0218] 일부 실시형태에서, 대상체는 30개월령 또는 36개월령 이전에 발을 번갈아 위층으로 갈 수 있다.

[0219] 일부 실시형태에서, 대상체는 36개월령(3세) 이전에 발을 번갈아 아래층으로 갈 수 있다.

[0220] 일부 실시형태에서, 대상체는 4세 또는 5세의 연령 이전에 한 발로 뛸 수 있다.

[0221] 본 개시내용은 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로마의 치료적 용도를 제공하며, 치료는 치료 용량으로 아피테그로마를 포함하는 조성물을 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 치료 용량은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg (예컨대 10 mg/kg)이며, 선택적으로, 환자는 임의의 하기의 범주 또는 범주들로부터 선택될 수 있거나, 환자는 하기를 특징으로 한다:

[0222] 환자는 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령이다.

- [0223] 환자는 6주령 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령이다.
- [0224] 환자는 2세 이상이다.
- [0225] 환자는 2세 내지 21세이다.
- [0226] 환자는 2세 내지 12세이다.
- [0227] 환자는 2세 내지 5세이다.
- [0228] 환자는 5세 내지 12세이다.
- [0229] 환자는 13세 내지 21세이다.
- [0230] 환자는 후기-발병 SMA를 갖는다.
- [0231] 환자는 제2형 SMA를 갖는다.
- [0232] 환자는 제3형 SMA를 가지며, 선택적으로, 환자는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다.
- [0233] 환자는 제3형 SMA를 가지며, 선택적으로, 환자는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다.
- [0234] 환자는 적어도 2 카피의 SMN2 유전자, 예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6 카피의 SMN2 유전자를 갖거나; 선택적으로, 환자는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다.
- [0235] 환자는 적어도 2 카피의 SMN2 유전자, 예를 들어, 2, 3, 4 카피의 SMN2 유전자를 갖거나; 선택적으로, 환자는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 선택적으로, 환자는 제2형 SMA 또는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다.
- [0236] 환자는 적어도 3 카피의 SMN2 유전자, 예를 들어, 3, 4, 5 또는 6 카피의 SMN2 유전자를 갖거나; 선택적으로, 환자는 3 내지 5 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 선택적으로, 환자는 보행 가능 SMA를 가지며, 추가로, 선택적으로, 보행 가능 SMA는 제4형 SMA이다.
- [0237] 환자는 SMA(예를 들어, 임의의 유형의 SMA)를 가지며, 최대 2세이며, 선택적으로, 환자는 SMN 요법으로 치료받았으며, 추가로 선택적으로, SMN 요법은 SMN2 상향조절제(예컨대 누시너센) 또는 SMN1 유전자 요법을 포함한다.
- [0238] 환자는 최대 3 카피의 SMN2 유전자를 갖는 제1형 SMA를 가지며, 선택적으로, 환자는 SMN 요법으로 치료받았으며, 추가로 선택적으로, SMN 요법은 SMN2 상향조절제(예컨대 누시너센) 또는 SMN1 유전자 요법을 포함한다.
- [0239] 환자는 SMA의 증상을 나타낸다.
- [0240] 환자는 증상 발현 전 SMA를 갖는다.
- [0241] 환자는 SMA 돌연변이(들)의 보유자로 확인되지만, 무증상(증상 발현 전)이다.
- [0242] 환자는 SMN-지향 요법으로 치료받지 않았다.
- [0243] 환자는 SMN-지향 요법이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았으며, 선택적으로, SMN-지향 요법은 유전자 요법, 스플라이스 변경제 또는 이들의 조합이며, 추가로 선택적으로, 스플라이스 변경제는 SMN2 스플라이싱을 변경시키는 핵산-계 작용제 또는 저분자량 화합물이다.
- [0244] 환자는 SMN-지향 요법이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았으며, 선택적으로, SMN-지향 요법은 유전자 요법, 스플라이스 변경제 또는 이들의 조합이며, 추가로 선택적으로, 스플라이스 변경제는 SMN2 스플라이싱을 변경시키는 핵산-계 작용제 또는 저분자량 화합물이며; 환자는 5세 이전에 SMN-지향 요법을 시작하였다.
- [0245] 환자는 SMN-지향 요법이 진행 중이거나(이를 받고 있거나), 이로 치료받았으며, 선택적으로, SMN-지향 요법은 유전자 요법, 스플라이스 변경제 또는 이들의 조합이며, 추가로 선택적으로, 스플라이스 변경제는 SMN2 스플라이싱을 변경시키는 핵산-계 작용제 또는 저분자량 화합물이며; 환자는 5세에 또는 그 이후에 SMN-지향 요법을 시작하였다.
- [0246] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에(예를 들어, 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 전에) 적어도 12개월 동안 SMN-지향 요법이 진행 중이다.
- [0247] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에(예를 들어, 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 전에) 적어도 15개월 동안

SMN-지향 요법이 진행 중이다.

- [0248] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에(예를 들어, 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 전에) 적어도 24개월 동안 SMN-지향 요법이 진행 중이다.
- [0249] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에 5세 이하이다.
- [0250] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에 2세 이하이다.
- [0251] 환자는 아피테그로맵 요법의 시작 시에 6주령 이하이다.
- [0252] 환자는 제1 용량의 아피테그로맵을 받을 때에 5세 이전이다.
- [0253] 환자는 적어도 10, 예를 들어, 적어도 13, 예를 들어, 13 내지 39의 점수, 예를 들어, 39 이하의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다.
- [0254] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전 적어도 6개월의 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센 또는 리스디플람)을 받았던 2세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 으로, 예를 들어, 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전 적어도 6개월의 리스디플람을 받았던 2세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 10 mg/kg 또는 20 mg/kg으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전 적어도 10개월의 누시너센을 받았던 2세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 10 mg/kg 또는 20 mg/kg으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다.
- [0255] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전 적어도 6개월의 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센 또는 리스디플람)을 받았던 5세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 으로, 예를 들어, 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전 적어도 6개월의 리스디플람을 받았던 5세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 10 mg/kg 또는 20 mg/kg으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전 적어도 10개월의 누시너센을 받았던 5세 내지 12세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 10 mg/kg 또는 20 mg/kg으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다.
- [0256] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전 적어도 6개월의 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센 또는 리스디플람)을 받았던 13세 내지 21세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 20 mg/kg으로, 예를 들어, 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 환자는 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전 적어도 6개월의 리스디플람을 받았던 13세 내지 21세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 20 mg/kg으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵 치료를 시작하기 전 적어도 10개월의 누시너센을 받았던 13세 내지 21세인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 아피테그로맵 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 20 mg/kg으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 정맥내 투여하는 것을 포함한다.
- [0257] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 5세 이하의 연령의 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 환자는 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 받지 않았으며, 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, 누시너센 또는 리스디플람)을

포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 4 주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다.

[0258] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 환자는 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 받지 않았으며, 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센 또는 리스디플람)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 6주령 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령인 환자에서의 SMA의 치료에서의 아피테그로맵의 치료적 용도를 제공하며, 환자는 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 받지 않았으며, 치료는 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센 또는 리스디플람)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다.

[0259] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 환자에서의 증상 발현 전 SMA의 치료에서의 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵의 치료적 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제 치료를 시작하기 전에, SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받았거나, 이를 받고 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329, 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 프로-잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이다.

[0260] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 5세 이하인 환자에서의 SMA의 치료에서의 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵의 치료적 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제 치료를 시작하기 전에, SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받았거나, 이를 받고 있다. 일부 실시형태에서, 환자에게 5세 이하에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, SMA의 치료는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물, 및 SMN 상향조절제/교정제 요법, 예를 들어, SMN1 유전자 요법을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 프로-잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이다.

[0261] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 이하, 예를 들어, 신생아 내지 24개월령인 환자에서의 SMA의 치료에서의 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵의 치료적 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제 치료를 시작하기 전에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받았거나, 이를 받고 있다. 일부 실시형태에서, 환자에게 2세 이하(예를 들어, 신생아 내지 24개월)에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전 SMA를 갖는다.

다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 프로-잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이다.

[0262] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 6주령 이하, 예를 들어, 신생아 내지 6주령인 환자에서의 SMA의 치료에서의 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵의 치료적 용도를 제공하며, 치료는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물, 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제 치료를 시작하기 전에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 이전에 받았거나, 이를 받고 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 증상 발현 전 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 프로-잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이다.

[0263] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 제공하며, 치료는 SMA를 치료하기에 유효한 양으로 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖고/갖거나, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)의 투여 시에 6주령 이하이다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵이다.

[0264] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 제공하며, 치료는 SMA를 치료하기에 유효한 양으로 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)의 투여 시에 6주령 이하이며, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵이다.

[0265] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제를 제공하며, 치료는 SMA를 치료하기에 유효한 양으로 마이오스타틴-선택적 저해제를 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자에게 6주령 이하에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵이다.

[0266] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제를 제공하며, 치료는 SMA를 치료하기에 유효한 양으로 마이오스타틴-선택적 저해제를 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 환자에게 6주령 이하에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여되며, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵이다.

[0267] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 환자에서의 증상 발현 전 SMA의 치료에서의 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)의 치료적 용도를 제공하며, 치료는 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 포함하는 조성물 및 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물의 동시(예를 들어, 동시적인, 개별적인 또는 순차적인) 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자는 SMN 상향조절제/교정제 요법을 시작하기 전에 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 이전에 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 이전에 받았거나, 이를 받고 있다. 일부 실시형태에서, 환자에게 5세 이하에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부

실시형태에서, 환자에게 2세 이하(예를 들어, 신생아 내지 24개월령)에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자에게 6주령 이하(예를 들어, 신생아 내지 6주령)에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여된다. 일부 실시형태에서, 환자는 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제, 예를 들어, 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵을 포함하는 조성물은 4주마다 1회 또는 매달 1회의 빈도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 프로-잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵이다.

[0268] 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 SMN2 상향조절제, 예컨대 리스디플람으로 치료받는 2개월령 이상인 환자에서의 SMA의 치료에 사용된다.

[0269] 일부 실시형태에서, 마이오스타틴-선택적 저해제는 최대 3 카피(예를 들어, 2 카피, 3 카피)의 SMN2 유전자를 갖거나, 제1형 SMA로 진단받은 환자에서의 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용되며, 환자는 유전자 요법, 예컨대 오나셉노진 아베파르보백을 받는다. 선택적으로, 환자는 6주령 이하이다. 추가로 선택적으로, 환자는 체중이 2.6 kg 내지 21.0 kg이다.

[0270] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 환자에서의 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 SMN1 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 제공하며, 치료는 SMA를 치료하기에 유효한 양으로 SMN1 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)을 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 환자에게 6주령 이하에 SMN1 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, SMN1 유전자 요법)이 투여되며, 환자는 마이오스타틴-선택적 저해제로 추가로 치료받으며, 마이오스타틴-선택적 저해제는 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵이다.

[0271] 추가의 적응증

[0272] 본원에 제시된 데이터는 예를 들어, 아피테그로맵에 대한 용량 선택을 포함하는 개시된 치료 계획이 SMA를 갖는 환자 외에 인간 환자에 대하여 임상적 이익을 제공할 수 있음을 나타낸다. 아피테그로맵은 SMA의 특정 속성을 공유하는 다른 적응증으로 진단받은 인간 환자에 대하여 임상적 이익을 제공할 수 있다. 이러한 속성은 하기와 같은 기준 중 하나 이상을 포함한다: 비교적 어린 환자 모집단을 갖는 질병, 근육이 구조적으로 온전하거나 기능이 유지되는 질병, 속근 섬유에 영향을 미치는 질병 및 속근 섬유에 의존하는 확립된 종점의 이용 가능성.

[0273] SMA 외에, 본원에 개시된 항체(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 추가의 적응증은 이영양증, 예컨대 베커 근이영양증, 뒤시엔스 근이영양증 및 다른 근이영양증 및 후기-발병 폼페병, 암-이후 근육 회복 및 글루코코르티코이드-유도 근병증(예를 들어, 스테로이드 요법을 중단할 수 없는 환자의 하위 세트에서)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 베커 근이영양증은 본원에 개시된 항체(예를 들어, 아피테그로맵)를 사용한 치료에 특히 적합할 수 있다. 베커 근이영양증 환자는 전형적으로 뒤시엔스 근이영양증 환자에 비하여 더 높은 수준의 순환하는 마이오스타틴을 갖는다(예를 들어, 문헌[Burch et al. (2017) J Neurol. 264(3):541-553]; 문헌[Mariot et al. (2017) Nat Commun. 8: 1859] 참조). 다른 실시형태에서, 치료되는 적응증은 암-이후 근육 회복, 예를 들어, 소아 환자에서의 암-이후 근육 회복이다(일부 유아는 화학요법으로부터 중증 근육 소모가 발생할 수 있기 때문에). 본원에 개시된 항체(예를 들어, 아피테그로맵)는 다른 안정화 치료(예를 들어, 치료, 예컨대 뒤시엔스 근이영양증에서의 유전자 요법 또는 리소좀 축적 장애에서의 효소 대체 요법)를 향상시키기 위하여 근육-지향 접근법을 제공하기 위하여 단일요법으로서 또는 부가 요법으로서 사용될 수 있다.

[0274] 투여량 선택 및 투여

[0275] 본원에 개시된 방법, 용도 및 조성물의 다양한 실시형태에서, 유효량의 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)는 정맥내 투여를 통해, 예를 들어, 소정의 기간에 걸친 연속 주입에 의해 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 투여된다.

[0276] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 대상체의 게 내로의 또는 대상체 내의 또는 그 상의 특정 영역으로 의(각각 전신 및 국소 투여) 치료제, 예를 들어, 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)의 임의의 전달 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 조성물, 예를 들어, 약제학적 조성물로서 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 투여를 위해 제형화된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 주사/주입에 의해, 예를 들어, 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 대략 1 내지 2시간에

걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대략 2시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 주입 기간은 1시간 이상 2시간 미만이다.

- [0277] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 체중-기반의 용량, 즉, 환자의 체중에 좌우되는 용량으로서 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 적합한 투여량은 2 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 치료 용량은 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 치료 용량은 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 유사한 안전성 프로파일을 유지하면서 20 mg/kg 초과 용량이 사용될 수 있지만, 예를 들어, 각각 20 mg/kg 및 2 mg/kg의 놀랍게도 우수한 치료적 및 PK 프로파일을 고려할 때 더 높은 투여량에 대한 필요성이 감소될 수 있다.
- [0278] 6개월 및 12개월 연구로부터의 표적 결합 분석(본원의 실시예 참조)은 20 mg/kg의 아피테그로맵이 표적 포화를 달성하는 한편, 2 mg/kg이 부분적인 표적 결합을 보였음을 나타낸다. 이들 관찰은 정맥내 투여되는 아피테그로맵에 대한 치료 용량이 20 mg/kg 이하이지만, 2 mg/kg 초과일 수 있음을 뒷받침한다.
- [0279] 아피테그로맵의 PK 분석은 약물 제거와 연령(도 18 참조) 또는 체중(도 17 참조) 간의 상관관계를 보여준다. 이들 데이터는 어린 환자(더 가벼운 체중을 가짐)가 나이 많은 환자(더 무거운 체중을 가짐)보다 더 느린 아피테그로맵의 제거를 보이는 것을 나타낸다. 이 관찰은 적합한 중간 용량이 예를 들어, 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 12 mg/kg, 15 mg/kg 등이 되도록 하는 용량 선택을 나타낼 수 있다.
- [0280] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 적합한 투여량은 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 적합한 투여량은 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 12 mg/kg으로 환자에게 정맥내 투여된다.
- [0281] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 20 mg/kg의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 경우 이의 유리한 안전성 프로파일로 인하여, 20 mg/kg 초과 용량으로 환자에게 투여될 수 있으며, 예를 들어, 용량은 최대 30 mg/kg, 예를 들어, 25 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 20 mg/kg 초과(예를 들어, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg)의 용량으로 환자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 10 내지 20 mg/kg의 용량으로 환자에게 정맥내 투여된다.
- [0282] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 4주마다 1회, 매달 1회 등으로 환자에게 투여된다. 이러한 항체는 정맥내 주사/주입을 통해, 예를 들어, 정맥내 주입 또는 또 다른 적합한 투여 경로에 의해(예를 들어, 피하로(예를 들어, 피부 아래) 또는 척추강내로(예를 들어, 척추 내로)) 투여될 수 있다. 유사하게, SMN 상향조절제, 예를 들어, 스플라이스 변경제는 경구로, 예를 들어, 입 또는 또 다른 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0283] 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 이전에 SMN 상향조절제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여와 동시에 SMN 상향조절제를 동시에 받는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 후에 SMN 상향조절제를 받을 것이다.
- [0284] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제를 받고 있는 대상체에는, 소정의 용량(예를 들어, 유지 용량)의 SMN 상향조절제(예를 들어, 누시너센) 이전 적어도 24시간(예를 들어, 적어도 36시간, 적어도 48시간 이상)에 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제를 받고 있는 대상체에는, 소정의 용량(예를 들어, 유지 용량)의 SMN 상향조절제(예를 들어, 누시너센) 이후 적어도 14일(예를 들어, 적어도 21일 이상)에 아피테그로맵이 투여된다.
- [0285] 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 6개월 이내에 SMN 상향조절제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 3개월 이내에 SMN 상향조절제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 6개월, 5개월, 4개월, 3개월, 2개월 또는 1개월 이내에 SMN 상향조절제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 4주, 3주, 2주 또는 1주 이내에 SMN 상향조절제를 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여와 같은 날에 SMN 상향조절제를 받았다.
- [0286] 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 6개월 이내에 SMN 상향조절제를 받는 것으로 예상된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 3개월 이내에 SMN 상향조절제를 받는 것으로 예상된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 6개월, 5개월, 4개월, 3개월, 2개월 또는 1개월 이내에 SMN 상향조절제를 받는 것으로 예상된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 아피테그로맵의 투여 4주, 3주, 2주 또는 1주 이내에 SMN 상향조절제를 받는 것으로 예상된다.
- [0287] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 안티센스 뉴클레오티드이며, 척추강내 주사를 통해 대상체의 중추신경계

에 투여된다. 일부 실시형태에서, 안티센스 뉴클레오티드는 몇개월마다, 예를 들어, 매달, 2개월마다, 3개월마다, 4개월마다, 5개월마다, 6개월마다 또는 12개월마다 대상체에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 초기 치료는 더욱 빈번한 투여를 포함할 수 있으며, 이후에 덜 빈번한 유지 용량으로 이어진다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 소분자이며, 대상체에게 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 소분자는 매일 대상체에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 소분자는 매주, 2주마다 또는 매달 대상체에게 투여된다.

[0288] 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 유전자 요법이며, 정맥내 주사를 통해 투여된다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제는 유전자 요법이며, 척추강내 주사를 통해 투여된다. 일부 실시형태에서, 초기 치료는 더욱 빈번한 투여를 포함할 수 있으며, 이후에 덜 빈번한 유지 용량으로 이어진다. 덜 빈번한 유지 용량이 유전자 요법에 대한 부적절한 면역 반응을 회피하기 위하여 바람직할 수 있다.

[0289] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 투여를 통해, 예를 들어, 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 1회 또는 매달 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 초기 치료는 더욱 빈번한 투여를 포함할 수 있으며, 이후에 덜 빈번한 유지 용량이 이어진다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 초기에 더 높은 용량(예를 들어, 로딩 용량)으로 투여될 수 있으며, 1회 이상의 후속적인 더 낮은 용량(예를 들어, 1회 이상의 유지 용량)이 이어진다. 일부 실시형태에서, 초기 용량 또는 용량들의 아피테그로맵은 20 mg/kg으로 투여될 수 있으며, 예를 들어, 초기 20 mg/kg 용량의 투여 4주 또는 1개월 후에 1회 이상의 더 낮은 용량(예를 들어, 15 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 2 mg/kg 또는 1 mg/kg)이 이어지며, 예를 들어, 1회 이상의 더 낮은 용량은 이후에 4주마다 1회 또는 매달 1회, 또는 로딩 용량을 위해 사용되는 것보다 더 긴 간격으로 투여된다.

[0290] 본원에 사용되는 바와 같은, SMA를 치료하기 위한 "유효량"은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임상 효능을 달성하기 위한 양일 수 있다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화의 유지 등.

[0291] SMA 요법의 임상적 이익은 1) 운동 기능 개선, 2) 운동 기능 유지(질병 안정화) 또는 3) 질병 진행의 지연을 포함할 수 있다.

[0292] 운동 기능은 적합한 수단, 예컨대 HFMSE 및/또는 RHS에 의해 평가될 수 있으며, 이중 후자는 보행 가능 환자의 운동 기능을 평가하기 위하여 종종 사용된다. 일부 실시형태에서, HFMSE는 보행 불가능 환자의 운동 기능을 평가하기 위하여 더욱 빈번하게 사용된다. 적절한 기준선에 비한 각각의 점수의 증가는 운동 기능 개선을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 증가는 적어도 1점, 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점 또는 적어도 5점이다. 일부 실시형태에서, 증가는 1점 이상, 2점 이상, 3점 이상, 4점 이상 또는 5점 이상이다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 치료의 개시 후 6개월 또는 12개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수(예를 들어, HFMSE 점수)가 기준선에 비하여 적어도 1, 3, 5, 7 또는 10점이라도 운동 기능을 향상시키며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 취득된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 증가를 생성한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 6 내지 20점 이상의 증가를 생성한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 7점 증가를 생성한다.

[0293] 일부 실시형태에서, 운동 기능 점수(예를 들어, HFMSE 또는 RHS 점수)의 개선은 SMA 중증도 및/또는 SMN 교정제 요법(예를 들어, 누시너센)을 사용한 치료 시간의 길이와 양의 상관관계가 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 점수(예를 들어, HFMSE 또는 RHS 점수)의 개선은 연령 및/또는 진행된 질병의 특징과 역의 상관관계가 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 진행된 질병의 특징은 척추측만증 및/또는 관절 구축을 포함한다. 일부 실시형태에서, 관절 구축은 근육, 힘줄, 인대의 단축으로 인해 발생할 수 있으며, 이는 기형을 유발하며, 증상에는 관절의 통증과 움직임의 상실이 포함된다. 일부 실시형태에서, SMA의 치료 방법은 아피테그로맵 요법을 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) 척추측만증 및/또는 관절 구축을 결여한 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 척추측만증 및/또는 관절 구축을 결여한 환자에서 단일요법으로서 또는 또 다른 요법과 함께(또는 이와 조합하여) SMA를 치료하기 위해 사용된다.

[0294] 일부 실시형태에서, SMA 요법은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 정맥내 투

여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA 요법은 4주마다 또는 매달 약 20 mg/kg의 아피테그로맵을 정맥 내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 질병 안정화를 달성하여, 환자의 운동 기능이 시간이 지남에 따라 유지되게 하거나, 또는 다시 말하면, 시간이 지남에 따른 진행을 예측하는 질병의 자연 병력에 대하여 저하가 예방되게 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 적절한 기준선에 비한 운동 기능 점수의 넷 제로 변화는 질병 안정화를 반영한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월 또는 12개월에 측정되는 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이거나 또는 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 또는 0.5점 이하로 저하되게 하며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 질병 진행을 안정화시켜, RHS 점수가 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 1점, 2점 또는 3점 미만의 저하를 포함하게 한다. 일부 실시형태에서, SMA 요법은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA 요법은 4주마다 또는 매달 약 20 mg/kg의 아피테그로맵을 정맥내 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA 요법은 투여가 대상체의 운동 기능을 WHO 운동 발달 지표에 따라 적어도 1 지표만큼 증가시키기에 충분하도록 치료적 유효량의 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMA 요법은 투여가 대상체의 운동 기능을 WHO 운동 발달 지표에 따라 1, 2 또는 3 지표만큼 증가시키기에 충분하도록 치료적 유효량의 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, WHO 운동 발달 지표는 독립적으로 걷는 능력, 독립적으로 서는 능력, 보조 하에 서기, 손과 무릎으로 기어가기 및/또는 보조 하에 걷기 중 하나 이상을 포함한다.

[0295] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 아피테그로맵을 받지 않는 대조군에 비하여, 아피테그로맵을 받는 환자 모집단에서 병태의 유지에 도움을 줄 수 있다. 병태의 유지는 예를 들어, 이들 환자에서 시간이 지남에 따른 운동 기능의 변화에 의해 평가되는 바와 같이, 이환된 근육의 추가의 악화를 예방하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 치료는 예를 들어, 적합한 기준선(예를 들어, 미치료 환자)에 비하여 질병 기능의 더 느린 변화 속도에 의해 평가되는 바와 같이, 질병 진행을 둔화시킬 수 있다. 따라서, 운동 기능 검사 점수의 개선이 나타나지 않는 경우에도, 아피테그로맵은 질병 진행에 대항함으로써 임상적 이익을 제공할 수 있다. 따라서, 이러한 임상적 이익은 대조군에 비하여 시간이 지남에 따라 점수의 더 느린 감소 속도를 보이거나, 아피테그로맵으로 치료받는 환자 모집단이 이전의 검사 점수를 유지하는 경우 관찰되는 더 긴 기간으로 나타날 수 있다.

[0296] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 예를 들어, HFMSE 또는 RHS에 의해 감소된 점수에 의해 측정되는 바와 같이 운동 기능의 감소를 지연시킴으로써 및/또는 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환을 지연시키거나, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요를 지연시키는 것 등에 의해 질병의 진행을 둔화시킬 수 있다.

[0297] 본원에 입증된 바와 같은 인간 환자에서의 마이오스타틴의 선택적 저해에 의해 달성되는 놀라운 임상적 이익의 정도에 기초하여, (아피테그로맵 외의) 상이한 마이오스타틴-선택적 저해제가 SMA 또는 기타 근육 장애의 치료에 사용될 수 있는 것이 고려된다. 따라서, 본 개시내용은 인간 대상체에서, 근육 장애, 예컨대 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제를 포함하며, 선택적으로, 대상체는 운동 뉴런-지향 요법으로 추가로 치료받으며, 추가로 선택적으로, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN 상향조절제 요법, 예컨대 SMN2 상향조절제 요법 및 SMN1 유전자 요법을 포함한다.

[0298] 치료의 생물학적 효과

[0299] 본원에 개시된 SMA 요법(예를 들어, 아피테그로맵을 포함하는 SMA 요법)은 인간 대상체에서 임의의 형태의 SMA, 특히 후기-발병 형태의 SMA의 치료에 적합할 수 있다.

[0300] 본원에 기재된 요법으로부터 유리할 수 있는 환자 모집단은 보행 불가능 SMA를 갖는 환자 모집단 및 보행 가능 SMA를 갖는 환자 모집단을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법은 보행 불가능 형태의 SMA, 예컨대 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA에 대하여 고려된다. 다른 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법은 보행 가능 형태의 SMA, 예컨대 보행 가능 제3형 SMA에 대하여 고려된다.

[0301] 유전자형-기반의 진단은 증상 발현 전(명백한 질병 표현형을 나타내지 않음)일 수 있는 환자를 포함하여, SMA 유전학적 돌연변이를 보유하는 환자의 확인을 가능하게 한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 SMA 요법을 사용한 치료에 적합한 대상체는 SMN1 내의 돌연변이의 직접적인 진단(예를 들어, 5q SMA의 염색체 직접 진단)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 운동 표현형에 기초한 진단에 더하여, 5q SMA의 진단을 갖는다.

- [0302] 일부 실시형태에서, SMA를 갖는 대상체는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, SMA를 갖는 대상체는 5세 내지 21세이다. 단독으로 또는 SMN 상향조절제와 함께 투여되는 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)의 임상적 효과는 다양한 수단에 의해 유효성에 대하여 모니터링되고/되거나 평가될 수 있다. 예시적인 이러한 생물학적으로 유리한 효과가 본원에 제공된다. 대상체에서의 유리한 생물학적 효과는 단일 요법으로서 또는 SMN 상향조절제와 함께 항-프로/잠재성 마이오스타틴 항체(예를 들어, 아피테그로맵)의 투여에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단일요법으로서 또는 SMN 상향조절제와 함께 아피테그로맵은 하기 기재된 생물학적 효과 중 하나 이상을 유발하기에 유효한 양으로 투여된다.
- [0303] SMA 환자에서 신뢰성 있게 측정될 수 있는 기능 척도를 평가하는 능력은 환자의 질병 진행 및/또는 시간이 지남에 따른 요법의 효과를 추적하는 데 사용될 수 있다. 근육 기능이 생리학적 측정, 예컨대 근육 강도 및 근력 생성에 의해 평가될 수 있지만, 운동 기능 척도는 일상 생활에서 환자의 기능과 관련된 방식으로 질병 진행을 모니터링하고, 강도 자체를 정량화하는 척도보다 더 많은 의미와 관련성을 지닌다. 일부 실시형태에서, SMA에 대한 치료를 필요로 하거나, 이에 대하여 치료 중인 환자는 기능 척도, 예컨대 본원에 기재된 운동 기능 평가 검사 또는 기능 결과 척도(예를 들어, HFMSE, RHS, 6MWT, WHO 운동 지표, RULM, 30-초 앉은 자세에서 일어서기(Sit-to-Stand), 지구력 셔틀 9홀 페그 검사(Endurance Shuttle Nine Hole Peg Test)[ESNHPT] 및/또는 지구력 셔틀 박스 및 블록 검사(Endurance Shuttle Box and Block Test)[ESBBT] 중 하나 이상) 중 임의의 하나 이상을 사용하여 평가된다.
- [0304] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 해머스미스 척도 개정판(RHS)을 사용하여 평가된다. 일부 실시형태에서, RHS의 시행은 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기(Timed Rise from Floor) 및 10-미터 걷기/달리기 검사를 포함한다. 일부 실시형태에서, RHS는 제2형 SMA를 갖는 환자, 및 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 및 보행 불가능 환자의 신체 능력에 대한 36-항목 임상적 평가이다. RHS는 0, 1, 2의 척도로 등급화된 33개 항목을 포함하며, 여기서, 0은 가장 낮은 수준의 능력/기능을 나타내고, 2는 가장 높은 수준의 능력을 나타낸다(문헌[Ramsey et al. (2017) PLoS One. 12(2):e0172346]). 나머지 3개 항목은 0, 1로 점수화되며, 여기서, 0은 불능을 나타내고, 1은 달성하는 능력을 나타낸다. 달성 가능한 최대 점수는 69이다.
- [0305] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵으로 치료받은 환자(예를 들어, 보행 가능 SMA를 갖는 환자)는 치료 전에 26 이상의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 63 이하의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 26 내지 63의 범위의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 가능 SMA, 예를 들어, 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다.
- [0306] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자를 10-미터 걷기/달리기 검사를 사용하여 평가한다. 일부 실시형태에서, 10-미터 걷기/달리기 검사는 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 환자에 대하여 사용되는 향상된 기능의 RHS이다. 10-미터 걷기/달리기 검사는 10미터 걷기/달리기에 걸리는 시간의 측정이다.
- [0307] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자를 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기 검사를 사용하여 평가한다. 일부 실시형태에서, 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기 검사는 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 환자에 대하여 사용되는 향상된 기능의 RHS이다. 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기 검사는 바닥에서 일어서기 위하여, 일어나는 데 걸리는 시간의 측정이다.
- [0308] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자를 6분 걷기 검사(6MWT)를 사용하여 평가한다. 6MWT는 보행 가능 후기-발병 SMA 환자의 임상 연구에서 사용되었던 운동 능력 및 피로도의 평가이다(문헌[Young et al. (2016). Muscle Nerve. 54(5):836-842]). 환자에게 6분에 걸쳐 가능한 빨리 25미터 경로를 따라 걷도록 지시한다. 분당 거리 및 6분에 걸쳐 걸은 총 거리를 측정한다.
- [0309] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자를 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사를 사용하여 평가한다. 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사는 기능적 하지 강도의 평가로서 연구자 및 임상가에 의해 사용된다(문헌[Jones et al. (1999) Res Q Exerc Sport. 70:113-119]). 당해 검사는 더 낮은 수준의 기능을 갖는 일반적인 노인 모집단에서 사용하기 위한 신뢰성 있고 실행 가능한 도구인 변경된 30초 앉은 자세에서 일어서기의 연구에 기초하여 보행 가능 SMA 모집단을 위해 변경되었으며(문헌[McAllister and Palombaro (2019). J Geriatr Phys Ther. 0(0):1-6]), 시설 보호 노인에서 낙상 위험과 관련이 있었다(문헌[Applebaum et al. (2017). PLoS One. 12(5):e0176946]; 문헌[Le Berre et al. (2016) Percept Mot Skills. 123:138-152]). 당해 검사는 환자가 30초 내에 앉은 자세에서 일어서기로 전환할 수 있는 최대 횟수를 측정한다.
- [0310] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자를 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(HFMSE)을

사용하여 평가한다(문헌[Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. Eur J Paediatr Neurol. 2003;7(4):155-9]). 일부 실시형태에서, HFMSE를 사용하여 제2형 및 제3형 SMA를 갖는 환자의 신체 능력을 평가한다(문헌[O'Hagen et al. (2007) Neuromuscul Disord. 17(9-10):693-697]; 문헌[Glanzman et al. (2011) J Child Neurol. 26(12):1499-1507]). 일부 실시형태에서, HFMSE를 사용하여 보행 불가능 SMA 환자를 평가한다. HFMSE는 하기를 포함하는 다양한 활동을 수행하는 개체의 능력을 평가하기 위한 33개 항목으로 이루어진다:

- [0311] 1. 플린스(plinth)/의자 앉기
- [0312] 2. 오래 앉아 있기
- [0313] 3. 앉은 자세에서 한 손을 머리에
- [0314] 4. 앉은 자세에서 두 손을 머리에
- [0315] 5. 양와위에서 옆으로 누운 자세로
- [0316] 6. 복위에서 양와위로 우측으로 구르기
- [0317] 7. 복위에서 양와위로 좌측으로 구르기
- [0318] 8. 양와위에서 복위로 우측으로 구르기
- [0319] 9. 양와위에서 복위로 좌측으로 구르기
- [0320] 10. 앉은 자세에서 눕는 자세로
- [0321] 11. 팔뚝으로 버티기
- [0322] 12. 복위로부터 머리 들기
- [0323] 13. 팔로 버티기
- [0324] 14. 눕는 자세에서 앉은 자세로
- [0325] 15. 네발기기
- [0326] 16. 기어가기
- [0327] 17. 양와위로부터 머리 들기
- [0328] 18. 지지하며 서기
- [0329] 19. 지지 없이 서기
- [0330] 20. 발걸음 내딛기
- [0331] 21. 오른쪽 고관절 굽힘
- [0332] 22. 양와위 자세에서 왼쪽 고관절 굽힘
- [0333] 23. 양쪽 무릎 서기(high kneeling) 자세에서 오른쪽 무릎 서기 자세로
- [0334] 24. 양쪽 무릎 서기 자세에서 왼쪽 무릎 서기 자세로
- [0335] 25. 양쪽 무릎 서기 자세에서 왼쪽 다리로 일어서기
- [0336] 26. 양쪽 무릎 서기 자세에서 오른쪽 다리로 일어서기
- [0337] 27. 일어선 자세에서 앉는 자세로
- [0338] 28. 쪼그리고 앉기
- [0339] 29. 전방으로 12인치 점프하기
- [0340] 30. 난간을 사용하여 계단 올라가기

- [0341] 31. 난간을 사용하여 계단 내려가기
- [0342] 32. 난간 없이 계단 올라가기
- [0343] 33. 난간 없이 계단 내려가기
- [0344] 상기 언급된 파라미터에 대한 각각의 동작의 질 및 실행은 0, 1, 2의 척도로 등급화되며, 여기서, 0은 불능을 나타내며, 1은 변경 또는 조정과 함께 수행됨을 나타내며, 2는 변경 또는 조정이 없음을 나타낸다. 달성 가능한 최대 점수는 66이다.
- [0345] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵으로 치료받을 환자(예를 들어, 보행 불가능 형태의 SMA, 예컨대 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자)는 치료 이전에 12점 이상의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 44점 이하의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 12점 내지 44점 범위인 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 형태의 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다.
- [0346] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 상지 기능평가 개정판(Revised Upper Limb Module; RULM)을 사용하여 평가된다. RULM은 보행 불가능 SMA 환자(어린 유아 및 성인)에서의 상지 기능의 20-항목 평가이다(문헌[Mazzone et al. (2017) Muscle Nerve. 55(6):869-874]). 19개 점수화된 항목은 일상과 관련된 기능, 예컨대 손을 무릎으로부터 가져오기, 버튼 누르기 및 토근 집기를 시험한다. 당해 항목은 0, 1, 2로 점수화되며, 여기서, 0은 불능을 나타내며, 1은 변경과 함께 가능함을 나타내며, 2는 어려움 없이 가능함을 나타낸다. 달성 가능한 최대 점수는 37이다. 일부 실시형태에서, RULM을 사용하여, 보행 불가능 SMA 환자를 평가한다. 일부 실시형태에서, RULM은 예를 들어, 기준선 평가 시에 30개월령 이상인 환자에 의해 완료된다.
- [0347] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 세계 보건 기구(WHO) 운동 발달 지표를 사용하여 평가된다. WHO 다기관 성장 척도 연구(Multicentre Growth Reference Study; MGRS)는 세계에서 영아 및 어린 유아의 성장 및 발달을 평가하기 위한 성장 곡선을 생성하였다(문헌[de Onis et al. (2004) Food Nutr Bull. 25 Suppl:S1-89]). MGRS는 출생부터 5세까지의 유아에서 성장 및 발달을 평가하기 위한 곡선 및 관련 도구를 구축하는 것을 이의 일차 목적으로 삼았다. MGRS의 또 다른 특징은 이것이 대근육 운동 발달 지표, 예컨대 지지 없이 앉기, 손과 무릎으로 기어가기, 보조 하에 서기, 보조 하에 걷기, 단독으로 서기 및 단독으로 걷기를 포함하는 운동 지표의 달성의 연령의 수집을 포함하였다는 점이다(문헌[Wijnhoven et al. (2004) Food Nutr Bull. 25(1 Suppl):S37-45]; 문헌[WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006) Acta Paediatr Suppl:450:86-95]). 일부 실시형태에서, 대근육 운동 발달에 대한 WHO MGRS 성능 기준을 사용하여, 예를 들어, 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자에서 운동 발달 지표를 평가한다.
- [0348] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 지구력 셔틀 9홀 페그 검사(ESNHPT)를 사용하여 평가된다. ESNHPT는 중증으로 이환된 SMA 환자에 대한 지구력 검사이다. 환자에게 이들의 개별 최대 속도의 75%로 원래의 9홀 페그 검사를 반복적으로 수행하도록 지시한다. 셔틀은 청각 신호로 표시되는 설정 속도를 지칭하며, 환자가 연속 신호음을 2회 놓치면 시험은 종료된다. 일차 결과 파라미터는 "제한까지의 시간(Tlim)", 작업이 사전-설정된 세기로 유지될 수 있는 시간이다. 최대 검사 기간은 20분이다(문헌[Stam et al. (2018) BMJ Open. 8(7):e019932]). 일부 실시형태에서, ESNHPT를 사용하여, 보행 불가능 SMA 환자를 평가한다. 일부 실시형태에서, ESNHPT는 8세 이상인 환자에 의해 완료된다.
- [0349] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 지구력 셔틀 박스 및 블록 검사(ESBBT)를 사용하여 평가된다. ESBBT는 중증으로 이환된 SMA 환자에 대한 지구력 검사이다. 환자에게 이들의 개별 최대 속도의 75%로 원래의 박스 및 블록 검사를 반복적으로 수행하도록 지시한다. 셔틀은 청각 신호로 표시되는 설정 속도를 지칭하며, 환자가 연속 신호음을 2회 놓치면 시험은 종료된다. 일차 결과 파라미터는 "제한까지의 시간(Tlim)", 작업이 사전-설정된 세기로 유지될 수 있는 시간이다. 최대 검사 기간은 20분이다(문헌[Stam et al. (2018) BMJ Open. 8(7):e019932]). 일부 실시형태에서, ESBBT를 사용하여 보행 불가능 SMA 환자를 평가하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, ESBBT는 8세 이상인 환자에 의해 완료된다.
- [0350] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 장애 인벤토리 컴퓨터 적응 검사의 소아 평가(PEDICAT)를 사용하여 평가된다. 일부 실시형태에서, 간병인(부모 및/또는 법적 후견인이거나 아닐 수 있음)이 PEDICAT 평가를 완료한다. 일부 실시형태에서, PEDICAT 평가는 간병인이 존재하지 않는다면 환자에 대해 시행되지 않는다. PEDICAT는 일상 기능을 수행하는 환자의 능력을 평가하는 간병인에 의해 완료되는 설문이다(문헌[Haley et al. (2005) Arch Phys Med Rehabil. 86(5):932-939]). 일부 실시형태에서, PEDICAT는 환자가 임의

의 기능 평가 검사를 수행하는 것을 이들이 보지 않는 장소에서 간병인에 의해 작성된다. 답변은 4점 척도로 점수화된다(용이하게 할 수 없음). 당해 검사는 신생아 내지 21세에서 기능을 평가하는 데 적합하다. PEDICAT의 특성은 SMA 모집단에서 연구되었다. 2016년도에 결과가 공개된 Rasch 분석에 의해, PEDICAT의 가동성 및 일상 활동(Mobility and Daily Activities) 영역에 대한 능력의 분포가 제2형 및 제3형 모집단에서 최적으로 나타나는 것이 밝혀졌다(문헌[Pasternak et al. (2016) Muscle Nerve. 54(6):1097-1107]).

[0351] 일부 실시형태에서, SMA(예를 들어, 후기-발병 SMA)를 갖는 환자는 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS)을 사용하여 평가된다. PROMIS는 누군가로부터의 도움 없이 환자 또는 부모 대리인에 의해 완료되도록 의도된 사람-중심 측정이다(문헌[Ader (2007) Med Care. 5(5):S1-S2]). 피로도 프로파일 영역은 온건한 주관적인 피로감에서 압도적인, 쇠약하게 하는, 지속적인 소모감까지의 다양한 증상을 측정한다. 자가-보고 측정은 8세 내지 17세의 유아에 적합하며, 부모 대리인 보고 측정은 5세 내지 17세의 유아에 적합하다. 18세 내지 21세의 환자는 성인 서식의 PROMIS를 완료할 수 있다. 일부 실시형태에서, PROMIS는 5세 이상인 환자에 의해 완료된다.

[0352] **SMA를 치료하기 위한 방법, 용도 및 조성물**

[0353] 다양한 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 (단독으로 또는 적어도 하나의 추가의 요법과 조합하여) 밀리리터당 약 25 내지 250 마이크로그램의 평균 혈청 농도(C_{trough})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵 요법은 (단독으로 또는 적어도 하나의 추가의 요법과 조합하여) 밀리리터당 약 25 내지 700 마이크로그램의 평균 혈청 농도(C_{max})를 달성하기 위한 양으로 투여된다.

[0354] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 헤머스미스 점수 개정판(RHS) 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도를 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다.

[0355] 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 보행 가능 제3형 SMA이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15, 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0356] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 적어도 12개월의 치료 후에 RHS 점수의 0.4점 미만의 감소를 생성하거나, 안정화시키기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.2점 평균 증가, 선택적으로 기준선에 비하여 RHS 점수의 0.3점, 0.5점, 적어도 0.7점, 적어도 1점, 적어도 2점, 또는 적어도 3점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 1점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 3점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이, RHS 점수를 안정화시키기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이, 약 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 또는 0.1의 RHS 점수의 감소를 제한하기 위한 양으로 투여된다.

[0357] 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나센노진 아베파르보백이다. 일부 실시형태에서, SMN 조절제 요법은 누시너센

이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이 RHS 점수를 안정화시키기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이 약 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 또는 0.1의 RHS 점수의 감소를 제한하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.3점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 8주 후에, 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.3점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0358] 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받지 않는다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이 RHS 점수를 안정화시키기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 기준선에 비하여 적어도 12개월의 치료 후에 평가되는 바와 같이 약 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 또는 0.1의 RHS 점수의 감소를 제한하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.7점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 8주 후에, 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.7점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0359] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 적어도 12개월 치료 과정에 걸쳐 평균으로 결정되는 바와 같이, 밀리리터당 적어도 약 100 마이크로그램, 예를 들어, 밀리리터당 약 100 내지 500 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 약 100, 200, 300, 400 또는 500 마이크로그램)의 혈청 농도(C_{trough})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도(C_{trough})는 밀리리터당 약 100 내지 450 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0360] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 적어도 12개월 치료 과정에 걸쳐 평균으로 결정되는 바와 같이, 밀리리터당 적어도 약 300 마이크로그램의 혈청 농도(C_{max})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도(C_{max})는 밀리리터당 적어도 약 300 내지 1100 마이크로그램, 예를 들어, 300 내지 800이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도(C_{max})는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0361] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료 과정에 걸쳐 정상 상태에서 결정되는 바와 같이, 밀리리터당 적어도 약 100 나노그램의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료의 과정에 걸쳐 정상 상태에서 결정되는 바와 같이, 밀리리터당 적어도 약 250 나노그램의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 400 나노그램의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050 또는 1100 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 2400 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0362] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화

유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

- [0363] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(HFMSE) 점수의 적어도 0.5 또는 1점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 0.5 또는 1점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도를 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 0.5 또는 1점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여된다.
- [0364] 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 제2형 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 보행 불가능 제3형 SMA이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 내지 21세이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셉도진 아베파르보백이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.
- [0365] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 16주 후에, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 0.5점 또는 1점 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점, 또는 적어도 5점 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 3점 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 증가, 예를 들어, 적어도 13 또는 14명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.
- [0366] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 300 마이크로그램, 예를 들어, 적어도 약 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 또는 1100의 아피테그로맵의 혈청 농도(C_{max})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.
- [0367] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 100 마이크로그램, 예를 들어, 밀리리터당 적어도 약 200, 300 또는 400 마이크로그램의 혈청 농도(C_{trough})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.
- [0368] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 250 나노그램, 예를 들어, 밀리리터당 적어도 약 400 또는 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1650 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이

오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0369] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0370] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도를 제공하며, 대상체에는 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.

[0371] 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이다. 일부 실시형태에서, SMA는 제2형 SMA이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나센노진 아베파르보백이다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 mg/kg 초과 및 20 mg/kg 이하, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0372] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 8주 후에 또는 12개월 후에, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 예를 들어, 12개월의 치료 후에, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 3점, 적어도 4점, 적어도 5점, 적어도 6점, 또는 적어도 7점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 3점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 6점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 7점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0373] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 25 내지 1100 마이크로그램의 아피테그로맵의 혈청 농도(C_{max})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 약 25 내지 55 마이크로그램의 혈청 농도를 획득하기 위하여 2 mg/kg으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 약 250 내지 1100 마이크로그램의 혈청 농도를 획득하기 위하여 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg로 투여된다.

다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 또는 약 5 반감기 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량의 증가는 혈청 농도(C_{max})의 용량 반응을 제공하며, 예를 들어, 용량을 2 mg/kg으로부터 최대 20 mg/kg까지 10배 증가시키면, C_{max} 의 10배 증가가 제공된다.

[0374] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 25 마이크로그램의 아피테그로맵, 예를 들어, 밀리리터당 적어도 약 50, 100, 200, 300 또는 400 마이크로그램의 아피테그로맵의 혈청 농도(C_{trough})를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 약 25 내지 55 마이크로그램의 혈청 농도를 수득하기 위하여 2 mg/kg으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 약 100 내지 400 마이크로그램의 혈청 농도를 수득하기 위하여 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg로 투여된다. 일부 실시형태에서, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량의 증가는 혈청 농도(C_{trough})의 용량 반응을 제공하며, 예를 들어, 용량을 2 mg/kg으로부터 최대 20 mg/kg까지 10배 증가시키면, C_{trough} 의 10배 증가가 제공된다.

[0375] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 약 250 나노그램, 예를 들어, 밀리리터당 적어도 약 400 나노그램 또는 밀리리터당 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0376] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0377] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 환자 모집단에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA의 치료 방법을 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정된다.

[0378] 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 후기-발병 SMA 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 보행 가능 제3형 SMA 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 5세 내지 21세의 인간 대상체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 SMN 상향조절제 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나센노진 아베파르보벡이다. 일부 실시형태에서, SMN 조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 5세 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15, 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에

서, 충분한 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

- [0379] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.
- [0380] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.
- [0381] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.
- [0382] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 환자 모집단에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA의 치료 방법을 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 상지 기능평가 개정판(RULM) 및/또는 세계 보건 기구(WHO) 지표에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA의 치료에서 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도를 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 환자 모집단에는 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 또는 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 임상 반응률은 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정된다.
- [0383] 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 후기-발병 SMA 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 제2형 SMA 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 보행 불가능 제3형 SMA 모집단이다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 2세 이상의 인간 대상체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 5세 내지 21세의 인간 대상체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자 모집단은 SMN 상향조절제 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나센노진 아베파르보백이다. 일부 실시형태에서, SMN 조절제 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15, 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 충분한 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.
- [0384] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.
- [0385] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에

충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0386] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0387] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량의 아피테그로맵을 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 2세 이상인 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 제공하며, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량의 아피테그로맵은 매달 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량의 아피테그로맵은 매달 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량의 아피테그로맵은 매달 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0388] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 누시너센을 포함하는 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여된다.

[0389] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 양은 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0390] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0391] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0392] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(10 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예를 들어, 예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공하며, 대상체는 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 제공하며, 치료는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료

하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 치료는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법은 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시킨다.

[0393] 일부 실시형태에서, 치료는 6개월 또는 12개월 후에, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2 점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 초래한다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백이다. 일부 실시형태에서, 운동 뉴런-지향 요법은 누시너센이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA 환자는 또한 제2형 SMA, 제3형 SMA 또는 제4형 SMA 환자로 범주화된다. 일부 실시형태에서, 제3형 SMA는 보행 가능 또는 보행 불가능하다.

[0394] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0395] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 아피테그로맵은 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월 또는 12개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이거나, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 또는 0.5점 이하로 저하되도록 하며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 취득된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 제공하며, 치료는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 아피테그로맵은 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이 되도록 하며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 취득된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도를 제공하며, 치료는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 아피테그로맵은 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이 되도록 하며, 기준선은 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 취득된다.

[0396] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0397] 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다.

다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 최저점 농도이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여된다: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다.

[0398] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 제공하며, 치료는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 아피테그로맵의 최대 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다.

[0399] 일부 실시형태에서, 최대 혈청 농도는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 최대 혈청 농도는 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상-상태 혈청 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 2 mg/kg 초과와 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵, 선택적으로 약 5, 10, 15, 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA 환자는 제2형 또는 제3형 SMA 환자이며, 선택적으로, 대상체는 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이며, 선택적으로, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.

[0400] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 제공하며, 치료는 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600, 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함한다.

[0401] 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램이다. 일부 실시형태에서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 정상-상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 양은 2 mg/kg 초과와 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵, 선택적으로 약 5, 10, 15, 또는 20 mg/kg의 용량이다. 일부 실시형태에서, 양은 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 8 또는 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가, 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 후기-발병 SMA는 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는 것으로 범주화된 환자에 존재하며, 선택적으로, 대상체는 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이며, 선택적으로, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.

[0402] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 치료는 하기를 특징으로 하는 임상적 이익을 생성하는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하기에 충분한 용량의 아피테그로맵의 투여를 포함한다: 운동 기능 개선, 질병 안정화 또는 질병 진행의 지연. 일부 실시형태에서, 치료는 약 10 mg/kg 또는 약 20 mg/kg 아피테그로맵의 조성물의 정맥내 투

여를 포함한다.

- [0403] 일부 실시형태에서, 용량은 4주마다 또는 매달 정맥내 투여되는 약 10 mg/kg 또는 약 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이며, 선택적으로, 후기-발병 SMA는 제2형 SMA, 제3형 SMA 또는 제4형 SMA이며, 추가로 선택적으로, 제3형 SMA는 보행 가능 또는 보행 불가능이다. 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이며, 선택적으로 후기-발병 SMA는 표현형적으로, 6개월령 이후의 증상 발병을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이며, 선택적으로, 후기-발병 SMA는 유전자형적으로, 2 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는 것을 특징으로 하며, 선택적으로, 대상체는 2, 3, 4, 5, 또는 6 카피의 SMN2 유전자를 보유한다.
- [0404] 일부 실시형태에서, 인간 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 선택적으로, 대상체는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에, 12 내지 44 또는 14 내지 42의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 선택적으로, a) 대상체는 13 내지 39의 기준선 HFMSE 점수를 갖고/갖거나 b) 대상체는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에 44 내지 62의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 인간 대상체는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받지 않으며, 선택적으로, 대상체는 26 내지 63의 기준선 RHS 점수를 갖는다.
- [0405] 일부 실시형태에서, 운동 기능 개선은 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 기준선에 비한 적어도 1점 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 개선은 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 기준선에 비한 적어도 2점 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 개선은 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 기준선에 비한 적어도 3점 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 개선은 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 기준선에 비한 적어도 4점 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 개선은 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 기준선에 비한 적어도 5점 증가를 포함한다. 일부 실시형태에서, 질병 안정화는 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 순 손실을 포함하지 않으며, 선택적으로, 대상체는 12개월 기간에 걸친 운동 기능 평가 점수의 저하를 특징으로 하는 질병 진행을 통계적으로 나타내는 환자 모집단에 분류된다. 일부 실시형태에서, 운동 기능 평가 점수는 HFMSE 점수 또는 RHS 점수이다.
- [0406] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 사용한 SMA 환자에서의 표적 포화의 달성 방법을 제공하며, 당해 방법은 약 10 mg/kg 또는 약 20 mg/kg의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 SMA 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0407] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 사용한 SMA 환자에서의 표적 포화의 달성 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하기에 충분한 용량으로 SMA 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 선택적으로, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여된다.
- [0408] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서의 보행 가능 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에 적어도 26의 기준선 RHS 점수를 가지며, 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료는 질병을 개선하거나 안정화시키기에 충분하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 기준선 RHS 점수는 63 이하이다.
- [0409] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서의 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 대상체는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에, 적어도 13, 39 이하 또는 둘 모두(13 내지 39)의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 6개월 후에 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 증가를 달성하기에 충분하다.
- [0410] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서의 제2형 또는 보행 불가능 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 대상체는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에, 적어도 12, 44 이하 또는 둘 모두(12 내지 44)의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 6개월 후

에 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 또는 3점 증가를 달성하기에 충분하다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 20 mg/kg으로 투여된다.

[0411] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 선택적 마이오스타틴 저해제를 제공하며, 인간 환자는 보행 불가능 형태의 SMA를 가지며, 환자는 12 내지 44 범위의 기준선 HFMSE 점수를 가지며, 환자는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받으며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제는 잠재성 마이오스타틴 복합체에 특이적으로 결합함으로써, 성숙 마이오스타틴의 방출을 방지하는 항체이다. 일부 실시형태에서, 선택적 마이오스타틴 저해제는 성숙 마이오스타틴에 결합하는 중화 항체 또는 리간드 트랩이다.

[0412] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 선택적 마이오스타틴 저해제 및 SMN 상향조절제를 제공하며, 환자는 44 이하의 기준선 HFMSE 점수를 가지며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제는 잠재성 마이오스타틴 복합체에 특이적으로 결합함으로써, 성숙 마이오스타틴의 방출을 방지하는 항체이며, 추가로 선택적으로, SMN 상향조절제는 SMN2 상향조절제 및/또는 SMN1 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, 선택적 마이오스타틴 저해제는 성숙 마이오스타틴에 결합하는 중화 항체 또는 리간드 트랩이다.

[0413] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 치료는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 조성물을 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, SMA는 후기-발병 SMA이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, SMA는 제2형 SMA이며, 선택적으로, 대상체는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN1 유전자 내의 돌연변이의 보유자로서 유전학적으로 확인되며, 선택적으로, 대상체는 SMA의 증상을 나타내지 않거나, 이의 증상을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 이전에 또는 그 때에, 적어도 12의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상-상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 양 또는 용량은 10 mg/kg 또는 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 용량의 아피테그로맵을 받을 때, 적어도 4회 용량의 SMN 상향조절제 요법을 받았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 6 내지 20점 또는 그 이상의 증가, 바람직하게는 적어도 7점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg으로 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg으로 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약 50 mg/mL의 농도로 제형화된다.

[0414] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 약 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 7점 증가의 수득 방법을 제공하며, 대상체는 후기-발병 SMA를 가지며, 5세 이전에 누시너센을 사용한 치료를 개시하였다.

[0415] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계; 및 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 검출하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료의 모니터링 방법을 제공하며, 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 치료 효능을 나타내며, 대상체는 후기-발병(선택적으로 제2형) SMA를 가지며, 5세 이전에 누시너센을 사용한 치료를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 당해 방법은 추가의 용량의 아피테그로맵을 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0416] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 약 20 mg/kg 이하(예를 들어, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)의 양으로 투여되며, 대상체가 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 갖는다면, 최대 3회의 연속 용량의 아피테그로맵이 생략될 수 있으며, 대상체는 후기 발병 SMA를 가지며, 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 주입

에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능이고/이거나 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 이상이다.

[0417] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 선택적 마이오스타틴 저해제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법을 제공하며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제는 프로/잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합하는 항체이며, 선택적 마이오스타틴 저해제는 대상체에서 정상 상태에서 적어도 약 100 ng/mL 또는 바람직하게는 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 수득하기 위한 양으로 투여되며, 대상체는 후기-발병(선택적으로 제2형) SMA를 가지며, 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다. 일부 실시형태에서, 혈청 농도는 정상 상태 농도이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2세 이상이다. 일부 실시형태에서, 선택적 마이오스타틴 저해제는 아피테그로맵이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0418] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 치료는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 SMN 상향조절제 요법으로 치료받으며, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, SMA는 제2형 SMA 또는 제3형 SMA이며, 선택적으로, 대상체는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN1 유전자 내의 돌연변이의 보유자로서 유전학적으로 확인되며, 선택적으로, 대상체는 SMA의 증상을 나타내지 않거나, 이의 증상을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 이전에 또는 그 때에 적어도 13의 기준선 HFMSE 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 약 100 ng/mL 또는 바람직하게는 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상-상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량은 10 mg/kg 또는 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 내지 21 세이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 감소 부재 또는 최소의 감소를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 12개월의 치료 후에, 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 증가, 바람직하게는 적어도 3점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량은 20 mg/kg이다.

[0419] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 보행 불가능 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 질병 진행의 안정화 방법을 제공하며, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 감소 부재 또는 최소의 감소를 달성하기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0420] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 치료는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 보행 가능 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체는 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 가능 제3형 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체는 3 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN1 유전자 내의 돌연변이의 보유자로서 유전학적으로 확인되며, 선택적으로, 대상체는 SMA의 증상을 나타내지 않거나, 이의 증상을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 이전에 또는 그 때에 적어도 26의 기준선 RHS 점수를 갖는다. 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 약 100 ng/mL 또는 바람직하게는 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상-상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량은 10 mg/kg 또는 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵은 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 RHS 점수를 안정화시키기에 충분한 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, RHS 점수의 안정화는 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 1점, 2점 또는 3점 미만의 저하를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵의 용량은 20 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였다.

[0421] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 동안 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 보행 상실의 예방 또는 지연 방법을 제공하며, 대상체는 보행 가능 SMA를 가지며, 선택적으로,

대상체는 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았다. 일부 실시형태에서, 환자는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 진행은 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 병력과 비교하여, 12개월의 아피테그로맵 치료 후의 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환의 지연에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 진행은 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 병력과 비교하여, 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 기준선에 비한 운동 기능 점수의 더 느린 속도의 또는 더 낮은 정도의 저하에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약 50 mg/mL 아피테그로맵의 농도로 제형화된다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 오나센노진 아베파르보백-자이오이 및/또는 리스디플람을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센을 포함한다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 척추강내 투여를 포함한다.

[0422] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 SMN 상향조절제 요법 및 근육-지향 요법을 제공하며, 치료는 5세 이전의 SMN 상향조절제 요법의 개시를 포함하며, 근육-지향 요법은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로, 아피테그로맵의 용량은 약 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물은 약 50 mg/mL의 농도로 제형화된다. 일부 실시형태에서, SMN 상향조절제 요법은 누시너센, 오나센노진 아베파르보백-자이오이 및/또는 리스디플람을 포함한다.

[0423] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 치료 용량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 조성물은 약 50 mg/mL의 농도로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 적어도 약 100 ng/mL 또는 바람직하게는 적어도 약 250 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴의 정상-상태 혈청 농도를 달성하기에 충분한 용량이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 12개월령에 앉는 능력을 갖거나, 이를 가졌으며, 18개월령에 걷는 능력이 결여되거나, 이것이 결여되었다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령까지 걷는 능력을 상실하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 3 내지 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령에 걷는 능력을 보유하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령 이후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환을 겪는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN-지향 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 이전에 SMN-지향 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN-지향 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, SMN-지향 요법은 SMN1-지향 요법 및/또는 SMN2-지향 요법이다. 일부 실시형태에서, SMN1-지향 요법은 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 SMN1 유전자 대체물을 포함하는 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 실시형태에서, SMN2-지향 요법은 스플라이스-변경제이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스플라이스-변경제는 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 핵산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스플라이스-변경제는 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 저분자량 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 12개월의 아피테그로맵 요법 후에 대상체에서 향상된 운동 기능을 야기하기에 충분하며, 선택적으로, 운동 기능은 HFMSE 또는 RHS에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 향상된 운동 기능은 기준선에 비한 운동 기능 점수의 증가를 포함하며, 선택적으로, 증가는 적어도 1점, 3점, 5점, 또는 10점이다. 일부 실시형태에서, 기준선은 SMN-지향 요법 후에 평가되는 운동 기능 점수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 기준선은 SMN-지향 요법을 받지 않았던 대상체에서 평가되는 운동 기능 점수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 대상체가 범주화되는 SMA 환자 모집단의 자연 병력에 비하여, 질병 진행의 지연을 야기하기에 충분하다.

[0424] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 제공하며, 치료는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 치료 용량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로, 조성물은 약 50 mg/mL의 농도로 제형화되며, 추가로 선택적으로, 치료 용량은 적어도 약 100 ng/mL 또는 바람직하게는 적어도 250 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴의 정상-상태 혈청 농도를 달성하는 데 충분하다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 제2형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 12개월령에 앉는 능력을 갖거나, 이를 가졌고, 18개월령에 걷는 능력이 결여되거나, 이것이 결여되었다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령까지 걷는 능력을 상실하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 3 내지 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령에 걷는 능력을 보유하였다. 일부 실시형태에서, 대상체는 18개월령 이후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환을 겪는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 SMN-지향 요법으로 치료받는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 5세 이전에 SMN-지향 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실

시형태에서, 대상체는 5세에 또는 그 이후에 SMN-지향 요법을 개시하거나, 이를 개시하였다. 일부 실시형태에서, SMN-지향 요법은 SMN1-지향 요법 및/또는 SMN2-지향 요법이다. 일부 실시형태에서, SMN1-지향 요법은 유전자 요법이다. 일부 실시형태에서, 유전자 요법은 SMN1 유전자 대체물을 포함하는 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 실시형태에서, SMN2-지향 요법은 스플라이스-변경제이거나, 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스플라이스-변경제는 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 핵산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스플라이스-변경제는 SMN2 엑손에 결합함으로써, 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 저분자량 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 12개월의 아피테그로맵 요법 후에 대상체에서 향상된 운동 기능을 야기하기에 충분하며, 선택적으로, 운동 기능은 HFMSE 또는 RHS에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 향상된 운동 기능은 기준선에 비한 운동 기능 점수의 증가를 포함하며, 선택적으로, 증가는 적어도 1점, 3점, 5점 또는 10점이다. 일부 실시형태에서, 기준선은 SMN-지향 요법 후에 평가되는 운동 기능 점수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 기준선은 SMN-지향 요법을 받지 않았던 대상체에서 평가되는 운동 기능 점수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료 용량은 대상체가 범주화되는 SMA 환자 모집단의 자연 병력에 비하여, 질병 진행의 지연을 야기하기에 충분하다.

[0425] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 Q4W(즉, 4주마다) 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 매달 투여량은 정맥내 주입을 통해 투여되는 10 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 매달 투여량은 정맥내 주입을 통해 투여되는 20 mg/kg이다.

[0426] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 후기-발병 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 적어도 약 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 200, 300 또는 400 ng/mL의 정상-상태 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0427] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 적어도 약 250 ng/mL의 정상-상태 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0428] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 보행 가능 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 SMA의 진행의 둔화 방법을 제공하며, 당해 방법은 아피테그로맵을 Q4W(즉, 4주마다) 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는다. 일부 실시형태에서, 진행은 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 병력에 비하여, 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환의 지연에 의해 평가된다. 일부 실시형태에서, 진행은 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 병력에 비하여, 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 기준선에 비한 운동 기능 점수의 더 느린 속도 또는 더 낮은 정도의 저하에 의해 평가된다.

[0429] 본원에 기재된 본 발명의 방법의 다른 적합한 변경 및 조정이 분명하며, 본 발명 또는 본원에 개시된 실시형태의 범주로부터 벗어남 없이 적합한 등가물을 사용하여 이루어질 수 있는 것이 당업자에게 용이하게 명백해질 것이다. 이제 본 발명을 상세하게 기재하였지만, 이는 단지 예시를 위해 포함된 것이며 제한하려는 의도가 아닌 하기 실시예를 참조하여 보다 명확하게 이해될 것이다.

[0430] 실시예

[0431] 실시예 1. 후기-발병 SMA를 갖는 환자에서의 아피테그로맵의 적극 치료 연구

[0432] SMA에서, SMA를 야기하는 기저의 유전학적 결함을 해결하는 데 도움을 주기 위해 이용 가능한 3가지의 승인된 SMN 상향조절제가 이제 존재하지만, 환자는 운동 기능의 유의미한 장애를 여전히 가질 수 있다. SMA 질병 과정의 안정화에 도움을 주기 위해 이제 이용 가능한 이러한 SMN 상향조절제(SMN 교정제로도 알려져 있음)를 사용하여, 운동 기능의 개선의 유도를 목적으로 하는 보완적인 근육-지향 요법이 바람직하다. 운동 기능의 개선에 더하여, 이러한 요법은 소아 모집단을 포함하여 만성적인 투여를 가능하게 하는 안전성 프로파일을 가질 것이며, 낮은 약물 투여 부담을 가질 것이고, SMA 모집단에 걸쳐 광범위하게 적용 가능할 수 있다.

[0433] 아피테그로맵, 즉, 인간 프로/잠재성 마이오스타틴에 결합하는 완전 인간 모노클로날 항체는 SMN 상향조절제의 질병-안정화 이익을 보완하기 위해 의도된 근육-지향 요법이다. 잠재성 형태의 마이오스타틴을 표적화함으로써,

아피테그로맵은 근육 생물학 외에 다양한 역할을 수행하는 밀접하게 관련된 성장 인자를 회피할 수 있다.

- [0434] 2세 내지 21세인 후기-발병 SMA 환자(예를 들어, 제2형 및 제3형 SMA 환자)에서 아피테그로맵의 안전성 및 효능을 평가하기 위하여, 환자에게 승인된 SMA 치료에 더하여 아피테그로맵을 투여하거나, 단일요법으로서 아피테그로맵을 투여한다. 단일요법 환자를 제외하고, 모든 환자는 백그라운드 누시너센을 받는다. 이러한 환자는 치료의 로딩 단계를 지나는 것이 필요하며, 이들 환자는 연구에 등록하기 전에 약 2년의 치료로 해석되는 평균 약 5회의 유지 용량의 누시너센을 받았다. 누시너센에서 2년 후에도, 이들 환자에 대한 기준선 HFMSE 점수는 계속하여 20점대 초반 내지 중반이다.
- [0435] 이 연구("TOPAZ"로도 지칭됨; ClinicalTrials.gov 식별자: NCT03921528)에서, 후기-발병 SMA를 갖는 대략 58명의 남성 및 여성 환자는 하기에 코호트로서 기재되는 3개의 개별 병행 하위모집단에 걸쳐 등록된다. 환자는 52주 치료 기간 동안 4주마다 또는 매달 아피테그로맵을 받으며, 코호트 1 및 2의 환자는 고용량(20 mg/kg)의 아피테그로맵에 바로 지정되며, 코호트 3의 환자는 저용량(2 mg/kg)과 고용량(20 mg/kg) 아피테그로맵 간에 이중-맹검으로 1:1 무작위 배정된다.
- [0436] · 코호트 1, N=23: 보행 가능 제3형 환자, 5세 내지 21세의 연령, 승인된 SMA 치료를 받지 않는 대략 10명, 및 환자가 5세가 된 후 시작한, 승인된 SMA 치료를 이미 받고 있는 환자.
- [0437] · 코호트 2, N=15: 제2형 및 보행 불가능 제3형 환자, 5세 내지 21세의 연령, 환자가 5세가 된 후 시작한, 승인된 SMA 치료를 이미 받고 있음.
- [0438] · 코호트 3, N=20: 제2형 환자, 2세 이상의 연령, 환자가 5세가 되기 전에 시작한, 승인된 SMA 치료를 이미 받고 있음.
- [0439] 스크리닝 기간 동안, 모든 환자 스크리닝 및 적격성 결정을 사전 동의(및 지방 당국이 요구하는 경우 환자 사전 동의)가 제공된 후에, 그리고 제1 투여 이전 28일 이내에 행한다. 운동 기능 결과 측정치의 스크리닝을 제1 투여 적어도 7일 전에 행한다. 모든 이후의 운동 기능 결과 측정을 투여 이전 96시간 이내에 행한다. 스크리닝 기간에 수득되는 정보는 "치료 기준선"("기준선"으로도 지칭됨)을 제공한다.
- [0440] 환자를 투여 후 2시간 내내 모니터링한다. 각각의 치료 기간 투여 후에, 안전성 확인을 위하여 7일 이내에 환자에게 연락한다. 환자를 제1 치료 기간 용량 14일 후에 진료소에서 관찰한다. 제2 용량 후에, 연구 마지막까지 4주마다 또는 매달 방문이 일어난다. 52주 치료 기간을 완료한 환자는 추가 52주 기간 동안 연장 기간에 등록할 옵션을 갖는다. 치료 기간의 완료와 연장 기간의 시작 사이에는 중단이 없다. 연장 기간에의 참여에 대한 동의서에 서명하면, 환자는 치료 기간 제 364일을 완료하고(방문 15), 같은 날에 연장 기간 제364일(연장 1)을 즉시 시작한다.
- [0441] 52주 치료 기간을 완료하고 연장 기간에 등록하는 선택을 하지 않은 환자를 제364일(방문 15) 후 12주 안전성 추적 기간 동안 추적 관찰한다. 연장 기간을 완료한 환자를 제728일(연장 14) 후 12-주 안전성 추적 기간 동안 추적 관찰한다. 환자를 안전성에 대하여, 치료 기간, 연장 기간 및 추적 기간 내내 모니터링한다.
- [0442] **1 연구 설계**
- [0443] **1.1 전체 연구 설계**
- [0444] 후기-발병 SMA를 갖는 2세 내지 21세인 환자에서의 아피테그로맵의 적극 치료 연구에서, 환자는 단일요법으로서 또는 SMA에 대하여 승인된 SMN 상향조절제 요법에 더하여, 아피테그로맵을 받는다(표 5). 연구에는 하기에 코호트로서 기재된 3개의 개별 병행 하위모집단에 걸쳐 대략 55명의 SMA 환자가 등록된다:
- [0445] · 코호트 1, N=20: 보행 가능 제3형 환자, 5세 내지 21세의 연령, 승인된 SMA 치료를 받지 않는 적어도 10명, 및 환자가 5세가 된 후 시작한, 승인된 SMA 치료를 이미 받고 있는 환자.
- [0446] · 코호트 2, N=15: 제2형 또는 보행 불가능 제3형 환자, 5세 내지 21세의 연령, 환자가 5세가 된 후 시작한, 승인된 SMA 치료를 이미 받고 있음.
- [0447] · 코호트 3, N=20: 제2형 환자, 2세 이상의 연령, 환자가 5세가 되기 전에 시작한, 승인된 SMA 치료를 이미 받고 있음.
- [0448] 연구에서의 환자 참여는 3가지 부분, 스크리닝, 치료 및 추적으로 이루어져 있다:
- [0449] 1. 스크리닝 기간 동안, 모든 환자 스크리닝 및 적격성 결정을 사전 동의(및 지방 당국이 요구하는 경우 환자

사전 동의)가 제공된 후에, 그리고 제1 투여 이전 28일 이내에 행한다. 운동 기능 결과 측정치의 스크리닝을 제1 투여 적어도 7일 전에 행한다. 모든 이후의 운동 기능 결과 측정을 투여 전 96시간 이내에 행한다.

[0450] 2. 52-주 치료 기간 동안, 코호트 1 및 2에 등록된 환자는 고용량(20 mg/kg) 아피테그로맵을 받고, 코호트 3에 등록된 환자는 저용량(2 mg/kg) 또는 고용량(20 mg/kg) 아피테그로맵을 받도록 맹검 방식으로 무작위 배정된다(1:1)(도 1). 모든 치료를 4주마다 1회 또는 매달 대략 2시간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여한다. 총 13회 용량에 대하여 제1 용량을 제0일에 투여하고, 마지막 용량을 제336일에 투여한다. 각각의 투여 방문 근처에는 $\pm$ 7-일 윈도우가 존재하며, 투여 사이에는 최소 21일 및 최대 35일이 있다.

[0451] 환자를 투여 후 대략 2시간 내내 연구 실시기관에서 모니터링한다. 환자에 대하여 처음 2회 용량 후에 급성 반응이 존재하지 않는다면, 그리고 그렇게 행하는 것이 안전한 것으로 결정된다면, 주입 기간을 2시간 미만이지만 1시간 이상하도록 변경시킬 수 있다.

[0452] 각각의 투여 후에, 안전성 확인으로서 7일 이내에 실시기관에서 환자에게 연락한다. 환자를 제1 투여 14일 후에 진료소에서 관찰한다. 제2 투여 후에, 연구 마지막까지 4주마다 또는 매달 방문이 일어난다(표 6). 모든 투여 및 운동 기능 결과 측정을 치료 기간 동안 연구 실시기관에서 행한다.

[0453] 마지막 치료 기간 방문은 제364일에 이루어진다(방문 15).

[0454] 52주 치료 기간을 완료한 환자는 추가 52주 동안의 연장 기간에 등록할 옵션을 갖는다(도 2). 치료 기간과 연장 기간 사이에는 투여의 중단이 없다. 총 13회 용량에 대하여 제1 용량을 방문 15에 치료 기간의 완료 후에 제364일에 투여하며, 마지막 용량을 제700일에 투여한다.

[0455] 모든 치료를 4주마다 1회 또는 매달 대략 2시간에 걸쳐 정맥내(IV) 주입에 의해 투여한다. 각각의 투여 방문 근처에는 $\pm$ 7-일 윈도우가 존재하며, 투여 사이에는 최소 21일 및 최대 35일이 있다.

[0456] 환자를 투여 후 대략 2시간 내내 연구 실시기관에서 모니터링한다. 주입 기간은 1시간 이상일 수 있다.

[0457] 3. 52주 치료 기간을 완료하고 선택적 연장 기간에 등록하는 선택을 하지 않은 환자를 제364일 후 12-주 안전성 추적 기간 동안 추적 관찰한다. 52주 연장 기간을 완료한 환자를 제728일 후 12주 안전성 추적 기간 동안 추적 관찰한다.

[0458] 1.2 치료 지정

[0459] 코호트 1 및 2의 적절한 환자는 고용량(20 mg/kg) 아피테그로맵을 받는다. 코호트 3의 환자를 계층화 없이 저용량(2 mg/kg) 또는 고용량(20 mg/kg) 아피테그로맵으로 1:1 무작위 배정한다. 선택적인 연장 기간에 등록한 환자는 중간 및/또는 일차 분석에 의해 결정되는 바와 같이 이들이 치료 기간 동안 받는 것과 동일한 용량을 계속 받거나, 그렇지 않을 수 있다.

[0460] [표 5]

연구 설계

	보행 가능 환자 (해머스미스 척도 개정판)	보행 불가능 환자 (해머스미스 운동 가능 척도 확장판)	
	코호트 1	코호트 2	코호트 3
전제	• N= 23; 5 내지 21세 • 오픈-라벨, 단일-아암 • 20 mg/kg 아피테그로밤 IV Q4W • 12개월 치료 기간	• N= 15; 5 내지 21세 • 오픈-라벨, 단일-아암 • 20 mg/kg 아피테그로밤 IV Q4W • 12개월 치료 기간	• N= 20; 2세 이상 • 이중-맹검, 2 mg/kg 또는 20 mg/kg 아피테그로밤 IV Q4W에 무작위 배정됨(1:1) • 12개월 치료 기간
환자	• 보행 가능 제3형 SMA • 2개의 하위군: 1) 백그라운드 누시너셀을 받고 있음; 2) 아피테그로밤 단일요법	• 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA • 백그라운드 누시너셀을 받고 있음	• 제2형 SMA • 백그라운드 누시너셀을 받고 있음 (5세 이전에 개시됨)
인자 목적	• 안전성 • RRS의 기준선으로부터의 평균 변화	• 안전성 • HFMSF의 기준선으로부터의 평균 변화	• 안전성 • HFMSF의 기준선으로부터의 평균 변화

[0461]

[0462] [표 6]

평가 연구 일정: 치료 기간

	스크리닝	치료 기간														주제		
		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	U _{max} h	V17
방문 시점(연구일 ^a)	-28 내거 -1	0	14	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364	392	448 ET
사전 동의	X																	
인구학 및 병력 ^c	X																	
포함/배제	X																	
임신 검사 ^d	X	X			X				X				X					X
체중 ^e	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
신장 ^f	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
신체 검사 ^g	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
활력 점수 ^h	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
임상 안전성 시험 ⁱ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-유도 ECG ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK 및 PD 샘플링 ^k		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
항-약물 항체 샘플링 ^l			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
무작위화 ^m		X																
연구 약물 투여		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
운동 기능 결과 측정 ^{n,o}		X			X		X		X		X		X		X		X	X
QOL ^g		X			X		X		X		X		X		X		X	X
심시기관 체크-인 ^p		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
유해 사례																		
동시 요법																		
ICF가 서명된 날에서부터 마지막 연구 방문까지 수집될 예정																		
ICF가 서명된 날에서부터 마지막 연구 방문까지 수집될 예정																		

ECG=심전도; ET=조기 종료; PD=약력학적; PK=약동학적; QOL=삶의 질; Unsch=임정에 없음.
a 제0일 이후의 연구 방문은 ±1-일 원도우를 갖는 제14일을 제외하고, ±7-일 원도우를 갖는다. 방문 평가를 필요한 대로, 그리고 각각의 평가의 시기에 대한 프로토콜에 순응하여 방문 원도우 내에서 다수 일에 걸쳐 행할 수 있다.

[0463]

^b운동 기능 결과 측정의 스크리닝은 제0일에 제1 주입 적어도 7일 전에 완료한다. 모든 이후의 운동 기능 결과 측정을 투여 전 96시간 이내에 행한다.

^c현재의 병력 포함

^d가임 여성 한정. 소변 또는 혈청 검사가 허용 가능하지만; 양성 소변 검사를 혈청 검사로 확인한다. 검사를 지역 당국 요구에 따라 더욱 빈번하게 수행할 수 있다. 사용되는 소변 임신 검사는 앨리어(Aliere) hCG 카세트(25 mIU/mL)이며, 제품 제조자에 따르면, 99% 초과의 감도를 갖는다.

^e체중을 각각의 투여 48시간 이내에 수집하여, 체중-기반의 용량을 계산한다.

^f신장을 운동 기능 결과 측정을 행하는 방문 시에 수집한다. 척골 길이를 사용하여 보행 불가능하거나, 기립 지지대가 필요한 환자에 대한 신장을 추정할 수 있다.

^g스크리닝시에 신체적으로 성숙한 것으로 여겨지지 않는다면, 시춘기 발달의 변화를 평가한다. 초경이 연구 동안 발생하면, 유아를 가임으로 여기고, 즉시 임신 상태를 확인한다. 임신 상태가 음성인 경우에만 추가의 연구 약물을 제공할 수 있다. 폐임 및 임신 모니터링을 프로토콜에 요약된 마와 같이 수행한다.

^h심박수, 혈압 및 호흡수를 주입 전에, 주입 동안 15분마다(± 5 분), 주입의 마지막에, 그리고 주입 후 1 및 2시간(± 15 분)에 수집한다. 체온을 투여일에 주입 전에 수집한다.

ⁱ임상 안전성 시험은 혈청 화학, 혈액학, 요분석 및 응고를 포함한다. 실험실은 투여 방문 시에 주입 전에 수집한다.

^j12-유도 ECG를 5분의 휴식 후에, 3별로, 적어도 1 내지 2분 간격으로 수집한다. ECG를 주입 시작 이전 2시간 이내에 수집한다.

^kPK 및 PD를 위한 혈액 샘플을 투여 방문 시에 주입 시작 이전 2시간 이내에 수집한다. 제0일, 제140일(PK 한정) 및 제336일(PK 한정)에 추가의 샘플을 주입 후 2 시간(± 30 분)에 말초 IV를 통해 수집한다. 주의: 주입 후 PK 샘플 수집을 주입 완료 2시간(± 30 분) 후에 수행해야 한다.

^l항-아피테그로맵 항체 검사를 위한 혈액 샘플을 투여 방문 시에 주입 시작 이전 2시간 이내에 수집한다.

^m제0일에 코호트 3의 환자를 제1 주입 이전 24 이내에 처용량 또는 고용량 아피테그로맵으로 무작위 배정한다.

ⁿ각각의 코호트에 대하여 행한 운동 기능 결과 측정에 대해서는 표 8을 참조한다.

^o삶의 질을 PROMIS 피로 설문 및 PEDICAT를 사용하여 수집한다. PEDICAT 및/또는 PROMIS가 모국어로 이용 가능하지 않다면, 원로하지 않아야 한다.

^p실시기관은 각각의 주입 후 7일 이내에 환자와 연락하여, 유해 사례 및 동시 의약에 대한 정보를 수집한다.

[0465] [표 7]

평가 연구 일정: 연장 기간

평가 연구 일정: 연장 기간	연장 기간															기타	
	E1 364 ^c	E2 393	E3 429	E4 448	E5 476	E6 504	E7 532	E8 560	E9 588	E10 616	E11 644	E12 672	E13 700	E14 728	E15 756	E16 784	E17 812
시점 (연구일 ^a)	E1 364 ^c	E2 393	E3 429	E4 448	E5 476	E6 504	E7 532	E8 560	E9 588	E10 616	E11 644	E12 672	E13 700	E14 728	E15 756	E16 784	E17 812
사전 동의																	
임신 검사 ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
체중 ^e																	
신장 ^f																	
신체 검사 ^g																	
혈액 검사 ^h																	
임상 안전성 시험 ⁱ																	
12-유도 ECG ^j																	
평가 연구 일정: 연장 기간	연장 기간에 등록한 환자에 있어, 평가는 치료 기간 제364일(E15)과 연장 기간 제364일(E1)을 통합시킬 것이다. 연장 기간에 등록한 환자가 연구 약물 투여 및 PK/PD/ADA 샘플 받음.																
PK 및 PD 샘플링 ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
항-약물 항체 샘플링 ^l	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
연구 약물 투여	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
운동 기능 결과 측정 ^{m,n}																	
QOL ^o																	
유해 사례																	
동시 요법																	
ICF가 서명된 날짜로부터 마지막 연구 방문까지 수집될 예정																	
ICF가 서명된 날짜로부터 마지막 연구 방문까지 수집될 예정																	

ECG=심전도; E1=초기 종료; PD=약동학적; PK=약동학적; QOL=삶의 질; Unsch=일정에 없음.

- ^a 제728일 이후의 연구 방법은 ± 7 -일 윈도우를 갖는다. 방문 평가를 필요한 대로, 그리고 각각의 평가의 시기에 대한 프로토콜에 따라 방문 윈도우 내에서 다수 일에 걸쳐 행할 수 있다.
- ^b 모든 운동 기능 측정치를 부여 전 96시간 이내에 행한다.
- ^c 치료 기간 제364일(방문 15) 및 연장 기간 제364일(연장 1)은 같은 날에 일어난다. 치료 기간 V15는 마지막 치료 기간 방문으로서 제공되며, 연장 기간 E1은 연장 기간에 대한 처음 방문으로서 제공된다. 2월 평가를 수행하지 않는다.
- ^d 가임 여성 한정. 소변 또는 혈청 검사가 허용 가능하지만; 양성 소변 검사를 혈청 검사로 확인한다. 검사를 지역 당국 요구에 따라 더욱 빈번하게 수행할 수 있다. 사용 되는 소변 임신 검사는 웰러이 hCG 카세트(25 mIU/mL)이며, 제충 제조자에 따르면, 99% 조파의 감도를 갖는다.
- ^e 체중을 각각의 부여 48시간 이내에 수집하여, 체중-기반의 용량을 계산한다.
- ^f 신장을 운동 기능 결과 측정을 행하는 방문 시에 수집한다. 최종 길이를 사용하여 보행 불가능하거나, 기립 지지대가 필요한 환자에 대한 신장을 추정할 수 있다.
- ^g 치료 기간 동안 신체적으로 성숙한 것으로 여겨지지 않는다면, 사춘기 발달의 변화를 평가한다. 조경이 연구 동안 발생하면, 유아를 가임으로 여기고, 즉시 임신 상태를 확인한다. 임신 상태가 음성인 경우에만 추가의 연구 약물을 제공할 수 있다. 폐임 및 임신 모니터링을 프로토콜에 요약된 바와 같이 수행한다.
- ^h 심박수, 혈압 및 호흡수를 주입 전에, 주입 동안 15분마다(± 5 분), 주입의 마지막에, 그리고 주입 후 1 및 2시간(± 15 분)에 수집한다. 체온을 부여일에 주입 전에 수집한다.
- ⁱ 임상 안전성 실험은 혈청 화학, 혈액학, 요소석 및 응고를 포함한다. 실험실은 부여 방문 시에 주입 전에 수집한다.
- ^j 12-유도 ECG를 5분의 휴식 후에, 3별로, 적어도 1 내지 2분 간격으로 수집한다. ECG를 주입 시작 이전 2시간 이내에 수집한다.
- ^k PK 및 PD를 위한 혈액 샘플을 부여 방문 시에 주입 시작 이전 2시간 이내에 수집한다. 제700일(PK 한정)에 추가의 샘플을 주입 후 2시간(+30분)에 말초 IV를 통해 수집한다. 주: 주입 후 PK 샘플 수집을 주입 완료 2시간(+30분) 후에 수행해야 한다.
- ^l 항-아피테그로맷 항체 검사를 위한 혈액 샘플을 부여 방문 시에 주입 시작 이전 2시간 이내에 수집한다.
- ^m 제0일에 코호트 3의 환자를 제1 주입 이전 24 이내에 저용량 아피테그로맷으로 무작위화시킨다.
- ⁿ 각각의 코호트에 대하여 행한 운동 기능 결과 측정에 대해서는 표 8을 참조한다.
- ^o 삶의 질을 PROMIS 피로 설문 및 PEDICAT를 사용하여 수집한다. PEDICAT 및/또는 PROMIS가 모국어로 이용 가능하지 않다면, 원로하지 않아야 한다.

[0468] [표 8]

운동 기능 결과 척도

코호트 1	코호트 2 및 3
• 햄스터미스 척도 개정판(RHS) • 6분 걷기 검사(6MWT) • 30초 앉은 자세에서 일어섬기 • 10미터 걷기/달리기(RHS로부터) • 시간 제한된 바닥에서 일어나기(RHS로부터)	• 햄스터미스 운동 기능 척도 확장판(HFMSE) • 세계 보건 기구(WHO) 운동 발달 마일스톤 • 상지 기능평가 개정판(RULM) • 지구력 서틀 9홀 페그 검사(ESNIPT) 또는 지구력 서틀 박스 및 블록 검사(ESBBT)^a

^a 스크리닝 시에 RULM의 항목 A에서 점수가 3점 이하인 환자는 스크리닝 및 모든 후속 평가 시에 ESNIPT를 수행하는 한편, 스크리닝 시에 RULM의 항목 A에서 점수가 3점 초과인 환자는 스크리닝 및 모든 후속 평가 시에 ESBBT를 수행한다. 환자가 지구력 검사에서 최대치이면, 평가 지점을 잠재적으로 변경하기 위해 PT 자문 위원회와 상의한다. ^b 운동 기능 결과 측정을 동의 하에 물리 치료사에 의해 적절하고 일관되게 수행되는 것을 보장하기 위해 비디오로 녹화한다.

[0469]

[0470] 1.3 안전성 관리 및 중단 규칙

[0471] 1.3.1 안전성 감시

[0472] 안전성 데이터를 환자 안전성을 평가하기 위하여 연구 기간(치료 및 연장 기간 포함) 내내 대략 12주마다 그리고 필요에 따라 임시로 검토한다.

[0473] 1.3.2 용량 조정을 위한 약동학적 기준

[0474] PK 및 PD 데이터를 사전 특정된 중간 분석의 일부로서 각각의 코호트에 대하여 검토한다(섹션 6.4 참조). SMA 환자의 약물 노출 및 표적 결합 수준을 이전의 1상 건강한 성인 연구에서 관찰된 수준과 비교하기 위해 평가한다. 다수의 코호트로부터의 데이터는 필요에 따라 조합될 수 있으며, 생물통계학자에 의해 제공된다. 이들 결과에 기초하여, 그리고 임의의 이용 가능한 안전성 데이터를 고려하여, 코호트-특이적 용량 수준을 조정할 수 있다. 용량 수준의 임의의 조정 시에 투여 빈도(즉, 4주마다 또는 매달)는 변경되지 않으며, 1상 연구에서 검사한 바와 같이 최고 용량은 30 mg/kg을 초과하지 않는다.

[0475] 1.3.3 연구 중단 규칙

[0476] 사례(들)가 완전히 평가되고 적절한 조치의 과정이 권고될 때까지 긴급한 안전성 문제 때문에 언제든지 연구에서 투여가 연기될 수 있다.

[0477] 투여를 다시 시작하고 변경 없이 연구를 계속하거나, 프로토콜을 변경하여 연구를 계속하거나, 연구를 종료하거나, 또는 결정을 내리기 전에 더 많은 데이터, 입력 및 심의를 요하도록 권고가 이루어질 수 있다. 연구 종료 기준은 아피테그로맵 전임상 및 임상 프로그램으로부터의 데이터로부터 또는 연구 수행 동안 야기될 수 있는 안전성 문제의 평가에 기초한다. 연구는 재량에 따라 언제든지, 또는 추가 약물 노출이 환자에게 과도한 위험을 초래할 것으로 결정되는 경우에 중단될 수 있다. 연구가 조기에 종료되면, 환자는 최종 투여 후 12주 동안 계속 추적 관찰될 것이다.

[0478] 1.3.4 개별 중단 규칙

[0479] 환자가 환자의 웰빙을 위해 추가의 투여의 연기 또는 중단을 보장하는 아피테그로맵-관련 심각한 유해 사례(SAE) 또는 아피테그로맵과 관련된, 임상적으로 유의미한 심각하지 않은 AE를 경험하는 경우, 임의의 개별 환자에 대한 투여가 연기되거나 중단될 수 있다. 이들의 투여를 연기한 환자에 있어서, 투여는 이들의 AE가 해소된 후에만, 그리고 행하는 것이 안전한 것으로 여겨질 경우에만, 투여를 재개할 수 있다. 투여를 중단한 환자에 있어서, 환자는 최종 투여 후 12주 동안 또는 임의의 진행 중인 임상적으로 유의미한 AE가 해소될 때까지 중 더 나중에 발생하는 때까지 계속 추적 관찰될 것이다(AE 해소의 정의에 대해서는 섹션 5.2.1 참조).

[0480] 개별 환자에 대한 아피테그로맵의 투여는 또한, 환자의 안전성이 위협될 수 있는 경우 상기 기재된 것들 외의 안전성 문제로 연기되거나 중단될 수 있다. 환자의 안전을 위태롭게 할 수 있는 임의의 단일 사례 또는 사례의 조합, 또는 데이터의 신뢰성을 평가한다.

[0481] 개별 중단 기준을 만족하는 SAE 또는 다른 독성 중 어느 하나가 발생한 환자를 조심스럽게 모니터링하며, 이는 하기를 포함할 수 있다:

- [0482] · 추가의 임상 실험 검사 및/또는 다른 임상 연구
- [0483] · 추가의 방문 또는 연장된 추적 기간
- [0484] · 전문가 자문 구하기
- [0485] **2 환자의 선택 및 철회(WITHDRAWAL)**
- [0486] **2.1 환자 포함 기준**
- [0487] 1. 코호트 1 및 2에 대한 스크리닝 시에 5세 내지 21세; 코호트 3에 대한 스크리닝 시에 2세 이상.
- [0488] 2. 스크리닝으로부터 2년 초과된 추정된 기대 수명.
- [0489] 3. 환자가 법적으로 성인이면 환자가 서명한 사전 동의 문서. 환자가 법적으로 미성년자이면 환자의 부모 또는 법적 후견인이 서명한 사전 동의 문서, 및 적용 가능하다면, 그리고 참여 장소의 규제 및 법적 요구에 따라, 수득된 환자의 구두 또는 서면 동의.
- [0490] 4. 5q SMA의 문서화된 진단.
- [0491] 5. SMA에 대하여 승인된 요법을 사용한 임의의 치료를 받기 이전에 후기-발병(예를 들어, 제2형 또는 제3형) SMA로 진단받음,
- [0492] 6. 보행 불가능 환자는 스크리닝 시에 세계 보건 기구(WHO) 운동 지표 정의에 따라 독립적으로 앉을 수 있다(적어도 10초 동안 머리를 들고 똑바로 앉기; 몸의 균형을 잡거나 자세를 지지하기 위해 팔이나 손을 사용하지 않음). 독립적으로 걷는 능력을 전혀 갖지 않았던 환자는 제2형으로 분류된다. 이전에 보조 없이 걷는 능력을 가졌던 환자는 제3형으로 분류된다.
- [0493] 7. 보행 가능 환자는 스크리닝 시에 10미터에 걸쳐 보조 또는 보조기 없이 독립적으로 보행하는 능력을 갖는다.
- [0494] 8. 코호트 1에 있어서, 스크리닝 시에 63 이하의 RHS 점수.
- [0495] 9. 코호트 2 및 3에 있어서, 스크리닝 시에 10 이상의 HFMSE 점수.
- [0496] 10. 스크리닝 이전에 적어도 6개월 동안 동일한 백그라운드 SMA 요법을 받고 있고(예를 들어, 승인된 SMN 상향 조절제 요법, 예컨대 누시너센이 진행 중이거나, 또는 임의의 SMA 요법이 진행 중이 아님), 연구 기간 내내 당해 요법을 유지할 것으로 예상된다.
- [0497] a. SMN 상향조절제 요법 누시너센을 받고 있다면, 로딩 계획을 완료하고 유지 투여를 개시하였으며(즉, 적어도 1회 유지 용량을 완료함), 스크리닝 이전에 제1 유지 용량 후 적어도 4주가 경과되었다.
- [0498] 11. 영양 상태가 지난 6개월에 걸쳐 안정하며, 연구 기간 내내 안정할 것으로 예상된다.
- [0499] 12. 연구 기간 내내 환자가 운동 기능 결과 측정을 겪는 것을 못하게 할 신체적 제한을 갖지 않는다.
- [0500] 13. 연구 기간 내내 말초 IV, 또는 환자가 연구와 독립적인 이유로 배치한 장기가 IV 접근 장치(즉, 백그라운드 의료 관리를 위함이며, 연구에서 아피테그로망을 받기 위해서는 아님)의 이용을 통하여 연구 약물 주입을 받고 혈액 샘플을 제공할 수 있다.
- [0501] 14. 연구 센터로 이동하고, 모든 연구 절차 및 연구 방문을 완료하는 것을 포함하여 프로토콜을 준수할 수 있다.
- [0502] 15. 연구의 마지막까지 생식 성숙에 도달할 것으로 예상되는 환자에 대하여, 연구 특정 피임 요건을 준수한다:
- [0503] a. 가임 여성(정의에 대하여 섹션 5.1.7.4 참조)은 스크리닝 시에 음성 임신 검사를 갖고, 연구 기간 동안, 그리고 연구 약물의 마지막 투여 후 18주 동안 매우 효과적인 피임 수단(지속적이고 올바르게 사용하는 경우 실패율이 연간 1% 이하)을 사용하는 데 동의한다. 효과적인 피임 방법은, 배란 저해와 관련된 복합(에스트로겐과 프로게스테겐 함유) 호르몬 피임(경구, 질내, 경피), 배란 저해와 관련된 프로게스테겐 단독 호르몬 피임(경구, 주사 가능, 이식 가능), 자궁내 기구(IUD), 자궁내 호르몬 방출 시스템(IUS), 양측 난관 폐쇄, 파트너의 정관 절제술, 및 성적 금욕으로 제한된다. 이 지침의 맥락에서, 성적 금욕은 연구 치료와 관련된 전체 위험 기간 동안 이성 성교를 자제하는 것으로 정의되는 경우에만 매우 효과적인 방법으로 간주된다. 성적 금욕의 신뢰성은 연구 기간과 환자의 선호하는 일상 생활 방식과 관련하여 평가될 필요가 있다.

- [0504] b. 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자는 연구 기간 내내 그리고 연구 약물의 마지막 투여 후 18주 동안 금욕하거나, 살정제가 있거나 없는 콘돔 사용을 채용할 것을 동의한다.
- [0505] **2.2 환자 배제 기준**
- [0506] 1. 양압과 함께 기관절개술의 이용
- [0507] 2. 투여 2주 전에 매일 16시간 초과 동안 만성 주간 비침습적 인공호흡기 지원을 이용하거나, 연구 기간에 걸쳐 만성적으로 이러한 주간 인공호흡기 지원을 정기적으로 받을 것으로 예상됨.
- [0508] 3. 활동성 전신 감염, 임의의 이유로 인한 급성 치료 또는 입원 환자 관찰의 필요를 포함하여, 스크리닝 14일 이내에 환자의 웰빙을 방해하는 임의의 급성 또는 동시이환 질환.
- [0509] 4. 스크리닝 시의 중증 척추측만증 및/또는 구축. 임상적 판단에 기초하여, 존재하는 임의의 척추측만증 또는 구축은 지난 6개월에 걸쳐 안정하며, 연구 기간 동안 안정할 것으로 예상되며, 연구 기간 내내 환자가 임의의 기능 결과 측정에 대해 평가하는 것을 방해하지 않는다.
- [0510] 5. 임신 또는 모유수유.
- [0511] 6. 스크리닝 전 6개월 이내에 임의의 기능 결과 측정에 대해 환자가 평가되는 능력을 실질적으로 제한할 가능성을 가질 것으로 여겨지거나, 연구 기간 동안 예상되는 척추 또는 고관절 수술을 포함하여, 주요 정형외과 또는 기타 개입적 수술.
- [0512] 7. mAb 또는 Fc 도메인을 보유하는 재조합 단백질(예컨대 용해성 수용체-Fc 융합 단백질), 아피테그로맵 또는 아피테그로맵의 부형제에 대한 과민 반응의 이전의 병력.
- [0513] 8. 스크리닝 이전 60일 이내의 전신 코르티코스테로이드의 이용. 흡입 또는 국소 스테로이드는 허용됨.
- [0514] 9. 스크리닝 이전 3개월 이내 또는 5 반감기 중 더 긴 기간에 연구 약물을 사용한 치료.
- [0515] 10. 스크리닝 이전 60일 이내에 승인된 SMN 상향조절제 요법 이외의, 잠재적으로 유의미한 근육 효과(예컨대, 안드로젠, 인슐린-유사 성장 인자, 성장 호르몬, 전신 베타-효능제, 보툴리눔 독소 또는 근육 이완제 또는 근육 강화 보조제) 또는 잠재적으로 유의미한 신경근 효과(예컨대, 아세틸콜린에스테라제 저해제)를 갖는 요법의 이용.
- [0516] 11. 스크리닝 이전 60일 이내의 발프로산 이용.
- [0517] 12. 연구자의 의견에 따라 안전성 또는 순응도를 위태롭게 하거나, 환자가 연구를 성공적으로 완료하지 못하게 하거나, 결과의 해석을 방해할 수 있는 임의의 다른 질환을 환자가 가짐.
- [0518] **2.3 환자 철회 기준**
- [0519] 환자는 언제든지 동의를 철회할 수 있다. 연구의 참여는 환자의 동의 없이는 언제든지 종료될 수 있다. 환자는 하기의 이유 중 어느 하나로 연구로부터 철회될 수 있다:
- [0520] · 프로토콜 위반
- [0521] · 심각하거나 용인 가능하지 않은 AE(섹션 1.3.4 참조)
- [0522] · 실험 파라미터의 임상적으로 유의미한 변화(섹션 1.3.4 참조)
- [0523] · 후원자 또는 연구자 결정
- [0524] · 환자 및/또는 부모 또는 보호자 요청
- [0525] **2.4 환자 리스크리닝, 교체 및 초과-등록**
- [0526] 스크리닝 평가에 기초하여 적절한 것으로 결정되고, 이들의 기준선 방문과 처음의 주입(제0일)에 지연을 야기하는 급성 또는 동시이환 질환을 경험하는 환자는 리스크리닝할 필요 없이 스크리닝 기간의 마지막 후 추가 14일 까지 적절한 것으로 유지될 수 있다. 환자는 사례의 해소 이후에, 그리고 행하는 것이 안전하다고 여겨지는 경우, 치료 기간에 진입하여 진행할 수 있다. 스크리닝 기간을 넘어 14일 초과 지연을 초래한 급성 임상 사례를 경험하는 스크리닝 환자를 리스크리닝하여, 적격성을 결정한다.
- [0527] 4회 용량의 아피테그로맵을 받고, 투여 후 2회의 HFMSE 또는 RHS 평가를 겪기 전에 비-안전성 관련 이유로 연구

로부터 철회된 환자는 교체될 수 있다.

[0528] 코호트에 이의 필요한 수의 환자가 등록되었을 때, 스크리닝 기간에 있는 환자는 이들이 적절한 것으로 결정된 후에 계속 등록될 수 있다.

[0529] 분석의 강건성을 보존하기 위하여, 연구 중에 이들의 백그라운드 승인된 SMA 치료를 유의미하게 변경한(예를 들어, 환자가 누시너셀을 중단하거나, 이들의 SMA에 대한 표준 치료의 부분으로서 새로운 승인된 치료를 시작한) 코호트 내의 환자의 결과로서, 추가의 환자가 코호트에 등록될 수 있다.

[0530] 2.5 선택적인 연장 기간에 대한 환자 등록

[0531] 연장 기간에 등록하기로 선택한 환자는 제364일(방문 15)에 행해지는 임의의 평가를 수행하기 전에 사전 동의를 검토하고 이에 서명해야 한다. 환자는 52주 치료 기간의 완료 후에 연장 기간에 등록하기에 적절한 것으로 결정된다.

[0532] 3 연구 치료

[0533] 3.1 연구 약물 설명

[0534] 아피테그로맵 약품은 본질적으로 눈에 보이는 미립자가 없는 투명한, 무색 내지 연황색 용액이다. 약품 제형은 동물 기원의 부형제를 함유하지 않는다.

[0535] 아피테그로맵은 20 mm Flurotec®-코팅된, 브로모부틸 고무 마개 및 감청색 플립-오프 캡(flip-off cap)과 함께 20 mm 크럼프(crimp) 밀봉을 갖는 6R 투명, USP/EP I형 봉규산염 유리 바이알에 보관된 무균, 방부제-부재의, 액체이다. 아피테그로맵을 멸균 여과하고, 회수에 충분한 부피를 제공하도록 채운다. 각각의 바이알은 단회 이용 투여만을 위한 것이다. 아피테그로맵은 2 내지 8℃에서 안정하다.

[0536] 3.2 연구 약물 준비 및 투여

[0537] 연구 약물의 각각의 IV 투여의 준비에 대한 지침이 제공된다. 연구 약물의 준비 및 분배는 실시기관 약국에 의해 취급된다. 연구 약물의 안전한 취급에 대한 지침이 제공된다.

[0538] 아피테그로맵은 코호트 지정(섹션 1.2)에 따라 2가지 용량 수준: 20 mg/kg 및 2 mg/kg 중 하나로 환자에게 투여된다. 용량을 일반 식염수로 희석하고, 2시간(+10분 윈도우)에 걸쳐 IV에 의해 투여한다. 환자에 있어서 처음 2회 용량 후에 급성 반응이 존재하지 않는다면, 그리고 이를 행하는 것이 안전할 것으로 결정되면, 주입 기간은 2시간 미만이지만 1시간 이상하도록 변경할 수 있다.

[0539] 모든 용량은 말초 IV를 통해(또는 환자가 이들의 백그라운드 의료 진료를 위하여 이러한 장치를 갖는다면, 장기 IV 접근 장치, 예컨대 말초 삽입된 중앙 카테터 또는 포트를 통해) 투여된다. 새로운 장기 IV 접근 장치의 배치는 이 연구의 일부가 아니며, 참여를 위하여 필요하지 않으며, 이의 유일한 이유가 아피테그로맵을 받는 것이면, 행하지 않아야 한다.

[0540] 급성 반응이 발생하면, 추가의 투여를 연기하고, 급성 반응으로 나타나는 위험을 평가한다. 이러한 평가는 사례의 성질, 약물에 대한 관련성, 및 사례의 심각성 및 중증도의 고려를 포함한다.

[0541] 급성 주입 반응을 경험하는 환자에 대한 개입을 표준 절차에 따라 수행해야 하며, 필요에 따라 더 느린 속도로 주입을 다시 시작하는 것, 주입을 종료하는 것, 약제의 투여 또는 기타 의학적 지원 조치를 포함할 수 있다.

[0542] 3.3 무작위 배정 및 맹검

[0543] 코호트 1 및 2를 20 mg/kg 용량의 아피테그로맵에 바로 지정하는 반면, 코호트 3 환자는 대화형 웹-기반 무작위 배정 시스템(IWRS)을 통해 2 mg/kg 또는 20 mg/kg 아피테그로맵을 받도록 이중-맹검 방식으로 무작위 배정한다(1:1).

[0544] 약사를 제외하고, 모두는 본원에 특정된 바와 같은 코호트 3 아피테그로맵 용량 수준 지정에 대하여 맹검 상태이다. 실시기관 약사는 연구 기간 내내 맹검 해제를 유지한다. 개별 효능 데이터는 사전 특정된 중간 분석이 수행될 때까지 맹검된다(섹션 6.4 참조). 중간 분석의 일부로서 포함되지 않는 효능 데이터는 치료 기간 데이터베이스가 잠금되거나, 필요한 것으로 간주될 때까지 맹검을 유지한다. 선택된 직원은 연구 감독을 보장하기 위하여 효능 데이터에 접근한다.

[0545] 맹검해제 절차에 대해서는, 섹션 5.7.1.5를 참조한다. 제6개월(제168일)의 중간 분석 및/또는 제52주(제364일)

의 일차 분석에 기초하여, 코호트 3의 지정 및 맹검 지정(blind designation)은 동일하게 유지되거나 변경될 수 있다.

[0546] **3.4 연구 약물 순응도**

[0547] 연구 약물을 적격한 직원의 감독 하에 투여한다. 연구 실시기관은 미국(US) 연방 규정집(CFR), 인간의 사용을 목적으로 하는 의약품 허가를 위한 기술적인 요구사항의 의약품국제화회의(ICH), 1996년도의 건강보험의 이전 및 책임에 관한 법률, 및 임의의 적용 가능한 지방 및 연방 규정을 포함하지만 이에 한정되지 않는 모든 적용 가능한 법, 규정 및 지침을 준수하는 것이 필요하다.

[0548] **3.5 연구 약물 포장 및 표지**

[0549] 연구 약물을 조사 연구를 위한 적용 가능한 지방 및 규제 요건에 따라 공급하고, 포장하고, 표지한다.

[0550] **3.6 연구 약물 보관 및 책임**

[0551] 아피테그로맵의 모든 공급품을 용량 준비가 필요할 때까지, 상자에 냉장(2℃ 내지 8℃/36°F 내지 46°F) 보관하고, 안전하게 잠긴 영역에서 광으로부터 보호하고, 승인된 사람만 접근 가능하다.

[0552] 조사 제품의 정확한 책임 기록은 임상 연구 내내 유지된다. 실시기관 약사는 수령한 조사 제품의 목록을 작성하고, 날짜, 수량 및 이용을 포함하여 약물 배치 기록을 유지한다. 모든 분배 및 책임 기록이 검토를 위해 이용 가능하다. 연구 약물 책임을 실시기관 모니터링 방문 중에 확인한다. 연구의 마지막에, 모든 연구 약물의 최종 책임을 행한다.

[0553] **3.7 연구 약물 폐기 및 반납**

[0554] 연구 모니터에 의한 연구 약물의 책임에 따라, 잘 문서화된 폐기 절차를 포함하는 지역 표준 운영 절차(SOP)에 따라 사용된 바이알이 실시기관에서 폐기될 수 있다. 미사용 바이알을 최종 폐기를 위해 (예를 들어, 이의 지정된 보관 위치로) 반납해야 한다.

[0555] **3.8 동시 치료**

[0556] 환자가 연구 동안 경험하는 임의의 AE에 대하여 의학적으로 지시되거나, 환자에 대한 표준 지원 치료의 일부로서 제공되는 동시 치료 또는 개입 절차는 재량에 의해 허용되며, 이 프로토콜에 요약된 임의의 제한을 대신한다.

[0557] 환자는 이들이 등록된 코호트에 따라 승인된 SMA 치료를 받을 수 있다(섹션 1.2). 환자는 연구 약물의 제1 용량 이전 적어도 6개월 동안 및 연구 기간 내내 동일한 백그라운드 SMA 요법의 진행을 유지할 것으로 예상된다(예를 들어, SMN 상향조절제 요법, 예컨대 누시너센이 진행 중이거나 또는 임의의 SMA 요법이 진행 중이 아님). 이들의 SMA에 대한 환자의 진료 표준 치료의 변경을 고려하는 조사자는 이에 대해 사전에 논의하는 것이 장려된다.

[0558] SMN 상향조절제 치료, 누시너센을 받는 환자는 아피테그로맵을 받은 후 적어도 24시간 또는 임의의 예정된 아피테그로맵 연구 약물 투여 방문 이전 적어도 14일에 이들의 유지 용량을 받는다. 예정된 아피테그로맵 투여 이전 14일 이내에 속할 환자의 누시너센 치료 시기의 임의의 변경을 사전에 논의한다.

[0559] 조사 요법은 스크리닝 전 3개월(또는 5 반감기 중 더 긴 기간) 및 연구 기간 내내 허용되지 않는다.

[0560] 하기의 약물 또는 제품의 동시 이용은 본 연구에서 치료 효과의 평가를 방해할 가능성을 갖는다. 따라서, 하기의 이용은 스크리닝으로부터 최종 방문까지 금지된다.

[0561] · 운동 기능 결과 측정이 행해지는 임의의 연구 방문 14일 이내의 생 백신접종.

[0562] · 전신 코르티코스테로이드. 흡입 및 국소 스테로이드가 허용된다.

[0563] · 승인된 SMN 상향조절제 요법 이외의, 잠재적으로 유의미한 근육 효과(예컨대, 안드로젠, 인슐린-유사 성장 인자, 성장 호르몬, 전신 베타-효능제, 보툴리눔 독소, 근육 이완제 또는 근육 강화 보조제) 또는 잠재적으로 유의미한 신경근 효과(예컨대, 아세틸콜린에스테라제 저해제)를 갖는 임의의 요법.

[0564] · 발프로산.

[0565] **4 효능, 약동학 및 약력학의 평가**

[0566] **4.1 효능 종점**

[0567] 일차, 이차 및 삼차 효능 중점을 표 6 및 표 7에 표기된 시간에 평가한다. 각각의 코호트에 대한 효능 중점은 표 9에 요약되어 있다. 기능 결과 측정(예를 들어, HFMSE/RHS, 6MWT, WHO 운동 지표, RULM, 30초 앉은 자세에서 일어서기, 지구력 서틀 9홀 페그 검사[ESNHPT] 및/또는 지구력 서틀 박스 및 블록 검사[ESBBT])을 물리 치료사가 행하고 평가한다. 평가 순서, 평가 기간 및 평가 사이의 휴지 기간에 대한 요구사항은 개별 물리 치료사 트레이닝 매뉴얼에 요약되어 있다.

[0568] 기능 결과 평가를 수행하는 것을 안전하지 않게 만들 연구 약물과의 관련성과 관계없이, 연구 동안 AE(예를 들어, 근육력 손상)가 발생하는 환자에 대해 연구 절차가 수행되지 않는다. AE의 해소 시에, 그리고 행하는 것이 안전한 경우, 당해 연구 절차의 수행은 표 6 및 표 7에 나타낸 바와 같이 다음 예정된 평가에서 재개된다.

[0569] [표 9]

코호트별 효능 중점

	코호트 1	코호트 2 및 3
일차:	제364일(V15)에 RHS 총 점수의 기준선으로부터의 변화	제364일(V15)에 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화
이차:	- 다른 소정의 시점에서의 RHS 총 점수의 기준선으로부터의 변화 - 기준선으로부터의 RHS 점수의 다양한 세기의 변화를 달성하는 환자의 비 6MWT의 기준선으로부터의 변화 30초 앉은 자세에서 일어서기의 기준선으로부터의 변화 10미터 걷기/달리기의 기준선으로부터의 변화(RHS로부터) - 시간 제한된 바닥에서 일어나기의 기준선으로부터의 변화(RHS로부터)	- 다른 소정의 시점에서의 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화 - 기준선으로부터의 HFMSE 점수의 다양한 세기의 변화를 달성하는 환자의 비 - RULM 총 점수의 기준선으로부터의 변화 - 기준선으로부터 RULM의 다양한 세기의 변화를 달성하는 환자의 비 - 달성되는 WHO 운동 발달 마일스톤의 수의 기준선으로부터의 변화 - 기준선에 비하여 새로운 WHO 운동 발달 마일스톤을 획득하는 환자의 비
삼차:	- PEDICAT의 기준선으로부터의 변화 - PROMIS 피로 설문의 기준선으로부터의 변화	- ESNHPT 또는 ESBBT에 대한 제한까지의 시간의 기준선으로부터의 변화 - PEDICAT의 기준선으로부터의 변화 - PROMIS 피로 설문의 기준선으로부터의 변화 코호트 3 한정 - 저용량과 고용량 아피테그로맵 간에 비교되는 바와 같은 치료적 효과까지의 시간(통계 분석 계획[SAP]에서 서술됨)

6MWT = 6분 걷기 검사; ESBBT = 지구력 서틀 박스 및 블록 검사; ESNHPT = 지구력 서틀 9홀 페그 검사; HFMSE = 해머스미스 운동 기능 척도 확장판; PEDICAT = 장애 인벤토리 컴퓨터 적응 검사의 소아 평가; PROMIS = 환자-보고 결과 측정 정보 시스템; RHS = 해머스미스 척도 개정판; RULM = 상지 기능평가 개정판; SAP = 통계 분석 계획; WHO = 세계 보건 기구.

[0570]

[0571] 4.1.1 효능 파라미터

[0572] 4.1.1.1 해머스미스 척도 개정판(RHS)

[0573] RHS는 보행 가능 환자 하위군(코호트 1)에 대해 수행된다. RHS의 시행은 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기 및 10-미터 걷기/달리기 검사를 포함한다. RHS는 제2형 SMA를 갖는 환자, 및 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 및 보행 불가능 환자의 신체 능력에 대한 36-항목 임상적 평가이다. RHS는 0, 1, 2의 척도로 등급화된 33개 항목을 포함하며, 여기서, 0은 가장 낮은 수준의 능력/기능을 나타내고, 2는 가장 높은 수준의 능력을 나타낸다(문헌[Ramsey et al. (2017) PLoS One. 12(2):e0172346]). 나머지 3개 항목은 0, 1로 점수화되며, 여기서, 0은 불능을 나타내고, 1은 달성하는 능력을 나타낸다. 달성 가능한 최대 점수는 69이다.

[0574] 4.1.1.2 10미터 걷기/달리기

[0575] 10-미터 걷기/달리기 검사는 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 환자에 대하여 사용되는 향상된 기능의 RHS이다. 이는

10미터 걷기/달리기에 걸리는 시간의 측정이다.

[0576] **4.1.1.3 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기**

[0577] 시간 제한 하에 바닥에서 일어나기 검사는 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 환자를 위해 사용되는 향상된 기능의 RHS이다. 이는 바닥에서 일어서기 위하여 일어나는 데 걸리는 시간의 측정이다.

[0578] **4.1.1.4 6분 걷기 검사(6MWT)**

[0579] 6MWT는 보행 가능 후기-발병 SMA 환자의 임상 연구에서 사용되었던 운동 능력 및 피로도의 평가이다(문헌[Young et al. (2016). Muscle Nerve. 54(5):836-842]). 코호트 1의 보행 가능 환자는 6MWT를 완료한다. 환자에게 6분에 걸쳐 가능한 빨리 25미터 경로를 따라 걷도록 지시한다. 분당 거리 및 6분에 걸쳐 걸은 총 거리를 측정한다.

[0580] **4.1.1.5 30초 앉은 자세에서 일어서기**

[0581] 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사는 기능적 하지 강도의 평가로서 연구자 및 임상의로 인해 사용된다(문헌[Jones et al. (1999) Res Q Exerc Sport. 70:113-119]). 당해 검사는 더 낮은 수준의 기능을 갖는 일반적인 노인 모집단에서 사용하기 위한 신뢰성 있고 실행 가능한 도구인 변경된 30초 앉은 자세에서 일어서기의 연구에 기초하여 보행 가능 SMA 모집단을 위해 변경되었으며(문헌[McAllister and Palombaro (2019). J Geriatr Phys Ther. 0(0):1-6]), 시설 보호 노인에서 낙상 위험과 관련이 있었다(문헌[Applebaum et al. (2017). PLoS One. 12(5):e0176946]; 문헌[Le Berre et al. (2016) Percept Mot Skills. 123:138-152]). 당해 검사는 환자가 30초 내에 앉은 자세에서 일어서기를 이행할 수 있는 최대 횟수를 측정한다.

[0582] **4.1.1.6 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(HFMSE)**

[0583] HFMSE는 제2형 및 제3형 SMA를 갖는 환자의 신체 능력을 평가하며(문헌[O'Hagen et al. (2007) Neuromuscul Disord. 17(9-10):693-697]; 문헌[Glanzman et al. (2011) J Child Neurol. 26(12):1499-1507]), 보행 불가능 환자 하위군(코호트 2 및 3)을 위해 수행된다. 이는 하기를 포함하는 다양한 활동을 수행하는 개체의 능력을 평가하기 위한 33개 항목으로 이루어진다:

- [0584] 1. 플린스/의자 앉기
- [0585] 2. 오래 앉아 있기
- [0586] 3. 앉은 자세에서 한 손을 머리에
- [0587] 4. 앉은 자세에서 두 손을 머리에
- [0588] 5. 양와위에서 옆으로 누운 자세로
- [0589] 6. 복위에서 양와위로 우측으로 구르기
- [0590] 7. 복위에서 양와위로 좌측으로 구르기
- [0591] 8. 양와위에서 복위로 우측으로 구르기
- [0592] 9. 양와위에서 복위로 좌측으로 구르기
- [0593] 10. 앉은 자세에서 눕는 자세로
- [0594] 11. 팔뚝으로 버티기
- [0595] 12. 복위로부터 머리 들기
- [0596] 13. 팔로 버티기
- [0597] 14. 눕는 자세에서 앉은 자세로
- [0598] 15. 네발기기
- [0599] 16. 기어가기
- [0600] 17. 양와위로부터 머리 들기
- [0601] 18. 지지하며 서기

- [0602] 19. 지지 없이 서기
- [0603] 20. 발걸음 내딛기
- [0604] 21. 오른쪽 고관절 굽힘
- [0605] 22. 양와위 자세에서 왼쪽 고관절 굽힘
- [0606] 23. 양쪽 무릎 서기 자세에서 오른쪽 무릎 서기 자세로
- [0607] 24. 양쪽 무릎 서기 자세에서 왼쪽 무릎 서기 자세로
- [0608] 25. 양쪽 무릎 서기 자세에서 왼쪽 다리로 일어서기
- [0609] 26. 양쪽 무릎 서기 자세에서 오른쪽 다리로 일어서기
- [0610] 27. 일어선 자세에서 앉는 자세로
- [0611] 28. 쪼그리고 앉기
- [0612] 29. 전방으로 12인치 점프하기
- [0613] 30. 난간을 사용하여 계단 올라가기
- [0614] 31. 난간을 사용하여 계단 내려가기
- [0615] 32. 난간 없이 계단 올라가기
- [0616] 33. 난간 없이 계단 내려가기
- [0617] 각각의 동작의 질 및 실행은 0, 1, 2의 척도로 등급화되며, 여기서, 0은 불능을 나타내며, 1은 변경 또는 조정과 함께 수행됨을 나타내며, 2는 변경 또는 조정이 없음을 나타낸다. 달성 가능한 최대 점수는 66이다.
- [0618] **4.1.1.7 상지 기능평가 개정판(RULM)**
- [0619] RULM은 보행 불가능 SMA 환자(어린 유아 및 성인)에서의 상지 기능의 20-항목 평가이다(문헌[Mazzone et al. (2017) Muscle Nerve. 55(6):869-874]). 19개 점수화된 항목은 일상과 관련된 기능, 예컨대 손을 무릎으로부터 가져오기, 버튼 누르기 및 토근 집기를 시험한다. 당해 항목은 0, 1, 2로 점수화되며, 여기서, 0은 불능을 나타내며, 1은 변경과 함께 가능함을 나타내며, 2는 어려움 없이 가능함을 나타낸다. 달성 가능한 최대 점수는 37이다. 보행 불가능 환자 하위군(코호트 2 및 3)은 RULM을 수행한다. RULM은 기준선 평가 시에 30개월령 이상인 환자에 의해 완료된다.
- [0620] **4.1.1.8 WHO 운동 발달 지표**
- [0621] 세계 보건 기구(WHO) 다기관 성장 척도 연구 수행 기준은 코호트 2 및 코호트 3에 등록된 제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 환자의 운동 발달 지표를 평가하기 위하여 이용된다.
- [0622] **4.1.1.9 지구력 셔틀 9홀 페그 검사(ESNHPT)**
- [0623] ENSHPT는 중증으로 이환된 SMA 환자에 대한 지구력 검사이다. 환자에게 이들의 개별 최대 속도의 75%로 원래의 9홀 페그 검사를 반복적으로 수행하도록 지시한다. 셔틀은 청각 신호로 표시되는 설정 속도를 지칭하며, 환자가 연속 신호음을 2회 놓치면 시험은 종료된다. 일차 결과 파라미터는 "제한까지의 시간(Tlim)", 작업이 사전-설정된 세기로 유지될 수 있는 시간이다. 최대 검사 기간은 20분이다(문헌[Stam et al. (2018) BMJ Open. 8(7):e019932]). 스크리닝 시에 RULM의 항목 A에서 점수가 3점 이하인 보행 불가능 환자는 스크리닝 및 모든 후속 평가에서 ENSHPT를 수행한다. ENSHPT는 연구 동안 8세 이상이거나, 8세 이상이 될 환자에 의해 완료된다.
- [0624] **4.1.1.10 지구력 셔틀 박스 및 블록 검사(ESBBT)**
- [0625] ESBBT는 중증으로 이환된 SMA 환자에 대한 지구력 검사이다. 환자에게 이들의 개별 최대 속도의 75%로 원래의 박스 및 블록 검사를 반복적으로 수행하도록 지시한다. 셔틀은 청각 신호로 표시되는 설정 속도를 지칭하며, 환자가 연속 신호음을 2회 놓치면 시험은 종료된다. 일차 결과 파라미터는 "제한까지의 시간(Tlim)", 작업이 사전-설정된 세기로 유지될 수 있는 시간이다. 최대 검사 기간은 20분이다(문헌[Stam et al. (2018) BMJ Open. 8(7):e019932]). 스크리닝 시에 RULM의 항목 A에서 점수가 3점 초과인 보행 불가능 환자는 스크리닝 및 모든 후속 평가에서 ESBBT를 수행한다. ESBBT는 연구 동안 8세 이상이거나, 8세 이상이 될 환자에 의해 완료된다.

[0626] **4.1.1.11 장애 인벤토리 컴퓨터 적응 검사의 소아 평가(PEDICAT)**

[0627] 간병인(부모 및/또는 법적 후견인이거나 아닐 수 있음)이 PEDICAT 평가를 완료한다. PEDICAT 평가는 간병인이 존재하지 않는다면 시행되지 않아야 한다. PEDICAT 평가는 환자에게 시행되지 않아야 한다. PEDICAT는 일상 기능을 수행하는 환자의 능력을 평가하는 간병인에 의해 완료되는 설문이다(문헌[Haley et al. (2005) Arch Phys Med Rehabil. 86(5):932-939]). PEDICAT는 환자가 임의의 기능 평가 검사를 수행하는 것을 이들이 보지 않는 장소에서 간병인에 의해 작성된다. 동일한 간병인이 연구 기간 내내 평가를 작성해야 한다. 답변은 4점 척도로 점수화된다(용이하게 할 수 없음). 당해 검사는 신생아 내지 21세에서 기능을 평가하는 데 적합하다. PEDICAT의 특성은 SMA 모집단에서 연구되었다. 2016년도에 결과가 공개된 Rasch 분석에 의해, PEDICAT의 가동성 및 일상 활동 영역에 대한 능력의 분포가 제2형 및 제3형 모집단에서 최적으로 나타나는 것이 밝혀졌다(문헌[Pasternak et al. (2016) Muscle Nerve. 54(6):1097-1107]).

[0628] **4.1.1.12 환자-보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS)**

[0629] PROMIS는 누군가로부터의 도움 없이 환자 또는 부모 대리인에 의해 완료되도록 의도된 사람-중심 측정이다(문헌[Ader (2007) Med Care. 5(5):S1-S2]). 피로 프로파일 영역은 온건한 주관적인 피로감에서 압도적인, 최악하게 하는, 지속적인 소모감까지의 다양한 증상을 측정한다. 자가-보고 측정은 8세 내지 17세의 유아에 적합하며, 부모 대리인 보고 측정은 5세 내지 17세의 유아에 적합하다. 간병인이 이 서식을 완료하면, 동일한 간병인이 연구 기간 내내 서식을 완료한다. 18세 내지 21세의 환자는 성인 서식의 PROMIS를 완료한다. PROMIS는 기준선 평가 시에 5세 이상이거나, 5세 이상이 될 환자에 의해 완료된다.

[0630] **4.2 약동학(PK) 혈액 샘플 수집**

[0631] 아피테그로맵 농도의 측정을 위한 혈액 샘플을 표 6 및 표 7의 평가 일정에 나타낸 바와 같이 연구 약물 주입 이전에 수득한다. 제0일, 제140일, 제336일 및 제700일의 투여 후(주입의 중지로부터) 2시간(+30분 윈도우) 샘플 수집을 말초 정맥천자를 통해 수집한다.

[0632] 각각의 수집된 샘플을 필요한 경우, 재검사가 가능하도록 대략적으로 동일한 부피의 샘플 세트에 분할한다. PK 혈액 샘플로부터의 분취물을 적절한 대로 추가의 면역원성 또는 PD 검사를 위해 사용할 수 있으며, 기준선 샘플을 PK, PD 및/또는 항-약물 항체(ADA) 검정 확인을 뒷받침하는 데 사용할 수 있다.

[0633] **4.3 약력학(PD) 혈액 샘플 수집**

[0634] 혈액 샘플을 잠재성 마이오스타틴 수준의 측정을 위해 수집한다. 이들 혈액 샘플을 표 6 및 표 7의 평가 일정에 나타낸 바와 같이 주입 이전에 수득한다. 제0일의 투여 후(주입의 중지로부터) 2시간(+30분 윈도우) 샘플 수집을 말초 정맥천자를 통해 수집한다.

[0635] 각각의 수집된 샘플을 필요한 경우, 재검사가 가능하도록 대략적으로 동일한 부피의 샘플 세트에 분할한다. PD 혈액 샘플로부터의 분취물을 적절한 대로 추가의 PK 또는 면역원성 검사를 위해 사용할 수 있으며, 기준선 및 투여-후 샘플을 PK, PD 및/또는 ADA 검정 확인을 뒷받침하는 데 사용할 수 있다.

[0636] **4.4 면역원성 혈액 샘플 수집**

[0637] 항-아피테그로맵 항체의 측정을 위한 혈액 샘플을 표 6 및 표 7의 평가 일정에 나타낸 바와 같이 주입 이전에 수득한다.

[0638] 각각의 수집된 샘플을 필요한 경우, 재검사가 가능하도록 대략적으로 동일한 부피의 샘플 세트에 분할한다. 면역원성 샘플로부터의 분취물을 적절한 대로 추가의 PK 또는 PD 검사를 위해 사용할 수 있으며, 기준선 샘플을 PK, PD 및/또는 ADA 검정 확인을 뒷받침하는 데 사용할 수 있다.

[0639] **5 안전성의 평가**

[0640] **5.1 안전성 파라미터**

[0641] **5.1.1 인구학/병력**

[0642] 환자 인구학 및 병력을 근거 문서 및 전자 사례 보고서(eCRF)에 기록한다. 인구학 특징은 연령, 성별, 인종 및 민족을 포함한다. 병력은 환자의 SMA 병력, 및 현재 및 과거의 관련 의학적 상태(수술, 알레르기 및 동시 약제)를 캡처한다.

- [0643] **5.1.2 활력 징후**
- [0644] 활력 징후를 표 6 및 표 7에 제공된 평가 일정에 따라 수행한다. 일상적인 활력 징후 평가는 주입 전에, 주입 시작으로부터 주입 동안 15분(± 5 분)마다, 주입의 마지막에, 그리고 주입-후 1 및 2시간(± 15 분)에 수집될 심박수, 혈압 및 호흡수를 포함한다. 체온은 주입 전에 수집된다.
- [0645] **5.1.3 체중 및 신장**
- [0646] 체중 및 신장을 표 6 및 표 7에 제공된 평가 일정에 따라 수집한다. 체중-기반의 용량을 계산하기 위하여 체중을 각각의 투여 48시간 내에 수집하고, 운동 기능 결과 측정이 행해지는 방문 시에 신장을 수집한다. 기립 신장을 독립적으로 설 수 있는 모든 개체에 대하여 수집한다. 환자가 보행 불가능이거나, 기립 지지대가 필요한 경우 대안적인 신장으로 척골 길이를 사용하여 추정할 수 있다.
- [0647] **5.1.4 신체 검사**
- [0648] 완전한 신체 검사를 표 6 및 표 7에 제공된 평가 일정에 따라 수행한다. 각각의 검사의 결과를 근거 문서 및 eCRF에 기록한다. 신체 검사는 하기의 평가를 포함한다: 일반적인 외양, 피부, 림프절, 머리-눈-귀-코-인후, 목, 복부, 사지 및 호흡기, 심혈관, 근육격 및 신경 신체 시스템.
- [0649] **5.1.5 심전도**
- [0650] 12-유도 심전도(ECG)를 표 6 및 표 7에 나타난 시간에 수집한다. 환자가 각각의 판독 이전에 적어도 5분 동안 휴지하면서, ECG를 수행한다. ECG를 3별로, 각각 대략 1 내지 2분 간격으로 수행한다. 주입 일에, ECG를 주입 시작 이전 2시간 이내에 수집한다. ECG를 평가를 위해 중앙 판독 업체에 보낸다.
- [0651] **5.1.6 동시 억제**
- [0652] 환자가 ICF에 서명한 시간부터 최종 투여 후 12주까지 모든 동시 약제를 수집한다.
- [0653] **5.1.7 실험실 평가**
- [0654] 실험실 검사(적격성 스크리닝, 혈청 화학, 혈액학, 요검사 및 응고, PK 및 PD 샘플 수집 및 항-약물 항체 검사)를 확립된 방법을 사용하여 표 6 및 표 7에 나타난 시간에 수행한다. 다수의 샘플 수집 유형을 동일한 평가 시점에 수행하는 경우, 샘플을 (해당 시점에 어떤 샘플 유형이 수집될 지에 따라) 하기의 순서로 수집한다: 실험실 안전성 샘플(혈액학, 응고, 혈청 화학, 요검사), PK, PD, 항-약물 항체. PK, PD 및 항-약물 항체 샘플로부터의 분취액을 필요하다면 재검사를 위하여 백-업으로 보유할 수 있다. 52주 치료 기간을 완료한 각각의 환자에 대한 전체 채혈은 대략 158 mL이다. 연장 기간에 등록하지 않고 12주 안전성 추적 기간을 완료한 환자는 대략 25 mL의 추가의 혈액이 채혈된다.
- [0655] 52주 연장 기간을 완료한 각각의 환자에 대한 전체 채혈은 대략 77 mL이다. 이어서 12주 안전성 추적 기간을 완료한 환자는 대략 13 mL의 추가의 혈액이 채혈된다.
- [0656] **항-약물 항체(ADA) 검사.** 표준 절차를 사용하여, 환자 샘플에서 ADA를 평가한다. 요약하여, 초기 스크리닝 단계는 ADA 반응에 관하여 양성 또는 음성 결과를 생성한다. 가교 검정을 사용하여, ADA를 검출할 수 있다(즉, 표지된 버전의 아피테그로맵을 사용하여 항-아피테그로맵 항체의 2개의 아암 사이에 "가교"를 형성하는 전기화학발광 검정). 가교 검정은 예를 들어, 다른 검출 방법(예를 들어, 전통적인 ELISA)에 비하여 개선된 민감성을 제공할 수 있다. 음성으로 스크리닝된 샘플은 ADA가 결여된 것으로 간주되며, 양성으로 스크리닝된 샘플은 일부 예에서, 확인 검정으로 진행된다.
- [0657] 확인 검정에서, 아피테그로맵 내의 스파이킹과 함께 또는 이것 없이 샘플을 검사한다. 스파이킹된 아피테그로맵은 샘플에 존재하는 임의의 ADA에 결합할 수 있다. 비-스파이킹된 샘플과 비교하는 경우, 아피테그로맵에 대한 반응의 특이성이 확인될 수 있다. 아피테그로맵에 대하여 양성 반응을 갖는 것으로 확인된 샘플을 단계 희석을 사용하여 다시 검정하여, 항체 반응의 상대적 세기(즉, 역가)를 평가할 수 있다. 이 값은 전형적으로, 확인 검정에서 여전히 양성 반응을 갖는 환자 샘플의 가장 높은 희석으로 표시된다.
- [0658] 다른 예에서, 확인 검정은 생략되고, 양성 ADA 반응을 확인하기 위하여 적정 데이터를 사용한다. 낮은 역가(즉, 사전 정의된 임계값 미만의, 예를 들어, 1:32 희석의 임계값 미만의 역가)를 갖는 샘플은 음성으로 간주되며, 높은 역가(즉, 사전 정의된 임계값 초과, 예를 들어, 1:32 희석의 임계값 초과)를 갖는 샘플은 양성으로 간주된다. 1:32 희석의 역가 임계값을 사용하여, 샘플에서 ADA 반응을 평가할 수 있다. 적정 정보를 동시에

수집할 수 있다.

[0659] 5.1.7.1 혈액학 및 응고

[0660] 하기의 혈액학 및 응고 파라미터를 평가한다:

- [0661] · 헤모글로빈
- [0662] · 적혈구 계수
- [0663] · 적혈구용적률
- [0664] · 감별 백혈구 계수
- [0665] · 절대 혈소판 계수
- [0666] · 평균 미립자 헤모글로빈
- [0667] · 평균 미립자 헤모글로빈 농도
- [0668] · 평균 미립자 부피
- [0669] · 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(APTT)
- [0670] · 프로트롬빈 시간/국제 표준화 비(PT/INR)

[0671] 5.1.7.2 혈액 화학

[0672] 하기의 혈액 화학 파라미터를 평가한다:

- [0673] · 알부민
- [0674] · 알라닌 아미노트랜스퍼라제
- [0675] · 알칼리성 포스파타제
- [0676] · 아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제
- [0677] · 빌리루빈(총 및 직접)
- [0678] · 혈액 요소 질소
- [0679] · 칼슘
- [0680] · 이산화탄소
- [0681] · 염화물
- [0682] · 크레아티닌
- [0683] · 크레아틴 포스포키나제
- [0684] · 감마-글루타밀 트랜스퍼라제
- [0685] · 글루코스
- [0686] · 임신(여성 한정)
- [0687] · 락테이트 데하이드로게나제
- [0688] · 마그네슘
- [0689] · 인산염
- [0690] · 칼륨
- [0691] · 나트륨
- [0692] · 총 콜레스테롤
- [0693] · 총 단백질

- [0694] · 트리글리세리드
- [0695] · 요산
- [0696] **5.1.7.3 요검사**
- [0697] 하기의 요검사 파라미터를 평가한다:
- [0698] · 빌리루빈
- [0699] · 혈액 현미경검사(요검사가 비정상인 경우)
- [0700] · 포도당
- [0701] · 케톤
- [0702] · 아질산염
- [0703] · pH
- [0704] · 단백질
- [0705] · 비중
- [0706] **5.1.7.4 임신 검사**
- [0707] 여성은 초경 후에, 그리고 영구적으로 불임이 아닌 한, 폐경 후가 될 때까지 가임 가능성이 있는 것으로 간주된다. 영구 피임 방법은 자궁적출술, 양측 난관절제술 및 양측 난소절제술을 포함한다. 폐경기 상태는 다른 의학 적 원인 없이 12개월 동안 월경이 없는 것으로 정의된다.
- [0708] 표 6 및 표 7에 나타낸 시간에 임신 가능성이 있는 여성에 대해 임신 검사를 행한다. 소변 또는 혈청 검사가 허용 가능하지만, 양성 소변 검사를 혈청 검사로 확인한다.
- [0709] 연구 동안 임신한 환자는 추가 연구 약물을 받지 않아야 하며, 섹션 5.7.1.3에 요약된 절차에 따라야 한다.
- [0710] **5.2 유해 및 심각한 유해 사례**
- [0711] **5.2.1 유해 사례의 정의**
- [0712] **5.2.1.1 유해 사례**
- [0713] 유해 사례(AE)는 투여된 치료와 반드시 인과 관계를 가질 필요는 없는 약제 제품을 투여한 환자 또는 임상 연구 환자에서의 임의의 원치 않는 의학 적 발생이다. 따라서, AE는 의약품과 관련되든지, 그렇지 않든지, 의약품의 이용과 일시적으로 관련된 바람직하지 않거나, 의도하지 않은 징후(비정상적인 실험실 결과 포함), 증상 또는 질병일 수 있다.
- [0714] · AE는 새로운 사례일 수 있거나, 연구 중 언제든지, 기준선으로부터 중증도, 심각성 또는 빈도가 악화(aggravated)되었거나, 악화된 기존의 질환일 수 있다.
- [0715] · AE는 신체 검사, 실험실 검사 또는 다른 진단 조사에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의미한 변화일 수 있다.
- [0716] 치료 후 발생 유해 사례(TEAE)는 연구 약물의 처음의 투여 후에 시작하거나 연구 약물의 투여 이전에 시작하고 연구 약물 투여 후에 중증도/등급 또는 연구 약제와의 관계가 악화된 AE이다.
- [0717] 스크리닝 시에 이미 존재하는 임의의 의학 적 질환은 병력으로 기록되어야 하며, 의학 적 질환 또는 징후 또는 증상이 연구 동안 언제든지 중증도, 빈도 또는 심각성의 변화를 나타내지 않는 한 AE로 보고되지 않아야 한다. 이 경우 이는 AE로 보고되어야 한다.
- [0718] **5.2.1.2 심각한 유해 사례**
- [0719] SAE는 하기의 결과 중 어느 하나를 초래하는 임의의 용량에서 발생하는 임의의 유해한 경험이다:
- [0720] · 사망
- [0721] · 생명을 위협하는 경험; 주의: "생명을 위협하는"은 사례 발생 시간에 환자가 즉각적인 사망 위험에 있는 상

황을 지칭하며; 이것이 더 중증이었으면 사망을 야기할 수 있었던 사례를 지칭하지 않는다.

[0722] · 입원 환자 입원 또는 기존 입원의 연장. 하기를 이 기준에 따라 배제한다:

[0723] o 기간이 24시간 미만인 AE에 대한 응급실 방문/병원 입원은 이들이 이 목록 내의 다른 임의의 SAE 기준을 만족하지 않는 한, SAE 기준을 만족하지 않는다.

[0724] o 연구 참여 동안 기준선으로부터 악화되지 않은 기존의 질환에 대한 사전 동의 이전에 계획된 의료/외과 수술을 위한 예정된 또는 선택적인 입원. 그러나 선택적인 수술 동안 발생하는 예기치 않은 합병증 및/또는 입원의 연장은 AE로 기록하고, 심각성에 대해 평가해야 한다. 사회적 또는 상황적 이유의 병원에서의 입원(즉, 머물 장소가 없거나, 병원 방문을 위해 오기에 너무 멀리 떨어져 있거나 임시 간호)은 입원 환자 입원으로 간주되지 않는다.

[0725] · 지속적이거나 상당한 장애 또는 무능력 또는 정상적인 생활 기능을 행하는 능력의 유의미한 방해

[0726] · 선천적 기형 또는 선천성 결함

[0727] · 중요한 의학적 사례인 것으로 간주됨. 중요한 의학적 사례는 즉시 생명을 위협하거나 사망 또는 입원을 초래하지 않을 수 있지만 환자를 위태롭게 할 수 있거나 상기 정의에 열거된 결과 중 하나를 방지하기 위해 개입을 필요로 할 수 있는 사례이다. 이러한 의학적 사례의 예는 응급실이나 가정에서 집중 치료가 필요한 알레르기성 기관지 경련, 입원 환자 입원을 초래하지 않는 혈액 질환 또는 경련, 또는 약물 의존성의 발생을 포함한다.

[0728] 5.2.1.3 투여 오류

[0729] 모든 투여 오류(투여 경로 및 잘못된 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않음)는 프로토콜 편차로 보고된다. 환자가 증상을 나타내었는지 아닌지 여부에 관한 정보를 포함하여, 간단한 설명이 일탈 보고에 제공되어야 한다. 투여 상세정보는 eCRF에 캡처되어야 한다.

[0730] 과량투여는 제품에 대한 권고된/예정된 투여량의 유의미한 변화로 정의된다. 이 연구를 위한 투여를 제어된 임상 환경에서 수행하며, 과량투여는 예상되지 않는다. 그러나, 사고의 사례에서, 본 연구에 있어서, 아피테그로 맵의 과량투여는 20 mg/kg보다 적어도 2배 이상 더 높은 용량으로 간주된다.

[0731] 과량투여는 AE로 간주되지 않으며, AE 또는 SAE가 발생하지 않는 한 eCRF에 AE로 기록되지 않아야 한다. 모든 과량투여(이들이 AE를 초래하는지 여부와 관계 없이)는 과량투여 서식에 기록되고, 실시기관에서 과량투여를 인지하게 된 지 24시간 이내에 보고된다. 과량투여가 SAE를 초래하면, SAE 및 과량투여 서식 둘 모두를 작성하고 보고한다.

[0732] 5.2.1.4 임신

[0733] 임신은 AE가 아니지만; 여성 환자 또는 남성 연구 환자의 여성 파트너가 연구의 수행 동안 임신하게 된 경우, 섹션 5.7.1.3에 제공된 절차에 따라 Medpace에 통지된다. 연구 약물의 진행 중에 임신하게 된 환자는 즉시 추가의 투여를 철회하고, 섹션 5.7.1.3에 제공된 절차에 따른다.

[0734] 5.2.1.5 치료 후 발생 유해 사례

[0735] AE는 발병 시간이 제1 용량의 연구 약물의 투여 이후 최종 추적 방문까지인 경우, 또는 발병 시간이 연구 약물 투여를 선행하는 사례에서, AE가 안전성 추적 기간 동안 중증도가 증가되면, 치료 후 발생이다.

[0736] 5.3 유해 사례 모니터링

[0737] 각각의 환자를 ICF(사전 동의 서식)의 서명으로부터 최종 추적 방문까지 SAE를 포함하는 AE의 발생에 대하여 모니터링한다.

[0738] · 환자에게 AE의 증거에 대해 질문 및/또는 검사를 한다. AE의 가능한 발생에 대한 환자의 질문을 "당신의 마지막 방문 이후 기분이 어땠습니까?"와 같이 일반화시킨다. 특정 AE의 존재 또는 부재가 환자로 부터 유도되어서는 안된다.

[0739] · AE를 갖는 환자를 해소 또는 안정화(지속적인 장애의 경우)까지 또는 사례의 성질이 만성이 되거나, 환자가 사망할 때까지, 모니터링한다.

[0740] · AE, AE의 결과로서 취한 조치 및 추적 결과를 eCRF와 환자의 근거 문서에 기록한다. 추적 실험실 결과를 환자의 근거 문서와 함께 제출해야 한다.

- [0741] 환자가 투여를 중단하는 것을 필요로 하는 임의의 SAE 또는 AE에 있어서, 사례(들)의 최종 해소 또는 안정화까지 관련 임상 평가 및 실험실 검사를 임상적으로 적절한 대로 반복한다. 환자를 최종 투여 후 12주까지 계속 추적할 것이다.
- [0742] 모든 안전성 실험실 분석을 중앙 실험실에서 수행한다. 잠재적인 AE로서 비정상적인 값의 고려 및 임상적 유의성에 대해 임상 실험실 값을 보고하고 검토한다.
- [0743] **5.3.1 연구 약물과의 관계(인과관계 평가)**
- [0744] 관련 있음 또는 관련 없음으로서의, 조사 제품의 사용과 임의의 AE(SAE 포함)의 관계는 임상적 판단에 기초하여, 그리고 모든 이용 가능한 정보를 사용하여 평가되며, 하기의 요인의 고려를 포함할 수 있다:
- [0745] · 연구 약물 투여로부터의 시간적 순서
- [0746] · 기저, 동시, 병발 질병
- [0747] · 다른 약물의 병용
- [0748] · AE의 소견이 조사 제품의 알려져 있는 작용 또는 독성과 일치하는지 여부
- [0749] · 신체적 및/또는 정신적 스트레스에 대한 노출
- [0750] · 연구 약물의 약리학 및 약동학
- [0751] · AE는 조사 제품의 용량을 감소시키거나, 이의 이용을 중지하여, 해소되거나 개선된다(투여중단(dechallenge)). 다수의 제품을 동시에 중단한다면, 판단을 이용해야 한다.
- [0752] 연구 약물과 AE 간의 인과 관계는 하기의 범주 중 하나를 사용하여 평가된다:
- [0753] · 관련 없음: 관련 없음의 평가와 일치하는 요인은 다음을 포함할 수 있다:
- [0754] ○ 시간적 관계가 결여됨(예를 들어, 사례가 연구 약물의 투여 후 합리적인 기간 내에 발생하지 않았음); 또는
- [0755] ○ 사례를 더 잘 설명할 가능성이 있는 다른 원인이 되는 요인(예를 들어, 기존의 질환, 다른 동시 약제)
- [0756] · 관련 있음: 관련 있음의 평가와 일치하는 요인은 다음을 포함할 수 있다:
- [0757] ○ 양성의 시간적 관계가 존재함(예를 들어, 사례가 연구 약물의 투여 후 합리적인 기간 내에 발생함)
- [0758] ○ AE는 또 다른 원인보다는 조사 제품에 의해 더 잘 설명될 가능성이 있음(예를 들어, AE는 조사 제품 또는 조사 제품의 부류의 이전의 지식과 일치하는 패턴을 보임)
- [0759] **5.4 예측성의 평가**
- [0760] 규제 당국 보고 요건의 일부로, AE에 대한 예측성(의약품의 약리학적 특성에서 예상될 수 있는 것을 기반으로 하지 않고, 이전에 관찰된 관점에서 예상됨/예상되지 않음)의 평가를 수행한다. 유해 반응은 반응(들)의 성질, 심각성, 중증도 또는 결과가 참조 안전성 정보와 일치하지 않는 경우 예상되지 않은 것으로 간주된다.
- [0761] **5.5 유해 사례에 대한 공통 용어 기준**
- [0762] 임상 및 실험실 AE를 국립 암 연구소(NCI) 유해 사례에 대한 공통 용어 기준(CTCAE), 버전 5.0을 사용하여 등급화한다.
- [0763] 용어 "중증"은 (경증, 중등도 또는 중증 심근 경색증에서와 같이) 특정 사례의 강도(중증도)를 설명하기 위해 종종 사용되지만; 사례 그 자체는 상대적으로 미소한 의학적 유의성을 가질 수 있다(예컨대, 중증 구역질). 이는 보통 환자의 생명이나 기능에 위협을 제기하는 사례와 관련된 조치 기준 또는 환자/사례 결과에 기초하는 "심각한" 것과 동일하지 않다.
- [0764] **5.6 유해 사례 기록**
- [0765] 각 환자를 ICF의 서명으로부터 최종 추적 방문까지, SAE를 포함하는 AE의 발생에 대해 모니터링한다. 환자 및/또는 법적 보호자에게 질문을 하고, AE의 증거에 대하여 환자를 검사할 수 있다. AE를 갖는 환자를 관련 임상 평가 및 실험실 검사로 모니터링한다.
- [0766] 각각의 AE에 대해, 요청된 정보를 평가하고, eCRF 및 환자의 근거 문서에 기록한다.

- [0767] **5.6.1 eCRF에 AE를 기록하기 위한 지침**
- [0768] **5.6.1.1 징후 및 증상에 대한 진단 기록**
- [0769] 환자가 의학적 진단/증후군을 나타내는 징후 및 증상을 보고하는 경우, 각각의 징후 및 증상(예를 들어, 기침, 콧물, 열 = 상기도 감염(upper respiratory infection)) 보다는 최종 진단/증후군을 eCRF에 기록해야 한다. 그러나, 의학적 진단이 이루어질 수 없는 경우라면, 각 징후 또는 증상을 적절한 대로 개별 SAE 또는 AE로 기록해야 한다.
- [0770] **5.6.1.2 비정상적인 실험실 값 또는 활력 징후**
- [0771] 비정상적인 실험실 값 또는 활력 징후가 하기 중 적어도 하나를 만족하지 않는 한, 프로토콜 정의된 실험실 값 및 활력 징후는 AE로 보고되지 않아야 한다:
- [0772] · 연구 약물(들)의 조정 또는 치료의 중단이 필요함;
- [0773] · 의학적 또는 외과적 개입이 필요함;
- [0774] · 기존의 진단 또는 증후군의 일부로 간주되지 않는 동반 징후/증상과 관련 있음(또는 기존 진단 또는 증후군의 일부로 간주되는 경우, 질병 악화와 관련 있음); 또는
- [0775] · 임상적으로 유의미한 것으로 간주됨.
- [0776] **5.7 심각한 유해 사례 보고**
- [0777] **5.7.1 심각한 유해 사례 보고**
- [0778] **5.7.1.1 초기 보고**
- [0779] 사전 동의 시점으로부터 최종 연구 방문까지 발생하는 모든 SAE를 발생의 인식 24시간 이내에 Medpace Clinical Safety에 보고한다(이는 상기 언급된 심각한 기준 중 어느 하나를 만족하는 임의의 AE를 나타냄). 연구 후에 발생하는 연구 약물과 관련 있는 것으로 간주되는 모든 SAE를 보고한다.
- [0780] SAE를 보고하기 위해, SAE 서식을 연구를 위한 전자 데이터 캡처(EDC) 시스템에서 전자적으로 작성한다. 서식을 작성하면, Medpace 안전성 직원에게 전자적으로 통지하고, 서식을 검색한다. 임의의 지원 문서(예를 들어, 퇴원 요약, 진단 결과)는 실시기관에 의해 삭제되고, Medpace Clinical Safety로 전송된다.
- [0781] **5.7.1.2 추적 보고**
- [0782] 해소, 안정화(지속적인 손상의 경우)까지 또는 사례의 성질이 만성이 되거나, 환자가 사망할 때까지 SAE를 추적한다. SAE 해소는 하기로 정의된다:
- [0783] · 잔존 효과와 함께 또는 이것 없이 해소됨
- [0784] · 기존 질병에 대한 기준선으로의 복귀
- [0785] · 실험실 값이 기준선으로 복귀되거나, 안정화됨
- [0786] · 사례의 추가의 개선 또는 악화가 예상되지 않음
- [0787] · 치명적인 결과 - 부검이 수행되는 경우, 부검 보고가 가능한 한 빨리 제공되어야 한다.
- [0788] 추적 정보의 수신 또는 인식 24시간 이내에, SAE 서식을 연구를 위해 EDC 시스템에서 전자적으로 갱신하고, 임의의 지원 문서(예를 들어, 환자 퇴원 요약 또는 부검 보고)를 Medpace Clinical Safety에 제출한다. 모든 지원 환자 문서는 우수 임상 관리수칙(GCP)에 따라 개인 상세사항에 대하여 삭제한다. EDC 시스템에 접근할 수 없는 경우, 이는 SAE의 초기 보고를 위해 상기 요약된 절차를 참조한다.
- [0789] **5.7.1.3 임신 보고**
- [0790] 여성 환자 또는 남성 연구 환자의 여성 파트너가 연구 과정 동안 임신하게 된 경우, 사례의 인지 24시간 내에 Medpace Clinical Safety에 임신을 보고한다. 이어서, Medpace Clinical Safety는 작성을 위하여 종이 자궁내 노출(EIU) 서식을 전달한다. EIU 서식을 작성하고, 24시간 내에 Medpace Clinical Safety에 다시 전송한다. 임신 정보(적용 가능하다면, 신생아 상태 포함)의 수집에 대한 동의를 얻는다.
- [0791] 환자 또는 파트너는 가능한 경우에는 언제나, 임신이 완료될 때까지 추적 관찰해야 한다. 임신 결과가

알려지면, 추적 EIU 서식을 작성하고, 24시간 이내에 Medpace Clinical Safety로 전송해야 한다. 임신의 완료 시에, 임신 결과가 문서화된다. 임신 결과가 SAE로서 즉각 분류에 대한 기준을 만족하는 경우(즉, 산후 합병증, 자연 유산, 사산, 신생아 사망 또는 선천성 기형), SAE 보고 절차를 따른다.

[0792] **5.7.1.4 임상시험심사위원회/독립 윤리 위원회에 보고**

[0793] 임의의 긴급 보고를 지방 보고 규정에 따라, 지방 IRB 또는 IEC에 보고한다.

[0794] **5.7.1.5 연구 동안 환자의 치료 맹검해제**

[0795] 약물-관련, 심각한, 예상되지 않은 AE의 사례에서, Medpace clinical safety는 규제 당국 기관 보고를 위하여 코호트 3 환자의 용량 수준을 제공할 수 있다.

[0796] 연구의 모든 환자가 아피테그로담을 받기 때문에, 코호트 3 환자의 용량 수준(즉, 고용량 대 저용량)의 맹검해제는 장려되지 않는다. 약물 관련 SAE의 사례에서, 환자 치료를 제공하기 위해 의학적으로 필요하다고 여겨지는 경우, IWRS 시스템으로부터 환자의 용량 수준을 수득할 수 있다.

[0797] **5.7.2 규제 보건 당국에 대한 신속 보고**

[0798] 관계 보건 당국과 모든 조사자에 대한 관련 안전성 정보의 신속 보고를 지방 법률 및 규정에 따라 관리한다.

[0799] **6 통계**

[0800] **6.1 일반적 방법**

[0801] 모든 분석을 전향적 SAP를 사용하여 GCP 표준 하에 수행한다. 통계 분석 시스템(SAS)(버전 9.4 이상, 미국 노스 캐롤라이나 캐리)을 사용하여 분석을 행한다.

[0802] 연구는 3개의 개별 코호트로 간주되며; 따라서, 개별 코호트 검사에 대하여 I종 오류가 할당되지 않는다. 중간 분석에 공식 통계적 시험이 적용되지 않으며, 알파 분배가 적용되지 않는다. 양측 95% 신뢰성 구간이 보고된다.

[0803] 3개 모두의 코호트에 대해 사전 특정된 등록(하기 참조) 및 치료 기간이 도달되었을 때 중간 분석을 수행하며 (섹션 6.4 참조); 각 코호트가 52주 치료 기간을 완료하면, 최종 분석을 수행한다. 주요한 프로토콜 위반과 사소한 프로토콜 위반을 구별하기 위하여 최종 분석을 위한 생물통계 데이터 검토 회의를 연다. 프로토콜 순응 및 치료 의향(ITT) 모집단 둘 모두를 분석하며, ITT 모집단이 일차 분석 모집단이다.

[0804] **6.2 분석 전략**

[0805] 모든 사전 특정된 안전성 및 효능 중점을 코호트 별로, 그리고 코호트 3에 대하여 용량군 별로 분석한다. 임의의 기준선 후 데이터를 갖는 모든 환자는 중간 및 일차 분석에 포함된다. 또한, 고용량에 대한 안전성 및 효능 데이터를 코호트, 용량 수준 및 받고 있는 백그라운드 SMA 요법을 고려하여 상이한 코호트/용량 조합에 대하여 분석한다. 기준선으로부터의 변화 분석을 위하여(반응 분석을 위한 자체 대조군으로서 환자를 이용하기 위해), 처음의 투여 이전의 마지막 관찰을 기준선으로 사용한다. 코호트 3 저용량 대 고용량 치료 결과를 또한 서술적 결과로서 반응까지의 시간에 대해 평가한다.

[0806] **6.2.1 안전성 분석**

[0807] 안전성 데이터를 활력 징후, 실험실 결과, 동시 약제, ECG 및 AE에 대해 평가한다. 임상적으로 유의미한 결과를 기록한다. 활력 징후 및 실험실 결과를 코호트 내에서는 대응 표본 t-시험 및 코호트 3에 대한 2개의 용량 군 사이에는 독립 표본 t-시험을 사용하여 평가하고; 대응하는 2측 95% 신뢰성 구간(CI)도 대응 표본 및 독립 표본 차이에 대해 계산한다. 상이한 코호트/용량 조합에 대한 유사한 분석을 탐구한다. AE를 국제 의약 용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA)에서 코딩하고; 치료 후 발생 유해 사례(TEAE)를 강조하고; TEAE 유형, 발병률, 중증도, 관계, 발병 및 해소 시간을 서술적으로 나타내고; 발병률을 단일 군에 대하여 정확한 이항 시험을 사용하여, 그리고 코호트 3 내의 저용량 치료군과 고용량 치료군을 비교하기 위해 피셔(Fisher)의 정확한 시험을 사용하여 평가한다. 처음의 TEAE 사례까지의 시간, 처음의 관련 TEAE, 및 처음의 중증 TEAE를 카플란-마이어 생명표를 사용하여 나타낸다.

[0808] **6.2.2 효능 분석**

[0809] 효능 데이터를 표 6 및 표 7에 특정된 시점에 연속 중점(예를 들어, HFMSE 점수, RHS 점수, RULM 점수 등)을 사용하여 다중 측정에 대해 평가한다. 일차 중점 및 기타 효능 연속 중점을 코호트 내에서는 대응 표본 t-시험 및

코호트 3에 대한 2개의 용량 군 사이에는 독립 표본 t-시험을 사용하여 분석하고; 대응하는 2측 95% CI도 대응 표본 및 독립 표본 차이에 대해 계산한다. 상이한 코호트/용량 조합에 대한 유사한 분석을 탐구한다. 효능 데이터를 모집단을 다루는 중단 모델별로, 그리고 공변량으로서, 시간, 용량 및 용량 시간 상호작용, 잠재적인 공변량으로서 부가되는 연령, 누시너센 치료 기간 및 스크리닝 HFMSE 점수와 함께 대상체 변이 별로, 추가로 탐구한다. 프로토콜에 특정된 바와 같은 분석의 임의의 변화를 SAP에 서술한다.

[0810] HFMSE, RHS 및 WHO 운동 발달 종점을 추가로 범주화하여, 기준선으로부터의 변화의 특이적인 분포(기준선으로부터의 단위 변화의 폭포형 표시) 및 특정 지표에 도달하는 환자의 비를 평가한다. 비, 및 윌슨(Wilson) 방법에 기초한 95% 신뢰성 구간을 보고한다.

[0811] 폭포형 차트를 생성하여, 효능 및 장래의 연구 계획을 지지하여 HFMSE, RHS, RULM, 및 기준선 후 지표에서의 다른 단위-기반 측정에 대하여 기준선으로부터의 개선의 분포를 나타낸다.

[0812] 결과 개선까지의 시간을 카플란-마이어 생명표 및 로그 순위 시험을 사용하여 평가하여, 코호트 3 저용량 대 고용량에 대하여 효능까지의 시간을 비교한다.

[0813] 6.2.3 약동학 및 약력학 분석

[0814] 아피테그로맵 농도 및 파라미터 및 순환하는 잠재성 마이오스타틴 농도를 투여 이전 및 이후에서 최종 추적 방문까지 수집된 혈액 샘플을 사용하여 결정한다. 아피테그로맵 농도를 기술 통계를 사용하여 표 형식으로 열거하고 요약하고, 코호트 별로 시점에 대하여 플롯팅한다. 잠재성 마이오스타틴 농도를 각각의 환자에 대하여 열거하고, 코호트 별로 요약한다.

[0815] 6.2.4 항-아피테그로맵 항체 분석

[0816] 항-약물 항체 데이터를 기술 통계를 사용하여 표 형식으로 나열하고 요약한다. 확인된 양성 샘플을 중화 활성의 존재에 대해 추가로 검사한다.

[0817] 6.3 샘플 크기 근거

[0818] 각 코호트에 대한 샘플 크기는 실시 고려사항에 기초한 것이다. 각 코호트에 대한 15 내지 20명의 환자의 샘플 크기는 양측 5% I종 오류를 갖는 대응 표본 t-시험을 사용하여 사전 특정된 대립 가설에 비한 각 치료군 내에서의 기준선으로부터의 평균 변화를 수반하는 귀무 가설을 기각하는 80% 검정력(power)을 제공한다. 표 10은 80% 검정력 및 양측 5% I종 오류로 검출될 수 있는 용량 군 내의 효과 크기 및 양측 $p=0.05$ 에 따라 차이 없음의 귀무 가설을 기각하는 효과 크기를 나타낸다. 예시로서, HFMSE에 대한 기준선으로부터의 변화에 대하여 2.5 단위 표준 편차(SD)를 가정하여, HFMSE($n=20$)에 대한 평균 1.7 단위 개선 및 HFMSE($n=15$)에 대한 평균 2 단위 개선을 80% 검정력으로 검출할 수 있는 한편, HFMSE($n=20$)의 평균 1.2 단위 개선 및 HFMSE의 평균 1.3 단위 개선은 양측 $p=0.05$ 에 도달한다(기준선으로부터의 변화에 대한 양측 95% CI로서 0을 배제한다).

[0819] [표 10]

대응 표본 T-시험: 귀무 가설 기각 기준선으로부터의 평균 차이 부제

	80% 검정력		양측 $p=0.05$	
	0.05	0.05	0.05	0.05
검정 유의성 수준, α	0.05	0.05	0.05	0.05
효과 크기, $e = \Delta_1 - \Delta_2 / s$	0.66	0.778	0.462	0.543
n (손실 후)	20	15	20	15

[0820]

[0821] 또한, 코호트 3($n=20$)에 대한 전체 샘플 크기는 1:1 무작위화(고용량 대 저용량)에 대하여 양측 5% I종 오류에서 임상적으로 의미 있는 개선을 위해 사전 특정된 용량 간의 차이에 대한 기준선으로부터 평균 변화가 없다는 귀무 가설을 기각하는 80% 검정력을 제공한다.

[0822] 표 11은 80% 검정력 및 양측 5% I종 오류로 검출될 수 있는 효과 크기 및 코호트 3 저용량 대 고용량을 비교하기 위하여 기준선으로부터 변화 없음의 귀무 가설을 기각하는 데 필요한 효과 크기를 나타낸다. 기준선으로부터의 변화의 SD가 HFMSE에 대해 2.5 단위인 경우라면, 저용량과 고용량 간의 평균 2.4 단위 차이는 양측 $p=0.05$ 에 도달할 것이다(용량 군 간의 평균 차이로서 더 낮은 양측 95% CI로서 0을 배제한다).

[0823] [표 11]

독립 표본 T-시험: 귀무 가설 기각: 기준선으로부터의 평균 차이 무제

	80% 검정력	양측 $p=0.05$
양측 유의성 수준, α	0.05	0.05
효과 크기, $e = \Delta_A - \Delta_C / s$	1.325	0.926
그룹당 n(손실 후)	10	10

[0824]

[0825] 7 중간 효능 및 안전성 결과

[0826] 7.1 요약

[0827] 중간 효능 및 안전성 데이터는 SMA를 앓고 있는 환자의 85% 초과를 함께 나타내는 하위모집단인, 제2형 또는 제3형 SMA를 갖는 환자의 개념 증명을 입증한다. 아피테그로맵을 이용한 치료는 환자의 3개 모두의 코호트에서 해머스미스 척도 점수(일차 효능 중점)의 개선으로 이어졌다(표 12). 대다수의 환자는 적어도 1점 획득을 달성하였으며, 이는 개별 수준에서 의미 있는 것이다. 각 코호트에서 상당한 비의 환자가 또한 적어도 3점 획득을 달성하였으며, 이는 임의의 주어진 환자에서 임상적으로 의미 있고, 다르게는 흔하지 않은 출현이다. 6개월의 치료 후 안전성 신호가 확인되지 않았다.

[0828] 6개월 중간 분석 시점에서, 모든 3개의 코호트에서 해머스미스 척도 점수의 기준선으로부터의 평균 증가가 관찰되었다(전체 환자의 67%가 해머스미스 점수의 1점 이상의 개선을 달성하였다). 각 코호트에서 상당한 비의 환자가 해머스미스 점수에서 3점 이상의 증가를 달성하였다(총 환자의 35%는 해머스미스 점수의 3점 이상의 증가를 달성하였다). 연구의 이중 맹검, 무작위 부분(코호트 3)에서도 용량 반응이 관찰되었으며, 효능은 용량에 따라 증가하였다. 저용량 아암과 비교하여 고용량 아암에 대하여 HFMSE 점수의 수치적으로 더 큰 개선이 모든 평가된 시점에 걸쳐 관찰되었다. 코호트 3의 고용량 아암은 6개월의 중간 분석 시점에 평균 2.4점의 개선을 달성한 저용량 아암과 비교하여 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(HFMSE)에서 기준선으로부터 평균 5.6점 개선이 달성되었다. 이 관찰된 용량 반응은 PK 및 PD 데이터에 의해 뒷받침되었다.

[0829] [표 12]

	보행 가능 환자(개정된 해머스미스 척도)			보행 불가능 환자 (해머스미스 운동 기능 척도 확장판)		
	코호트 1			코호트 2 *	코호트 3 *	
	플러핑 (n=23)	20 mg/kg 단일요법 (n=11)	20 mg/kg + 누시너센 (n=12)	20 mg/kg + 누시너센 (n=14)	2 mg/kg + 누시너센 (n=9)	20 mg/kg + 누시너센 (n=9)
기준선으로부터의 평균 변화 (95% CI)	0.5 (-1.1, 2.2)	0.7 (-2.5, 4.0)	0.3 (-1.4, 2.0)	1.4 (0.1, 2.7)	2.4 (-0.9, 5.8)	5.6 (2.5, 8.7)
1점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	12/23 (52%)	7/11 (64%)	5/12 (42%)	10/14 (71%)	6/9 (67%)	9/9 (100%)
3점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	6/23 (26%)	4/11 (36%)	2/12 (17%)	3/14 (21%)	4/9 (44%)	6/9 (67%)

*3명의 환자(코호트 2에서 1명 및 코호트 3에서 2명)는 각각 장소 접근 제한으로 인하여 3회 용량의 아피테그로맵 및 6개월 중간 분석 시점을 놓쳤으며; 이들 환자로부터 6개월 시점은 중간 분석에 포함되지 않았다.

[0830]

[0831] 놀랍게도, 환자가 전형적으로 누시너센 치료에 대해 운동 기능 안정화를 경험한 환자 모집단, 예컨대 코호트 2에서, 기준선으로부터 HFMSE의 평균 개선이 아피테그로맵을 사용한 치료 시에 관찰되었다. 또한, 이 높은 기준을 만족하는 상당한 비의 환자가 각각의 3개의 코호트에서 관찰되었다. 임의의 주어진 환자에서 3점 개선을 달성하는 것은 높은 기준 결과이며, 드물게 관찰된다. 연구에 걸쳐 대부분의 환자는 기준선으로부터 적어도 1점 개선에 의해 측정되는 바와 같은 개선을 경험하였다. 운동 과제를 수행하는 능력의 개선을 얻는 것은 SMA를 앓고 있는 환자에 있어서 중요하며, HFMSE 또는 RHS에 의해 측정된 바와 같은 운동 기능의 개선은 각 환자의 삶에 의미 있게 영향을 줄 수 있다.

7.2 기준선 인구학 및 특징

기준선 인구학 및 특징은 표 13에 나타나 있다.

[표 13]

기준선 인구학 및 특징	보행 가능 환자		보행 불가능 환자		
	코호트 1		코호트 2	코호트 3	
	폴링	20 mg/kg 단일요법	20 mg/kg 누시너센	폴링	2 mg/kg + 누시너센
N	23	11	12	20	10
평균 연령(최소값, 최대값)	12.6 (7, 21)	12.1 (7, 19)	13.1 (7, 21)	4.0 (2, 6)	3.8 (2, 6)
여성 (%)	65%	73%	58%	40%	50%
SMN2 유전자 카피* (#, %)					
2	1 (4%)	1 (9%)	0 (0%)	2 (10%)	1 (10%)
3	13 (57%)	4 (36%)	9 (75%)	16 (80%)	8 (80%)
4	5 (22%)	4 (36%)	1 (8%)	1 (5%)	0 (0%)
누시너센 유지 용량의 평균 수 (최소치, 최대치)	N/A	N/A	5.6 (2, 8)	5.5 (2, 9)	5.4 (3, 8)
중단(들)	1**	0	1**	0	0
평균 RUS 점수 (최소치, 최대치)	49.6 (26, 63)	47.6 (26, 63)	51.3 (43, 62)		
평균 HFMSE 점수 (최소치, 최대치)				24.8 (12, 44)	23.5 (14, 42)

*1명의 환자는 3 내지 4로 답하였고, 1명의 환자는 4 초과를 답하였으며, 둘 모두의 환자는 20 mg/kg + 누시너센으로 치료되는 코호트 1에 존재하며; 데이터가 모든 환자에 대하여 이용 가능하지 않다

**연구 약물과 관련되지 않은 이유로 연구를 중단한 환자;

7.3 코호트 분석

7.3.1 코호트 3

연구의 이러한 무작위, 이중 맹검, 부분은 5세 이전에 승인된 SMN 상향조절제(누시너센)를 사용한 치료를 시작한 2형 SMA를 갖는 환자가 등록된다. 이들 환자는 약 2년 동안 누시너센이 진행 중이었다. 누시너센을 사용하더라도, 이들 환자에 대한 기준선 평균 HFMSE 점수는 20점대 초반이었다.

20명의 환자를 저용량(2 mg/kg 아피테그로맵 Q4W) 또는 고용량(20 mg/kg 아피테그로맵 Q4W)을 받도록 1:1 비로 무작위 배정하였으며; 둘 모두의 치료 아암은 승인된 SMN 상향조절제 요법(누시너센)과 함께 존재한다. 2명의 환자(고용량 아암에서 1명, 저용량 아암에서 1명)는 각각 3회 용량의 아피테그로맵 및 실시기관 접근 제한으로 인해 6개월 중간 분석 시점을 놓쳤으며; 이들 환자로부터의 6개월 시점은 중간 분석에 포함되지 않았다. 코호트의 일차 목적은 안전성과 HFMSE의 기준선으로부터의 평균 변화를 평가하는 것이다.

기준선에서, 고용량 아암의 환자는 평균 연령이 3.8세(2 내지 6세 범위)이고, 평균 HFMSE 점수가 66점의 가능한 총 점수 중 23.5점(14 내지 42점 범위)인 한편, 저용량 아암의 환자는 평균 연령이 4.1세(2 내지 6세 범위)였으며, 평균 HFMSE 점수가 26.1점(12 내지 44점 범위)이었다.

6개월 중간 분석 시점에:

[0842] · HFMSE 점수의 기준선으로부터의 평균 변화:

[0843] o 20 mg/kg 용량(n = 9): +5.6점(95% CI +2.5, +8.7)

[0844] o 2 mg/kg 용량(n = 9): +2.4점(95% CI -0.9, +5.8)

[0845] · HFMSE 점수의 1점 이상의 증가를 달성한 환자의 비:

[0846] o 20 mg/kg 용량: 100%(9/9)

[0847] o 2 mg/kg 용량: 67%(6/9)

[0848] · HFMSE 점수의 3점 이상의 증가를 달성한 환자의 비:

[0849] o 20 mg/kg 용량: 67%(6/9)

[0850] o 2 mg/kg 용량: 44%(4/9)

[0851] · HFMSE 점수의 5점 이상의 증가를 달성한 환자의 비:

[0852] o 20 mg/kg 용량: 56%(5/9)

[0853] o 2 mg/kg 투여량: 33%(3/9)

[0854] 고용량 아암에서, 환자의 100%가 적어도 1점 개선을 달성하였으며, 이는 저용량에서의 67%와 비교된다. 3점 개선의 높은 기준을 조사하면, 고용량 아암에서 환자의 67%가 이러한 임계값을 달성하였으며, 이는 저용량 아암에서의 44%와 비교된다. 고용량 아암의 절반 초과와 환자가 기준선으로부터 적어도 5점 증가를 달성하였다. 고용량으로 달성한 더 큰 개선: 고용량(20 mg/kg)으로 치료받는 환자는 모든 평가 시점(제8주, 제16주, 및 6개월 중간 분석 시점)에 저용량(2 mg/kg)에 비하여 HFMSE 점수의 기준선으로부터 수치적으로 더 큰 개선을 달성하였다(표 14; 도 3a 및 도 b). 기준선으로부터 평균 변화의 측면과 HFMSE 점수의 3점 이상의 증가를 달성한 환자의 비 둘 모두에서 고용량으로 수치적으로 더 큰 개선이 관찰되었다.

[0855] [표 14]

제2형 SMA	아피테그로맵 저용량 (2 mg/kg) + 누시너센 (n=9)	아피테그로맵 고용량 (20 mg/kg) + 누시너센 (n=9)
HFMSE의 기준선으로부터의 평균 변화(95% CI)	2.4 (-0.9, 5.8)	5.6 (2.5, 8.7)
HFMSE의 1점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	6/9 (67%)	9/9 (100%)
HFMSE의 3점 이상의 증가 를 달성하는 환자 수(%)	4/9 (44%)	6/9 (67%)
HFMSE의 5점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	3/9 (33%)	5/9 (56%)

[0856]

[0857] 개선의 안정기는 아직 도달하지 않은 것으로 보인다: HFMSE 점수의 개선은 6개월 치료 기간에 걸쳐 점진적으로 증가하였다. 12개월 데이터는 효과의 지속 가능성과 추가의 운동 기능 증가 가능성을 평가하는 추가의 통찰력을 제공할 수 있다.

[0858] PK 및 PD 결과는 효능의 관찰된 용량 반응을 뒷받침한다:

[0859] · 고용량 치료는 저용량보다 더 높은 약물 노출 수준을 야기하였다. 아피테그로맵은 모노클로날 항체에서 흔히 관찰되는 것과 일치하는 PK 프로파일을 나타내었고, 약물 노출은 용량 비례하였다(도 4).

[0860] · 고용량 치료는 더 높은 수준의 표적 결합을 달성하였으며, 저용량 치료는 완전한 표적 포화를 달성하지 못하였다(도 5).

[0861] 7.3.2 코호트 2

[0862] 이 오픈-라벨, 단일-아암 코호트에는 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖고, 이미 승인된 SMN 상향조절제를 사용한 치료를 받고 있는 평균 연령이 11.7세(8 내지 19세 범위)인 15명의 환자가 등록되었다. 이는 단독의 SMN 상향조절제 요법이 과거에 개선보다는 주로 운동 기능 안정화를 제공하는 것으로 나타난 환자 모집단이다. 이 환자 모집단은 연구에 등록하기 전에 약 2년 동안 누시너센으로 치료를 받았고, 기준선 HFMSE 점수는 20점대 중반이었다.

[0863] 환자를 승인된 SMN 상향조절제 요법(누시너센)과 함께 20 mg/kg의 아피테그로맵 Q4W로 치료한다. 기준선에서, 환자는 가능한 총 66점 중 22.7점(13 내지 39 범위)의 평균 HFMSE 점수를 가졌다. 1명의 환자가 3회 용량의 아피테그로맵 및 실시기관 접근 제한으로 인한 6개월 중간 분석 시점을 놓쳤으며; 이 환자로부터의 6개월 시점은 중간 분석에 포함되지 않았다. 코호트의 일차 목적은 안전성과 HFMSE의 기준선으로부터의 평균 변화를 평가하는 것이다.

[0864] 백그라운드 SMN 요법이 일반적으로 운동 기능 안정화를 주로 제공할 것으로 예상되는 이 환자 모집단에서, 아피테그로맵은 HFMSE 점수의 지속적인 개선을 보였다(표 15; 도 6a 내지 도 6b). 코호트에서 71%의 환자는 HFMSE의 적어도 1점 증가를 달성한 반면, 21%의 환자는 적어도 3점 증가를 달성하였다. 6개월 중간 분석 시점에:

[0865] · HFMSE 점수의 기준선으로부터의 평균 변화(n = 14): +1.4점(95% CI +0.1, +2.7)

[0866] · HFMSE 점수의 1점 이상의 증가를 달성한 환자의 비: 71%(10/14)

[0867] · HFMSE 점수의 3점 이상의 증가를 달성한 환자의 비: 21%(3/14)

[0868] · HFMSE 점수의 5점 이상의 증가를 달성한 환자의 비: 14%(2/14)

[0869] · HFMSE 점수의 개선은 6개월 치료 기간에 걸쳐 점진적으로 증가하였으며, 개선의 안정기는 아직 도달되지 않은 것으로 보인다. 12개월 데이터는 효과의 지속 가능성과 추가 운동 기능 증가 가능성을 평가하는 추가의 통찰력을 제공할 수 있다.

[0870] [표 15]

제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA	아피테그로맵 (20 mg/kg) + 누시너센 (n=14)
HFMSE의 기준선으로부터의 평균 변화(95% CI)	1.4 (0.1, 2.7)
HFMSE의 1점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	10/14 (71%)
HFMSE의 3점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	3/14 (21%)
HFMSE의 5점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	2/14 (14%)

[0871]

[0872] 7.3.3 코호트 1

[0873] 이 오픈-라벨, 단일-아암 코호트에는 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 23명의 환자가 등록되었다. 환자를 단일 요법으로서 또는 승인된 SMN 상향조절제 요법(누시너센)과 함께 20 mg/kg의 아피테그로맵 Q4W로 치료한다. 이는 단독의 SMN 상향조절제 요법이 과거에 개선보다는 주로 운동 기능 안정화를 제공하는 것으로 나타난 환자 모집단이다. 코호트의 일차 목적은 안전성 및 해머스미스 척도 개정판(RHS)에서의 기준선으로부터의 평균 변화를 평가하는 것이다.

[0874] 기준선에서, 둘 모두의 환자의 하위군에 걸친 환자는 12.6세의 평균 연령(7 내지 21세 범위), 및 가능한 총 69점의 점수 중 49.6점(26 내지 63점 범위)의 RHS 점수를 가졌다. 아피테그로맵 단일요법 군의 환자는 12.1세(7 내지 19세 범위)의 평균 연령 및 47.6 점 (26 내지 63 범위)의 평균 RHS 점수를 가졌다. 아피테그로맵으로 치료하고 SMN 상향조절제(누시너센)를 받고 있는 군의 환자는 13.1세(7 내지 21세 범위)의 평균 연령 및 51.3점(43 내지 62점 범위)의 평균 RHS 점수를 가졌다. 1명의 환자가 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가된 이유로 시험을 중단했지만 치료 의향 중간 분석에 포함되었다.

[0875] 6개월 중간 분석 시점에:

[0876] · RHS 점수의 기준선으로부터의 평균 변화:

[0877] o 풀링된 아피테그로맵(n = 23): +0.5점(95% CI -1.2, +2.2)

[0878] o 아피테그로맵 단일요법(n = 11): +0.7점(95% CI -2.5, +4.0)

[0879] o 아피테그로맵 + 누시너센 (n = 12): +0.3점(95% CI -1.4, +2.0)

[0880] · RHS 점수의 1점 이상의 증가를 달성한 환자의 비:

[0881] o 아피테그로맵 풀링: 52%(12/23)

- [0882] o 아피테그로맵 단일요법: 64%(7/11)
- [0883] o 아피테그로맵 + 누시너센: 42%(5/12)
- [0884] · RHS 점수의 3점 이상의 증가를 달성한 환자의 비:
- [0885] o 아피테그로맵 풀링: 26%(6/23)
- [0886] o 아피테그로맵 단일요법: 36%(4/11)
- [0887] o 아피테그로맵 + 누시너센: 17%(2/12)
- [0888] · RHS 점수의 5점 이상의 증가를 달성한 환자의 비:
- [0889] o 아피테그로맵 풀링: 9%(2/23)
- [0890] o 아피테그로맵 단일요법: 9%(1/11)
- [0891] o 아피테그로맵 + 누시너센: 8%(1/12)

[0892] RHS의 개선은 아피테그로맵 단일요법 및 백그라운드 누시너센에 대한 부가물 둘 모두에서 관찰되었다(표 16; 도 7a 및 도 7b). 52%의 환자는 중간 분석 시점에 RHS의 적어도 1점 증가에 의해 측정되는 바와 같이 개선을 관찰하였고, 약 26%의 환자는 적어도 3점 증가를 달성하였다. 자연 병력은 보행 가능 모집단에서 상당한 이질성을 나타내며, 많은 환자에서 시간이 지남에 따라 운동 기능이 저하된다. 단일 요법과 부가물 아암 사이에서 관찰된 유사한 효과는 임상 효과가 아피테그로맵 때문임을 시사한다.

[0893] [표 16]

보행 불가능 제3형 SMA	풀링된 아피테그로맵 (n=23)	아피테그로맵 (20 mg/kg) 단일요법 (n=11)	아피테그로맵 (20 mg/kg) + 누시너센 (n=12)
RHS의 기준으로 부터의 평균 변화 (95% CI)	0.5 (-1.1, 2.2)	0.7 (-2.5, 4.0)	0.3 (-1.4, 2.0)
RHS의 1점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	12/23 (52%)	7/11 (64%)	5/12 (42%)
RHS의 3점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	6/23 (26%)	4/11 (36%)	2/12 (17%)

[0894]

RHS의 5점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	2/23 (9%)	1/11 (9%)	1/12 (8%)
------------------------------	-----------	-----------	-----------

[0895]

[0896] 7.4 추가의 이차 종점

[0897] 중간 분석 결과는 보행 불가능 환자에 대한 상지 기능평가 개정판(RULM) 및 세계 보건 기구(WHO) 운동 발달 지표에 의해 측정되는 바와 같은 운동 기능의 개선에 대한 초기 경향을 보여주었다. 보행 가능 제3형 환자의 시간 제한 하의 운동 검사에서 의미 있는 개선이 관찰되지 않았다.

[0898] 7.5 전체 안전성 및 내약성

[0899] 6개월 중간 분석 동안 안전성 신호가 확인되지 않았다(표 17). 유해 사례의 발생률과 중증도는 기저 환자 모집단 및 백그라운드 요법과 일치하였다.

[0900] [표 17]

치료 후 발생 유해 사례 (TEAE)	아피테그로맵 2 mg/kg 용량 (n=10)	아피테그로맵 20 mg/kg 용량 (n=48)	총계 (n=58)
임의의 TEAE	9 (90%)	40 (83.3%)	49 (84.5%)
임의의 심각한 TEAE	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (1.7%)
연구 약물 중단을 야기하는 임의의 TEAE	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (1.7%)
임의의 3 등급(중증) 이상의 TEAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

[0901]

- [0902] 가장 빈번하게 보고된 5개의 TEAE는 두통, 상기도 감염, 발열, 비인두염 및 기침이었다.
- [0903] 상기도 감염의 이전의 병력이 있는 1명의 환자(코호트 1)는 입원으로 이어지는 2급 바이러스성 상기도 감염의 심각한 TEAE를 경험하였다. 사례는 후유증 없이 해소되었고 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가되었다.
- [0904] 1명의 환자(코호트 1)는 아피테그로맵 투여 개시 이전에 시작된 2급 근육 피로로 인해 연구를 중단하였다. 사례는 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가되었다.
- [0905] 2명의 환자(코호트 1)는 상당한 장애로 간주되는 보행 불가능(gait inability)(둘 모두 3급)을 가졌다. 사례는 계속 진행 중이다. 사례는 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가되었다.
- [0906] 1명의 환자(코호트 1)는 요추 천자 후 증후군(2급)으로 입원하였다. 사례는 후유증 없이 해소되었고 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가되었다.
- [0907] 1명의 환자(코호트 1)는 요추 천자 후 증후군(심각하지 않은 3급)을 나타냈다. 사례는 후유증 없이 해소되었고 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가되었다.
- [0908] 2 mg/kg 아피테그로맵을 제공한 1명의 환자(코호트 3)는 아테노이드 및 편도선 비대 및 예정된 편도선 절제술(2급)로 인해 입원하였다. 사례는 후유증 없이 해소되었고 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가되었다.
- [0909] 2급 다리 근육 피로(등록 전에 발생됨)를 갖는 1명의 환자(코호트 1)는 시험에서 대략 2개월 후에 동의를 철회하였다.
- [0910] 6개월 중간 분석에서 5% 초과 발병률을 갖는 치료 후 발생 유해 사례(TEAE)가 표 18에 열거되어 있다. 3급(중증) 이상의 유해 사례는 보고되지 않았다.

[0911] [표 18]

최대 중증도별 5% 초과이 TEAE- 코호트 14243													
아미테그로립 2 mg/kg 용량(N=10)				아미테그로립 20 mg/kg 용량(N=48)				총계 (N=58)					
우선 용어(PT)	1급 (경증)	2급 (중증도)	중증	총계	1급 (경증)	2급 (중증도)	중증	총계	1급 (경증)	2급 (중증도)	중증	총계	
두통	2 (20.0)			2 (20.0)	11 (22.9)	1 (2.1)		12 (25.0)	13 (22.4)	1 (1.7)		14 (24.1)	
상기도 감염	2 (20.0)	1 (10.0)		3 (30.0)	7 (14.6)	3 (6.3)		10 (20.8)	9 (15.5)	4 (6.9)		13 (22.4)	
발열	1 (10.0)	2 (20.0)		3 (30.0)	4 (8.3)	4 (8.3)		8 (16.7)	5 (8.6)	6 (10.3)		11 (19.0)	
비인두염	1 (10.0)	1 (10.0)		2 (20.0)	6 (12.5)	1 (2.1)		7 (14.6)	7 (12.1)	2 (3.4)		9 (15.5)	
기침		2 (20.0)		2 (20.0)	5 (10.4)	2 (4.2)		7 (14.6)	5 (8.6)	4 (6.9)		9 (15.5)	
구토	2 (20.0)	1 (10.0)		3 (30.0)	4 (8.3)	1 (2.1)		5 (10.4)	6 (10.3)	2 (3.4)		8 (13.8)	
구역	1 (10.0)	1 (10.0)		2 (20.0)	4 (8.3)	1 (2.1)		5 (10.4)	5 (8.6)	2 (3.4)		7 (12.1)	
어지럼증					4 (8.3)	2 (4.2)		6 (12.5)	4 (6.9)	2 (3.4)		6 (10.3)	
발진	2 (20.0)			2 (20.0)	4 (8.3)			4 (8.3)	6 (10.3)			6 (10.3)	
인플루엔자	1 (10.0)	1 (10.0)		2 (20.0)	1 (2.1)	1 (2.1)		2 (4.2)	2 (3.4)	2 (3.4)		4 (6.9)	
설사	2 (20.0)			2 (20.0)		2 (4.2)		2 (4.2)	2 (3.4)			4 (6.9)	

[0912]

는 기준선으로부터 3점 초과를 달성하였다. 이들 결과는 6개월 중간 분석에서 관찰된 운동 기능의 개선의 잠재적인 지속성을 입증한다. 이것은 12개월 기간에 걸친 운동 기능 개선이 일반적으로 예상되지 않는 환자 모집단이기 때문에, 이들 데이터는 또한 아피테그로맷의 잠재적인 추가의 치료 가능성을 보여준다(문헌[Mercuri et.al. (2018) N Engl J Med. 378:625-635]; 문헌[Mercuri et al. (2016) Neuromuscul Disord. 26(2):126-131]).

[0920] 코호트 3(누시너센과 함께 2 또는 20 mg/kg 아피테그로맷, 5세 미만에 누시너센을 개시한 2 내지 6세의 제2형 환자)은 20 mg/kg 용량 및 2 mg/kg 용량 아암에서 각각 HFMS의 7.1점 및 5.3점의 개선의 기준선으로부터의 평균 변화가 관찰되었다(표 21). 전체 코호트에 걸쳐, 59%(10/17명)의 환자가 5점 초과를 달성하였으며, 35%(6/17명)의 환자가 기준선으로부터 10점 초과를 달성하였다. 이들 결과는 6개월 중간 분석에 비한 운동 기능의 추가의 향상을 보여준다.

[0921] HFMS보다 실질적으로 더 도전적인 주요 기능 단계 달성을 나타내는 WHO 운동 발달 지표는 시간이 지난 후 백그라운드 누시너센 요법을 개시한 3명의 환자를 포함하여 35명의 보행 불가능 환자 중 7명(5세 이상)에 의해 획득되었다. 누시너센의 만성 유지 단계 동안, 12개월의 아피테그로맷 치료는, 20%의 환자가 코호트 2(3/15명) 및 코호트 3(2 mg/kg 아암에서 2/10명 및 20 mg/kg 아암에서 2/10명)에서 1개 이상의 새로운 WHO 운동 발달 지표를 얻게 하였다. 이는 2 내지 6세의 환자 및 8 내지 19세의 환자에서 관찰되었다. 독립적으로 걷는 능력을 얻은 1명의 환자 및 독립적으로 서는 능력을 얻은 1명의 환자를 포함하여 5명의 환자는 1개의 새로운 WHO 운동 발달 지표를 달성하였다. 코호트 2의 1명의 환자는 2개의 새로운 WHO 운동 발달 지표(보조 하에 서기 및 손과 무릎으로 기어가기)를 얻었고, 코호트 3(20 mg/kg 아암)의 1명의 환자는 3개의 새로운 WHO 운동 발달 지표(보조 하에 서기, 손과 무릎으로 기어가기 및 보조 하에 걷기)를 얻었다. 기준선에서의 WHO 운동 발달 지표의 평균 수는 코호트 2에 있어서 1.4 및 코호트 3 고용량 아암에 있어서 1.6, 및 코호트 3 저용량 아암에 있어서 1.8이었다.

[0922] 용량 반응을 임상적 효능(HFMS 개선) 및 표적 결합(잠재성 마이오스타틴 농도)과 관련하여 계속 관찰할 것이다. 둘 모두의 용량(2 및 20 mg/kg)이 높은 수준의 표적 결합을 제공하였지만, 20 mg/kg 용량은 저용량보다 상대적으로 더 높은 수준을 제공하였다.

[0923] PK와 관련하여, 노출의 용량 비례 증가는 12개월에 평가된 모든 용량에 걸친 C_{max} 및 AUC_{inf} 에 대해 관찰되었다. C_{max} 에 대해 축적이 거의 또는 전혀 관찰되지 않았다(2배 미만의 증가). 혈청 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC)을 선형 사다리꼴 근사법을 사용하여 계산하였다. AUC_{inf} 의 경우 모든 코호트에 걸쳐 제1 및 제6 용량 사이, 그리고 제1 및 제13 용량 사이에 축적이 관찰되었다. 그러나, 제6 용량과 제13 용량 사이에 AUC_{inf} 의 축적이 거의 또는 전혀 없었으며, 이는 제6 용량에 의해 정상 상태에 도달하였기 때문으로 예상된다. 2가지 연구된 용량(2 또는 20 mg/kg) 중 어느 하나에서도 표적-매개된 약물 분해(TMDD)가 관찰되지 않았다. 그러나, 2 mg/kg 군에서 농도의 변동성이 더 컸다. 최종 제거율 및 반감기를 평균 농도 대 시간 프로파일의 말기의 로그 선형 회귀에 의해 계산하였다(보정된 이상적인 $r^2 > 0.75$). 평균 반감기는 코호트 1에 있어서 8.4 내지 31.7일, 코호트 2에 있어서 6.92 내지 33.5일, 코호트 3(2 mg/kg)에 있어서 5.67 내지 41일, 및 코호트 3(20 mg/kg)에 있어서 12.3 내지 37.5일의 범위였다. 이 데이터에 대한 희소 샘플링(sparse sampling)이 있었다. 연령과 제거 간에는 유의미한 상관관계가 있었으며, 어린 환자는 나이 든 환자보다 유의미하게 더 낮은 제거를 갖는다. 체중과 제거 간에도 상관관계가 있었으며, 더 무거운 환자는 더 높은 제거를 가졌다. 제거는 연령이 증가함에 따라 증가하는 것으로 관찰되었다. 전체 PK 파라미터는 방문 1, 7 및 13에 대한 데이터로부터만 계산되었다. 최저 값의 비교를 모든 다른 용량에 대하여 사용하였다.

[0924] PD와 관련하여, 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도는 건강한 성인보다 모든 SMA 코호트에서 더 낮았다. 체중과 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도 사이에 유의미한 상관관계가 있었으며, 더 무거운 환자가 더 높은 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도를 가졌다. 코호트 1은 측정된 모든 시점에 걸쳐 가장 높은 평균 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도를 가졌다. 코호트 2 및 코호트 3(20 mg/kg)은 연구 기간 내내 유사한 잠재성 마이오스타틴 농도를 가졌다. 코호트 3(2 mg/kg)은 가장 낮은 전체 잠재성 마이오스타틴 농도, 및 기준선으로부터 가장 낮은 배수 변화를 가졌다. 기준선으로부터 잠재성 마이오스타틴의 가장 큰 배수 변화는 코호트 3(20mg/kg)에서 관찰되었고, 코호트 2 및 코호트 1이 뒤를 이었다.

[0925] 유해 사례의 발병률 및 중증도는 기저 환자 모집단 및/또는 백그라운드 요법(누시너센)과 일치하였으며, 가장 빈번하게 보고된 5가지의 치료 후 발생 유해 사례는 두통, 발열, 상기도 감염, 기침 및 비인두염이었다. 등록된 58명의 환자 중 3명에서 항-약물 항체가 낮은 역가로 존재하였다. 이들 ADA는 약물 노출에 명백한 영향을 갖지

않았으며, 어떠한 과민 반응과도 관련이 없었다. 12개월 탐-라인 분석의 부분으로서 아피테그로맵에 대한 안전성 신호는 확인되지 않았다.

[0926] 모든 분석은 통계 분석 계획(SAP)에 사전 특정되었다. 일차 효능 치료 의향 분석(기준선에서 N=58, 12개월에서 n=54)은 실시기관 접근 제한(모두 동일한 연구 실시기관에서)으로 인해 각각 3회 연속 용량을 놓친 후에 4명의 환자를 배제하였다. 프로토콜 준응 분석(N=48)은 일차 효능 치료 의향 분석과 유사하였지만, 20%를 초과하여 놓친 용량 또는 금지된 동시 약제의 이용과 같이 주요한 것으로 간주되는 프로토콜 편차를 갖는 추가의 환자를 배제하였다. 민감성 분석(N=58)을 행하여, 통계적 평가에서 일차 분석으로부터 배제된 4명의 추가의 환자들도 포함함으로써 일차 효능 치료 의향 분석의 견고성을 평가하였다. 민감성 분석은 모든 환자를 연구에 포함시켰다(3회 용량을 놓친 환자 포함).

[0927] 전반적으로, 12개월 탐-라인 결과는 아피테그로맵이 후기-발병 SMA를 갖는 환자에서 운동 기능을 개선하기 위한 치료 가능성을 제공할 수 있음을 시사한다. 12개월 탐-라인 관독에서 아피테그로맵의 안전성 프로파일은 소아 SMA 모집단에서 만성적인 투여 가능성을 뒷받침한다.

[0928]

[표 19]

	보행 가능 환자 (헤머스미스 척도 개정판)			보행 불가능 환자 (헤머스미스 운동 기능 척도 확장판)			
	코호트 1			코호트 2*	코호트 3*		
	플링 (n=23)	20 mg/kg 단일요법 (n=11)	20 mg/kg + 누시너센 (n=12)	20 mg/kg + 누시너센 (n=14)	플링 (n=17)	2 mg/kg + 누시너센 (n=9)	20 mg/kg + 누시너센 (n=8)
기준선으로부터의 평균 변화(95% CI)	-0.3 (-2.1, 1.4)	-0.4 (-3.9, 3.1)	-0.3 (-2.0, 1.4)	+0.6 (-1.4, 2.7)	+6.2 (2.2, 10.1)	+5.3 (-1.5, 12.2)	+7.1 (1.8, 12.5)
1점 이상의 증가를 달성하는 환자의 수 (%)	9/23 (39%)	4/11 (36%)	5/12 (42%)	9/14 (64%)	14/17 (82%)	7/9 (78%)	7/8 (88%)
3점 이상의 증가를 달성하는 환자의 수 (%)	5/23 (22%)	3/11 (27%)	2/12 (17%)	4/14 (29%)	10/17 (59%)	5/9 (56%)	5/8 (63%)

* 4명의 환자(코호트 2에 1명 및 코호트 3에 3명)는 각각 실시기관 접근 제한으로 인하여 12개월 치료 기간의 과정에 걸쳐 3회 연속 용량의 이피테그로맵을 놓쳤으며, 사전특정된 일차 치료 의향 분석으로부터 배제되었다.

[0929]

[0930] [표 20]

	보행 가능 환자	보행 불가능 환자	
		코호트 2	코호트 3
		제2형 및 보행 불가능 제3형 (5세 이전에 누시너센 개시)	제2형 (5세 이전에 누시너센 개시)
6개월 중간 결과	- 기준선으로부터 평균 RRS 증가 - 대다수의 환자는 유지되거나 개선됨(기준선으로부터 0점 이상의 변화)	- 기준선으로부터 평균 HFMSE 증가 - 대다수의 환자는 개선됨(기준선으로부터 1점 이상의 증가)	- 기준선으로부터 평균 HFMSE 증가 - 대다수의 환자가 3점 이상의 증가를 달성함 - 용량 반응 관찰
12개월 탐-라인 결과	- 기준선으로부터 평균 RRS 저하 - 대다수의 환자는 유지되거나 개선됨(기준선으로부터 0점 이상의 변화)	- 기준선으로부터 평균 HFMSE 증가 - 대다수의 환자는 개선됨(기준선으로부터 1점 이상의 증가) - 높은 %의 환자가 3점 이상의 증가를 달성함(29%)	6개월 중간 분석에 비하여 추가의 HFMSE 증가가 관찰됨 - 대다수의 환자는 5점 이상의 증가를 달성함 - 용량 반응을 계속 관찰해야 함
환자 모집단의 자연 병력	운동 기능 저하는 보행 가능 제3형 SMA에서 평균적으로 발생하며 환자의 하위세트에서 중증일 수 있다(예를 들어, 문헌[Coratti et al. (2020) American Neurology Association, 88:1109-1117] 참조).	5세 이전에 누시너센을 개시한 환자는 HFMSE 저하를 경험하고, 3점 이상의 증가를 드물게 달성한다(예를 들어, 문헌[Mercuri et al. (2018) N Engl J Med. 378:625-635] 참조).	5세 이전에 누시너센을 개시한 환자는 주로 안정하거나, 중증의 점진적인 개선을 경험한다(예를 들어, 문헌[Larras et al. (2019) Neurology, 92(21) e2942-e2956] 참조).

12개월 탐라인 분석을 위한 HFMSE 및 RRS 점수에 대한 데이터베이스는 잠금된다. 6개월 중간 분석은 스냅샷이었고, 실시기관 연구자에 의한 이후의 조정은 6개월 중간 결과에 대하여 하기의 변화를 초대하였다:

- 코호트 2: 기준선으로부터 HFMSE 점수의 평균 변화는 (+1.4점으로부터) +1.1점으로 개선되었다. 3점 이상의 증가를 갖는 환자의 비는 (3/14로부터) 2/14로 개선되었고, 5점 이상의 증가를 갖는 환자에 대하여 (2/14로부터) 1/14로 개선되었다.
- 코호트 3: 고용량 아암(20 mg/kg): 기준선으로부터의 HFMSE 점수의 평균 변화는 (+5.6점으로부터) 45.3점으로 변경되었다.

[0931]

[0932]

[0933]

[0934]

[0935]

8.2 코호트 분석

8.2.1 코호트 3

연구의 이 무작위, 이중 맹검, 평행 아암 부분에 5세 이전에 승인된 SMN 상향조절제(누시너센)를 사용한 치료를 시작한 2세 이상의 제2형 SMA를 갖는 환자가 등록되었다. 20명의 환자를 저용량(2 mg/kg 아피테그로맵 Q4W) 또는 고용량(20 mg/kg 아피테그로맵 Q4W)을 제공받도록 1:1 비로 무작위 배정하였다. 둘 모두의 치료 아암은 승인된 SMN 상향조절제(누시너센)와 함께 존재한다. 3명의 환자(고용량 아암에서 2명 및 저용량 아암에서 1명)는 각각 실시기관 접근 제한으로 인해 3회 연속 용량의 아피테그로맵을 놓쳤고, 사전 특정된 일차 치료 의향 분석으로부터 배제되었다. 코호트 3의 일차 목적은 12개월의 치료 후에 HFMSE의 기준선으로부터의 평균 변화와 안전성을 평가하는 것이었다. 환자는 평균적으로, 기준선에서 누시너센을 사용한 대략 2년의 치료를 받았고, 이는 12개월 치료 기간의 마지막에 대략 3년이였다.

CHERISH 연구 및 SHINE 확장 연구로부터의 임상 데이터는 어린 연령에 치료를 개시한 환자를 포함하여 누시너센으로 치료받은 보행 불가능 후기-발병 SMA를 갖는 환자의 임상 과정에 대한 배경 통찰력을 제공한다. CHERISH 연구에서 대부분의 누시너센-치료 환자는 요법을 개시할 때 5세 미만이었다. CHERISH 연구에서, 누시너센을 받은 환자는 처음 15개월의 치료 동안 거의 4점의 평균 HFMSE 개선을 경험하였다. 누시너센 치료의 초기 15개월 이후, 환자가 SHINE 연구로 연장된 경우, 이들 환자는 주로 운동 기능 안정화를 가졌거나, 이후의 누시너센 치료의 장기 단계에 걸쳐 완만하고 점진적인 평균 개선만을 가졌다(문헌[Williams et al. Minimal clinically important differences of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in later-onset spinal muscular atrophy: results from the phase 3 CHERISH trial. Presented at: 31st Annual Meeting of the American Academy of Managed Care Pharmacy; 25-28 March 2019; San Diego, CA, USA]을 재현한 도 8. 대조적

으로, 현재 연구의 코호트 3(연구 개시 이전에 누시너센을 받았음)의 환자는 CHERISH 및 SHINE 연구의 데이터에 기초한 HFMSE 점수의 예상된 안정화보다는 12개월 기간에 걸쳐 보조적 아피테그로맵 요법으로 치료되는 경우 HFMSE 점수의 추가의 평균 증가를 나타내었다.

[0936] 코호트 3 효능 데이터는 5세 이전에 SMN-지향 요법을 개시한 환자에서 12개월째에 운동 기능의 상당한 추가의 개선을 입증한다. 기준선으로부터 HFMSE 점수의 평균 변화는 20 mg/kg 및 2 mg/kg 아암에 대해 각각 7.1점 및 5.3점 개선이었다(표 21; 도 9a 내지 도 9d). 대다수의 제2형 보행 불가능 2세 초과환자(63%)는 HFMSE의 3점 초과 개선 경험을 하였으며, 이는 종종 임상적으로 의미 있는 개선인 것으로 간주된다. 특히, 만성 누시너센 치료에 대한 반응으로 이전에 보고된 안정기 동안 2세 초과환자 제2형 보행 불가능 환자에서 7.1점 증가가 관찰되었다(문헌[Dagbay KB et al. J Biol Chem. 2020; 295(16):5404-5418]). 대다수(59%)의 전체 코호트 3의 환자는 HFMSE의 적어도 5점 증가를 달성하였으며, 35%의 환자는 기준선에 비해 HFMSE의 10점 초과 증가를 달성하였다. 1명의 환자는 20점 증가를 경험하였고, 또 다른 환자는 18점 증가를 경험하였다. 주목할 점은 6개월 중간 분석에서, 오직 1명의 환자만이 HFMSE 점수의 기준선으로부터 10점 초과 개선을 가졌다. 고용량 및 저용량 아피테그로맵 아암 둘 모두에 대한 이들 관찰된 운동 기능의 개선은 누시너센 단독으로 예상된 것보다 더 컸다. 이들 결과는 SMA에서 아피테그로맵의 치료 가능성의 증거를 제공하며, 이는 20 mg/kg 및 2 mg/kg 용량 아암 둘 모두에서 6개월 중간 분석과 12개월 탑-라인 분석 사이에 HFMSE 점수의 추가 개선이 발생하였음을 입증한다. 프로토콜 순응 및 민감성 분석은 일차 치료 의향 분석과 유사한 결과를 보여주었다. 또한, 용량 반응은 2 mg/kg 아암과 20 mg/kg 아암 둘 모두로부터의 환자에서 관찰되었으며, 증가된 이익은 아피테그로맵의 투여 후 약 2개월만큼 조기에 관찰되었다(도 25; 2세 초과환자 제2형 보행 불가능 코호트).

[0937] 개선에 대한 크기 및 지연 속도 둘 모두의 차이는 대상체가 평균 2년 동안 진행 중이었던 기저 SMN 향상 치료를 넘어 환자에게 유의한 아피테그로맵의 역할을 뒷받침하는 증거를 제공한다.

[0938] 보행 불가능 환자의 효능 데이터는 또한, 상지 기능평가 개정판(RULM) 점수에 의해 측정된 바와 같이 12개월에 운동 기능의 개선을 입증하였다. RULM 점수의 기준선으로부터의 평균 변화는 +1.0이었고, 풀링된 20 mg/kg 및 2 mg/kg 아암에 대하여 -1.7 내지 3.7의 95% 신뢰 구간을 가졌다. 추가로, 2 mg/kg 아암의 환자의 33%(3/9명)와 20 mg/kg 아암의 환자의 29%(2/7명)가 기준선에 비해 RULM 기능의 2점 이상의 개선을 달성하였으며, 여기서, RULM의 2점 증가는 종종 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다.

[0939] [표 21]

제2형 SMA	풀링된 아피테그로맵(n=17)	아피테그로맵 저용량 (2 mg/kg) + 누시너센 (n=9)	아피테그로맵 고용량 (20 mg/kg) + 누시너센 (n=8)
HFMSE의 기준선으로부터의 평균 변화(95% CI)	+6.2 (+2.2, +10.1)	+5.3 (-1.5, +12.2)	+7.1 (+1.8, +12.5)
HFMSE의 1점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	14/17 (82%)	7/9 (78%)	7/8 (88%)
HFMSE의 3점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	10/17 (59%)	5/9 (56%)	5/8 (63%)
HFMSE의 5점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	10/17 (59%)	5/9 (56%)	5/8 (63%)
HFMSE의 10점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	6/17 (35%)	3/9 (33%)	3/8 (38%)

[0940]

[0941] 8.2.2 코호트 2

[0942] 이 오픈-라벨 단일 아암 코호트는 5세 후에 승인된 SMN 상향조절제(누시너센)를 사용한 치료를 개시한 5세 내지 21세의 연령의 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 15명의 환자가 등록되었다. 환자를 승인된 SMN 상향조절제(누시너센)와 함께 20 mg/kg의 아피테그로맵 Q4W로 치료하였다. 1명의 환자는 실시기관 접근 제한으로 인해 3회 연속 용량의 아피테그로맵을 놓쳤고, 사전 특정된 일차 치료 의향 분석으로부터 배제되었다. 코호트 2의 일차 목적은 12개월 치료 기간 후의 HFMSE의 기준선으로부터의 평균 변화와 안전성을 평가하는 것이었다.

[0943] 이는 단독의 SMN 상향조절제 요법이 과거에 개선보다는 주로 운동 기능 안정화를 제공하는 것으로 나타난 환자 모집단이다. 보행 불가능 후기-발병 SMA에서의 누시너센 CHERISH 연구로부터의 임상 데이터는 이 환자 모집단에 대한 배경 통찰력을 제공한다. CHERISH 연구에서, 5세 이상의 연령에 누시너센을 시작한 환자의 하위집단에서, 15개월의 치료 후에 0.5점 초과 평균 HFMS 저하가 존재하였으며, 15% 미만의 환자가 HFMSE 점수의 3점 이상의 증가를 달성하였다(문헌[Mercuri et.al. (2018) N Engl J Med. 378:625-635], 예를 들어, 도 2a). 이 연구에서

대다수의 환자는 HFMSE 개선을 경험하지 않았으며, 3점 이상의 증가를 거의 달성하지 않았다. 개별 연구에서, 자연 병력 데이터는 5세 이상인 환자에 대하여, 12개월의 과정에 걸쳐 HFMSE 점수의 평균 저하가 존재하는 것을 보여주었다. 또한, 5% 미만의 환자는 HFMSE 점수의 3점 이상의 증가를 달성하였다(문헌[Mercuri et al. (2016) Neuromuscul Disord. 26(2):126-131]).

[0944] 대조적으로, 현재 연구의 코호트 2에서, 12개월째에 평균 HFMSE의 개선이 관찰되었으며, 대다수의 환자가 1점 이상의 증가를 달성하였다. 효능 데이터는 기준선으로부터 운동 기능의 개선을 보여주었다. 기준선으로부터 HFMSE 점수의 평균 변화는 0.6점이었다(표 22; 도 10a 내지 도 10c). 6개월 중간 분석에서의 10명의 환자와 비교하여, 12개월 시점에 9명의 환자가 HFMSE 점수의 개선을 나타냈기 때문에, 6개월 중간 분석으로부터의 효과의 잠재적인 지속성이 관찰되었다. 대다수(64%)의 환자는 HFMSE의 적어도 1점 증가를 달성하였다. 상당한 부분(43%)의 환자는 12개월의 치료 후에 기준선으로부터 HFMSE의 적어도 2점 증가를 달성하였으며, (29%)의 환자는 적어도 3점 증가를 달성하였으며, 이는 이 환자 모집단에서 희소 결과이다. 또한, HFMSE 점수에서 14%의 환자는 적어도 4점 개선을 달성하였고, 14%의 환자는 적어도 5점 개선을 달성하였으며, 7%의 환자는 적어도 6점 개선을 달성하였다. HFMSE에서 3점 초과 개선을 경험한 29%의 환자; HFMSE 점수의 3점 이상의 개선은 종종 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다(도 10c; 제2/3형 보행 불가능; 5세 내지 21세 코호트).

[0945] 보행 불가능 환자로부터의 효능 데이터는 상지 기능평가 개정판(RULM) 점수에 의해 측정된 바와 같이 12개월에 운동 기능의 개선 또한 입증하였다. RULM 점수의 기준선으로부터의 평균 변화는 +1.2였으며, -0.5 내지 2.9의 95% 신뢰 구간을 가졌다. 또한, 36%(5/14명)의 환자는 기준선에 비해 RULM 기능이 2점 이상 증가하였으며, RULM의 2점 증가는 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다.

[0946] 추가로, 5세 이상의 연령에 SMA 상향조절제/교정제 요법을 시작한 환자 중에서 아피테그로맵 치료 후의 HFMSE 증가는 12세 이하의 환자에서 더 확연할 수 있는 것으로 고려된다. 12개월 효능 결과는, 5 내지 12세 환자(코호트 2)에서 75%(6/8명)의 환자가 기준선으로부터 HFMSE의 1점 초과 증가를 달성하였으며, 50%(4/8명)가 기준선으로부터 HFMSE의 3점 초과 증가를 달성하였다는 것을 나타낸다. 보행 불가능 환자에서, 전반적으로 +0.6(-1.4, 2.7)의 HFMSE 점수의 평균 개선에 비하여 5 내지 12세 환자에서 +1.6(-1.3, 4.6)의 HFMSE 점수의 평균 개선이 관찰되었다. 보행 불가능 환자에서의 12개월 HFMSE 변화 및 이전의 누시너센 요법의 기간의 분석은 최소의 상관관계를 보였으며(도 22a 내지 도 22b), 이는 관찰된 HFMSE 증가가 누시너센 치료보다 아피테그로맵에 더 기인함을 시사한다. 함께, 이들 결과는 제공한 유지 용량의 수와 관계없이, 평균하여 개선되지 않을 것으로 예상되는 환자 모집단에서 운동 기능을 개선하기 위한 아피테그로맵의 치료 가능성을 시사한다. 민감성 분석은 일차 치료 의향 및 프로토콜 순응 분석과 유사한 결과를 보여주었다. HFMSE 점수의 일차 효능 종점 개선은 상가적이었고, 이 연구에서 이용된 백그라운드 요법과 상승적일 수 있다.

[0947] 코호트 2 및 코호트 3 데이터의 사후 분석은 12세 미만의 환자 및/또는 안정한 질병 저하를 갖는 환자가 아피테그로맵 치료 후에 기준선으로부터의 HFMSE 변화의 더 큰 개선을 가졌음을 보여주었다(도 23a 내지 도 23d). 도 23d는 아피테그로맵 20 mg/kg 또는 2 mg/kg으로 치료받은 보행 불가능 환자의 풀링된 코호트에서 기준선으로부터 HFMSE 변화를 보여주며; 데이터는 COVID-19-관련 실시기관 접근 제한으로 인해 각각 3회 용량의 아피테그로맵을 놓친 4명의 환자를 배제하고, 일차(치료 의향) 분석에 포함하지 않았다. 풀링된 보행 불가능 환자의 연령대에 걸쳐 관찰된 HFMSE 개선은 더 조기의 연령의 아피테그로맵 치료의 개시와 관련된 더 큰 임상적 이익을 보여주었다. SMN 상향조절제/교정제 요법의 개시 연령에 기초한 환자의 추가의 계층화가 특히 아피테그로맵 치료에 반응성인 환자 모집단을 확인하는 데 도움을 줄 수 있는 것이 고려된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 12세 미만이고 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법(예를 들어, 누시너센 또는 리스디플람)을 개시한 환자는 특히 아피테그로맵 치료에 반응성일 수 있다.

[0948] 보행 불가능 제2형 및 제2/3형 환자로부터의 풀링된 데이터는 HFMSE 점수의 더 큰 개선과 환자에서의 척추측만증 및/또는 관절 구축의 존재 사이에 역의 상관관계를 보여주며, 그에 의해 HFMSE 점수의 더 큰 증가가 척추측만증 또는 관절 구축에 대하여 증상성이 아니었던 보행 불가능 환자에서 관찰되었다(도 24a). COVID-19로 인한 실시기관 제한으로 인해 3회 연속 용량을 생략한 환자를 배제하였다; SD 척추측만증(7.7) 최소 -7, 최대 20, SD(5.4) 최소 -7, 최대 13; SD 구축(7.1) 최소 -3, 최대 20, SD(2.3) 최소 -7, 최대 13.

[0949] 코호트 2의 1명의 환자(상기 언급된 바와 같이, 실시기관 접근 제한으로 인해 3회 연속 용량의 아피테그로맵을 놓친 환자와 상이한 환자)는 연구 전과 연구 동안 아세틸콜린에스테라제 저해제로 병용 치료를 받은 것으로 확인되었으며, 이는 연구 프로토콜에 의해 허용되지 않았다. 이 환자는 12개월 시점에서 HFMSE 점수의 7점 저하를 경험하였다. 사전 특정된 접근법에 따라 이 환자를 배제한 프로토콜 순응 분석에서, 코호트 2에 대한 HFMSE 점

수의 기준선으로부터의 평균 변화는 1.2점 개선이었다.

[표 22]

제2형 및 보행 불가능 제3형 SMA	아피테그로맵 (20 mg/kg) + 누시너센	
	치료 의향 (n=14)	프로토콜 순응 * (n=13)
HFMSE의 기준선으로부터의 평균 변화(95% CI)	+0.6 (-1.4, +2.7)	+1.2 (-0.5, 2.9)
HFMSE의 1점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	9/14 (64%)	9/13 (69%)
HFMSE의 3점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	4/14 (29%)	4/13 (31%)
HFMSE의 5점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	2/14 (14%)	2/13 (15%)

* 1명의 환자는 연구 프로토콜에 의해 허용되지 않았던 아세틸콜린에스테라제 저해제로 치료받았다.

8.2.3 코호트 1

이 오픈-라벨 단일-아암 코호트에는 5세 내지 21세의 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 23명의 환자가 등록되었다. 환자를 단일 요법으로서 또는 승인된 SMN 상향조절제(누시너센)와 함께 20 mg/kg의 아피테그로맵 Q4W로 치료하였다. 코호트 1의 일차 목적은 12개월 치료 기간 후에 해머스미스 척도 개정판(RHS)의 기준선으로부터의 평균 변화 및 안전성을 평가하는 것이었다.

이는 역사적으로 단독의 SMN 상향조절제 요법이 개선보다는 주로 운동 기능 안정화를 제공하는 것으로 나타난 환자 모집단이다. 보행 가능 SMA 환자는 약 6세까지 개선된 운동 기능을 보이고, 청소년기까지 서서히 저하하는 단계에 이어서, 사춘기 근처에서 20세까지 급격히 저하한다. 사춘기 근처의 연령이 가장 취약한 기간인 것으로 보이기 때문에, 따라서, 운동 기능의 안정화는 중요한 치료적 이익을 제공할 수 있다(문헌[C Vuillerot et al. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2013;94:1555-61]).

이 환자 모집단에서 단독의 SMN 상향조절제 요법의 임상적 효능이 널리 확립되거나 특성화되지는 않았지만, 종단 연구의 자연 병력 데이터는 배경 통찰력을 제공한다. 종적 연구는 보행 가능 제3형 SMA 환자가 운동 기능 저하를 흔히 경험하며, 이는 일부 경우에 중증(예를 들어, 보행 상실)이다(문헌[Coratti et al. (2020) American Neurology Association, 88:1109-1117], 예를 들어, 도 1). 당해 연구에서, 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 130명의 환자(일부 환자를 시간이 지남에 따라 추적 관찰하지 못함)는 기준선에서 10.05세의 평균 연령 및 52.81의 평균 HFMSE 점수를 가졌다. 12개월 평가에서, 기준선으로부터 HFMSE의 평균 변화는 -0.79점이었고, 11명의 환자가 보행을 상실하였다(평균 보행 상실 연령은 10.21세(SD±6.43)였다). 적당한 기능적 개선과 함께 상대적인 안정성이 7세까지 환자에서 관찰된 후, 이후 몇 년 동안 더 급격한 저하가 관찰되었다.

현재 연구에서, 코호트 1(풀링된 모집단)에서, 12개월에 RHS의 평균 저하가 있었지만, 대다수의 환자는 기준선으로부터 RHS 점수를 유지하거나 개선하였다. 기준선으로부터 RHS 점수의 평균 변화는 0.3점 저하였다(표 23; 도 11a 내지 도 11 c). 코호트 1 효능 데이터는 이 환자 모집단에서의 아피테그로맵의 잠재적인 임상 효과를 시사하며, 이는 풀링된 환자의 57%가 RHS 점수의 유지 또는 개선(기준선으로부터 0점 초과 변화)을 관찰하였고, 풀링된 환자의 22%가 기준선으로부터 RHS 점수의 적어도 3점 증가를 달성하였고, 제3형 SMA를 갖는 보행 가능 환자의 17%가 기준선으로부터 RHS 점수의 3점 초과 개선을 경험하였기 때문이다. 3점 초과 RHS 점수 개선은 종종 임상적으로 의미 있는 것으로 간주된다. 프로토콜 순응 및 민감성 분석은 일차 치료 의향 분석과 유사한 결과를 보여주었다.

보행 가능 제3형 환자로부터의 풀링된 RHS 점수는 또한 RHS 점수의 더 큰 개선과 척추측만증 또는 관절 구축의 특징 간의 역의 상관관계를 보여주며, 그에 의해 척추측만증 또는 관절 구축에 의해 제한되지 않은 보행 가능 환자에서 RHS 점수의 더 큰 증가가 관찰되었다(도 24b). COVID-19로 인한 실시기관 제한으로 인해 3회 연속 용량을 생략한 환자를 배제하였다; SD 척추측만증(0.7) 최소 -4, 최대 4, SD(-1.5) 최소 -12, 최대 8; SD 구축(1.1) 최소 -2, 최대 4, SD(-1.5) 최소 -12, 최대 8.

[0958] [표 23]

보행 가능 제3형 SMA	플럼된 아피테그로맵 (n=23)	아피테그로맵 (20 mg/kg) 단일요법 (n=11)	아피테그로맵 (20 mg/kg) + 누시너센 (n=12)
RHS의 기준선으로 부터의 평균 변화 (95% CI)	-0.3 (-2.1, +1.4)	-0.4 (-3.9, +3.1)	-0.3 (-2.0, +1.4)
RHS의 0점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	13/23 (57%)	6/11 (55%)	7/12 (58%)
RHS의 1점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	9/23 (39%)	4/11 (36%)	5/12 (42%)
RHS의 3점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	5/23 (22%)	3/11 (27%)	2/12 (17%)
RHS의 5점 이상의 증가를 달성하는 환자 수(%)	1/23 (4%)	1/11 (9%)	0/12 (0%)

[0959]

[0960] 8.3 전체 안전성 및 내약성

[0961] 12개월 치료 기간 동안 안전성 신호가 확인되지 않았다(표 24). 유해 사례의 발생률과 중증도는 기저 환자 모집 단 및/또는 백그라운드 요법과 일치하였다.

[0962] [표 24]

치료 후 발생 유해 사례 (TEAE)	아피테그로맵 2 mg/kg 용량 (n=10)	아피테그로맵 20 mg/kg 용량 (n=48)	총계 (n=58)
임의의 TEAE	9 (90%)	44 (91.7%)	53 (91.4%)

[0963]

임의의 심각한 TEAE	1 (10.0%)	4 (8.3%)	5 (8.6%)
연구 약물 중단을 야기하는 임의의 TEAE	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (1.7%)
임의의 3등급(중증) 이상의 TEAE	0 (0.0%)	3 (6.2%)	3 (5.2%)

[0964]

[0965] 가장 빈번하게 보고된 5개의 TEAE는 두통(24%), 발열(22%), 상기도 감염(22%), 기침(22%) 및 비인두염(21%)이었다(표 25).

[0966] 5명의 환자가 심각한 TEAE를 경험하였으며, 이는 모두 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가되었다. 1명의 추가의 환자(코호트 1)는 심각하지 않은 3급 요추 천자 후 증후군을 나타냈다. 이 사례는 후유증 없이 해소되었고 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가되었다.

[0967] 1명의 환자(코호트 1)는 아피테그로맵의 투여의 개시 이전에 시작된 2급 근육 피로로 인해 연구를 중단했다. 사례는 아피테그로맵과 관련 없는 것으로 평가되었다.

[0968] 58명의 등록된 환자 중 3명에서 아피테그로맵 치료 후 항-약물 항체(ADA)가 낮은 역가로 존재하였다. 약물 노출에 대한 명백한 영향은 관찰되지 않았으며, 임의의 과민 반응과 관련된 ADA도 관찰되지 않았다. 1명의 환자에서, ADA는 마지막 방문 동안 오직 한 번만 관찰되었고, 또 다른 환자에서, 2번 관찰되었으며, 제3 환자에서, 저역가 ADA가 200일에 걸쳐 지속되었다. 아마도 ADA에 의해 유발되는 아피테그로맵 농도의 변동성이 2 mg/kg 군에서 더 컸다. 이들 환자에서 아피테그로맵의 제거에 대한 명백한 영향이 존재하지 않는다. 2가지 연구 용량(2 또는 20 mg/kg) 중 어느 하나에서 표적-매개된 약물 분해(TMDD)가 관찰되지 않았다.

[0969] [표 25]

	아피테그로맵 2 mg/kg 용량(N=10)				아피테그로맵 20 mg/kg 용량(N=48)				총계 (N=58)			
	1급	2급	3급	총계	1급	2급	3급	총계	1급	2급	3급	총계
우선 용어(PT)												
두통	2 (20.0)			2 (20.0)	11 (22.9)	1 (2.1)		12 (25.0)	13 (22.4)	1 (1.7)		14 (24.1)
상기도 감염	2 (20.0)	1 (10.0)		3 (30.0)	7 (14.6)	3 (6.3)		10 (20.8)	9 (15.5)	4 (6.9)		13 (22.4)
발열	1 (10.0)	2 (20.0)		3 (30.0)	6 (12.5)	4 (8.3)		10 (20.8)	7 (12.1)	6 (10.3)		13 (22.4)
기침		3 (30.0)		3 (30.0)	8 (16.7)	2 (4.2)		10 (20.8)	8 (13.8)	5 (8.6)		13 (22.4)
비인두염	1 (10.0)	2 (20.0)		3 (30.0)	8 (16.7)	1 (2.1)		9 (18.8)	9 (15.5)	3 (5.2)		12 (20.7)

1급=경증, 2급=중등도, 3급=중증.

[0970]

[0971]

8.4 PK/PD

[0972]

약동학(PK) 및 약력학(PD) 결과는 효능에서 지속적인 용량 반응을 뒷받침한다. 아피테그로맵의 만성 투여 후에 용량 비례 및 지속적인 약물 노출이 관찰되었다(도 12a 내지 도 12b). 20mg/kg 용량은 평가된 모든 시점에 걸쳐 2 mg/kg 용량에 비해 HFMSSE 점수의 기준선으로부터 수치적으로 더 큰 평균 개선을 달성하였다. 임상적으로 관찰된 용량 반응은 약력학(표적 결합) 결과와 일치하였다. 20 mg/kg 및 2 mg/kg 용량 둘 모두는 높은 수준의 표적 결합(기준선으로부터 100배 초과 증가)을 제공하였고, 20 mg/kg 용량은 상대적으로 더 높은 절대적 표적 결합 수준을 나타내었다(도 13). 코호트 1은 가장 높은 평균 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도를 가졌다. 누시너센과 함께 2 mg/kg 및 20 mg/kg 용량을 제공한 환자에 대한 HFMSSE 점수의 변화에 대하여 표적 결합을 플롯팅하였다(도 14).

[0973]

도 15a는 건강한 성인 지원자(SAD 및 MAD) 대 코호트 1, 2 및 3에서의 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도 간의 비교를 보여준다. 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도는 코호트에서보다 건강한 성인 지원자에서 유의미하게 더 높았다. 이 상관관계는 체중 및 병태 둘 모두와 연관될 수 있다. 도 15b 내지 도 15c는 건강한 성인 지원자(SAD) 및 코호트 1, 2 및 3에서의 잠재성 마이오스타틴 농도의 배수 변화를 보여준다. 치료 후 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도의 증가는 예를 들어, 골격근에서 아피테그로맵에 의한 표적 결합을 나타낼 수 있다. 이러한 표적 결합은 질병 중증도, 체중, 연령, SMA 유형 및/또는 기능적 효능 측정과 상관관계가 있을 수 있다.

[0974]

도 16은 건강한 성인 지원자(SAD 및 MAD) 대 코호트 1, 2 및 3에서의 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도와 체중 간의 상관관계를 보여준다. 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도는 환자 체중과 상관관계가 있었다. 전반적으로, 환자 체중이 클수록, 기준선 잠재성 마이오스타틴 농도가 더 높다. 도 17은 코호트 1, 2 및 3에서 제거와 체중

간의 상관관계에 대한 선형 회귀를 보여준다.

[0975] 도 18은 코호트 1, 2 및 3에서의 제거와 연령 간의 상관관계에 대한 선형 회귀를 보여준다. 제거는 연령이 증가함에 따라 증가하였다. 젊은 환자는 노인 환자보다 유의미하게 더 느린 제거를 가졌다.

[0976] 8.5 약력학적 또는 예측적 바이오마커로서의 잠재성 마이오스타틴

[0977] 도 26은 제2형 SMA를 갖는 환자로부터 아피테그로맵 치료 후 제365일에 수집된 데이터에 기초한, 연령에 관한 HFMS 점수의 변화, 잠재성 마이오스타틴 수준의 배수 변화(기준선에서의 수준과 아피테그로맵 투여 후의 수준 비교), 및 아피테그로맵의 약동학 농도에 의해 측정된 배수와 같이 운동 기능의 개선 간의 관계의 분석을 보여준다. 도 26a는 HFMS 점수의 변화와 연령 간의 강력한 상관관계를 보여준다($n=23$, $p=0.0043$). 데이터는 나중에 발병하는 SMA를 갖는 환자 집단 내에서, 마이오스타틴 선택적 저해가 특히 어린 환자에게 유의할 수 있음을 시사한다. 도 26b는 잠재성 마이오스타틴 수준의 배수 변화(LM 배수)와 아피테그로맵의 PK 농도 간의 양의 상관관계를 보여주며($n=14$, $p=0.0086$), 이는 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준이 프로/잠재성 마이오스타틴을 표적으로 하는 마이오스타틴 저해제에 대한 표적 결합 바이오마커로서 작용하는 것을 나타낸다. 도 26c는 운동 기능의 연령-표준화된 변화와 잠재성 마이오스타틴(LM) 수준의 연령-표준화된 배수 변화 간의 강력한 양의 상관관계를 보여준다. 도 26d는 운동 기능의 연령-표준화된 변화와 연령-표준화된 LM 배수/PK 농도 간의 양의 상관관계를 보여준다($n=14$, $p=0.0084$).

[0978] 도 27a는 HFME 점수의 변화와 기준선 잠재성 마이오스타틴 간의 관계를 보여준다. 도 27b는 연령-표준화된 기준선 잠재성 마이오스타틴 수준과 운동 기능의 연령-표준화된 변화 간의 유의미한 상관관계를 보여준다($p<0.0001$). 이 관찰은 기준선 잠재성 마이오스타틴 수준이 효능을 나타낸다는 것을 시사한다.

[0979] 9 약어의 목록 및 용어의 정의

[0980] 하기의 약어 및 특수 용어가 본 실시예의 전체에 걸쳐서 사용된다:

[0981] GMWT 6분 걷기 검사

[0982] ADA 항-약물 항체

[0983] AE 유해 사례

[0984] APTT 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간

[0985] ASO 안티센스 올리고뉴클레오타이드

[0986] CFR 미국 연방 규정집

[0987] CHO 중국 햄스터 난소

[0988] ECG 심전도

[0989] eCRF 전자 사례 보고 서식

[0990] EDC 전자 데이터 캡처

[0991] EIU 자궁내 노출

[0992] ESNHPT 지구력 셔틀 9홀 페그 검사

[0993] ESBT 지구력 셔틀 박스 및 블록 검사

[0994] FDA 식품의약품

[0995] GCP 우수 임상 관리수칙

[0996] GDF11 성장 분화 인자 11

[0997] GLP 우수 실험실 관리수칙

[0998] HFMS 해머스미스 운동 기능 척도 확장판

[0999] ICF 사전 동의 서식

[1000] ICH 의약품국제조화회의

[1001]	IEC 독립 윤리 위원회
[1002]	IgG4 면역글로불린 G4
[1003]	IRB 임상시험심사위원회
[1004]	ITT 치료 의향
[1005]	IV 정맥내
[1006]	IWRS 대화형 웹-기반 무작위화 시스템
[1007]	LSMEANS 최소 제곱 평균
[1008]	mAb 모노클로날 항체
[1009]	MAD 다중 용량 상승
[1010]	MedDRA 국제 의약 용어
[1011]	NOAEL 무-유해-효과-관찰-수준
[1012]	PD 약리학
[1013]	PEDICAT 장애 인벤토리 컴퓨터 적응 검사의 소아 평가
[1014]	PK 약동학(들)
[1015]	PT/INR 프로트롬빈 시간/국제 표준화 비
[1016]	PROMIS 환자-보고 결과 관리 정보 시스템
[1017]	RHS 해머스미스 척도 개정판
[1018]	RULM 상지 기능평가 개정판
[1019]	SAD 단일 용량 상승
[1020]	SAE 심각한 유해 사례
[1021]	SAP 통계적 분석 계획
[1022]	SAS 통계적 분석 시스템
[1023]	SD 표준 편차
[1024]	SMA 척수 근위축증
[1025]	SMN 생존 운동 뉴런
[1026]	SOP 표준 운영 절차
[1027]	SRK-015 항-프로마이오스타틴 항체(아피테그로맵)
[1028]	SST 안전성 감시 팀
[1029]	TEAE 치료 후 발생 유해 사례
[1030]	WHO 세계 보건 기구
[1031]	실시예 2. 근육 위축 질병의 치료를 위한 아피테그로맵의 전임상 안전성 평가 및 독성동태학
[1032]	성체 사이노물구스 원숭이, 및 성체 및 유년기 랫트에서의 약리학 및 약리학 평가 및 생체내 독성학 및 독성동태학(TK) 연구를 포함하는, 아피테그로맵을 사용한 포괄적인 전임상 연구 세트를 수행하였다. 시험관내 연구에 의해, 프로마이오스타틴의 활성화를 저해하는 아피테그로맵의 능력을 확인하였다. 아피테그로맵을 원숭이에게 4 주 동안, 성체 랫트에게 최대 26주 동안 투여한 독성학 연구는, 주마다의 정맥내 투여가, 지속적인 혈청 노출 및 표적 결합을 달성하였으며, 내약성이 양호했으며, 최대 300 mg/kg의 시험된 가장 높은 용량에서 치료-관련된 유해한 결과가 없었음을 보여주었다. 또한, 8주의 유년기 랫트 연구로부터의 결과는, 300 mg/kg에서 신경발달, 운동 및 생식 결과를 포함하여 임의의 종점에 유해 효과가 없음을 보여주었다. 요약하여, 비임상 약리학, 약동

학 및 독성학 데이터는 아피테그로맵이 다른 마이오스타틴 경로 억제제에서 관찰되는 독성을 나타내지 않는 마이오스타틴 활성화의 선택적인 저해제임을 입증하였다. 이들 데이터는 척수성 근위축증(SMA)을 갖는 성인 및 소아(2세 초과) 환자 둘 모두에서 진행 중인 아피테그로맵의 임상 연구 수행을 뒷받침한다.

[1033] **재료 및 방법**

[1034] 시험 물질 및 비히클

[1035] 시험관내 연구를 위하여, Expi293™ 세포를 중쇄 및 경쇄 발현 벡터로 일시적으로 트랜스펙션시켜 아피테그로맵을 생성하였다(문헌[Pirruccello-Straub et al. (2018) Sci Rep. 8(1):2292]). 랫트 및 사이노몰구스 원숭이 연구를 위하여, 아피테그로맵을 중쇄와 경쇄를 안정하게 발현하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포주에서 발현시켰다. 아피테그로맵을 완충액 중에 50 mg/mL의 농도에서 제공하였으며, -60 내지 -80℃에서 보관하였다. 비히클 대조군은 일치하였지만, 항체가 없었다.

[1036] 시험관내 약리학 및 조직 교차-반응성

[1037] 마이오스타틴 프로도메인 및 성숙 성장 인자에 대한 서열 상동성. 인간, 사이노몰구스 원숭이 및 랫트 마이오스타틴 프로도메인 및 성숙 성장 인자 펩티드의 서열 동일성을 UniProt 데이터베이스(참조번호 014793, Q95J86, 035312)로부터 획득하였다(문헌[UniProt Consortium et al. (2021) Nucleic Acids Res. 49(D1):D480-D489]). ClustalOmega(문헌[Madeira et al. (2019) Nucleic Acids Res. 47(W1):W636-W641])를 사용하는 예측된 신호 펩티드가 없는 성숙 단백질 서열을 사용하여 쌍별 정렬을 수행한 후 서열 동일성 백분율을 분석하였다.

[1038] 아피테그로맵 결합 친화도. 인간, 사이노몰구스 원숭이 및 랫트 프로마이오스타틴 아이소형에 대한 아피테그로맵의 결합 친화도는 이전에 기술된 방법에 따라 생물층 간섭계(포르테바이오(ForteBio) Octet QKe)를 사용하여 측정하였다(문헌[Pirruccello-Straub et al. (2018) Sci Rep. 8(1):2292]). 요약하여, 결합 실험에서, 아피테그로맵을 인간 Fc 포획 팁(포르테바이오)에 고정화시키고, 각 종의 프로마이오스타틴의 결합 및 해리를 평가하였다. 모든 기준선 단계, 비오틴화된 항원의 로딩, 항체 회합 및 해리 단계를 0.002% Tween 20 및 0.01% BSA가 있는 PBS pH 7.4를 함유하는 1x 동역학 완충액에서 수행하였다. 회합을 300초 동안 진행하고, 해리를 이후 적어도 600초 동안 1x 동역학 완충액에서 수행하였다. 데이터 분석을 포르테바이오 데이터 분석 소프트웨어 버전 8.2에서 수행하였다. 회합 및 해리 둘 모두를 고려한 1:1 전체 핏팅 모델을 이어서, 각각의 항원 항체/구축물 쌍에 대한 단일 농도 K_D 측정에 사용하였다.

[1039] 프로마이오스타틴 활성화 검정. 인간, 사이노몰구스 원숭이 및 랫트 프로마이오스타틴의 활성화를 저해하는 아피테그로맵의 능력을 이전에 기술된 세포 기반 활성화 검정에서 측정하였다(문헌[Pirruccello-Straub et al. (2018) Sci Rep. 8(1):2292]). 500 nM의 인간, 사이노몰구스 원숭이 또는 랫트 프로마이오스타틴의 샘플을 다양한 양의 아피테그로맵과 함께 평형 상태로 인큐베이션시켰다. 그 다음, 이 혼합물을 재조합적으로 과발현된 전구단백질 전환효소(Furin/PACE3 또는 PSCK5) 및 톨로이드 프로테아제(BMP-1 또는 mTLL2)를 함유하는 세포 상층액과 함께 37℃에서 16시간 동안 인큐베이션시켰다. SMAD 활성화에 반응하는 안정적으로 통합된 pGL4 플라스미드(프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 매디슨)를 함유하는 293T 세포의 배양물에 샘플을 첨가함으로써 성숙 마이오스타틴 성장 인자의 단백질 분해 방출 정도를 평가하였다. 세포를 마이오스타틴 반응과 함께 6시간 동안 인큐베이션시킨 후 제조업체의 지침에 따라 BRIGHT-GLO™ 시약(프로메가, 미국 위스콘신주 매디슨)을 사용하여 루시퍼라제 발현을 검출하였다.

[1040] 조직 교차 반응성 연구(TCR). 아피테그로맵의 잠재적인 표적내 및 표적외 조직 결합을 평가한 인간 조직에서의 GLP 조직 교차 반응성 연구를 ICHS6(R1)에 따라 네바다주 리노 소재의 찰스 리버 래보러터리즈(Charles River Laboratories)에서 행하였다. 아피테그로맵을 정상 인간 조직의 패널, 조직당 적어도 3명의 공여자 및 38개 조직의 동결섹션(SPS(Special Pathology Services) 인간 조직 은행으로부터 공급됨)에 2가지 농도(최적 = 5.0 및 고농도 = 25.0 µg/mL)로 적용하였다. 사용된 조직 패널에는 모노클로날 항체의 개발 및 특성화에 대한 EMEA 지침 문서로부터의 제안 목록 상의 모든 조직과 FDA/CBER(Center for Biologics Evaluation and Research)에서 권고되는 모든 조직이 포함되었다(EMEA, 문헌["Guideline on development, production, characterization and specification for monoclonal antibodies and related products" (Annex I), 2016]; FDA/CBER, 문헌["Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use," 1997]). 아피테그로맵의 특이성을 평가하기 위해 인간 IgG4 램다 항체를 대조군 물질품으로서 사용하였다. 또한, Flp-In T-Rex 293 세포주(인비트로젠(Invitrogen), 카탈로그 번호 R78007)를 양성 대조군으로서 프로/잠재성 마이오스타틴을 발현하기 위한 DNA 구축물로 트랜스펙션시키고, 음성 대조군으로서 트랜스펙션 없이 사용하였다. 세포 조

직 샘플에서의 아피테그로맷의 국소 결합을 비오틴화된 항인간 IgG4 이차 항체를 사용하여 수행하였다.

[1041] 사이노몰구스 원숭이 및 랫트에서의 생체내 독성학 및 독성동태학 연구

[1042] 생체내 독성 연구를 인디애나주 그린필드 소재의 코반스 래보러터리즈(Covance Laboratories)에서 수행한 유년기 랫트 독성 연구를 제외하고, 위스콘신주 매디슨 소재의 코반스 래보러터리즈에서 수행하였다. 모든 연구는 인간의 사용을 목적으로 하는 의약품 허가를 위한 기술적인 요구사항의 의약품국제조화회의(ICH) 지침을 따랐으며, 미국 식품의약국(FDA) GLP 규정(21 CFR 파트 58)을 준수하여 행하였다. 프로토콜을 동물 실험 윤리 위원회(IACUC)에서 검토하고 승인하였다. 대퇴골 조직의 조직학, 현미경 평가 및 골밀도 측정을 경제 협력 개발 기구(OECD) 우수 실험실 관리수칙에 준수하여, 캐나다 퀘벡 센트빌르 소재의 찰스 리버 래보러터리즈 몬트리얼 유엘씨(Charles River Laboratories Montreal ULC)가 행하였다. 유년기 랫트 연구에 있어서, 발달 신경독성 조직학을 미국 메릴랜드주 프레더릭 소재의 톡스 패스 스페셜리스트(Tox Path Specialists; TPS)에서 행하였으며, 발달 신경독성 병리학을 미국 콜로라도주 롱몬트 소재의 켄패쓰, 인코포레이티드(GEMpath, Inc.)에서 행하였다(비-GLP). 26주 랫트 연구에 있어서, 방사선 사진 평가(비-GLP)를 미국 위스콘신주 매디슨 소재의 수의학 진단 이미징(Veterinary Diagnostic Imaging)에 대한 자격이 있는 자문위원이 행하였다. 연구 설계는 표 26에 요약되어 있다.

[1043] 성인 및 유년기 랫트 독성학 연구. 수컷 및 암컷 사이노몰구스 원숭이(24 내지 50개월령)를 처리군으로 무작위로 지정하였으며, 군을 통제된 환경(20 내지 26℃, 30 내지 70% 상대 습도; 12시간 명암 주기)에서, 스테인리스 스틸 케이지에 수용하였다. 동물에게 케이지 강화 장치 및 음식, 공인 영양류 식이 번호 5048(피엠티아 뉴트리션 인터내셔널(PMI Nutrition International) 공인 LabDiet®)을 매일 1 내지 2회 제공하고, 수돗물을 자유롭게 제공하였다.

[1044] 성체 및 유년기 랫트 독성학 연구. 수컷 및 암컷 스프라그 다우리(Sprague Dawley; SD) 랫트(성체 연구, 6 내지 8주령; 유년기 연구, F1 발달 아암에 있어서 PND 21 및 짝짓기 아암에 있어서 15 내지 16주)를 무작위로 처리군에 지정하였다. 성체 연구에서, 모든 동물을 군으로 수용하고, 유년기 연구에서, F1 동물을 PND 21에 시작하여 개별적으로 수용하였으며, 짝짓기를 위한 나이브(naïve) 수컷을 개별적으로 수용하고(짝짓기할 때 제외), 나이브 암컷을 군으로 수용하였다(짝짓기할 때와 임신 동안 제외). 동물을 스테인리스 스틸, 와이어 바닥 케이지(wire bottom cages)에 둔 짝짓기 동안을 제외하고, 수용은 통제된 환경(20 내지 26℃, 30 내지 70% 상대 습도; 12시간 명암 주기)에서, Diamond Soft® 베딩(bedding)을 갖는 폴리카보네이트 케이지에서 이루어졌다. 음식, 공인 설치류 식이 번호 2014C 또는 2016C(엔비고 알엠에스, 인코포레이티드(Envigo RMS, Inc.)) 및 수돗물을 자유롭게 제공하였으며, 동물에게 케이지-강화 장치를 제공하였다.

[1045] 안전성 및 기타 특정 평가. 모든 독성학 연구에서 하기의 일반적인 중점을 평가하였다: 사망률, 임상 관찰, 체중, 음식 섭취. 동물의 일반적인 임상 관찰을 하루에 2회 수행하였으며, 원숭이에서 급성 독성을 평가하기 위해 투여 후 2 내지 3시간에 케이지안 관찰(cageside observation)을 행하고, 랫트에서는 하루에 1회 수행하였다. 상세한 관찰을 투여일에 매주 수행하였다. 음식 섭취를 원숭이에서는 매일 1회, 성체 랫트에서는 매주 1회 및 유년기 동물에서는 3 내지 4일마다(체중 간격에 상응) 측정하였다. 체중을 원숭이와 성체 랫트에 있어서 매주 1회, 그리고 유년기 연구에서는 3 내지 4일마다 측정하였다. 또한 모든 연구에는 대퇴이두근 및 비복근에 대한 골격근 중량의 추가 수집과 함께 임상 병리학(혈액학, 혈청 화학, 응고 및 요검사) 및 해부학적 병리학(육안 및 현미경) 평가가 포함된다. 독성동태학, 항-약물 항체(ADA) 및 표적 결합(혈청 잠재성 마이오스타틴) 분석을 위해 혈액 샘플을 수집하였다. 원숭이 및 성체 랫트 연구를 위해 수행된 다른 안전성 평가에는 안과 검사(두 종 모두)가 포함되며; 원숭이의 경우에만, 활력 징후 측정; 심전도; 신경학적 검사; 및 호흡수 및 심박수 측정이 포함된다.

[1046] 하기의 특정 중점을 26주 랫트 연구에서 평가하였다: 기능적 관찰 배터리(FOB), 운동 활성(locomotor activity) 평가, 생체 내 방사선 이미지 평가(대퇴골두 및 대퇴골 경부), 생체외 골 미네랄 함량 및 말초 양적 컴퓨터 단층촬영(pQCT)에 의한 덴시토메트리 및 대퇴골의 조직병리학.

[1047] 유년기 랫트 연구에서 하기의 특정 중점을 평가하였다: 발달 지표, 해부학적 및 발달 신경독성(DNT) 및 신경병리학, 수컷 및 암컷 생식력 중점, 신경행동 소견 및 대퇴골의 생체외 뼈 분석(즉, 미네랄 함량 및 pQCT에 의한 덴시토메트리, 방사선촬영, 길이, 조직병리학). DNT 병리학 검사는 비임상 독성 연구 동안 신경계 샘플링에 대한 "최적의 실시" 권고사항에 나열된 바와 같은 주요 신경 구조를 포함하여, 뇌, 척수, 후근 신경절 및 신경으로부터의 수많은 섹션의 평가를 포함하였다(문헌[Bolon et al. (2013) Toxicol Pathol. 41:1028-1048]; 문헌

[Bolon et al. (2018) Toxicol Pathol. 46:372-402)].

[표 26]

사이노블루스 원숭이 및 스프라그 다우리 랫트에서의 아피타그로맷 GLP 다중-용량 독성학 및 독성동태학 연구

종	연구 기간		N		정맥내 블루스 용량		TK 및 ADA 샘플링	임상 병리학 ^c 샘플링	추가 ^a 의 안전성, PD 및 특성 종점
	M	F	M	F	수준	총 용량 (mg/kg/주)			
사이노블루스 원숭이 상제	4주 투여 단계와 합 계 4주 회 복 단계		24	24	6/성별/군 ^a	0, 10, 30, 100	5	제1일: 투여전 ^d 및 투여 후 1, 48, 96, 120, 168시간 제15일: 투여전 ^d 제22일: 투여전 ^d 및 투여 후 1, 48, 96, 120 제29일: 투여전 ^d 제8일, 제15일 ^d , 제22일 및 제29일 ^d 에 1회(회복 단계)	안과; BCG; 활력 징후; 호흡; 신경학적 평가; 근육량; 잠재 성 마이오스타틴
	4주 투여 단계와 합 계 4주 회 복 단계		93	93	15/성별/군 ^b	0, 10, 30, 100	5	제1일: 투여전 ^d 및 투여 후 1, 24, 48, 72, 120, 168시간 제15일: 투여전 ^d 제22일: 투여전 ^d 제29일: 투여전 ^d 및 투여 후 1, 24, 48, 72, 120, 168시간 제15일 ^d , 제22일 및 제29일에 1회(회 복 단계)	안과; 근육량; 잠재성 마이오스 타틴
SD 랫트 상제	26주 투여 단계와 합 계 8주 회 복 단계		11	11	15/성별/군 ^b	0, 30, 100, 300	27	제1일: 투여전 ^d 및 투여 후 1, 24, 48, 72, 120, 168시간 제15일, 제22일, 제29일, 제43일, 제57일, 제71일, 제85일, 제99일, 제113일, 제127일, 제141일, 제155 일, 제169일: 투여전 ^d 제183일: 투여전 ^d 및 투여 후 1, 24, 48, 72, 120, 168시간 ^d 제14일, 제21일, 제28일, 제35일, 제42일 제49일 및 제56일에 1회(회복 단계)	안과; FOB; 운동 활성; 생체내 방사선촬영; 대퇴골 조직병리 학 및 펜시토메트리; 근육량; 잠재성 마이오스타틴
	7주 투여 단 계와 함께 8 주 회복 단 계		20	24	40 M/군; 50 F/군	0, 30, 100, 300	7	PND 21: 투여전 ^d 및 투여 후 1, 24, 8, 72, 96, 120, 168시간 PND 35 ^d , 42, 49 ^d , 56: 투여전 PND 63: 투여전 ^d 및 투여 후 1, 24, 48, 72, 96, 120, 168시간	생식력; 장자 평가; 대퇴골 길 이, 펜시토메트리, 생체의 방사 선촬영, 조직병리학; 운동 활 성; 신경행동 평가; DMT 조직병 리학; 근육량; 잠재성 마이오 스타틴

종	연구 기간		N	정맥내 볼루스 용량		TK 및 ADA 샘플링	임상 병리학 ^e 샘플링	추가적 안전성, PD 및 특정 종점
	M	F	군	수준 (mg/kg/주)	총 용량			
						PND 77 ^d , 84, 91 ^e 에 1회 (회복 단계)		

^a 4/성별/군 투여 단계; 2/성별/군 회복 단계

^b 10/성별/군 투여 단계; 5/성별/군 회복 단계

^c 20/성별/군 투여 단계; 20 M/군 및 30 F/군 회복 단계

^d ADA도 포함 수집됨

^e 임상 병리학은 혈액학, 혈액 화학, 응고 및 요검사를 포함하였음

약어: DNT, 발달 신경독성; F, 암컷; FOB, 기능적 관찰 배터리; GLP, 우수 실험실 관리수칙; IV, 정맥내; M, 수컷; PND, 산후 일수; PD, 약리학; TK, 독성동태학

[1050]

[1051]

사이노물구스 원숭이 및 스프라그 다우리(SD) 랫트 혈청에서의 아피테그로맷의 정량화. 사이노물구스 원숭이 및 SD 랫트 혈청 둘 모두에서 검증된 ELISA를 사용하여 혈청 샘플을 아피테그로맷의 존재에 대해 분석하였다. 검정 플레이트를 재조합 프로마리오스타틴으로 코팅하고 소 혈청 알부민(BSA) 용액으로 블로킹하였다. 혈청 샘플을 최소 요구 희석(MRD)(1:100)까지 희석하거나, 또는 추가로 희석하여 분석물질이 검정의 정량적 범위 내에 있는 것을 보장하였다. 이어서, 희석된 샘플을 검정 플레이트 상에서 인큐베이션시켰다. 결합된 아피테그로맷을 염소-항인간 서양고추냉이 과산화효소(HRP) 시약을 사용하여 검출하고, 검정 신호를 테트라메틸벤지딘(TMB)을 사용하여 생성하였다. 표준 곡선을 1/Y2 가중치를 갖는 5-파라미터 로지스틱 함수에 피팅시켰다. 정량적 범위는 혈청 중 200 내지 10,000 ng/mL의 아피테그로맷이다. 모든 연구에 있어서, 샘플 분석을 플로리다주 탬파 소재의 바이올로지스 디벨롭먼트 서비스즈(iologics Development Services)에서 행하였다(GLP).

[1052]

사이노물구스 원숭이 및 SD 랫트 혈청에서의 항아피테그로맷 항체의 검출. 전기화학발광(ECL) 가교-형식 플레이트 기반의 검정을 사용하여 아피테그로맷에 대한 항-약물 항체(ADA)의 존재에 대해 혈청 샘플을 평가하였다. 샘플을 100 mM 아세트산을 사용하여 산성화시켜, 임의의 ADA 복합체를 해리시킨 다음, Tris 완충액을 사용하여 중화시키고, 비오틴화 및 루테늄-컨쥬게이트된 아피테그로맷과 함께 인큐베이션시켰다. 이어서, 중화된 샘플을 스트렙타비딘-코팅된 검정 플레이트에서 인큐베이션시키고 검정 신호를 측정하였다. 확립된 컷포인트(cut-point) 값 초과인 검정 신호를 초래한 샘플을 이어서, 확인 검정에서 검정하였으며, 여기에서 과량의 아피테그

로망을 중화된 샘플에 첨가하여, 검정 신호의 면적 고갈을 보여주었다. 이 검정을 1:20의 MRD를 사용하여 사이노물구스 원숭이 및 SD 랫트 혈청 둘 모두에서 사용하기 위하여 검증하였다. 민감성은 SD 랫트 검정에서 4.23 ng/mL 및 사이노물구스 원숭이 검정에서 23.5 ng/mL로 측정되었다. 모든 연구에 있어서, 샘플 분석을 플로리다 주 탬파 소재의 바이올로지스 디벨롭먼트 서비스즈에서 행하였다(GLP).

[1053] *사이노물구스 원숭이 및 SD 랫트 혈청에서의 잠재성 마이오스타틴의 정량화.* 잠재성 마이오스타틴 농도를 총 잠재성 마이오스타틴(즉, 결합형 및 비결합형)을 선택적으로 검출하는 적절한 ECL 검정을 사용하여 정량화하였다. 사이노물구스 원숭이 혈청에서의 이 검정의 적격성은 문헌[Cote et al. (2020) SLAS Discov Adv Sci Drug Discov. 25(1):95-103]에 기재되어 있으며, 당해 프로토콜을 본원에서 변경 없이 사용하였다. 이 검정의 버전은 SD 랫트 혈청에서도 적격하였다. 검정 민감성은 혈청 중 10 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴이었으며, 최대 1mg/mL의 아피테그로맵 약물 내약성을 달성하였다. 모든 연구에 있어서, 매사추세츠주 캠프리지 소재의 스콜라 록, 인코포레이티드(Scholar Rock, Inc.)에서 잠재성 마이오스타틴을 측정하였다(비-GLP).

[1054] *독성동태학.* Phoenix WinNonLin(서타라(Certara), 미국 뉴저지주 프린스턴)을 사용하여 각 연구에 대해 독성동태학 파라미터를 계산하였다. 비구획 분석을 IV 볼루스 용량 투여 경로, 공칭 용량 수준 및 공칭 샘플링 시간을 사용하여 수행하였다. 정량 한계 미만(200 ng/mL 미만)인 농도를 기술 통계에 대해 0으로 처리하였다. 곡선 아래 면적(AUC) 평가를 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 계산하였다. 최종 반감기($t_{1/2}$)를 평균 농도 대 시간 프로파일의 말기 단계의 로그-선형 회귀에 의해 추정하였다. 말기 단계에서 명확하게 볼 수 있는 적어도 3점, r^2 보정 값 >0.7 및 적어도 3 반감기의 시간 간격을 사용하여 반감기를 특성화하였다. 축적 비(AR)를 4주 사이노물구스 원숭이 연구를 제외한 모든 연구에 대하여 [투약 마지막 날의 C_{max} 또는 AUC_{0-168}] / [투여 첫 날의 C_{max} 또는 AUC_{0-168}]로 계산하였다. 해당 연구에서 AR을 마지막 투여일보다는 제22일 값을 사용하여 계산하였다.

[1055] **결과**

[1056] 독성학 연구를 위한 중 선택

[1057] 생체내 독성학 연구를 개시하기 전에, 랫트 및 사이노물구스 원숭이를 ICH S6 및 S9 지침(문헌[FDA, Guidance for Industry: S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. Silver Spring, MD 20993: FDA, 2010]; 문헌[FDA, Guidance for Industry: S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Silver Spring, MD 20993: FDA, 2012])에 따라 아피테그로맵 독성을 평가하기 위한 적절한 설치류 및 비설치류 종으로서 평가하였다. 근육량을 증가시키고 강화시키는 아피테그로맵의 능력은 이전에 건강한 동물과 SMA의 2가지 모델을 포함하는 근육 위축의 다수의 설치류 모델에서 전임상 약리학 연구에서 입증되었다(문헌[Pirruccello-Straub et al. (2018) Sci Rep. 8(1):2292]; 문헌[Long et al. (2019) Hum Mol Genet. 28(7):1076-1089]). 여기에 기재된 연구에 있어서, 마이오스타틴 프로도메인의 서열 동일성을 비교하고, 인간, 랫트 및 사이노물구스 원숭이에 걸쳐 아피테그로맵의 시험관내 결합 및 활성을 확인하였다.

[1058] *마이오스타틴 프로도메인은 중 간에 유사한 서열 동일성 및 아피테그로맵에 대한 결합을 갖는다.* 아피테그로맵은 인간 마이오스타틴 프로도메인에 선택적으로 결합하고, 다른 밀접하게 관련된 TGF β 과 성장 인자, 특히 GDF-11 및 액티빈에는 결합하지 않는다(문헌[Pirruccello-Straub et al. (2018) Sci Rep. 8(1):2292]). 인간 및 랫트 마이오스타틴 프로도메인은 94.5% 서열 상동성을 공유하는 반면, 인간과 사이노물구스 원숭이 마이오스타틴 프로도메인 간의 서열 동일성은 99.7%이다(표 27). 유사하게, 인간, 랫트 및 사이노물구스 원숭이의 성숙 마이오스타틴 성장 인자의 서열은 높은 서열 동일성을 공유한다. 또한, 아피테그로맵은 인간, 랫트 및 사이노물구스 원숭이에 걸쳐, 2.00×10^{-9} M 내지 4.86×10^{-9} M 범위의 프로마이오스타틴에 대한 유사한 결합 친화도를 가지며(표 27), 이는 이들 중에 걸쳐 아피테그로맵의 잠재적으로 유사한 활성을 시사한다.

[1059] [표 27]

종에 걸친 마이오스타틴 프로도메인 서열 동일성/프로마이오스타틴 결합 친화도

종	프로도메인 (동일성%)		프로마이오스타틴에 대한 결합 친화도*
	랫트	원숭이	K_D (M)
인간	94.9%	99.7%	3.42×10^{-9}
랫트	-	95.2%	2.0×10^{-9}
원숭이	-	-	4.86×10^{-9}

*프로마이오스타틴은 대략 10 내지 15% 잠재성 마이오스타틴을 함유하였다

[1060]

[1061]

아피테그로맵은 프로마이오스타틴의 단백질 분해 활성화를 저해한다. 아피테그로맵의 시험관내 활성을 이전에 기재된 세포-기반의 활성 검정을 사용하여 평가하였다(문헌[Pirruccello-Straub et al. (2018) Sci Rep. 8(1):2292]). 종에 걸친 아피테그로맵의 유사한 저해 활성을 확인하기 위하여, 검정은 성숙 마이오스타틴 성장 인자로의 인간, 사이노물구스 원숭이 및 랫트 프로마이오스타틴의 단백질 분해 활성화를 차단하는 아피테그로맵의 능력을 측정하였다. 각각의 프로마이오스타틴 형태에 대한 IC_{50} 값을 초래된 곡선 핏트로부터 계산하였다. 아피테그로맵은 인간 프로마이오스타틴의 단백질 분해 활성화를 저해하고($IC_{50} = 1017$ nM), 사이노물구스 프로마이오스타틴($IC_{50} = 584$ nM) 및 랫트 프로마이오스타틴($IC_{50} = 153$ nM)의 활성화도 방지한다(도 19).

[1062]

아피테그로맵의 인간 조직 교차 반응성

[1063]

아피테그로맵은 인간 조직에서 표적외 결합을 나타내지 않는다. 아피테그로맵의 잠재적인 표적내 및 표적외 조직 결합을 평가하기 위해, 3명의 상이한 인간 공여자(ICH56(R1))로부터의 인간 조직의 전체 패널을 사용하여 GLP 조직 교차 반응성 연구를 행하였다. 아피테그로맵은 양성 및 음성 대조군 세포주에 결합하였지만; 임의의 인간 조직에서 특이적인 양성 염색을 보이지 않았다.

[1064]

사이노물구스 원숭이 및 랫트에서의 아피테그로맵의 생체내 안전성 평가

[1065]

4주 GLP 독성 연구를 1상 임상 연구의 개시를 지원하기 위해 사이노물구스 원숭이 및 랫트에서 행하였다(문헌 [Barrett et al. (2021) Abstract 253. 24th Annual International Annual Congress of the World Muscle Society, Copenhagen, Denmark]). 추가의 반복-투여 GLP 연구를 랫트에서 수행하였으며, 이는 소아 모집단에서 투여를 지원하기 위한 유년기 랫트 독성 연구 및 성체 동물에서의 장기간 26주 독성 연구를 포함하였다.

[1066]

사이노물구스 원숭이에서의 4주 독성학 연구. 수컷 및 암컷 사이노물구스 원숭이에게 4주의 투여 단계에 이어서 4주(무치료) 회복 단계에 있어서 제1일, 제8일, 제15일, 제22일 및 제29일(총 5회 용량)에 0(비히클), 10, 30 및 100 mg/kg의 용량으로 IV 볼루스에 의해 아피테그로맵을 매주 1회 투여하였다. 연구에서 사망이 관찰되지 않았으며, 모든 동물은 예정된 부검까지 생존하였다. 임상 관찰, 음식 섭취, 안과 검사, 임상 화학, 혈액학, 응고 또는 요검사에서 아피테그로맵 관련 유해 효과가 존재하지 않았다. 근육량(비복근 및 이두박근)은 대조군 동물에 비해 아피테그로맵-처리 동물에서 약간 더 높았지만, 효과는 용량 반응이 결여되었고, 개인가변성을 보였다. 안전성 약리학 중점(즉, 신경학적 검사, 호흡수 및 심전도)은 치료 관련 효과를 나타내지 않았다. 아피테그로맵-관련 거시적 또는 미시적 소견은 투여 또는 회복 단계 동물에서 관찰되지 않았다. 전반적으로, 평가된 임의의 중점에서 관찰되는 치료 관련 유해 소견이 존재하지 않았으며, NOAEL은 100 mg/kg이었고, 이는 시험된 최고 용량이었다.

[1067]

성체 SD 랫트에서의 4주 독성학 연구. 수컷 및 암컷 랫트에게 4주의 투여 단계에 이어서 4주(무치료) 회복 단계에 있어서 제1일, 제8일, 제15일, 제22일 및 제29일(총 5회 용량)에 0(비히클), 10, 30 및 100 mg/kg의 용량으로 IV 볼루스에 의해 아피테그로맵을 매주 1회 투여하였다. 아피테그로맵-관련 사망이 관찰되지 않았다. 임상 관찰, 음식 섭취, 안과 검사, 혈액학, 응고 또는 요검사에서 아피테그로맵-관련 유해 효과가 존재하지 않았다. 아피테그로맵-관련 체중 증가는 10 mg/kg 이상을 투여한 동물에서 관찰되었으며, 이는 더 많은 음식 섭취와는 상관관계가 없었지만, 종료 시에, 골격근 중량의 증가와 관련이 있었다. 구체적으로, 해부학적 병리학 소견은 아피테그로맵을 투여한 모든 그룹의 골격근 조직(좌측 이두박근, 우측 이두박근, 좌측 비복근 또는 우측

비복근)의 중량 증가로 제한되었으며, 이는 때때로 유의성에 도달하였으며, 평균 효과는 대조군에 비하여 대략 3 내지 32%의 범위였지만; 미시적 상관관계는 없었다. 증가된 근육량은 건강한 동물 및 질병 동물 모델에서 이전에 보고된 바와 같이, 프로마이오스타틴 및 잠재성 마이오스타틴을 표적으로 하는 항체인 아피테그로맵의 예상되는 약리학적 효과였다(문헌[Pirruccello-Straub et al. (2018) Sci Rep. 8(1):2292]; 문헌[Long et al. (2019) Hum Mol Genet. 28(7):1076-1089]). 몇몇의 작은 아피테그로맵-관련 임상 화학 소견(예를 들어, 약간 더 높은 글로불린 농도, 약간 더 높은 총 단백질 농도 및 더 낮은 알부민:글로불린(A:G) 비)이 주로 100 mg/kg을 투여한 동물의 투여 단계의 마지막에 관찰되었으며, 대부분 가역성의 증거를 나타내었다. 글로불린 농도의 증가는 순환하는 높은 수준의 아피테그로맵(IgG4 면역글로불린)과 관련이 있을 수 있다. 평가된 임의의 종점에 대하여 치료-관련 유해 소견이 관찰되지 않았으며, 무 유해 효과 관찰 수준(NOEL)은 100 mg/kg이었으며, 이는 시험된 가장 높은 용량이었다.

[1068] *성체 SD 랫트에서의 26주 독성학 연구.* 랫트를 ICH S6(R1)(문헌[Cavagnaro et al. (2002) Nat Rev Drug Discov. 1(6):469-475]; 문헌[FDA, Guidance for Industry: S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Silver Spring, MD 20993: FDA, 2012])에 따른 4주 랫트 및 사이노물구스 원숭이 독성학 연구에서의 유사한 결과(즉, 독성이 관찰되지 않음) 때문에, 아피테그로맵의 추가의 독성학 평가를 위하여 단일의 독성학 종으로서 선택하였다.

[1069] 아피테그로맵을 수컷 및 암컷 랫트에 매주 1회 30, 100 및 300 mg/kg의 용량으로 IV-볼루스에 의해 총 27회 용량에 대하여 26주 동안 투여하였다. 아피테그로맵-관련 사망은 관찰되지 않았다. 임상 관찰, 음식 섭취, 임상 화학, 혈액학, 안과 검사, 기능적 관찰 배터리(FOB) 검사, 골 무기질 밀도(대퇴골), 생체내 방사선촬영(대퇴골), 거시적 병리학 및 미시적 병리학 평가에 대한 아피테그로맵 관련 유해 효과가 존재하지 않았다. 4주 랫트 연구와 유사하게, 아피테그로맵-관련 임상 화학 효과는 총 단백질 및 글로불린 농도가 최소로 더 높은 것으로 제한되었으며, 해부학적 병리학적 소견은 골격근 중량(좌측 및 우측 상완이두근)의 약간의 증가로 제한되었다. 모든 아피테그로맵 처리군에서 발생하는 골격근량 증가는, 대조군에 비하여 약 15 내지 33%의 범위였으며, 근육 섬유화의 최소 내지 약간의 비대의 미시적 소견과 상관관계가 있었다. 이들 근육 변화는 회복 단계 동안 지속되었지만 용량 반응성은 아니었다(문헌[Pirruccello-Straub et al. (2018) Sci Rep. 8(1):2292]; 문헌[Long et al. (2019) Hum Mol Genet. 28(7):1076-1089]). 최대 26주 동안 IV 볼루스 투여에 의한 주 1회 아피테그로맵의 투여는 성체 SD 랫트에서 내약성이 양호하였으며, NOEL은 300 mg/kg의 시험된 최고 용량이었다.

[1070] *SD 랫트에서의 유년기 독성학 연구.* SMA를 갖는 소아 환자(2세 이상)의 투여를 지원하기 위해, 유년기 랫트 GLP 독성학 연구를 행하였다. 유년기 랫트에게 2세 인간과 동등한, 출생후일(PND) 21일로부터 동물이 성적으로 성숙하고 주요 장기 및 면역계의 발달이 일반적으로 완료되는 PND 63일까지 7주 동안 투여하였다(문헌[FDA, "S11 Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Paediatric Medicines," 2020]). 연구 설계는 또한 유년기 동물 발달 및 생식 생물학에 대한 마이오스타틴 경로 저해의 효과를 조사하기 위해 신경독성학, 생식력, 및 생식 및 발달 독성학 중점을 포함하였다(표 26).

[1071] 이 연구에서, 아피테그로맵을 주마다 30, 100 및 300 mg/kg의 용량으로 IV 볼루스 투여에 의해 투여하였다. 사망률, 임상 관찰, 음식 섭취, 임상 병리학, 안과 검사 및 해부학적 병리학 평가에서 관찰된 아피테그로맵-관련 효과가 존재하지 않았다. 수컷에서의 평균 체중 또는 체중 증가에 대한 아피테그로맵-관련 효과는 관찰되지 않았지만; 전체 투여 기간(PND 21 내지 63)에 걸쳐 암컷에 대하여 평균 체중 증가에서 아피테그로맵-관련, 유해하지 않은, 유의미한 증가가 보고되었으며, 이는 일부 동물에 대하여 회복 단계까지 지속되었다. 아피테그로맵-처리된 유년기 랫트에서 몇몇의 임상 병리학 소견이 관찰되었지만, 이들의 전반적으로 작은 세기로 인해, 아무것도 유해한 것으로 간주되지 않았다. 이들은 최소 내지 약간 더 높은 총 단백질 및/또는 글로불린 농도를 포함하였으며, 이는 100 mg/kg/용량 이상을 투여한 두 성별 모두에서 최소로 더 낮은 알부민:글로불린 비, 300 mg/kg/용량을 투여한 수컷에서 약간 더 낮은 트리글리세리드 농도 및 100 mg/kg/용량 이상을 투여한 수컷 및 300 mg/kg/용량을 투여한 암컷에서 최소로 더 낮은 나트륨 농도를 초래하였다. 글로불린의 변화는 순환 중인 아피테그로맵 때문일 수 있다. 성체 동물에서 수행되는 연구와 유사하게, 아피테그로맵-처리된 수컷 및 암컷에서, 대조군에 비하여 약 13 내지 28%의 범위였던 평균 효과 및 명백한 미시적인 상관관계 또는 용량 반응의 부재와 함께, 절대 근육 중량(이두박근 및/또는 비복근)의 증가가 존재하였다. 또한, 해부학 및 발달 신경독성(DNT) 및 신경조직병리학, 신경행동 평가(소리 자극(acoustic startle), 운동 활성 또는 모리스 수중 미로), 발달상 성적 지표 및 뼈 분석(덴시토메트리, 방사선촬영, 대퇴골 길이 및 대퇴골 조직병리학)를 포함하는 임의의 특정 연구 종점에 대하여 유해한 독성이 관찰되지 않았다. 마지막으로, 처리된 수컷 및 암컷을 나이브 동물과 교배한 후, 아피테그로맵은 생식 파라미터(발정 주기, 생식 능력, 번식성(fecundity), 생식력, 정자 평가)에 유해 효과를

가지 않았지만; 평균 체중의 아피테그로맵-관련 증가가 일부 암컷에 대하여 임신 동안 관찰되었다. PND 21에서 PND 63까지(총 7회 용량) IV 볼루스 투여에 의한 주 1회의 아피테그로맵의 투여는 유년기 SD 랫트에서 내약성이 좋았고, NOAEL은 시험된 최고 용량인 300 mg/kg이었다.

[1072] 사이노물구스 원숭이 및 랫트에서의 아피테그로맵의 다중-용량 독성동태학

[1073] 아피테그로맵 다중-용량 TK 프로파일, TK 파라미터 및 항-약물 항체를 성체 랫트 및 사이노물구스 원숭이에서의 4주 연구, 성체 랫트에서의 26주 연구 및 유년기 랫트 연구에서 평가하였다. 모든 연구에서, 처리된 동물에서 아피테그로맵에 대한 전신 노출이 확인되었다(도 20a 내지 도 20d). C_{max} 및 AUC_{0-168} 파라미터는 용량 수준의 증가와 함께 용량에 비례하여 증가하였으며, 다중 투여 후 축적을 보였다(표 28). 또한, 수컷과 암컷 동물 간에 아피테그로맵 노출의 차이가 존재하지 않았다. 모든 연구와 용량군에 걸쳐, 아피테그로맵은 동역학에서 최소의 성별 차이 내지 이의 부재를 보였고, 용량-비례 노출을 달성하였으며, 다수의 투여 후에 축적을 나타내었다.

[1074] 사이노물구스 원숭이에서의 다중-용량 TK(4주). 수컷 및 암컷 사이노물구스 원숭이에게 제1일, 제8일, 제15일, 제22일 및 제29일에 10, 30 및 100 mg/kg의 용량 수준으로 5회 IV 볼루스 용량의 아피테그로맵을 투여하였다. TK 파라미터를 제1일 및 제22일 후에 결정하였다. 100 mg/kg 군의 1마리의 동물이 투여 후 48시간에 C_{max} 를 관찰한 제22일을 제외하고, 모든 투여 동물에서 투여 후 1시간의 처음의 샘플링 시점에서 C_{max} 가 관찰되었다(표 28). 아피테그로맵에 대한 $t_{1/2}$ 을 별개의 제거 단계의 곁여 때문에 이 연구에서 측정하지 않았다. 아피테그로맵 C_{max} 및 AUC_{0-168} 에 의해 평가되는 바와 같은 노출은 제1일 및 제22일에 용량-의존적 증가를 나타냈으며, 대략적으로 10 내지 100 mg/kg에서 용량에 비례하였으며, 이는 표적이 완전히 포화되었음을 시사한다. 동물은 투여 및 회복 기간 내내 노출을 유지하였으며(도 20a), 축적은 모든 용량에서 제1일 내지 제22일에서 관찰되었다(표 28). 임의의 용량의 아피테그로맵 투여 후에, 동물에서 ADA가 발생하지 않았다.

[1075] 성체 스프라그 다우리 랫트에서의 다중-용량 TK(4주). 수컷 및 암컷 랫트에게 제1일, 제8일, 제15일, 제22일 및 제29일에 10, 30 및 100 mg/kg의 용량 수준으로 5회 IV 볼루스 용량의 아피테그로맵을 투여하였다. TK 파라미터를 제1일 및 제29일 후에 결정하였다. 둘 모두의 날에 모든 군에서 1시간의 처음의 샘플링 시점에서 C_{max} 가 관찰되었으며, 아피테그로맵은 제29일에 326 내지 358시간의 범위의 $t_{1/2}$ 을 달성하였다(표 28). 아피테그로맵 C_{max} 및 AUC_{0-168} 에 의해 평가되는 바와 같은 노출은, 제1일 및 제29일에 용량-의존적 증가가 입증되었으며, 일반적으로 10 내지 100 mg/kg에서 용량에 비례하였으며, 이는 표적이 완전히 포화되었음을 시사한다. 동물은 투여 및 회복 기간 내내 노출을 유지하였고, 축적은 매주의 투여 후에 모든 용량에서 관찰되었다(도 20b). 2마리의 암컷, 10 mg/kg 군의 1마리 및 30 mg/kg 군의 1마리는 투여 단계에서 모든 간격에 있어서 ADA-음성이었지만, 제15일 및 제29일의 회복 단계에서 ADA-양성이었으며, 이는 (군 내의 다른 동물과 비교하여) 제29일 용량 후에 이들 동물에 대해 측정된 더 낮은 농도의 아피테그로맵과 상관관계가 있었다. 모든 다른 동물은 연구 내내 ADA-음성이었다.

[1076] 성체 스프라그 다우리 랫트에서의 다중-용량 TK(26주). 수컷 및 암컷 랫트에게 26주 동안 30, 100 및 300 mg/kg의 용량 수준으로 27회 IV 볼루스 용량의 아피테그로맵을 투여하였다. TK 파라미터를 제1일 및 제183일 후에 결정하였다. C_{max} 는 둘 모두의 날에 모든 군에서 1시간의 처음의 샘플링 시점에서 관찰되었으며, 아피테그로맵은 제183일에 256 내지 346시간의 범위의 $t_{1/2}$ 을 달성하였다(표 28). 아피테그로맵 C_{max} 및 AUC_{0-168} 에 의해 평가되는 바와 같은 노출에 의해, 용량 의존적 증가가 나타났으며, 일반적으로 용량에 비례하였다. 동물은 투여 및 회복 기간 내내 노출을 유지하였으며, 축적은 매주 투여 후에 모든 용량에서 관찰되었다(도 20c). 30 mg/kg 군에서, ADA는 1마리의 수컷(제43일)과 2마리의 암컷(각각 제42일 및 제99일)에서 검출되었다. 아피테그로맵의 혈청 농도는 수컷의 경우 영향을 받지 않았지만, 두 암컷은 모두 감소된 노출을 보였다. ADA는 100 및 300 mg/kg 용량 군의 임의의 동물에서 임의의 간격으로 검출되지 않았다.

[1077] 유년기 스프라그 다우리 랫트에서의 다중 용량 TK. 아피테그로맵의 PK 프로파일 및 파라미터를 다중-용량 TK 랫트 유년기 연구에서 평가하였다. 유년기 수컷 및 암컷 랫트에게 PND 21에서 PND 63까지 30, 100 및 300 mg/kg의 용량 수준으로 7회 IV 볼루스 용량의 아피테그로맵을 투여하였다. PK 파라미터를 PND 21 및 PND 63 후에 결정하였다. 둘 모두의 날에 모든 군에서 1시간의 처음의 샘플링 시점에서 C_{max} 가 관찰되었으며, 아피테그로맵은 PND 63에서 265 내지 330시간 범위의 $t_{1/2}$ 을 달성하였다(표 28). 아피테그로맵 C_{max} 및 AUC_{0-168} 에 의해 평가된 바와 같은 노출에 의해, 용량-의존적 증가가 나타났으며, 일반적으로 용량 비례하였다. 동물은 투여 및 회복 기간 내내

노출을 유지하였으며, 축적은 매주 투여 후 모든 용량에서 관찰되었다(도 20의 D). 모든 동물은 ADA-음성인 것으로 결정되었다.

사이노몰구스 원숭이 및 랫트에서의 아피테그로맵과의 표적 결합

연구의 투여 및 회복 단계에 걸쳐 혈청 잠재성 마이오스타틴 수준을 측정함으로써 아피테그로맵과의 표적 결합을 결정하였다(도 21a 내지 도 21d). 잠재성 마이오스타틴의 기준선 수준은 모든 연구에 걸쳐 20 내지 100 ng/mL의 범위였다. 모든 연구에서, 아피테그로맵의 초기 투여 후, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도는 기준선 초과로 증가하였으며, 투여 및 회복 단계 내내 이 상승된 농도로 유지되었다. 투여 후 달성된 잠재성 마이오스타틴의 절대 수준은 용량이 증가함에 따라 증가하였지만, 용량에 비례하지는 않았다. 아피테그로맵 노출과 마찬가지로, 확인된 ADA 반응과 관련된 잠재성 마이오스타틴 농도에 눈에 띄는 변화가 있었다. ADA 양성 동물을 군 평균값으로부터 배제하였다.

[표 28]

GLP 다중-용량 TK 연구로부터의 사이노몰구스 원숭이 및 랫트 혈청에서의 아피테그로맵에 대한 군 평균 PK 파라미터

연구	인	용량 수준 (mg/kg/주)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	용량 정규화된		용량 정규화된	
						C _{max} [(μg/mL)/ (mg/kg/주)]	AUC ₀₋₁₆₈ (h*μg/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ [(h*μg/mL)/ (mg/kg/주)]	AUC ₀₋₁₆₈ AR
4주 사이노몰구스 원숭이	제1일	10	369	1.0	-	36.9	30,400	3,040	-
		30	876	1.0	-	29.2	77,200	2,570	-
		100	2,560	1.0	-	25.6	240,000	2,400	-
	제22일	10	744	1.0	NC	74.4	73,900	7,390	2.41
		30	1,610	1.0	NC	53.5	186,000	6,200	2.41
		100	5,210	4.92 ^a	NC	52.1	577,000	5,770	2.41
4주 랫트	제1일	10	213	1.0	-	21.3	16,200	1,620	-
		30	695	1.0	-	23.2	51,100	1,700	-
		100	2,360	1.0	-	23.6	170,000	1,700	-
	제29일	10	425	1.0	342	42.5	199,473.00	4,730	2.93
		30	1,420	1.0	358	47.4	156,000	5,190	3.05
		100	4,390	1.0	326	43.9	452,000	4,520	2.67
26주 랫트	제1일	30	440	1.0	-	14.7	33,100	1,100	-
		100	1,600	1.0	-	16.0	117,000	1,170	-
		300	4,220	1.0	-	14.1	312,000	1,040	-
	제183일	30	1,460	1.0	346	48.8	332,126,000	4,210	3.81
		100	4,760	1.0	270	47.6	297,409,000	4,090	3.48
		300	10,500	1.0	256	34.8	978,000	3,260	3.13
7주 유년기 랫트	PND 21	30	352	1.0	-	11.7	26,600	886	-
		100	1,310	1.0	-	13.1	96,400	964	-
		300	4,130	1.0	-	13.8	296,000	988	-
	PND 63	30	1,050	1.0	NC	35.0	106,000	3,540	3.99
		100	4,020	1.0	330	40.2	361,000	3,610	3.74
		300	11,200	1.0	265	37.3	867,000	2,890	2.92

^a 1마리의 수컷 동물은 48시간의 T_{max}를 가졌다
성체 랫트, 유년기 랫트 및 사이노몰구스 원숭이로의 주마타의 투여 후의 아피테그로맵의 약동학 파라미터. 아피테그로맵의 평균 독성동태학 파라미터를 중간값 시간으로서 보고된 T_{max}를 제외하고, 비임상 연구에 걸쳐 산출 평균으로서 계산하였다. 제1 용량 후 및 다중 용량 후에 각각의 연구에서 선택된 평균 독성동태학 파라미터를 계산하고, 조합된 수컷 및 암컷으로서 나타냈다.
약어: C_{max}, 최대 농도; T_{max}, 최대 관찰 농도까지의 시간; AR, 축적비; AUC₀₋₁₆₈, 0 내지 168시간의 곡선 아래 면적; NC, 별개의 제거 단계의 결여로 인하여 계산하지 않음

요약

아피테그로맵의 안전성 및 노출 프로파일을 특성화하기 위해 전임상 독성학 및 TK 연구(표 1)를 행하였다(문헌

[Pirruccello-Straub et al. (2018) Sci Rep. 8(1):2292]].

- [1084] 랫트 및 사이노물구스 원숭이 둘 모두에서 4주 독성학 연구로부터의 비임상 안전성 데이터는 아피테그로맵이 최대 100 mg/kg의 용량으로 4주 동안 매주 1회 IV 볼루스 주사에 의해 투여되었을 때 내약성이 우수함을 보여주었다. 아피테그로맵은 또한 성체 랫트에서의 26주 연구와 유년기 랫트에서의 8주 연구 둘 모두에서 내약성이 우수했으며, 각각은 시험된 최대 용량인 300 mg/kg의 NOAEL을 가졌다.
- [1085] 아피테그로맵을 사용한 연구에서 성체 및 유년기 랫트 또는 성체 원숭이에서 정소의 중량 또는 조직병리학의 변경이 확인되지 않았으며, 유년기 랫트 연구에서 꼬리 부정소 중량, 정자 운동성, 농도 또는 형태에 대한 아피테그로맵-관련 효과가 존재하지 않았다. 프로마이오스타틴 저해에 의해 야기되는 임의의 잠재적인 생식 효과를 결정하기 위해 기능적 결과로서 유년기 랫트 연구에서 생식력 중점도 또한 조사하였다. 아피테그로맵은 유년기 랫트에서 발정 주기, 생식 능력 및 번식성과 같은 생식력 파라미터에 영향을 갖지 않았다. 이들 데이터는 아피테그로맵이 비특이적 마이오스타틴 저해제에서 관찰되는 잠재적인 표적외 생식 기관 영향을 피할 수 있음을 시사한다.
- [1086] FOB, 운동 활성 및 발달 신경조직병리학에 대한 아피테그로맵 치료의 영향을 유년기 랫트에서 평가하였다. 이들 중점 중 어느 것에서도 아피테그로맵-관련 유해한 관찰이 존재하지 않았으며, 이는 유년기 설치류에서, 아피테그로맵에 의한 잠재성 마이오스타틴의 특이적인 저해가 CNS에 임의의 바람직하지 않은 영향을 초래하지 않음을 확증한다.
- [1087] 심혈관 조직병리학 및/또는 생리학에 대한 아피테그로맵의 영향을 랫트 및 원숭이에서 평가하였다. 심장의 중량과 조직병리학의 아피테그로맵-관련 변화가 존재하지 않았다. 더욱이, 아피테그로맵은 심전도의 정량적 및 정성적 평가에 의해 결정된 바와 같이, 심장 기능에 임의의 유해한 영향을 갖지 않았다. 이들 데이터는 프로마이오스타틴 및 잠재성 마이오스타틴의 특이적인 표적화가 랫트 및 원숭이에서 임의의 원하지 않는 심장 독성과 관련 없음을 시사한다.
- [1088] 골에 대한 아피테그로맵의 효과를 성체 및 유년기 동물에서 평가하였다. 아피테그로맵은 골 무기질 밀도, 골 길이, 골 조직병리학을 변경시키지 않았으며, 방사선촬영 관찰에 영향을 보이지 않았다. 임의의 안전성 평가에서 골 파라미터에 대한 아피테그로맵-관련 유해 작용이 관찰되지 않았다.
- [1089] 랫트 및 원숭이에서의 아피테그로맵의 다중 용량 TK 프로파일은 대략적인 용량 비례 및 다중 용량 후 약물의 축적을 갖는 모든 동물에서 전신 노출을 나타내었다. 독성학 연구에서 달성된 아피테그로맵 노출은 치료된 동물의 골격근량 증가에 의해 입증된 바와 같이, 약력학적 효과를 생성하기에 충분하였다. 또한, 잠재성 마이오스타틴의 순환계 수준의 증가는 아피테그로맵이 표적과 결합하고 이를 포화시키는 능력을 나타냈다.
- [1090] 전반적으로, 아피테그로맵의 생체내 독성학 평가는, 최대 300 mg/kg에서 성체 랫트에서 최대 26주 및 유년기 랫트에서 8주의 만성 연구에서 독성이 확인되지 않은 바람직한 안전성 프로파일을 입증하였다. 비임상 독성학 데이터는 SMA의 마우스 모델에서의 전임상 약리학 연구를 보완한다.
- [1091] **실시예 3. 누시너센 또는 리스디플람으로 치료 중인 후기-발병 척수 근위축증을 갖는 환자에서 아피테그로맵의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 시험**
- [1092] 이 3상 시험의 목적은 누시너센 또는 리스디플람을 사용한 백그라운드 요법을 받고 있는 후기-발병 척수 근위축증(SMA)을 갖는 환자에서 운동 기능을 개선하기 위하여 위약과 비교하여 아피테그로맵의 안전성 및 효능을 평가하는 것이다. 생존 운동 뉴런(SMN) 상향조절제 요법은 운동 기능의 저하를 예방하거나 감소시킴으로써 임상 결과를 유의미하게 개선하는 것으로 나타났지만, 환자는 상당한 운동 기능 손상을 계속 앓을 수 있는데, 이는 표적화된 SMN 상향조절제 요법이 SMN-의존적 경로에 집중하고, 이미 발생한 위축을 역전시키기 위해 골격근에 직접적으로 영향을 미치지 않기 때문이다. 결과적으로, 근육 위축을 해결할 수 있고, 그에 의해 SMA를 갖는 환자에서 운동 기능을 개선시킬 수 있는 보완적인 치료 근육-지향 요법에 대한 의학적 요구가 만족되지 않고 남아 있다. 아피테그로맵은 마이오스타틴 활성화의 선택적 저해제로서의 새로운 작용 메커니즘을 통해, 백그라운드 SMN 상향조절제 요법으로 치료받고 있는 SMA를 갖는 환자의 광범위한 모집단에서 운동 기능에 임상적으로 의미 있는 효과를 생성할 가능성을 갖는다.
- [1093] 이 시험을 후기-발병 SMA(즉, 제2형 및 제3형 SMA)로 진단받고, 승인된 SMN 상향조절제 요법을 받고 있는 2세 내지 21세의 환자에서 스크리닝 시에 행하여, 누시너센에 대한 보조적 요법으로서 아피테그로맵의 효능 및 안전성을 확인하고, 리스디플람에 대한 보조적 요법으로서 아피테그로맵의 효능 및 안전성을 평가할 것이다. 누시너센과 SMN 상향조절제 리스디플람은 둘 모두 기능적 SMN 단백질의 생성을 증가시켜 SMA에서 SMN 단백질 결핍을

치료하기 때문에, 이전에 보고된 누시너센을 사용한 긍정적인 결과는 보조적 요법으로서 아피테그로맵을 조사하는 것을 뒷받침한다.

[1094] **환자 모집단**

[1095] 환자는 이들이 스크리닝 시에 2세 내지 21세이고, 스크리닝으로부터 적어도 2년의 기대 수명을 갖는 것을 포함하는 사전 특정된 포함 기준을 만족할 것이다. 이들은 5q SMA의 문서화된 진단을 가져야 하며, 누시너신 또는 리스디플람을 받기 전에, 후기 발병, 즉, 제2형 또는 제3형 SMA로 진단받았어야 한다. 환자는 스크리닝 시에 보행 불가능이어야 하며, 스크리닝 시에 WHO 운동 지표에 따라 독립적으로 앉을 수 있어야 한다. 환자는 스크리닝 이전에 적어도 10개월의 누시너신 투여 또는 최소 6개월의 리스디플람 투여를 완료해야 한다. 환자는 스크리닝 시에 10 이상 및 45 이하의 HFMSSE 점수를 가져야 하며, 운동 기능 결과 측정을 수행하는 데 방해가 될 신체적 제한을 갖지 않아야 한다. 환자는 연구 약물 주입을 받을 수 있어야 하며, 정맥 내로 혈액 샘플을 제공할 수 있어야 하며, 생식가능연령의 여성 환자는 피임 준수에 동의해야 한다.

[1096] 배제 기준에는 임의의 시기에 오나셈노진 아베파르보백-자이오이를 제공 받음; 이전의 아피테그로맵을 사용한 치료; SMN 상향조절제 요법에 대한 중증 과민 반응 또는 과민증(intolerance)의 이전 병력; 및 Fc 도메인을 보유하는 모노클로날 항체 또는 재조합 단백질, 아피테그로맵 또는 아피테그로맵의 부형제에 대한 과민 반응의 이전 병력이 포함된다. 배제 기준에는 또한, 침습적 환기 또는 기관절개술에 대한 요건; 지난 6개월에 걸쳐 안정적이지 않았으며, 시험 내내 안정할 것으로 예상되지 않는 영양 상태; 대부분의 영양분이 이 경로를 통해 제공되는 위/비위 영양관에 대한 의학적 필요성; 및 스크리닝 이전 6개월 이내에 또는 시험 동안 예상되는 임의의 운동 기능 결과 척도에 대해 평가되는 환자의 능력을 실질적으로 제한할 가능성을 갖는 척추 또는 고관절 수술을 포함하는 주요 정형외과 또는 기타 개입 수술이 포함된다. 배제 기준은 스크리닝 전 3개월 또는 5 반감기 중 더 긴 기간 내에 임상 시험에서 다른 조사 약물을 사용한 치료; 스크리닝 전 90일 이내에 발프로산 또는 하이드록시우레아의 이용; 스크리닝 전 60일 이내에 승인된 SMN 상향조절제 요법 이외의 잠재적으로 유의미한 근육 효과 또는 잠재적으로 유의미한 신경근 효과를 갖는 요법의 이용; 스크리닝 전 60일 이내에 전신 코르티코스테로이드 이용(흡입 또는 국소 스테로이드는 허용됨); 임의의 이유로 인한 활성 전신 감염, 급성 치료에 대한 필요 또는 입원 환자 관찰을 포함하여 스크리닝 전 7일 이내에 환자의 웰빙을 방해하는 임의의 급성 또는 동시이환 질환; 스크리닝 시의 중증 구축 또는 척추측만증; 투여 전 2주 내의 매일 16시간 초과 동안의 만성 주간 비침습적 환기 지원의 이용, 또는 시험 내내 만성적으로 이러한 주간 환기 지원을 정기적으로 받을 것으로 예상됨; 임신 또는 모유 수유; 및 조사자의 의견에서, 안전성 또는 순응도를 손상시킬 수 있거나, 환자가 시험을 성공적으로 완료하지 못하게 할 것이거나, 결과 해석을 방해하는 임의의 다른 질환 또는 임상적으로 유의미한 실험실 결과 또는 ECG 값을 추가로 포함한다.

[1097] **시험 설계**

[1098] 시험은 스크리닝, 치료 및 안전성 추적 기간을 포함할 것이다. 환자를 정맥내(IV) 주입에 의해 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 아피테그로맵 또는 위약을 받도록 무작위 배정할 것이다. 후기-발병 SMA를 갖는 약 204명의 남성 및 여성 환자를 주요 효능 모집단(스크리닝 시에 2세 내지 12세) 또는 탐구적 하위모집단(스크리닝 시에 13세 내지 21세)으로 무작위 배정할 것이다. 주요 효능 모집단의 환자를 탐구적 하위모집단의 환자와 개별적으로 무작위 배정할 것이다.

[1099] 탐구적 하위모집단에 있어서, 스크리닝 시에 13세 내지 21세인 최대 48명의 환자를 52주 치료 기간 동안 4주마다 아피테그로맵 20 mg/kg 또는 위약을 받도록 2:1 이중 맹검으로 무작위 배정할 것이다. 탐구적 하위모집단에 대한 무작위화를 백그라운드 요법의 유형(즉, 누시너센 또는 리스디플람)에 따라 계층화할 것이다.

[1100] 스크리닝 기간(-28일 내지 -1일) 동안, 스크리닝 및 적격성 결정을 사전 동의를 제공된 후 행할 것이다. 운동 기능 결과 측정의 스크리닝을 제1 용량 최소 7일 전에 행할 것이다.

[1101] 치료 기간을 제1일에 시작한다. 투여 후, 환자를 과민 반응에 대해 모니터링할 것이며, 각 투여 후에, 환자를 안전성 확인을 위해 7일 이내에 실시기관에서 전화로 연락할 것이다. 환자 실시기관 방문은 치료 기간의 마지막까지 4주마다 발생할 것이다. 치료 기간의 활동 평가는 소아 장애 목록 평가-컴퓨터 조정 검사(PEDI-CAT), 환자 보고 결과 측정 정보 시스템 피로 간단 서식(PROMIS), 신경근 질병에 대한 간병인 경험의 평가(ACEND) 설문 및 컬럼비아 대학 자살 심각성 평가 척도(C-SSRS)를 포함할 것이다. PEDI-CAT는 환자의 일상 기능 수행 능력을 평가하는, 간병인에 의해 평가되는 설문이며, 신생아 내지 21세의 SMA 환자에서 기능을 평가하는 데 적합하다. PROMIS는 5세 이상의 환자에 적합한 피로 증상의 개인-중심 측정이다. 이는 8세 이상의 환자가 자가 보고하고,

환자가 8세 미만인 경우, 이들의 대리인이 보고한다. PROMIS는 약한 주관적 피로감으로부터 압도적인, 쇠약하는, 지속적인 소모감까지의 범위인 증상을 측정한다. C-SSRS는 자살 생각과 행동, 및 치료 후 발생 자살 생각 및 행동을 측정한다.

[1102] 2가지 용량 수준(10 mg/kg 및 20 mg/kg)을 위약과 비교하여 주요 효능 집단에 대해 평가할 것이다. 탐구적 하위 모집단에게 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 용량 또는 위약을 제공할 것이다. 아피테그로맷의 모든 투여는 정맥 내 주입을 통해 이루어질 것이다.

[1103] 위약 군에 무작위 배정된 환자를 포함한 모든 환자는 승인된 SMA 치료(즉, 누시너센 또는 리스디플람)를 계속 받을 것이다. 환자는 누시너센에 대하여 스크리닝 전 적어도 10개월 또는 리스디플람에 대하여 스크리닝 전 최소 6개월부터, 그리고 시험 기간 내내 동일한 백그라운드 SMA 요법을 유지할 것으로 예상된다. 누시너센을 받은 환자에게, 연구 약물을 제공한 후 적어도 24시간 또는 임의의 예정된 연구 약물 투여 방문의 적어도 14일 전에 이들의 유지 용량을 제공해야 한다. 연구 약물의 예정된 투여 전 14일 이내에 해당하는 환자의 누시너센 치료 시기의 임의의 변경은 사전에 의료 모니터와 논의해야 한다.

[1104] 치료 기간(방문 14에 12개월 평가)을 완료한 환자에게, 그 때 연장 시험에 들어가는 옵션을 제공할 수 있다. 연장 시험에 등록하지 않기로 선택한 환자를 방문 14 이후에 20주 안전성 추적 기간 동안 추적할 것이다. 안전성 추적 기간에서의 활동 평가는 또한, PEDI-CAT, PROMIS, ACEND 설문 및 C-SSRS를 포함할 것이다.

[1105] 개별 환자에 대한 총 시험 참여는 스크리닝을 위한 대략 4주, 시험 방문 52주 및 안전성 추적 20주로 이루어질 것이다.

[1106] 주요 효능 집단에서 환자의 적어도 50%가 방문 14 평가를 완료할 때 중간 분석을 행할 것이다. 시험은 사전 특정한 알파 분배 함수에 기초한 경계가 교차되면 중간 분석에서 조기 효능을 주장할 수 있다. 조기 효능이 주장되면, 시험을 중단할 것이며, 주요 효능 모집단과 탐구적 하위모집단 둘 모두에 대한 치료 지정을 맹검 해제할 것이며, 모든 환자에게 연장 시험에 참여하는 옵션을 제공할 것이다. 조기 효능이 주장되지 않으면, 주요 효능 모집단의 모든 환자가 효능 및 안전성 프로파일을 추가로 특성화하기 위한 12개월 평가를 완료할 때까지, 시험은 이중 맹검으로서 계속 무작위 배정될 것이다.

[1107] 이 시험의 일차 분석을 "주요 효능 모집단", 즉 스크리닝 시에 2세 내지 12세인 환자로부터의 데이터를 사용하여 수행할 것이다. 주요 효능 집단으로서 2세 내지 12세 범위에 집중하는 것은 신뢰할 수 있는 강화된 시험을 용이하게 하는 한편, 13세 내지 21세 범위에서 탐구적 하위모집단 분석을 통해 더 넓은 연령 범위에 대한 아피테그로맷의 효과의 조사를 달성할 수 있다.

[1108] 효능 및 안전성 평가

[1109] 시험할 운동 기능 결과 척도는 HFSME, WHO 운동 발달 지표 및 RULM이다. 모든 환자는 0, 1 및 2의 척도로 등급화된 33개 항목으로 이루어진 HFSME를 수행할 것이며, 여기서 0은 불능을 나타내며, 1은 변경 또는 조정과 함께 수행됨을 나타내며, 2는 변경 또는 조정 없이 수행됨을 나타낸다. 모든 환자는 또한 독립적으로 걷는 능력을 획득하는 데 보편적이고 근본적인 6개의 대근육 운동 지표의 세트인 WHO 운동 발달 지표 평가를 수행할 것이다. 스크리닝 시에 적어도 30개월령의 환자는 일상 생활과 관련된 기능을 검사하는 보행 불가능 환자에서 상지 기능의 19 항목 평가인 RULM을 수행할 것이다.

[1110] 안전성 평가는 인구학 및 병력, 활력 징후, 체중 및 신장, 신체 검사, 심전도 및 동시 약제를 포함할 것이며, 이를 수집하고 문서화할 것이다. 임상 실험실 검사는 혈청 화학, 혈액학, 요검사 및 응고, PK 및 PD 샘플 추출, 임신 및 ADA 검사를 포함할 것이며; 이들을 확립된 방법을 사용하여 수행할 것이다. 리스디플람이 중추신경계 개입적이기 때문에, 자살 생각 및 행동 위험 모니터링을 수행할 것이다. C-SSRS를 6세 이상의 환자에 대해 사용할 것이며, 영유아/인지 장애 버전의 C-SSRS를 4 내지 5세인 환자에 대해 사용할 것이다.

[1111] 아피테그로맷의 효능을 위약과 비교하여 기준선에서 12개월까지의 HFMSE 총 점수의 변화에 의해 평가할 것이다. 일차 결과는 아피테그로맷 대 위약으로 치료된 주요 효능 모집단 내의 치료 의향(ITT) 모집단에서의 기준선으로부터 12개월까지의 HFMSE 평균 변화의 차이이다. ITT 모집단은 환자가 올바른 치료를 받지 않거나, 다르게는 프로토콜을 따르지 않는 경우에도 주요 효능 모집단 내의 모든 무작위화 환자로 정의된다. 주요 관심 가설은 아피테그로맷 20mg/kg이 백그라운드 SMN 상향조절제 요법으로 치료받은 2세 내지 12세의 환자에서 위약에 비하여 뛰어난 효능을 갖는 지의 여부이다. 20 mg/kg 군에서 우월성이 입증되면, 아피테그로맷 10 mg/kg이 백그라운드 SMA 상향조절제 요법으로 치료받은 2세 내지 12세의 환자에서 위약에 비하여 뛰어난 효능을 갖는 지의 여부의

가설을 시험하여 생물학적 최적 용량을 결정한다.

[1112] 이차 종점인, 12개월에서의 HFMSSE 총 점수의 기준선으로부터 3점 이상의 변화를 갖는 환자의 비를 로지스틱 모델, 기준선 HFMSSE 총 점수 및 무작위 배정 시의 계층화 요인에 대한 조정을 사용하여 아피테그로맵 20 mg/kg(및/또는 10 mg/kg) 군과 위약 간에 비교할 것이다.

[1113] 약동학, 약력학 및 면역원성

[1114] 치료 기간 제1일, 제29일, 제113일, 제169일, 제225일, 제281일, 제337일 및 제365일 및 추적 기간의 마지막에 혈청 농도를 측정하는 것을 포함하여, 아피테그로맵의 약동학(PK)을 평가하기 위해 전혈 샘플을 수집할 것이다. 신생 PK 데이터가 수집되고 분석되면, PK 샘플 일정을 수집할 샘플 수의 감소를 반영하도록 조정할 수 있다.

[1115] 약력학 연구(PD) 및 면역원성 평가를 위해 PK 샘플을 수집함과 동시에 전혈을 수집할 것이다. 환자 기밀을 유지할 것이며, 치료 지정을 맹검 해제할 아피테그로맵 농도 정보는 치료 지정이 맹검 해제될 때까지 조사 실시기관이나 맹검된 직원에게 보고되지 않을 것이다. 아피테그로맵의 PD를 혈청 순환 잠재적 마이오스타틴 농도를 측정함으로써 평가할 것이다. 일단 신생 PD 데이터가 수집되고 분석되면, 수집할 샘플 수의 감소를 반영하도록 PD 샘플 일정을 조정할 수 있다.

[1116] 아피테그로맵에 결합하는 항체에 대해 혈청 샘플을 스크리닝할 것이며, 확인된 양성 샘플의 역가를 보고할 것이다. 아피테그로맵에 대한 임의의 검출된 항체의 안정성을 확인하고/하거나 아피테그로맵의 면역원성을 추가로 특성화하기 위해 다른 분석을 수행할 수 있다. 아피테그로맵에 대한 항체의 검출 및 특성화를 검증된 검정 방법을 사용하여 수행할 것이다. 아피테그로맵에 대한 항체의 검출을 위해 수집된 모든 샘플은 또한 항체 데이터의 해석을 가능하게 하기 위해 아피테그로맵 혈청 농도에 대해서도 평가될 것이다. 항체를 아피테그로맵의 활성을 중화시키는 이들의 능력에 대해 추가로 특성화 및/또는 평가할 수 있다. 샘플은 아피테그로맵에 대한 면역 반응의 추가 분석을 가능하게 하기 위해 마지막 환자의 마지막 방문 후 현지 규정에 따라 최대 15년 동안 보관될 수 있다.

[1117] 목적 및 종점

[1118] 주요 효능 모집단

[1119] 목적은 2 내지 12세인 환자에서 HFMSSE를 사용하여 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월째에서의 HFMSSE 총 점수의 기준선의 변화이다.

[1120] 목적은 2 내지 12세인 환자에서 임상적 개선을 갖는 환자의 수에 기초하여 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월째에서의 HFMSSE 총 점수의 기준선으로부터의 3점 이상의 변화를 갖는 환자의 비이다.

[1121] 목적은 2 내지 12세인 환자에서 상지 기능평가 개정판(RULM)을 사용하여 상지 기능의 변화를 측정함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월째에서의 RULM 총 점수의 기준선으로부터의 변화이다.

[1122] 목적은 2 내지 12세인 환자에서 세계 보건 기구(WHO) 운동 발달 지표의 수의 변화를 측정함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 제12개월에 획득된 WHO 운동 발달 지표의 수의 기준선으로부터의 변화이다.

[1123] 목적은 2 내지 12세인 환자에서 다른 사전 특정된 시점에 추가의 운동 기능 결과 측정치의 변화 및 HFMSSE의 변화를 평가함으로써 위약과 비교한 아피테그로맵의 효능을 추가로 평가하는 것이다. 종점은 (i) 12개월째에 기준선으로부터의 HFMSSE 점수의 다양한 세기의 변화를 달성하는 환자의 비; (ii) 12개월째에 기준선으로부터의 RULM 점수의 다양한 세기의 변화를 달성하는 환자의 비; (iii) 12개월째에 기준선에 비하여 새로운 WHO 운동 발달 지표를 획득하는 환자의 비; (iv) 다른 사전 특정된 시점에 HFMSSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화; (v) 다른 사전 특정된 시점에 RULM 총 점수의 기준선으로부터의 변화; 및 (vi) 다른 사전 특정된 시점에 획득된 WHO 운동 발달 지표의 수의 기준선으로부터의 변화이다.

[1124] 목적은 2 내지 12세인 환자에서 HFMSSE를 사용하여 치료 기간에 걸친 운동 기능의 기준선으로부터의 변화를 측정함으로써 위약과 비교한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12-개월 치료 기간 동안의 시간에 걸친 HFMSSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화이다.

[1125] 목적은 2 내지 12세인 환자에서 HFMSSE를 사용하여 위약에 비한 아피테그로맵의 치료 효과의 시간을 평가하는 것

이다. 종점은 아피테그로맵과 위약 간에 비교된 치료 효과까지의 시간이다(HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 3점 이상의 변화).

[1126] 목적은 2 내지 12세인 환자에서, 환자/간병인-보고된 장애, 피로도, 및 자살 생각 및 행동에 대한 아피테그로맵의 효과를 평가하는 것이다. 종점은 (i) PEDI-CAT의 기준선으로부터의 변화; (ii) PROMIS 피로 설문지의 기준선으로부터의 변화; (iii) ACEND의 기준선으로부터의 변화; 및 (iv) C-SSRS의 기준선으로부터의 변화이다.

[1127] 주요 효능 모집단/탐색 하위집단

[1128] 목적은 적어도 1회 용량의 아피테그로맵을 받는 후기-발병 SMA를 갖는 모든 무작위화된 환자에서 아피테그로맵의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다. 종점은 치료 후 발생 유해 사례(TEAE) 및 중증도별 심각한 유해 사례(SAE)의 발생률이다.

[1129] 목적은 적어도 1회 용량의 아피테그로맵을 받는 후기-발병 SMA를 갖는 모든 무작위화된 환자에서 아피테그로맵의 약동학(PK)을 특성화하는 것이다. 종점은 혈액 시료 유래의 혈청 중 아피테그로맵 농도이다.

[1130] 목적은 적어도 1회 용량의 아피테그로맵을 받는 후기-발병 SMA를 갖는 모든 무작위화된 환자에서 아피테그로맵의 약력학적(PD) 효과를 평가하는 것이다. 종점은 혈액 시료 중 순환하는 잠재성 마이오스타틴 농도의 수준이다.

[1131] 목적은 적어도 1회 용량의 아피테그로맵을 받는 후기-발병 SMA를 갖는 모든 무작위화된 환자에서 아피테그로맵의 면역원성을 평가하는 것이다. 종점은 혈액 시료 유래의 혈청 중 아피테그로맵에 대한 항약물 항체(ADA)의 존재 또는 부재이다.

[1132] 목적은 13 내지 21세인 환자에서 및 2 내지 21세인 환자에서 HFMSE를 사용하여 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월째에서의 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화이다.

[1133] 목적은 2 내지 21세인 환자에서 임상적 개선을 갖는 환자의 수에 기초하여 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월째에서의 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 3점 이상의 변화를 갖는 환자의 비이다.

[1134] 목적은 13 내지 21세인 환자에서 및 2 내지 21세인 환자에서 RULM을 사용하여 기준선과 치료 기간의 종료 사이에 상지 기능의 변화를 측정함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월째에서의 RULM 총 점수의 기준선의 변화이다.

[1135] 목적은 13 내지 21세인 환자에서 및 2 내지 21세인 환자에서 WHO 운동 발달 지표의 수의 변화를 측정함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12개월째에 획득된 WHO 운동 발달 지표의 수의 기준선으로부터의 변화이다.

[1136] 목적은 13 내지 21세인 환자에서 및 2 내지 21세인 환자에서 다른 사전 특정된 시점에 추가의 운동 기능 결과 측정치의 변화 및 HFMSE의 변화를 평가함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 (i) 12개월째에 기준선으로부터의 HFMSE 점수의 다양한 세기의 변화를 달성하는 환자의 비; (ii) 12개월째에 기준선으로부터 RULM 점수의 다양한 세기의 변화를 달성하는 환자의 비; (iii) 12개월째에 기준선에 비하여 새로운 WHO 운동 발달 지표를 획득하는 환자의 비; (iv) 다른 사전 특정된 시점에 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화; (v) 다른 사전 특정된 시점에 RULM 총 점수의 기준선으로부터의 변화; 및 (vi) 다른 사전 특정된 시점에 획득된 WHO 운동 발달 지표의 수의 기준선으로부터의 변화이다.

[1137] 목적은 13 내지 21세인 환자에서 및 2 내지 21세인 환자에서 HFMSE를 사용한 치료 기간에 걸친 운동 기능의 기준선으로부터 변화를 측정함으로써 위약에 비한 아피테그로맵의 효능을 평가하는 것이다. 종점은 12-개월 치료 기간 동안의 시간에 걸친 HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 변화이다.

[1138] 목적은 13 내지 21세인 환자에서 HFMSE를 사용한 위약에 비한 아피테그로맵의 효과의 안정화까지의 시간을 평가하는 것이다. 종점은 아피테그로맵과 위약 간에 비교된 저하까지의 시간이다(HFMSE 총 점수의 기준선으로부터의 적어도 -3점 변화).

[1139] 목적은 2 내지 21세인 환자에서 HFMSE를 사용한 위약에 비한 아피테그로맵의 치료 효과까지의 시간을 평가하는 것이다. 종점은 아피테그로맵과 위약 간에 비교된 치료 효과까지의 시간이다(HFMSE 총 점수의 기준선으로부터 1점 이상의 변화).

- [1140] 목적은 13 내지 21세인 환자에서, 그리고 2 내지 21세인 환자에서 피로도, 간병인-보고된 장애, 및 자살 생각 및 행동에 대한 아피테그로맷의 효과를 평가하는 것이다. 종점은 (i) PEDI-CAT의 기준선으로부터의 변화; (ii) PROMIS 피로 설문지의 기준선으로부터의 변화; (iii) ACEND의 기준선으로부터의 변화; 및 (iv) C-SSRS의 기준선으로부터의 변화이다.
- [1141] **실시형태**
- [1142] 1. 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 해머스미스 점수 개정판(RHS) 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맷을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법.
- [1143] 2. 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맷을 포함하는 조성물로서, 대상체에게 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맷이 투여되는, 조성물.
- [1144] 3. 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맷을 포함하는 조성물의 용도로서, 대상체에게 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맷이 투여되는, 용도.
- [1145] 4. 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맷의 용도로서, 대상체에게 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 감소를 방지하거나 지연시키기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맷이 투여되는, 용도.
- [1146] 5. SMA가 후기-발병 SMA인 실시형태 1의 방법, 실시형태 2의 조성물 또는 실시형태 3 또는 4의 용도.
- [1147] 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA가 보행 가능 제3형 SMA인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1148] 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 5세 내지 21세인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1149] 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1150] 9. 실시형태 1 내지 8 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맷의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1151] 10. 실시형태 1 내지 9 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맷이 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.2점 평균 증가, 선택적으로, 기준선에 비하여 RHS 점수의 0.3점, 0.5점, 적어도 0.7점, 적어도 1점, 적어도 2점 또는 적어도 3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1152] 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 SMN 상향조절제 요법으로 치료받는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1153] 12. 실시형태 11에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1154] 13. 실시형태 11 또는 12에 있어서, SMN 조절제 요법이 누시너센인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1155] 14. 실시형태 11 내지 13 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 방법, 조성물 또는 용도.
- [1156] 15. 실시형태 11 내지 14 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맷이 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1157] 16. 실시형태 11 내지 15 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맷이 8주 후에, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1158] 17. 실시형태 15 또는 16에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맷의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.

- [1159] 18. 실시형태 1 내지 10 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 SMN 상향조절제 요법으로 치료받지 않는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1160] 19. 실시형태 18에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.7점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1161] 20. 실시형태 18 또는 19에 있어서, 아피테그로맵이 8주 후에, 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 0.7점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1162] 21. 실시형태 18 내지 20 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1163] 22. 실시형태 1 내지 21 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1164] 23. 실시형태 1 내지 22 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 11명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 RHS 점수의 적어도 3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1165] 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1166] 25. 실시형태 24에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1167] 26. 실시형태 24 또는 25에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1168] 27. 실시형태 1 내지 26 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1169] 28. 실시형태 1 내지 27 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1170] 29. 실시형태 28에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 2400 나노그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1171] 30. 실시형태 28 또는 29에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1172] 31. 실시형태 1 내지 30 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [1173] 32. 실시형태 24 내지 31 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1174] 33. 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 해머스미스 운동 기능 척도 확장판(HFMSE) 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 방법.
- [1175] 34. SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 방법.

월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 조성물.

- [1176] 35. SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 용도.
- [1177] 36. SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되는, 용도.
- [1178] 37. SMA가 후기-발병 SMA인 실시형태 33의 방법, 실시형태 34의 조성물 또는 실시형태 35 또는 36의 용도.
- [1179] 38. 실시형태 33 내지 37 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA가 제2형 SMA인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1180] 39. 실시형태 33 내지 37 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA가 보행 불가능 제3형 SMA인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1181] 40. 실시형태 33 내지 39 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 5세 내지 21세인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1182] 41. 실시형태 33 내지 40 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셉노진 아베파르보백인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1183] 42. 실시형태 33 내지 41 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1184] 43. 실시형태 33 내지 42 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1185] 44. 실시형태 33 내지 43 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1186] 45. 실시형태 33 내지 44 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 16주 후에, 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1187] 46. 실시형태 45에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1188] 47. 실시형태 33 내지 46 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서, 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점, 적어도 3점, 적어도 4점 또는 적어도 5점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1189] 48. 실시형태 33 내지 47 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1190] 49. 실시형태 33 내지 48 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 14명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1191] 50. 실시형태 33 내지 49 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그래의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그래 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1192] 51. 실시형태 50에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그래인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1193] 52. 실시형태 50 또는 51에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1194] 53. 실시형태 33 내지 52 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.

- [1195] 54. 실시형태 33 내지 53 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1196] 55. 실시형태 54에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1650 나노그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1197] 56. 실시형태 54 또는 55에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1198] 57. 실시형태 33 내지 56 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성 하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행 의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [1199] 58. 실시형태 47 내지 57 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1200] 59. 아피테그로맵을 포함하는 조성물 및 SMN 상향조절제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함 하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치 료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최 대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대 상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던, 방법.
- [1201] 60. SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개 월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던, 조성물.
- [1202] 61. SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도 로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점 수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4 주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던, 용도.
- [1203] 62. SMN 상향조절제를 받고 있는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용 도로서, 대상체에게 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기에 충분한 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 투여되며, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던, 용도.
- [1204] 63. SMA가 후기-발병 SMA인 실시형태 59의 방법, 제60항의 조성물 또는 제61항 또는 제62항의 용도.
- [1205] 64. 실시형태 59 내지 63 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA가 제2형 SMA인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1206] 65. 실시형태 59 내지 64 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 이상인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1207] 66. 실시형태 59 내지 65 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1208] 67. 실시형태 59 내지 66 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1209] 68. 실시형태 59 내지 67 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 방 법, 조성물 또는 용도.
- [1210] 69. 실시형태 59 내지 68 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 아피테그

로맙의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.

- [1211] 70. 실시형태 59 내지 69 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맙이 8주 후에, 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 기준선에 비하여 HF MSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1212] 71. 실시형태 70에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맙의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1213] 72. 실시형태 59 내지 71 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맙이 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 기준선에 비하여 HF MSE 점수의 적어도 3점, 적어도 4점 또는 적어도 5점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1214] 73. 실시형태 59 내지 72 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맙이 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 HF MSE 점수의 적어도 3점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1215] 74. 실시형태 59 내지 73 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맙이 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서 기준선에 비하여 HF MSE 점수의 적어도 5점 평균 증가를 생성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1216] 75. 실시형태 59 내지 74 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맙이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맙(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1217] 76. 실시형태 75에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1218] 77. 실시형태 75 또는 76에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1219] 78. 실시형태 59 내지 77 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맙이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1220] 79. 실시형태 59 내지 78 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맙이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1221] 80. 실시형태 79에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1222] 81. 실시형태 79 또는 80에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1223] 82. 실시형태 59 내지 81 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맙이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [1224] 83. 실시형태 72 내지 82 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맙의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1225] 84. 아피테그로맙을 포함하는 조성물을 환자 모집단에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA의 치료 방법으로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맙이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정되는, 방법.
- [1226] 85. SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맙을 포함하는 조성물로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맙이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정되는, 조성물.

- [1227] 86. SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정되는, 용도.
- [1228] 87. SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 6분 걷기 검사 및/또는 30초 앉은 자세에서 일어서기 검사에 의해 측정되는, 용도.
- [1229] 88. 환자 모집단이 후기-발병 SMA 모집단인 실시형태 84의 방법, 제85항의 조성물 또는 제86항 또는 제87항의 용도.
- [1230] 89. 실시형태 84 내지 88 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 보행 가능 제3형 SMA 모집단인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1231] 90. 실시형태 84 내지 89 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 5세 내지 21세의 인간 대상체를 포함하는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1232] 91. 실시형태 84 내지 90 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 SMN 상향조절제 요법으로 치료받는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1233] 92. 실시형태 91에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1234] 93. 실시형태 91 또는 92에 있어서, SMN 조절제 요법이 누시너센인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1235] 94. 실시형태 91 내지 93 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 5세 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 방법, 조성물 또는 용도.
- [1236] 95. 실시형태 84 내지 94 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1237] 96. 실시형태 84 내지 95 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1238] 97. 실시형태 84 내지 96 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1239] 98. 실시형태 97에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1240] 99. 실시형태 97 또는 98에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1241] 100. 실시형태 84 내지 99 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1242] 101. 실시형태 84 내지 100 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1243] 102. 실시형태 101에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1244] 103. 실시형태 101 또는 102에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1245] 104. 실시형태 84 내지 103 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에

비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.

- [1246] 105. 실시형태 97 내지 104 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1247] 106. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 환자 모집단에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA의 치료 방법으로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 상지 기능평가 개정판(RULM) 및/또는 세계 보건 기구(WHO) 지표에 의해 측정되는, 방법.
- [1248] 107. SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정되는, 조성물.
- [1249] 108. SMA의 치료에서 아피테그로맵을 포함하는 조성물의 용도로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에 투여되며, 임상 반응률이 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정되는, 용도.
- [1250] 109. SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 환자 모집단에서 임상 반응률(반응자의 비)을 증가시키기에 충분한 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵이 환자 모집단에게 투여되며, 임상 반응률이 RULM 및/또는 WHO 지표에 의해 측정되는, 용도.
- [1251] 110. 환자 모집단이 후기-발병 SMA 모집단인 실시형태 106의 방법, 제107항의 조성물 또는 제108항 또는 제109항의 용도.
- [1252] 111. 실시형태 106 내지 110 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 제2형 SMA 모집단인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1253] 112. 실시형태 106 내지 110 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 보행 불가능 제3형 SMA 모집단인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1254] 113. 실시형태 106 내지 112 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 2세 이상의 인간 대상체를 포함하는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1255] 114. 실시형태 106 내지 113 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 5세 내지 21세의 인간 대상체를 포함하는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1256] 115. 실시형태 106 내지 114 중 어느 한 실시형태에 있어서, 환자 모집단이 SMN 상향조절제 요법으로 치료받는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1257] 116. 실시형태 115에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셈노진 아베파르보백인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1258] 117. 실시형태 115 또는 116에 있어서, SMN 조절제 요법이 누시너센인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1259] 118. 실시형태 106 내지 117 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1260] 119. 실시형태 106 내지 118 중 어느 한 실시형태에 있어서, 충분한 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1261] 120. 실시형태 106 내지 119 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1262] 121. 실시형태 120에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 조성물 또는 용도.

- [1263] 122. 실시형태 120 또는 121에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1264] 123. 실시형태 106 내지 122 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1265] 124. 실시형태 106 내지 123 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램 (예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도.
- [1266] 125. 실시형태 124에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1267] 126. 실시형태 124 또는 125에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1268] 127. 실시형태 106 내지 126 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 조성물 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [1269] 128. 실시형태 120 내지 127 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 조성물 또는 용도.
- [1270] 129. 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 2세 이상인 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법.
- [1271] 130. 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵이 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는, 아피테그로맵.
- [1272] 131. 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵의 용도로서, 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵이 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는, 용도.
- [1273] 132. 2세 이상인 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵이 매달 정맥내 주입에 의해 투여되어야 하는, 용도.
- [1274] 133. 아피테그로맵이 매달 또는 4주마다 5, 10, 15 또는 20 mg/kg, 바람직하게는 매달 또는 4주마다 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 제129항의 방법, 실시형태 130의 아피테그로맵 또는 제131항 또는 제132항의 용도.
- [1275] 134. 실시형태 129 내지 133 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여되고/되거나, 대상체가 제2형 SMA, 보행 가능 제3형 SMA, 보행 불가능 제3형 SMA 또는 제4형 SMA를 갖는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1276] 135. 실시형태 129 내지 134 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 누시너센을 포함하는 SMN 상향조절제 요법에 대한 보조제로서 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1277] 136. 실시형태 129 내지 135 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1278] 137. 실시형태 136에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1279] 138. 실시형태 136 또는 137에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1280] 139. 실시형태 129 내지 138 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1281] 140. 실시형태 129 내지 139 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램 (예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.

- [1282] 141. 실시형태 140에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1283] 142. 실시형태 140 또는 141에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점에서 측정되는 정상-상태 농도인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1284] 143. 실시형태 129 내지 142 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [1285] 144. 실시형태 136 내지 143 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1286] 145. 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 4주마다 또는 매달 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법으로서, 대상체가 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였고, 운동 뉴런-지향 요법이 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시키는, 방법.
- [1287] 146. 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법이 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시키며, 선택적으로, 대상체가 임의의 유형의 SMA를 가지며, 최대 2세이며, SMN 요법을 받았거나, 대상체가 최대 3 카피의 SMN2 유전자를 갖는 제1형 SMA를 가지며, SMN 요법을 받았던, 아피테그로맵.
- [1288] 147. 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵의 용도로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법이 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시키는, 용도.
- [1289] 148. 인간 대상체에서 후기-발병 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 5세 이전에 SMA에 대한 운동 뉴런-지향 요법을 개시하였으며, 운동 뉴런-지향 요법이 SMN1 또는 SMN2 발현을 증가시키는, 용도.
- [1290] 149. 치료가 6개월 후에, 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 초래하는 실시형태 145의 방법, 제146항의 아피테그로맵 또는 제147항 또는 제148항의 용도.
- [1291] 150. 실시형태 145 내지 149 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 뉴런-지향 요법이 누시너센, 리스디플람 및/또는 오나셉노진 아베파르보백인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1292] 151. 실시형태 145 내지 150 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 뉴런-지향 요법이 누시너센인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1293] 152. 실시형태 145 내지 151 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 정맥내 주입에 의해 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1294] 153. 실시형태 145 내지 152 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1295] 154. 실시형태 145 내지 153 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1296] 155. 실시형태 145 내지 154 중 어느 한 실시형태에 있어서, 후기-발병 SMA가 제2형 SMA, 제3형 SMA 또는 제4형 SMA인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1297] 156. 실시형태 155에 있어서, 제3형 SMA가 보행 가능 또는 보행 불가능인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1298] 157. 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하

는 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 아피테그로맵이 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월째에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이 되게 하며, 기준선이 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득되는, 방법.

- [1299] 158. 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하는 데 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 아피테그로맵이 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월째에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이 되게 하며, 기준선이 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득되는, 아피테그로맵.
- [1300] 159. 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 아피테그로맵의 용도로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 아피테그로맵이 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이 되게 하며, 기준선이 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득되는, 용도.
- [1301] 160. 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위한 조성물의 제조에서의 아피테그로맵의 용도로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 아피테그로맵이 질병 진행을 안정화시켜, 치료의 개시 후 6개월에 측정된 HFMSE 점수 또는 RHS 점수가 기준선 이상이 되게 하며, 기준선이 치료를 개시할 때 또는 그 이전에 수득되는, 용도.
- [1302] 161. 아피테그로맵이 정맥내 주입에 의해 투여되는 제157항의 방법, 실시형태 158의 아피테그로맵 또는 실시형태 159 또는 160의 용도.
- [1303] 162. 실시형태 157 내지 161 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1304] 163. 실시형태 145 내지 162 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는 그 이상)의 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1305] 164. 실시형태 163에 있어서, 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1306] 165. 실시형태 163 또는 164에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1307] 166. 실시형태 145 내지 165 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 112일 후에 정상-상태 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1308] 167. 실시형태 145 내지 166 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1309] 168. 실시형태 167에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1310] 169. 실시형태 167 또는 168에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 최저점 농도인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1311] 170. 실시형태 145 내지 169 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 대상체에서 하기 중 하나 이상을 달성하기 위한 양으로 투여되는 방법, 아피테그로맵 또는 용도: 대조군에서의 저하에 비하여 운동 기능의 유지, 질병 진행의 지연, 보행 가능 제3형 SMA 환자가 보행 불가능이 되는 것의 지연 또는 예방, 호흡 보조 또는 개입에 대한 필요성의 지연 또는 예방, 대조군에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 저하 속도의 감소 및/또는 기준선에 비하여 하나 이상의 운동 기능 점수의 적어도 넷 제로의 변화 유지.
- [1312] 171. 실시형태 163 내지 170 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1313] 172. 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 치료가 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵(예를 들어, 밀리리터당 적어도 600, 700, 800, 900, 1000 마이크로그램 또는

그 이상)의 최대 혈청 농도를 달성하기 위한 양으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함하는, 아피테그로맵.

- [1314] 173. 실시형태 172에 있어서, 최대 혈청 농도가 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램인 아피테그로맵.
- [1315] 174. 실시형태 172 또는 173에 있어서, 최대 혈청 농도가 밀리리터당 약 600 내지 1000 마이크로그램인 아피테그로맵.
- [1316] 175. 실시형태 172 내지 174 중 어느 한 실시형태에 있어서, 혈청 농도가 정상-상태 혈청 농도인 아피테그로맵.
- [1317] 176. 인간 대상체에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 치료가 밀리리터당 적어도 500 나노그램(예를 들어, 밀리리터당 적어도 500, 550, 600 또는 650 나노그램)의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도에 의해 측정되는 바와 같은 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함하는, 아피테그로맵.
- [1318] 177. 실시형태 176에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 밀리리터당 약 550 내지 1100 또는 600 내지 1000 나노그램인 아피테그로맵.
- [1319] 178. 실시형태 176 또는 177에 있어서, 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 정상-상태 농도인 아피테그로맵.
- [1320] 179. 실시형태 172 내지 178 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 2 mg/kg 초과와 아피테그로맵의 용량인 아피테그로맵.
- [1321] 180. 실시형태 172 내지 179 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg의 용량인 아피테그로맵.
- [1322] 181. 실시형태 172 내지 180 중 어느 한 실시형태에 있어서, 양이 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량인 아피테그로맵.
- [1323] 182. 실시형태 172 내지 181 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여되는 아피테그로맵.
- [1324] 183. 실시형태 172 내지 182 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 예를 들어, 적어도 9명의 대상체의 코호트에서, 치료 이전의 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 2점 평균 증가를 생성하기에 충분한 양으로 투여되는 아피테그로맵.
- [1325] 184. 실시형태 172 내지 183 중 어느 한 실시형태에 있어서, 후기-발병 SMA가 제2형 또는 제3형 SMA이고, 선택적으로, 대상체는 SMN 상향조절제 요법이 진행 중이고, 선택적으로, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 아피테그로맵.
- [1326] 185. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵으로서, 치료가 하기를 특징으로 하는 임상적 이익을 생성하는 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하기에 충분한 용량으로 아피테그로맵을 투여하는 것을 포함하는 아피테그로맵: 운동 기능 개선, 질병 안정화 또는 질병 진행의 지연.
- [1327] 186. 실시형태 185에 있어서, 용량이 4주마다 또는 매달 투여되는 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg 이하, 선택적으로 약 5, 10, 15 또는 20 mg/kg, 선택적으로 약 10 mg/kg 또는 20 mg/kg인 아피테그로맵.
- [1328] 187. 실시형태 185 또는 186에 있어서, SMA가 제2형 SMA, 제3형 SMA 또는 제4형 SMA이며, 추가로 선택적으로 제3형 SMA가 보행 가능 또는 보행 불가능인 아피테그로맵.
- [1329] 188. 실시형태 185 또는 186에 있어서, SMA가 후기-발병 SMA이며, 선택적으로 후기-발병 SMA가 표현형적으로 6개월령 이후의 증상 발병을 특징으로 하는 아피테그로맵.
- [1330] 189. 실시형태 185 또는 186에 있어서, SMA가 후기-발병 SMA이며, 선택적으로 후기-발병 SMA가 유전자형적으로 2 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는 것을 특징으로 하며, 선택적으로 대상체가 2, 3, 4, 5 또는 6 카피의 SMN2 유전자를 보유하는 아피테그로맵.
- [1331] 190. 실시형태 185 내지 189 중 어느 한 실시형태에 있어서, 인간 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 선택적으로 대상체가 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에, 12 내지 44 또는 14 내지 42의 기준선 HFMSE 점수를 갖는 아피테그로맵.

- [1332] 191. 실시형태 185 내지 189 중 어느 한 실시형태에 있어서, 인간 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 선택적으로, a) 대상체가 13 내지 39의 기준선 HFMSE 점수를 갖고/갖거나 b) 대상체가 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에, 44 내지 62의 기준선 RHS 점수를 갖는 아피테그로맵.
- [1333] 192. 실시형태 185 내지 189 중 어느 한 실시형태에 있어서, 인간 대상체가 SMN 상향조절제 요법으로 치료받지 않고, 선택적으로, 대상체가 26 내지 63의 기준선 RHS 점수를 갖는 아피테그로맵.
- [1334] 193. 실시형태 185 내지 192 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 개선이 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 기준선에 비하여 운동 기능 평가 점수의 적어도 1점 증가를 포함하는 아피테그로맵.
- [1335] 194. 실시형태 185 내지 193 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 개선이 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 기준선에 비하여 운동 기능 평가 점수의 적어도 2점 증가를 포함하는 아피테그로맵.
- [1336] 195. 실시형태 185 내지 194 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 개선이 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 기준선에 비하여 운동 기능 평가 점수의 적어도 3점 증가를 포함하는 아피테그로맵.
- [1337] 196. 실시형태 185 내지 195 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 개선이 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 기준선에 비하여 운동 기능 평가 점수의 적어도 4점 증가를 포함하는 아피테그로맵.
- [1338] 197. 실시형태 185 내지 196 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 개선이 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 기준선에 비하여 운동 기능 평가 점수의 적어도 5점 증가를 포함하는 아피테그로맵.
- [1339] 198. 실시형태 185 내지 197 중 어느 한 실시형태에 있어서, 질병 안정화가 아피테그로맵을 사용한 6개월의 치료 후에 운동 기능 평가 점수의 순 소실을 포함하지 않으며, 선택적으로, 대상체가 통계적으로 12개월 기간에 걸친 운동 기능 평가 점수의 저하를 특징으로 하는 질병 진행을 나타내는 환자 모집단으로 분류되는 아피테그로맵.
- [1340] 199. 실시형태 193 내지 198 중 어느 한 실시형태에 있어서, 운동 기능 평가 점수가 HFMSE 점수 또는 RHS 점수 인 아피테그로맵.
- [1341] 200. 아피테그로맵을 사용한 SMA 환자에서의 표적 포화의 달성 방법으로서, 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 적어도 20 mg/kg의 아피테그로맵을 SMA 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1342] 201. 아피테그로맵을 사용한 SMA 환자에서의 표적 포화의 달성 방법으로서, 당해 방법이 아피테그로맵을 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하기에 충분한 용량으로 SMA 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 투여되는, 방법.
- [1343] 202. 인간 대상체에서의 보행 가능 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에 적어도 26의 기준선 RHS 점수를 가지며, 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 아피테그로맵의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료가 질병을 개선시키거나 안정화시키기에 충분한, 방법.
- [1344] 203. 실시형태 202에 있어서, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 방법.
- [1345] 204. 실시형태 202 또는 203에 있어서, 기준선 RHS 점수가 63 이하인 방법.
- [1346] 205. 인간 대상체에서의 제2형 또는 보행 불가능 제3형 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 대상체가 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에 적어도 13, 39 이하 또는 둘 모두(13 내지 39)의 기준선 HFMSE 점수를 갖는, 방법.
- [1347] 206. 실시형태 205에 있어서, 조성물이 6개월 후에 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 증가를 달성하는데 충분한 방법.
- [1348] 207. 인간 대상체에서의 제2형 또는 보행 불가능 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 적어도 6개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였으며, 대상체가 밀리리터당 적어도 600 마이크로그램의 혈청 노출을 달성하는 아피테그로맵 치료의 개시 이전에 또는 그 때에 적어도 12, 44 이하 또는 둘 모두(12 내지 4

4)의 기준선 HFMSE 점수를 갖는 방법.

- [1349] 208. 실시형태 207에 있어서, 조성물이 6개월 후에 기준선에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 또는 3점 증가를 달성하는 데 충분한 방법.
- [1350] 209. 실시형태 202 내지 208 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 약 20 mg/kg으로 투여되는 방법.
- [1351] 210. 인간 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 선택적 마이오스타틴 저해제로서, 인간 환자가 보행 불가능 형태의 SMA를 가지며, 환자가 12 내지 44 범위의 기준선 HFMSE 점수를 가지며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 존재하며, 환자가 SMN 상향조절제 요법으로 치료받으며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 잠재성 마이오스타틴 복합체에 선택적으로 결합함으로써, 성숙 마이오스타틴의 방출을 예방하는 항체이며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 아피테그로맵 또는 이의 변이체인 선택적 마이오스타틴 저해제.
- [1352] 211. 인간 환자에서 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 선택적 마이오스타틴 저해제 및 SMN 상향조절제로서, 환자가 44 이하의 기준선 HFMSE 점수를 가지며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 잠재성 마이오스타틴 복합체에 선택적으로 결합함으로써, 성숙 마이오스타틴의 방출을 예방하는 항체이며, 추가로 선택적으로, SMN 상향조절제가 SMN2 상향조절제 및/또는 SMN1 유전자 요법이거나 이를 포함하며, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 존재하며, 추가로 선택적으로, 항체가 아피테그로맵 또는 이의 변이체인 선택적 마이오스타틴 저해제 및 SMN 상향조절제.
- [1353] 212. 제1항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서, SMA 환자가 하기의 기준 중 하나 이상을 만족하는 방법, 아피테그로맵 또는 용도: SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(제2형 또는 제3형) SMA의 문서화된 진단을 가짐; 보행 불가능하며, 예를 들어, WHO 운동 지표 정의에 따라 독립적으로 앉을 수 있음; 보행 가능하며, 30초 이내에 10 미터 넘게 보조 없이 독립적으로 보행할 수 있음; 63 이하의 해머스미스 척도 개정판 점수 및/또는 10 이상의 해머스미스 운동 기능 척도 확장판 점수를 가짐; 치료 전 2주 이내에 매일 16시간 초과 동안 양압 또는 만성 주간 비침습적 환기 지원과 함께 기관절개술을 사용하지 않음; 치료 전 2주 이내에 환자의 웰빙을 방해하는 어떠한 급성 또는 동시이환 질환도 갖지 않음; 중증 척추측만증 또는 구축을 갖지 않음; 및/또는 SMN 상향조절제를 제외하고, 전신 코르티코스테로이드, 발프로산 또는 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법을 60일 이내에 사용하지 않음.
- [1354] 213. 실시형태 212에 있어서, 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법이 안드로젠, 인슐린-유사 성장인자, 성장 호르몬, 전신 베타-효능제, 보툴리눔 독소, 근육 이완제, 근육 강화 보조제 또는 아세틸콜린에스테라제 저해제를 포함하는 방법, 아피테그로맵 또는 용도.
- [1355] 214. 실시형태 212 또는 213에 있어서, 환자가 SMA에 대한 요법을 받기 전에 5q SMA 및 후기-발병(제2형 또는 제3형) SMA의 문서화된 진단을 가지며, 하나 이상의 추가의 기준을 만족하는 방법, 아피테그로맵 또는 용도; 보행 불가능하며, 예를 들어, WHO 운동 지표 정의에 따라 독립적으로 앉을 수 있음; 보행 가능하며, 30초 이내에 10 미터 넘게 보조 없이 독립적으로 보행할 수 있음; 63 이하의 해머스미스 척도 개정판 점수 및/또는 10 이상의 해머스미스 운동 기능 척도 확장판 점수를 가짐; 치료 전 2주 이내에 매일 16시간 초과 동안 양압 또는 만성 주간 비침습적 환기 지원과 함께 기관절개술을 사용하지 않음; 치료 전 2주 이내에 환자의 웰빙을 방해하는 어떠한 급성 또는 동시이환 질환도 갖지 않음; 중증 척추측만증 또는 구축을 갖지 않음; 및/또는 SMN 상향조절제를 제외하고, 전신 코르티코스테로이드, 발프로산 또는 잠재적인 근육 또는 신경근 효과를 갖는 요법을 60일 이내에 사용하지 않음.
- [1356] 215. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 조성물을 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던 조성물.
- [1357] 216. 실시형태 215에 있어서, SMA가 후기-발병 SMA인 조성물.
- [1358] 217. 실시형태 215 또는 216에 있어서, 대상체가 2 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [1359] 218. 실시형태 215 내지 217 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMA가 제2형 SMA이며, 선택적으로, 대상체가 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [1360] 219. 실시형태 215 내지 218 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 보행 불가능인 조성물.

- [1361] 220. 실시형태 215 내지 219 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 이상인 조성물.
- [1362] 221. 실시형태 215 내지 220 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 유전학적으로 SMN1 유전자의 돌연변이의 보유자로 확인되며, 선택적으로, 대상체가 SMA의 증상이 없거나, 또는 이의 증상이 있는 조성물.
- [1363] 222. 실시형태 215 내지 221 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 이전에 또는 그 때에 적어도 12의 기준선 HFMSE 점수를 갖는 조성물.
- [1364] 223. 실시형태 215 내지 222 중 어느 한 실시형태에 있어서, 조성물이 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상-상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는 조성물.
- [1365] 224. 실시형태 215 내지 223 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 10 mg/kg 또는 20 mg/kg인 조성물.
- [1366] 225. 실시형태 215 내지 224 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제1 용량의 아피테그로맵을 받을 때, 적어도 4회 용량의 SMN 상향조절제 요법을 받았던 조성물.
- [1367] 226. 실시형태 215 내지 225 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제2형 SMA를 갖는 조성물.
- [1368] 227. 실시형태 215 내지 226 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 5점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여되는 조성물.
- [1369] 228. 실시형태 215 내지 227 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 6 내지 20점 이상의 증가, 바람직하게는 적어도 7점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여되는 조성물.
- [1370] 229. 실시형태 228에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg인 조성물.
- [1371] 230. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 앉을 수 있지만, 걷는 능력을 얻은 적이 없고, 추가로 선택적으로, 대상체가 2세 내지 18세인 조성물.
- [1372] 231. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피 이상의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 무증상성(또는 증상 발현 전)이며, 2세 이전에 SMN1 유전자 요법을 받았고, 선택적으로, SMN1 유전자 요법이 오나센노진 아베파르보백-자이오이를 포함하며, 추가로 선택적으로, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자, 3 카피의 SMN2 유전자 또는 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [1373] 232. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 엎드려 누워 있을 때 머리를 들거나 가누는 능력을 얻었던 조성물.
- [1374] 233. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 구르는 능력을 얻었던 조성물.
- [1375] 234. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 지지 하에 앉는 능력을 얻었던 조성물.
- [1376] 235. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 지지 없이 앉는 능력을 얻었던 조성물.
- [1377] 236. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 그/그녀 자신이 무언가를 잡아당겨 기립하는 능력을 얻었던 조성물.
- [1378] 237. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 기어가는 능력을 얻었던 조성물.
- [1379] 238. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 보조 하에 걷는 능력을 얻었던 조성물.
- [1380] 239. 실시형태 215 내지 229 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 대상체가 독립적으로 걷는 능력을 얻었던 조성물.
- [1381] 240. 약 20 mg/kg의 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 기준선 점수에 비하여 인간 대상체에서의 HFMSE 점수의 적어도 7점

증가의 수득 방법으로서, 대상체가 후기-발병 SMA를 가지며, 5세 이전에 누시너센을 사용한 치료를 개시하였던, 방법.

- [1382] 241. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 양으로, 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계; 및 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 검출하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료의 모니터링 방법으로서, 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도가 치료 효능을 나타내며, 대상체가 후기-발병(선택적으로 제2형) SMA를 가지며, 5세 이전에 누시너센을 사용한 치료를 개시하였던, 방법.
- [1383] 242. 실시형태 241에 있어서, 대상체가 보행 불가능인 방법.
- [1384] 243. 실시형태 241 또는 242에 있어서, 대상체가 2세 이상인 방법.
- [1385] 244. 실시형태 241 내지 243 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.
- [1386] 245. 실시형태 241 내지 244 중 어느 한 실시형태에 있어서, 추가의 용량의 아피테그로맵을 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.
- [1387] 246. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 아피테그로맵이 2 mg/kg 초과 및 최대 약 20 mg/kg의 양으로 4주마다 또는 매달 투여되며, 대상체가 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 가지면 최대 3회의 연속 용량의 아피테그로맵이 생략될 수 있으며, 대상체가 후기 발병 SMA를 가지며, 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 방법.
- [1388] 247. 실시형태 246에 있어서, 아피테그로맵이 정맥내 주입에 의해 투여되는 방법.
- [1389] 248. 실시형태 246 또는 247에 있어서, 대상체가 보행 불가능이고/이거나 제2형 SMA를 갖는 방법.
- [1390] 249. 실시형태 246 내지 248 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 이상인 방법.
- [1391] 250. 선택적 마이오스타틴 저해제를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 선택적으로, 선택적 마이오스타틴 저해제가 프로/잠재성 마이오스타틴에 선택적으로 결합하는 항체이며, 선택적 마이오스타틴 저해제가 대상체에서 적어도 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 수득하기 위한 양으로 투여되며, 대상체가 후기-발병(선택적으로 제2형) SMA를 가지며, 5세 이전에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 방법.
- [1392] 251. 실시형태 250에 있어서, 혈청 농도가 정상 상태 농도인 방법.
- [1393] 252. 실시형태 250 또는 251에 있어서, 대상체가 보행 불가능인 방법.
- [1394] 253. 실시형태 250 내지 252 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 이상인 방법.
- [1395] 254. 실시형태 250 내지 253 중 어느 한 실시형태에 있어서, 선택적 마이오스타틴 저해제가 아피테그로맵인 방법.
- [1396] 255. 실시형태 254에 있어서, 아피테그로맵이 정맥내 주입에 의해 투여되는 방법.
- [1397] 256. 실시형태 254 또는 255에 있어서, 아피테그로맵이 4주마다 또는 매달 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.
- [1398] 257. 인간 대상체에서의 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 조성물을 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 SMN 상향조절제 요법으로 치료받으며, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던, 조성물.
- [1399] 258. 실시형태 257에 있어서, SMA가 제2형 SMA 또는 제3형 SMA이며, 선택적으로, 대상체가 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [1400] 259. 실시형태 257 또는 258에 있어서, 대상체가 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 조성물.
- [1401] 260. 실시형태 257 내지 259 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 유전학적으로 SMN1 유전자의 돌연변이의 보유자로 확인되며, 선택적으로, 대상체가 SMA의 증상이 없거나, 이의 증상이 있는 조성물.
- [1402] 261. 실시형태 257 내지 260 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 전에 또

는 그 때에 적어도 13의 기준선 HFMSE 점수를 갖는 조성물.

- [1403] 262. 실시형태 257 내지 261 중 어느 한 실시형태에 있어서, 조성물이 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상-상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는 조성물.
- [1404] 263. 실시형태 257 내지 262 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 10 mg/kg 또는 20 mg/kg인 조성물.
- [1405] 264. 실시형태 257 내지 263 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 5세 내지 21세인 조성물.
- [1406] 265. 실시형태 257 내지 264 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 감소 부재 또는 이의 최소의 감소를 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는 조성물.
- [1407] 266. 실시형태 257 내지 264 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 적어도 1점 증가, 바람직하게는 적어도 3점 증가를 생성하기에 충분한 용량으로 투여되는 조성물.
- [1408] 267. 실시형태 257 또는 266에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 20 mg/kg인 조성물.
- [1409] 268. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 동안 4주마다 또는 매달 정맥내 주입에 의해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 보행 불가능 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 질병 진행의 안정화 방법으로서, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던, 방법.
- [1410] 269. 실시형태 268에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 12개월의 치료 후에 기준선 점수에 비하여 HFMSE 점수의 감소 부재 또는 이의 최소의 감소를 달성하기에 충분한 용량으로 투여되는 방법.
- [1411] 270. 실시형태 268 또는 269에 있어서, 아피테그로맵이 약 20 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.
- [1412] 271. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 조성물을 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 보행 가능 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체가 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 조성물.
- [1413] 272. 실시형태 271에 있어서, 대상체가 보행 가능 제3형 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체가 3 카피 이상의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [1414] 273. 실시형태 271 또는 272에 있어서, 대상체가 유전학적으로 SMN1 유전자의 돌연변이의 보유자로 확인되며, 선택적으로, 대상체가 SMA의 증상이 없거나, 이의 증상이 있는 조성물.
- [1415] 274. 실시형태 271 내지 273 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 제1 용량의 아피테그로맵을 받기 이전에 또는 그 때에 적어도 26의 기준선 RHS 점수를 갖는 조성물.
- [1416] 275. 실시형태 271 내지 274 중 어느 한 실시형태에 있어서, 조성물이 약 250 ng/mL의 혈청 잠재성 마이오스타틴의 지속적인(정상-상태) 표적 결합을 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여되는 조성물.
- [1417] 276. 실시형태 271 내지 275 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 10 mg/kg 또는 20 mg/kg인 조성물.
- [1418] 277. 실시형태 271 내지 276 중 어느 한 실시형태에 있어서, 아피테그로맵이 적어도 12개월의 치료 이후에 기준선 점수에 비하여 RHS 점수를 안정화시키기에 충분한 용량으로 투여되는 조성물.
- [1419] 278. 실시형태 277에 있어서, RHS 점수의 안정화가 기준선 점수에 비하여 RHS 점수의 1점, 2점 또는 3점 미만의 저하를 포함하는 조성물.
- [1420] 279. 실시형태 277 또는 278에 있어서, 아피테그로맵의 용량이 20 mg/kg인 조성물.
- [1421] 280. 실시형태 271 내지 279 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 5세에 또는 그 이후에 SMN 상향조절제 요법을 개시하였던 조성물.
- [1422] 281. 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 적어도 12개월 동안 4주마다 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 아피테그로맵의 용량으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 보행의 손실의 예방 또는 지연 방법으로서, 대상체가 보행 가능 SMA를 가지며, 선택적으로, 대상체가 SMN 상향조절제 요법을 받지 않았던 방법.

- [1423] 282. 실시형태 281에 있어서, 환자가 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 방법.
- [1424] 283. 실시형태 281 또는 282에 있어서, 진행이 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 병력에 비하여 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환의 지연에 의해 평가되는 방법.
- [1425] 284. 실시형태 281 내지 283 중 어느 한 실시형태에 있어서, 진행이 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 병력에 비하여 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 기준선에 비한 운동 기능 점수의 더 느린 속도 또는 더 적은 정도의 저하에 의해 평가되는 방법.
- [1426] 285. 실시형태 215 내지 284 중 어느 한 실시형태에 있어서, 조성물이 약 50 mg/mL 아피테그로맵의 농도로 제형화되는 조성물 또는 방법.
- [1427] 286. 실시형태 215 내지 285 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센, 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 및/또는 리스디플람을 포함하는 조성물 또는 방법.
- [1428] 287. 실시형태 286에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센을 포함하는 조성물 또는 방법.
- [1429] 288. 실시형태 215 내지 287 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 척추강내 투여를 포함하는 조성물 또는 방법.
- [1430] 289. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 SMN 상향조절제 요법 및 근육-지향 요법으로서, 치료가 5세 이전의 SMN 상향조절제 요법의 개시를 포함하며, 근육-지향 요법이 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 용량으로 4주마다 또는 매달 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로, 아피테그로맵의 용량이 약 10 mg/kg인 SMN 상향조절제 요법 및 근육-지향 요법.
- [1431] 290. 실시형태 289에 있어서, 아피테그로맵을 포함하는 조성물이 약 50 mg/mL의 농도로 제형화되는 SMN 상향조절제 요법 및 근육-지향 요법.
- [1432] 291. 실시형태 289 또는 290에 있어서, SMN 상향조절제 요법이 누시너센, 오나셈노진 아베파르보백-자이오이 및/또는 리스디플람을 포함하는 SMN 상향조절제 요법 및 근육-지향 요법.
- [1433] 292. 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 아피테그로맵을 포함하는 조성물을 4주마다 또는 매달 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 치료 용량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 조성물이 약 50 mg/mL의 농도로 제형화되는, 방법.
- [1434] 293. 실시형태 292에 있어서, 치료 용량이 적어도 약 250 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴의 정상-상태 혈청 농도를 달성하기에 충분한 용량인 방법.
- [1435] 294. 실시형태 292에 있어서, 대상체가 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는 방법.
- [1436] 295. 실시형태 292 또는 284에 있어서, 대상체가 제2형 SMA를 갖는 방법.
- [1437] 296. 실시형태 295에 있어서, 대상체가 12개월령에 앓는 능력을 갖거나 가졌고, 18개월령에 걷는 능력을 결여하거나 이를 결여하였던 방법.
- [1438] 297. 실시형태 292 또는 294에 있어서, 대상체가 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 방법.
- [1439] 298. 실시형태 297에 있어서, 대상체가 18개월령까지 걷는 능력을 손실하였던 방법.
- [1440] 299. 실시형태 292에 있어서, 대상체가 3 내지 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는 방법.
- [1441] 300. 실시형태 292 또는 299에 있어서, 대상체가 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 방법.
- [1442] 301. 실시형태 299 또는 300에 있어서, 대상체가 18개월령에 걷는 능력을 보유하였던 방법.
- [1443] 302. 실시형태 301에 있어서, 대상체가 18개월령 이후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환을 겪는 방법.
- [1444] 303. 실시형태 292 내지 302 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 SMN-지향 요법으로 치료받는 방법.
- [1445] 304. 실시형태 303에 있어서, 대상체가 5세 이전에 SMN-지향 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던 방법.
- [1446] 305. 실시형태 303에 있어서, 대상체가 5세 이후에 SMN-지향 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던 방법.
- [1447] 306. 실시형태 303 내지 305 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN-지향 요법이 SMN1-지향 요법 및/또는 SMN2-지

향 요법인 방법.

- [1448] 307. 실시형태 306에 있어서, SMN1-지향 요법이 유전자 요법인 방법.
- [1449] 308. 실시형태 306에 있어서, 유전자 요법이 SMN1 유전자 대체물을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하는 방법.
- [1450] 309. 실시형태 306에 있어서, SMN2-지향 요법이 스플라이스-변경제이거나, 이를 포함하는 방법.
- [1451] 310. 실시형태 309에 있어서, 스플라이스-변경제가 SMN2 엑손에 결합함으로써, 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 핵산을 포함하는 방법.
- [1452] 311. 실시형태 309에 있어서, 스플라이스-변경제가 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 저분자량 화합물을 포함하는 방법.
- [1453] 312. 실시형태 292 내지 305 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료 용량이 12개월의 아피테그로맵 요법 후에 대상체에서 향상된 운동 기능을 야기하기에 충분하며, 선택적으로, 운동 기능이 HFMSE 또는 RHS에 의해 평가되는 방법.
- [1454] 313. 실시형태 312에 있어서, 향상된 운동 기능이 기준선에 비한 운동 기능 점수의 증가를 포함하며, 선택적으로 증가가 적어도 1점, 3점, 5점 또는 10점인 방법.
- [1455] 314. 청구항 실시형태에 있어서, 기준선이 SMN-지향 요법 후에 평가되는 운동 기능 점수를 포함하는 방법.
- [1456] 315. 실시형태 313에 있어서, 기준선이 SMN-지향 요법을 받지 않았던 대상체에서 평가되는 운동 기능 점수를 포함하는 방법.
- [1457] 316. 실시형태 292 내지 305 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료 용량이 대상체가 범주화되는 SMA 환자 모집단의 자연 병력에 비하여, 질병 진행의 지연을 야기하기에 충분한 방법.
- [1458] 317. 인간 대상체에서의 후기-발병 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 4 주마다 또는 매달 2 초과 및 최대 20 mg/kg의 치료 용량으로 조성물을 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로, 조성물이 약 50 mg/mL의 농도로 제형화되며, 추가로 선택적으로, 치료 용량이 적어도 250 ng/mL의 잠재성 마이오스타틴의 정상-상태 혈청 농도를 달성하기에 충분한 조성물.
- [1459] 318. 실시형태 317에 있어서, 대상체가 2 내지 4 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [1460] 319. 실시형태 317 또는 318에 있어서, 대상체가 제2형 SMA를 갖는 조성물.
- [1461] 320. 실시형태 319에 있어서, 대상체가 12개월령에 앉는 능력을 갖거나, 이를 가졌고, 18개월령에 걷는 능력을 결여하거나, 이를 결여하였던 조성물.
- [1462] 321. 실시형태 317 내지 320 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 보행 불가능 제3형 SMA를 갖는 조성물.
- [1463] 322. 실시형태 317, 318 및 321 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 18개월령까지 걷는 능력을 손실하였던 조성물.
- [1464] 323. 실시형태 317에 있어서, 대상체가 3 내지 6 카피의 SMN2 유전자를 갖는 조성물.
- [1465] 324. 실시형태 317 또는 323에 있어서, 대상체가 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 조성물.
- [1466] 325. 실시형태 324에 있어서, 대상체가 18개월령에 걷는 능력을 보유하였던 조성물.
- [1467] 326. 실시형태 324 또는 325에 있어서, 대상체가 18개월령 이후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환을 겪는 조성물.
- [1468] 327. 실시형태 317 내지 326 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 SMN-지향 요법으로 치료받는 조성물.
- [1469] 328. 실시형태 327에 있어서, 대상체가 5세 이전에 SMN-지향 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던 조성물.
- [1470] 329. 실시형태 327에 있어서, 대상체가 5세 이후에 SMN-지향 요법을 개시하거나, 이를 개시하였던 조성물.
- [1471] 330. 실시형태 327 내지 329 중 어느 한 실시형태에 있어서, SMN-지향 요법이 SMN1-지향 요법 및/또는 SMN2-지향 요법인 조성물.
- [1472] 331. 실시형태 330에 있어서, SMN1-지향 요법이 유전자 요법인 조성물.

- [1473] 332. 실시형태 331에 있어서, 유전자 요법이 SMN1 유전자 대체물을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하는 조성물.
- [1474] 333. 실시형태 330에 있어서, SMN2-지향 요법이 스플라이스-변경제이거나, 이를 포함하는 조성물.
- [1475] 334. 실시형태 333에 있어서, 스플라이스-변경제가 SMN2 엑손에 결합함으로써, 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 핵산을 포함하는 조성물.
- [1476] 335. 실시형태 333에 있어서, 스플라이스-변경제가 SMN2 엑손에 결합함으로써 엑손의 스플라이싱을 변경시키는 저분자량 화합물을 포함하는 조성물.
- [1477] 336. 실시형태 317 내지 335 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료 용량이 12개월의 아피테그로맵 요법 후에 대상체에서 향상된 운동 기능을 야기하기에 충분하며, 선택적으로, 운동 기능이 HFMSE 또는 RHS에 의해 평가되는 조성물.
- [1478] 337. 실시형태 336에 있어서, 향상된 운동 기능이 기준선에 비한 운동 기능 점수의 증가를 포함하며, 선택적으로 증가가 적어도 1점, 3점, 5점 또는 10점인 조성물.
- [1479] 338. 실시형태 337에 있어서, 기준선이 SMN-지향 요법 후에 평가되는 운동 기능 점수를 포함하는 조성물.
- [1480] 339. 실시형태 337에 있어서, 기준선이 SMN-지향 요법을 받지 않았던 대상체에서 평가되는 운동 기능 점수를 포함하는 조성물.
- [1481] 340. 실시형태 317 내지 339 중 어느 한 실시형태에 있어서, 치료 용량이 대상체가 범주화되는 SMA 환자 모집단의 자연 병력에 비하여, 질병 진행의 지연을 야기하기에 충분한 조성물.
- [1482] 341. 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료 방법으로서, 아피테그로맵을 Q4W(즉, 4주마다) 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1483] 342. 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 보행 불가능 또는 후기-발병 SMA의 치료 방법으로서, 아피테그로맵을 적어도 약 250 ng/mL의 정상-상태 혈청 잠재성 마이오스타틴 농도를 달성하기에 충분한 양으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1484] 343. 보행 가능 SMA를 갖는 인간 대상체에서의 SMA의 진행의 둔화 방법으로서, 아피테그로맵을 Q4W(즉, 4주마다) 또는 매달 2 mg/kg 초과 및 최대 20 mg/kg의 투여량으로 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [1485] 344. 제343항에 있어서, 대상체가 보행 가능 제3형 SMA를 갖는 방법.
- [1486] 345. 실시형태 343 또는 344에 있어서, 진행이 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 병력에 비하여 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 보행 가능에서 보행 불가능으로의 전환의 지연에 의해 평가되는 방법.
- [1487] 346. 실시형태 343 또는 344에 있어서, 진행이 보행 가능 SMA 환자 모집단의 자연 병력에 비하여 12개월의 아피테그로맵 치료 후에 기준선에 비한 운동 기능 점수의 더 느린 속도 또는 더 적은 정도의 저하에 의해 평가되는 방법.
- [1488] 347. 실시형태 1 내지 346 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 2세 내지 12세인 방법 또는 조성물.
- [1489] 348. 실시형태 347에 있어서, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였던 방법 또는 조성물.
- [1490] 349. 실시형태 347에 있어서, 대상체가 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였던 방법 또는 조성물.
- [1491] 350. 실시형태 349에 있어서, 대상체가 5세 내지 12세인 방법 또는 조성물.
- [1492] 351. 실시형태 1 내지 346 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 13세 내지 21세인 방법 또는 조성물.
- [1493] 352. 실시형태 351에 있어서, 대상체가 5세 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였던 방법 또는 조성물.
- [1494] 353. 실시형태 351에 있어서, 대상체가 5세 이후에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 개시하였던 방법 또는 조성물.

- [1495] 354. 실시형태 347 내지 353 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료의 시작 시에 보행 불가능인 방법 또는 조성물.
- [1496] 355. 실시형태 347 내지 354 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 10개월 동안 누시너센 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1497] 356. 실시형태 347 내지 354 중 어느 한 실시형태에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월 동안 리스디플람 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1498] 357. 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 10 mg/kg 또는 20 mg/kg으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 2세 내지 12세인 방법.
- [1499] 358. 인간 대상체에서 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 1회 이상의 10 mg/kg 또는 20 mg/kg 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 2세 내지 12세인 조성물.
- [1500] 359. 실시형태 357 또는 358에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 10개월 동안 누시너센 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1501] 360. 실시형태 357 또는 358에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월 동안 리스디플람 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1502] 361. 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 20 mg/kg으로 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 13세 내지 21세인 방법.
- [1503] 362. 인간 대상체에서 제2형 또는 제3형 보행 불가능 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 1회 이상의 20 mg/kg 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 13세 내지 21세인 조성물.
- [1504] 363. 제361항 또는 제362항에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 10개월 동안 누시너센 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1505] 364. 실시형태 361 또는 362에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 전에 적어도 6개월 동안 리스디플람 백그라운드 요법이 진행 중이었던 방법 또는 조성물.
- [1506] 365. SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 5세 이하의 연령인 방법.
- [1507] 366. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 5세 이하인 조성물.
- [1508] 367. 실시형태 365 또는 366에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 받지 않았던 방법 또는 조성물.
- [1509] 368. SMA의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서의 SMA의 치료 방법으로서, 당해 방법이 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 대상체가 2세 이하의 연령인 방법.
- [1510] 369. 인간 대상체에서 SMA의 치료에 사용하기 위한 아피테그로맵을 포함하는 조성물로서, 치료가 1회 이상의 용량의 아피테그로맵을 4주마다 1회 또는 매달 1회 대상체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 2세 이하인 조성물.
- [1511] 370. 실시형태 368 또는 369에 있어서, 대상체가 아피테그로맵 치료를 시작하기 이전에 SMN 상향조절제/교정제 요법을 받지 않았던 방법 또는 조성물.
- [1512] 371. 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에서 조합 요법으로서 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제 및

SMN1 유전자 요법으로서, 치료가 SMA를 치료하는 데 유효한 양의 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN1 유전자 요법을 증상 발현 전 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로, 환자가 2 카피의 SMN2 유전자를 가지며, 추가로 선택적으로, 환자가 SMN1 유전자 요법의 투여 시에 6주령 이하인 마이오스타틴-선택적 저해제 및 SMN1 유전자 요법.

[1513] 372. 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 마이오스타틴-선택적 저해제로서, 치료가 유효량의 마이오스타틴-선택적 저해제를 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 환자에게 6주령 이하에 SMN1 유전자 요법이 투여되는, 마이오스타틴-선택적 저해제.

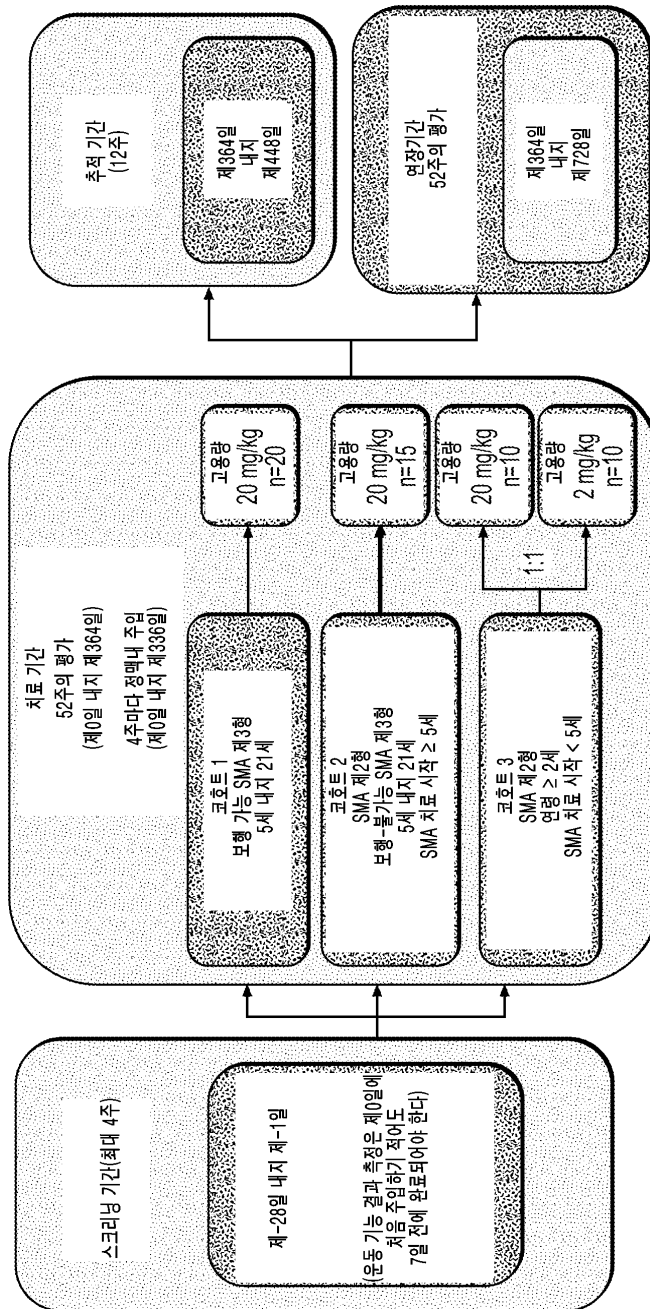
[1514] 373. 2 카피의 SMN2 유전자를 갖는 환자에서 증상 발현 전 SMA의 치료에 사용하기 위한 SMN1 유전자 요법으로서, 치료가 SMN1 유전자 요법을 6주령 이하의 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 환자가 마이오스타틴-선택적 저해제로 추가로 치료받는, SMN1 유전자 요법.

[1515] 374. 실시형태 371 내지 373 중 어느 한 실시형태에 있어서, 마이오스타틴-선택적 저해제가 아피테그로맵, GYM329 또는 트레보그루맵인 마이오스타틴-선택적 저해제 및/또는 SMN1 유전자 요법.

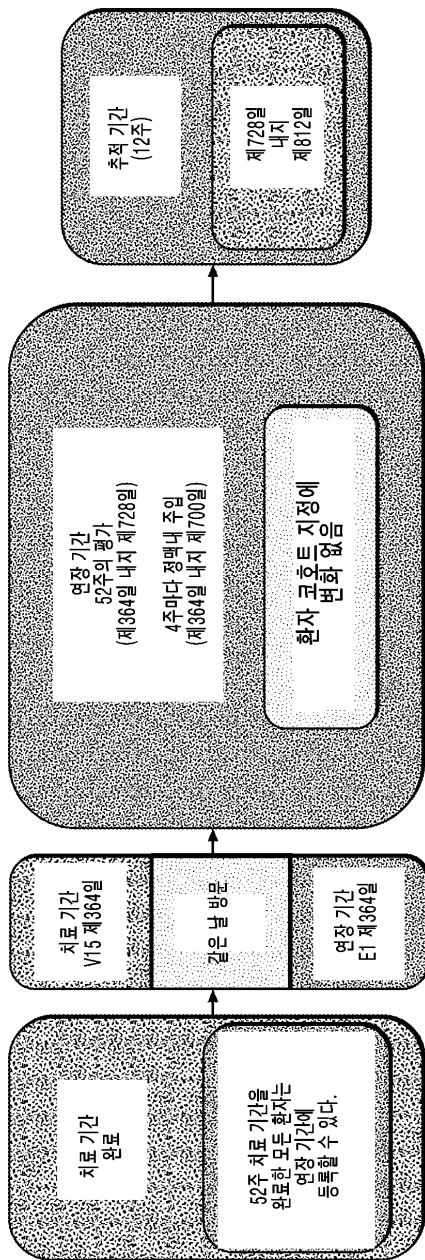
[1516] 375. 실시형태 374에 있어서, 마이오스타틴-선택적 저해제가 아피테그로맵, 트레보그루맵 또는 GYM329와 동일한 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이며, 선택적으로, 항체 또는 단편이 아피테그로맵, 트레보그루맵 또는 GYM329의 변이체인 마이오스타틴-선택적 저해제 및/또는 SMN1 유전자 요법.

도면

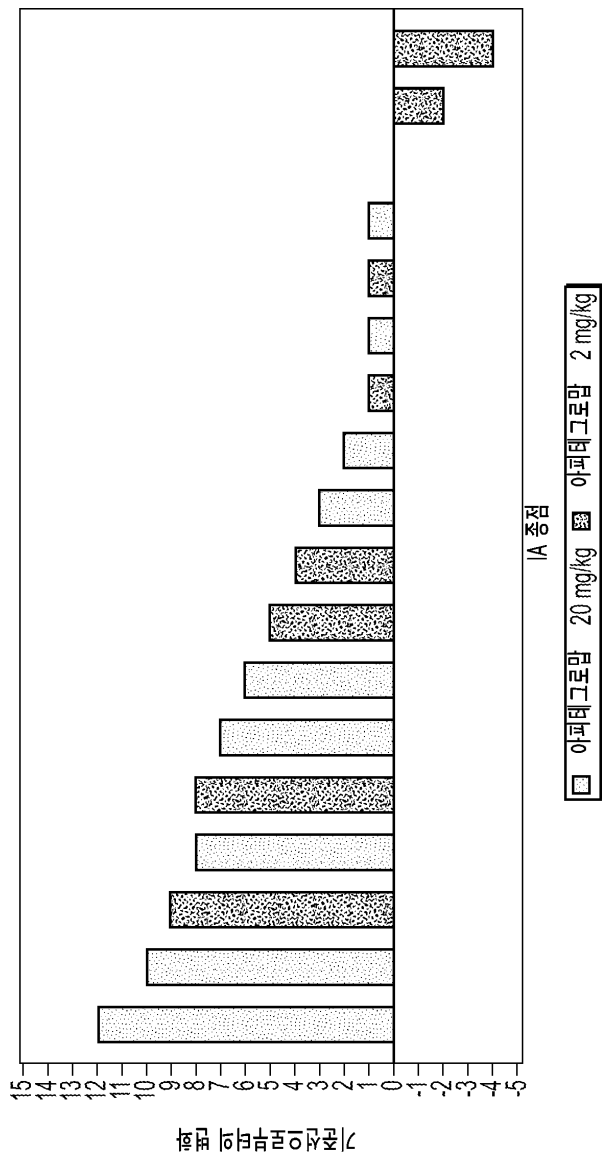
도면1



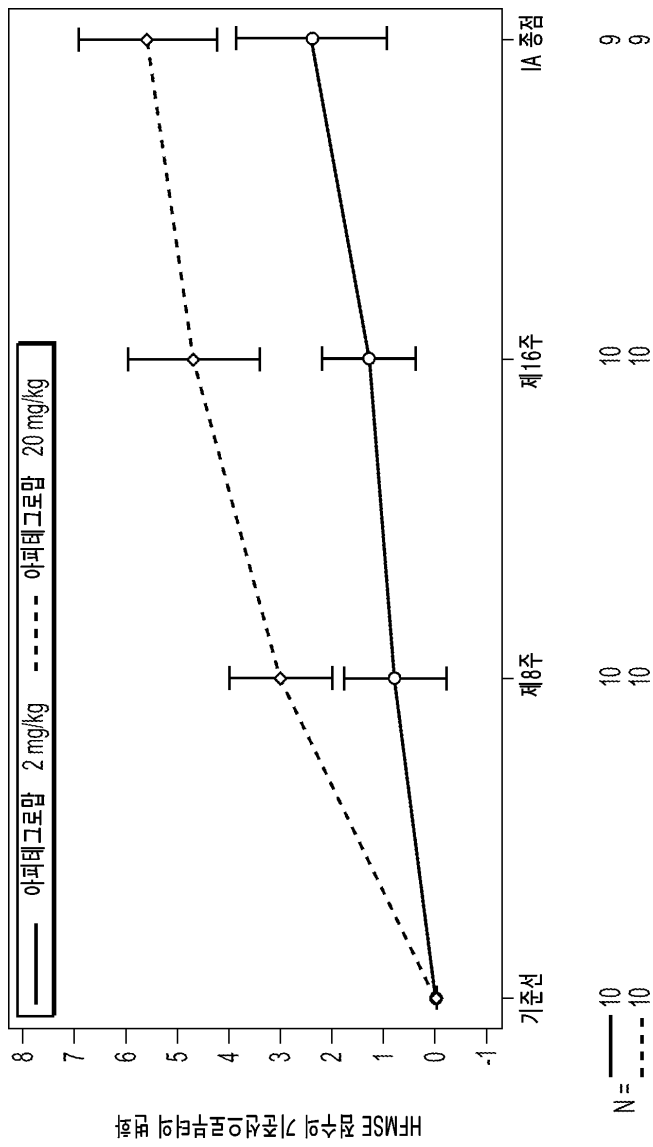
도면2



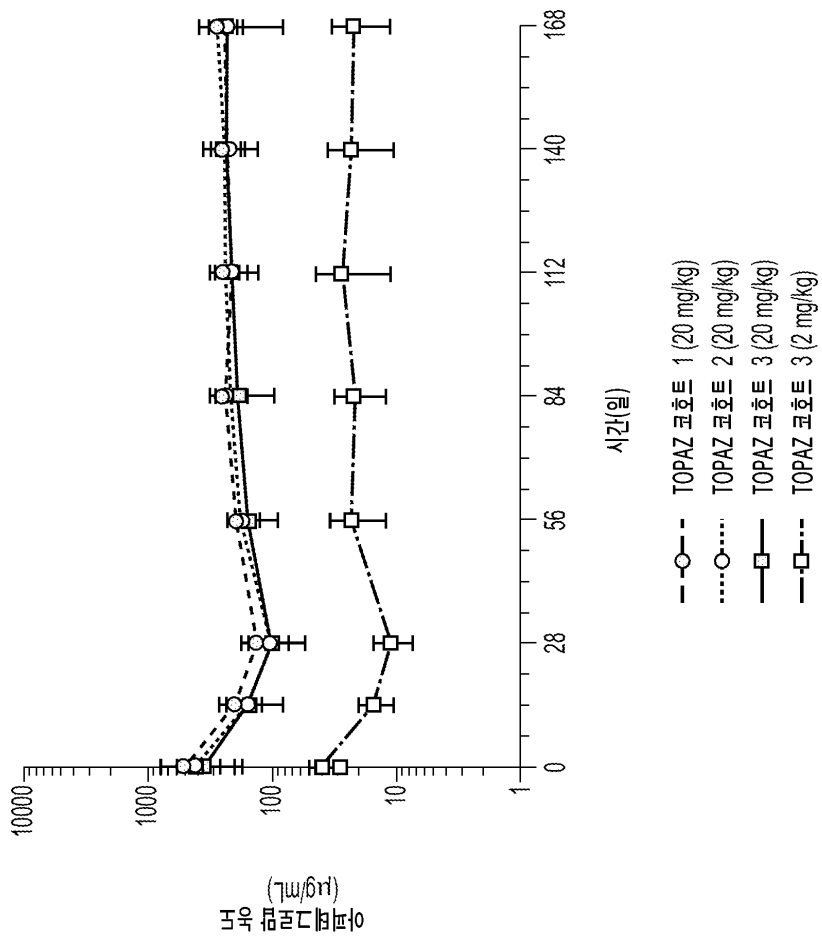
도면3a



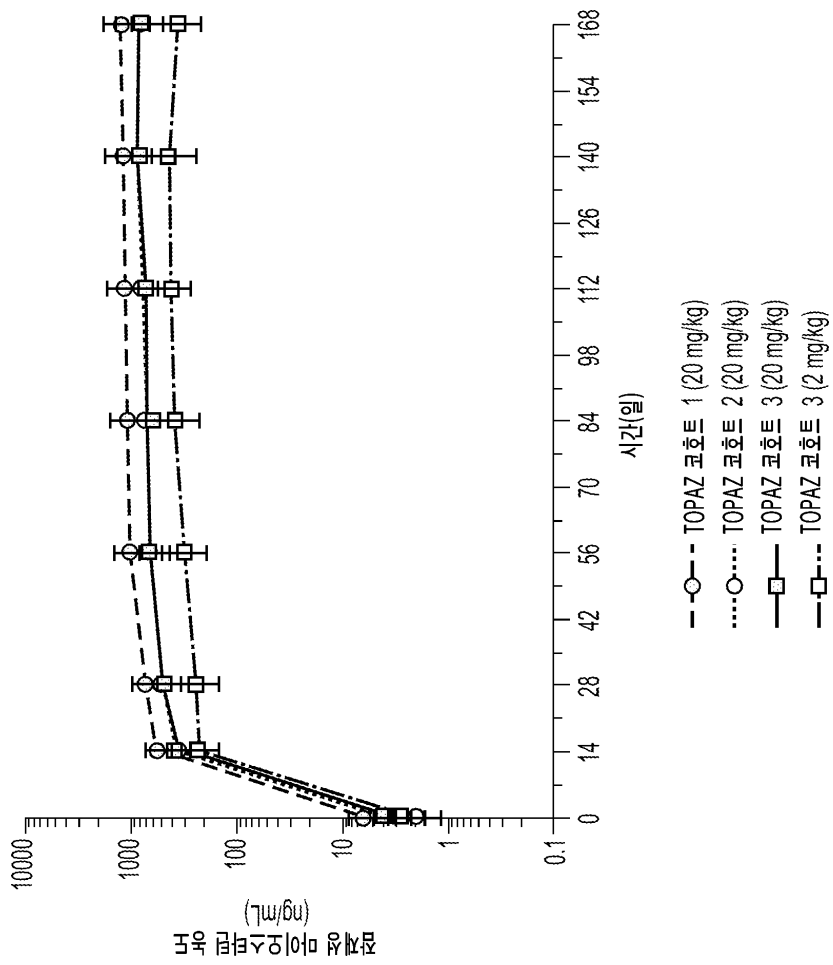
도면3b



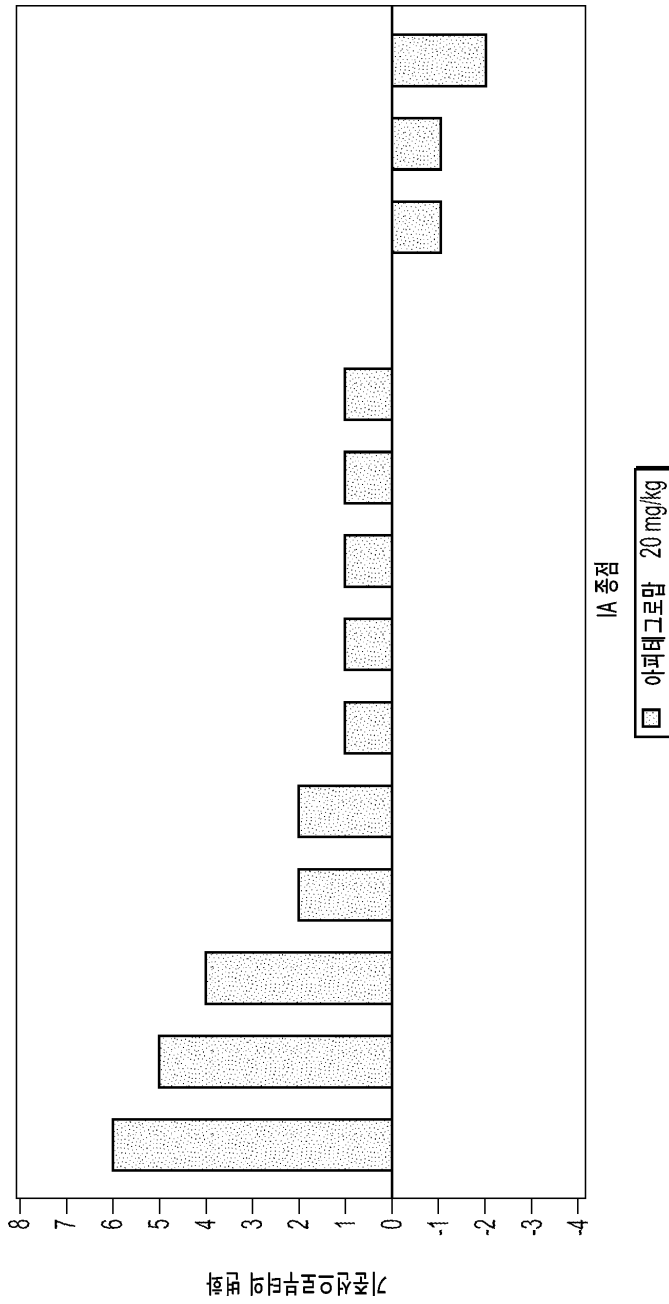
도면4



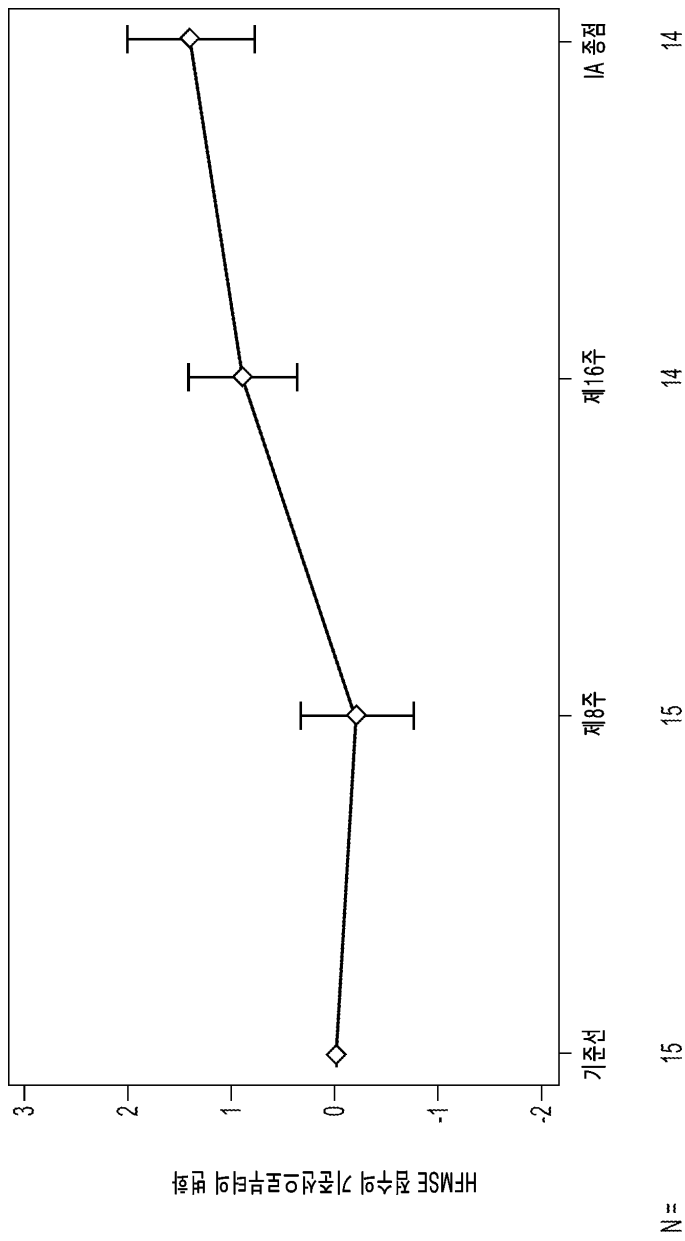
도면5



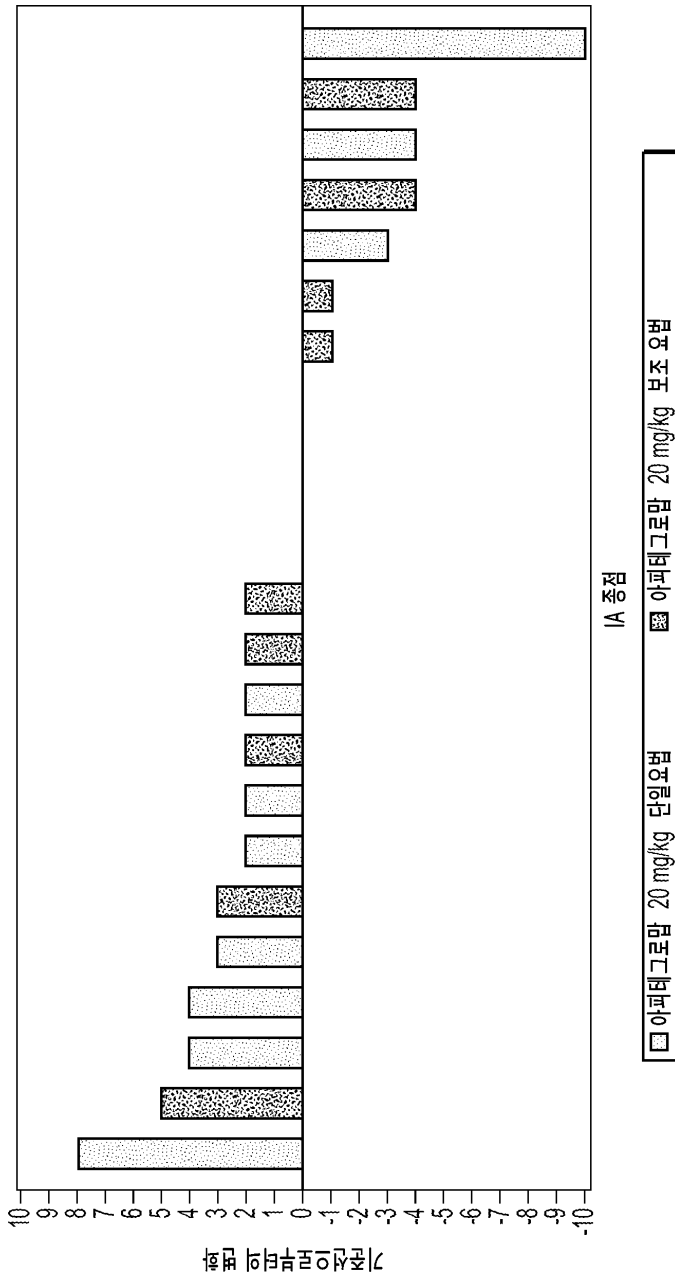
도면6a



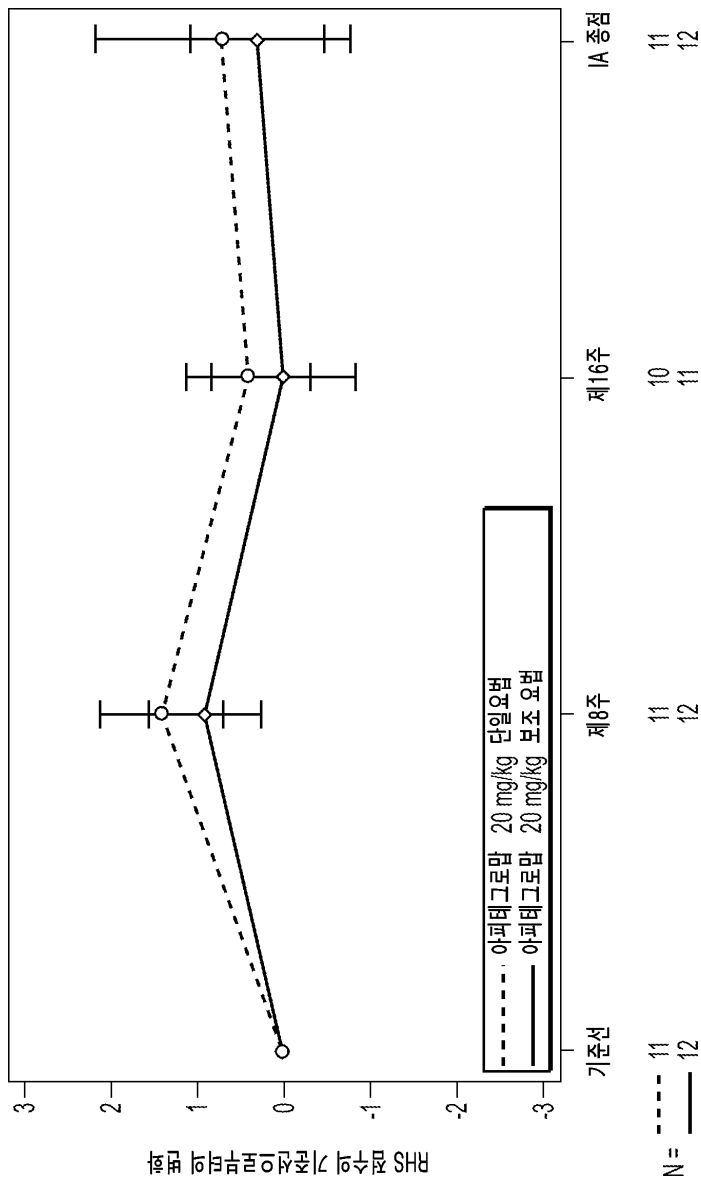
도면6b



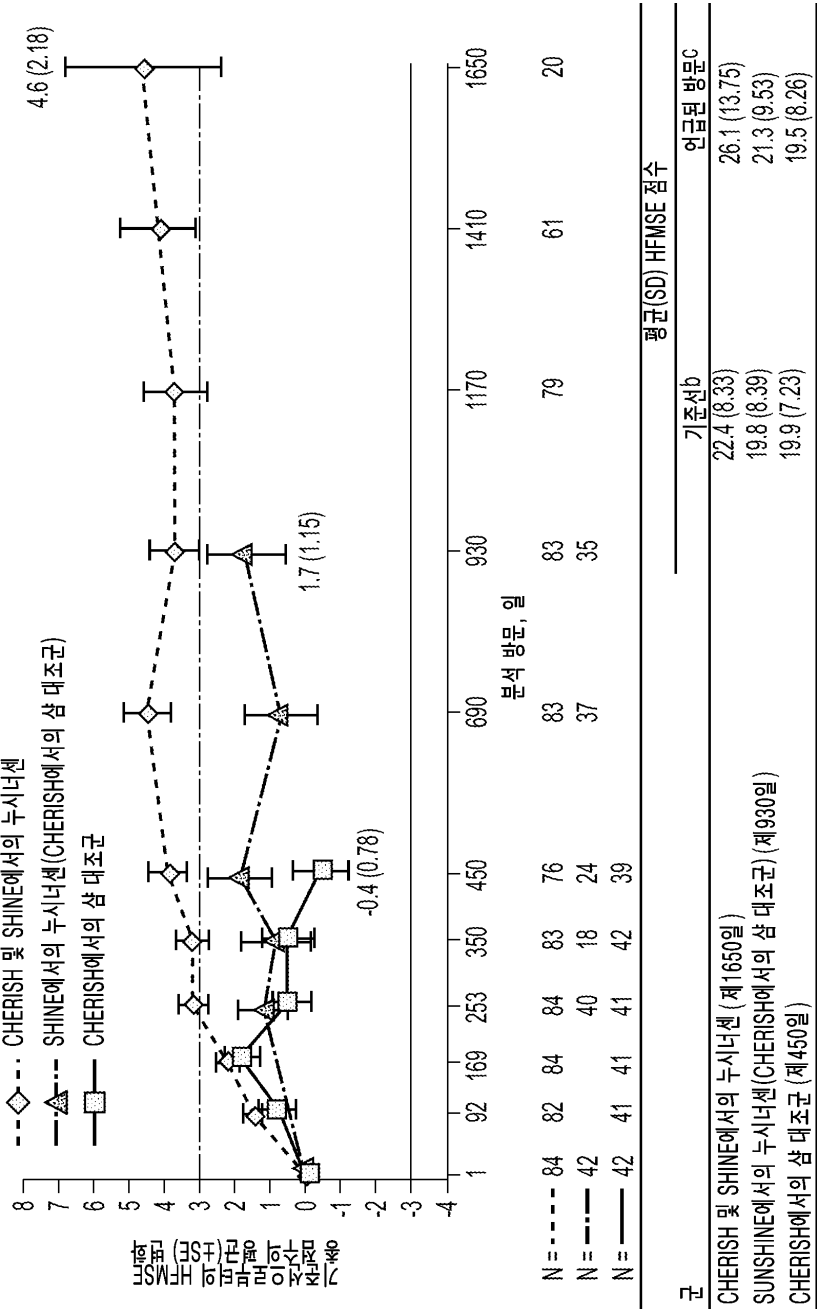
도면7a



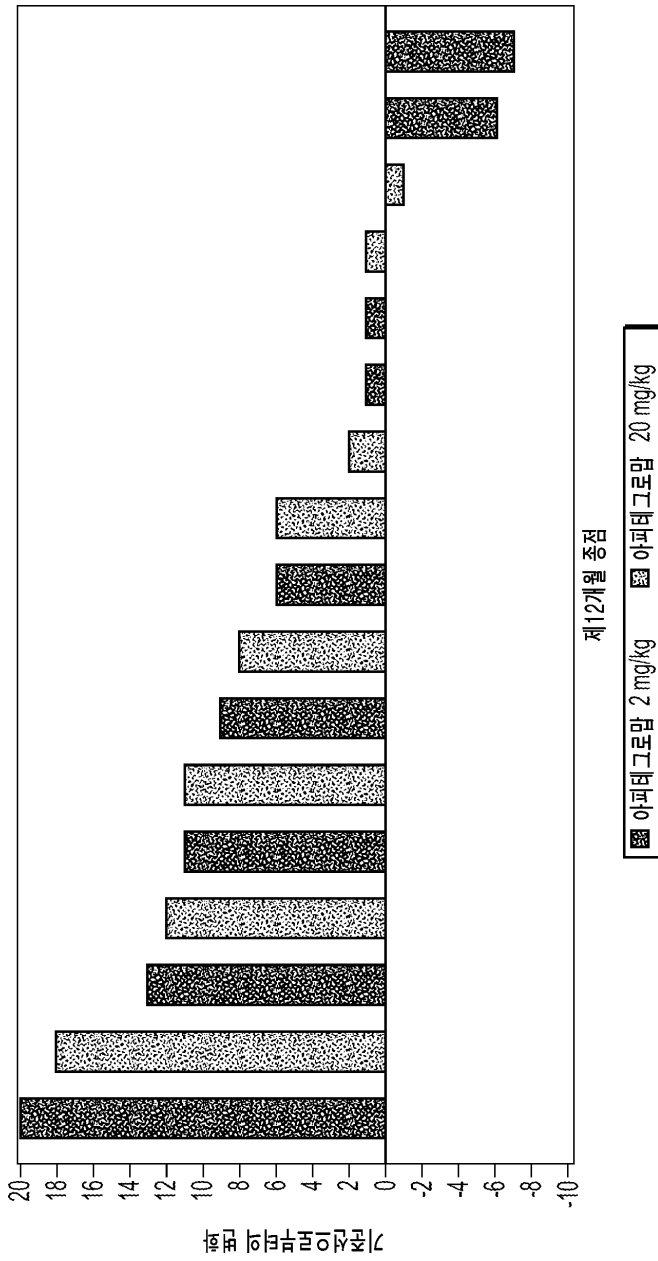
도면7b



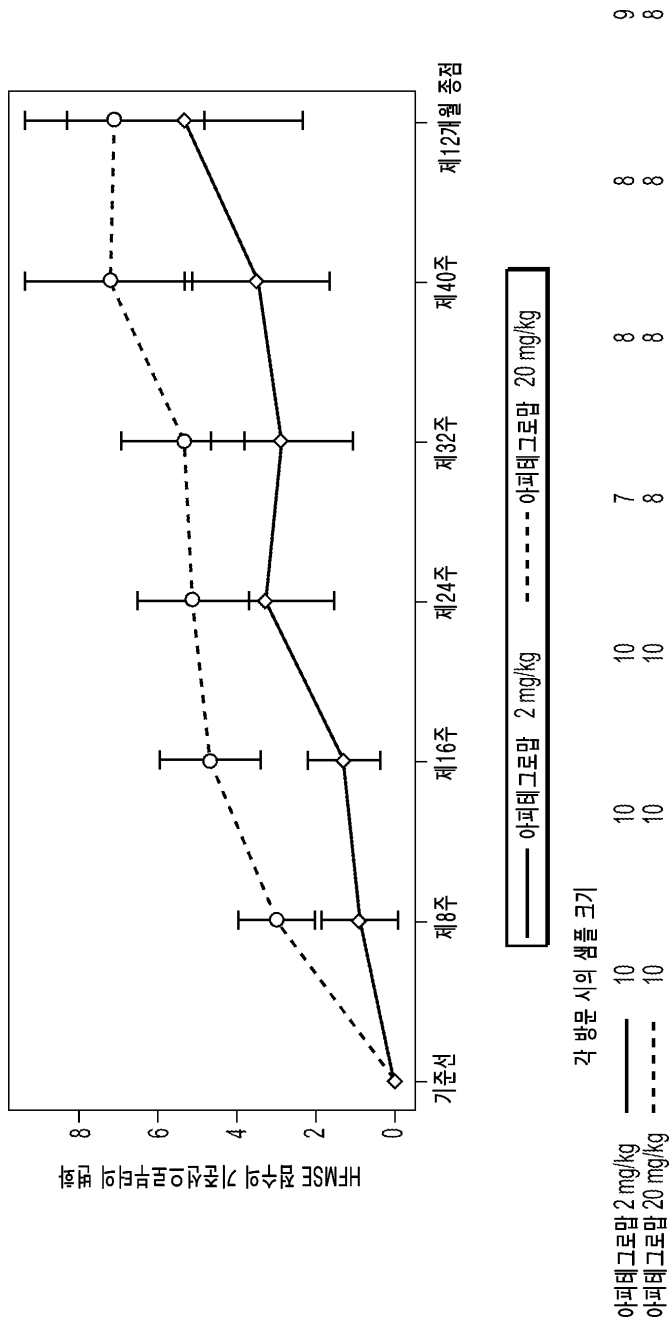
도면8



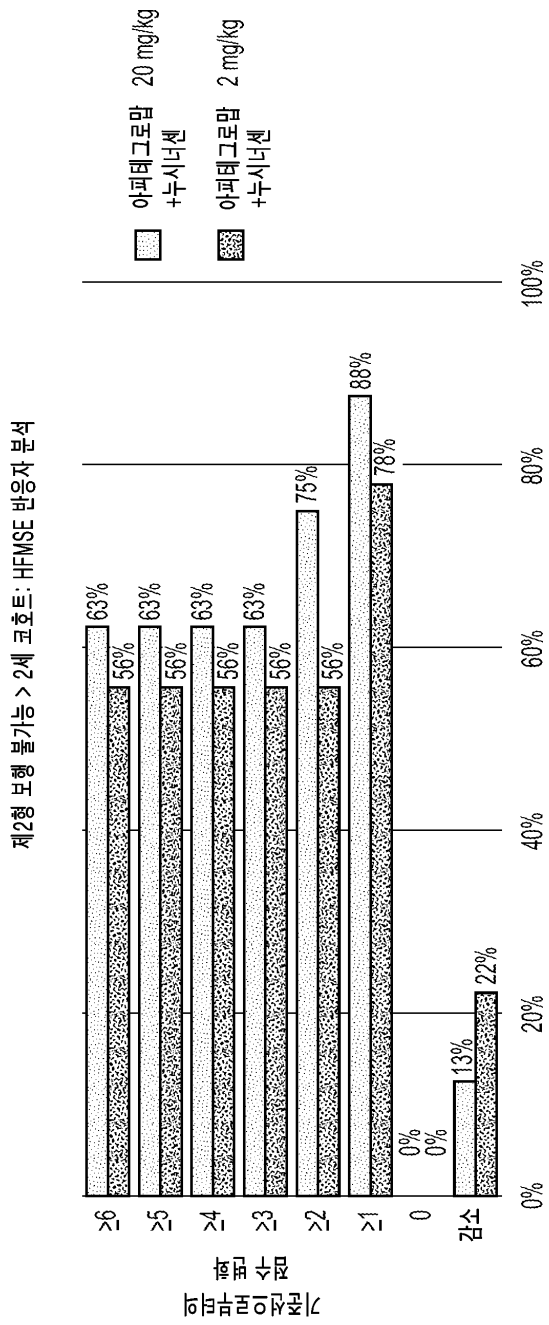
도면9a



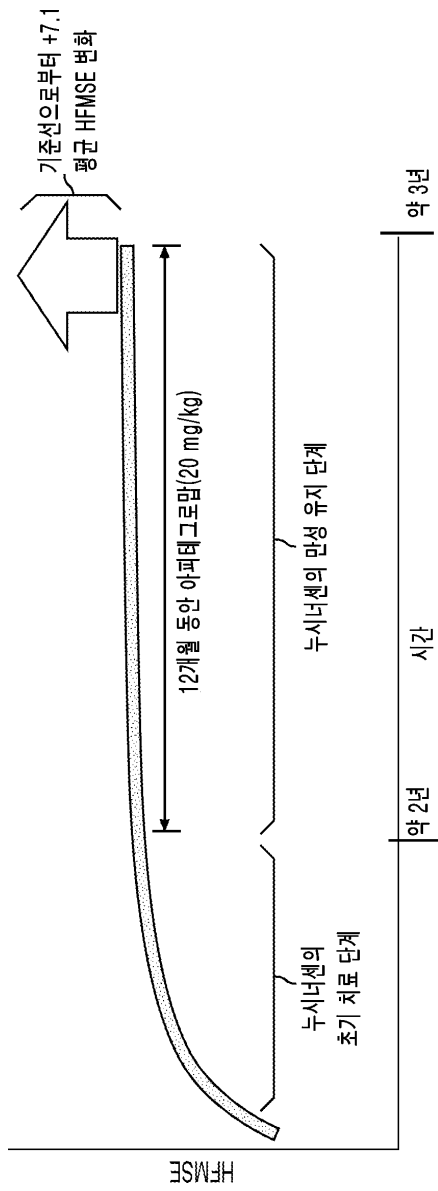
도면9b



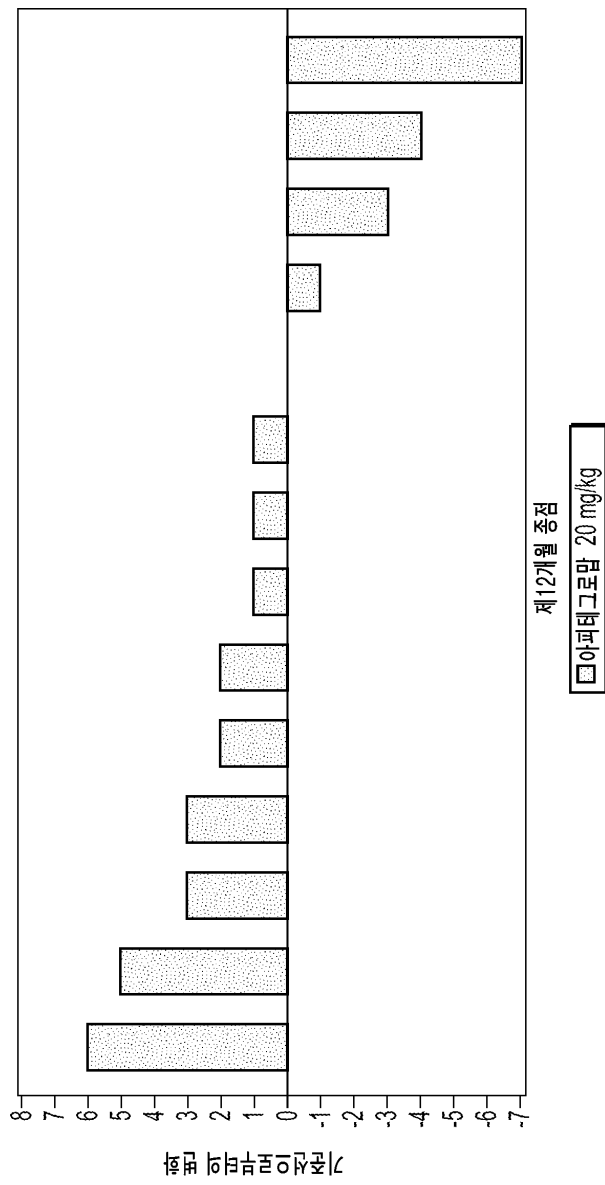
도면9c



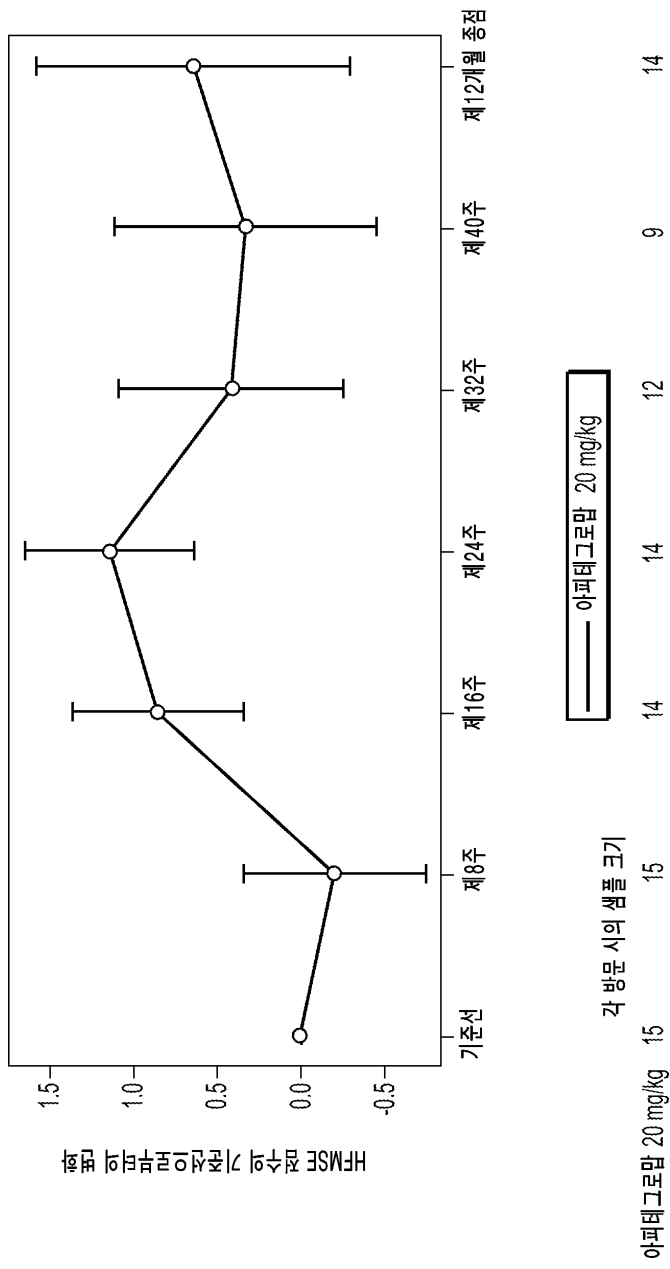
도면9d



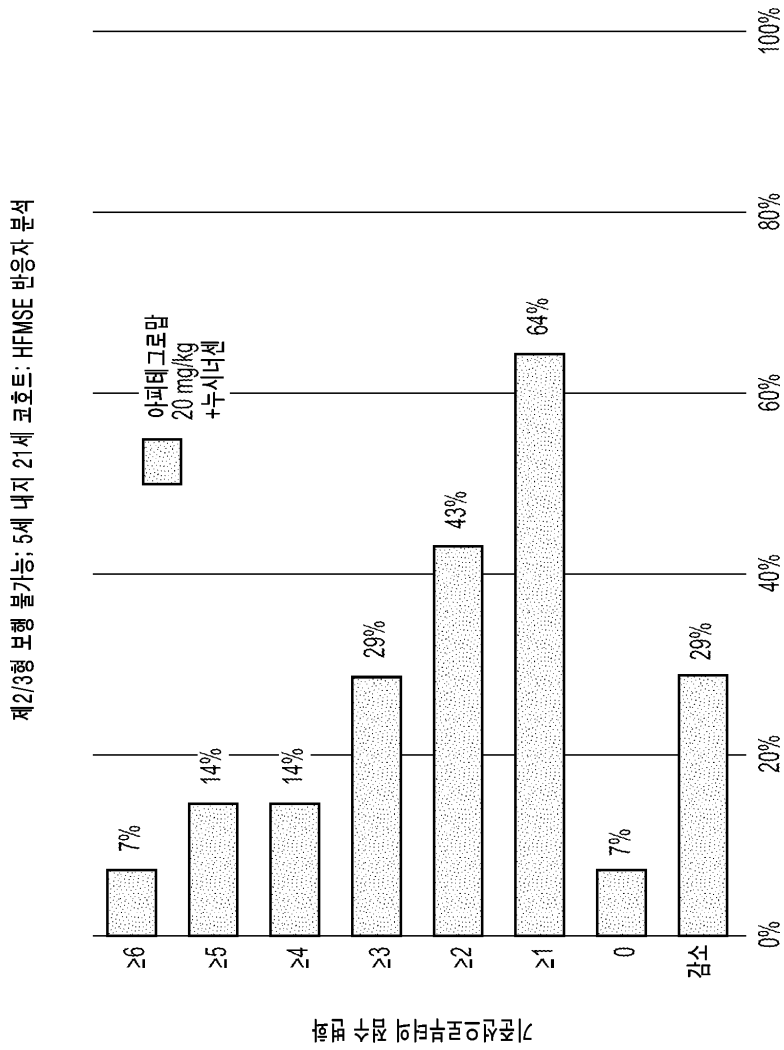
도면10a



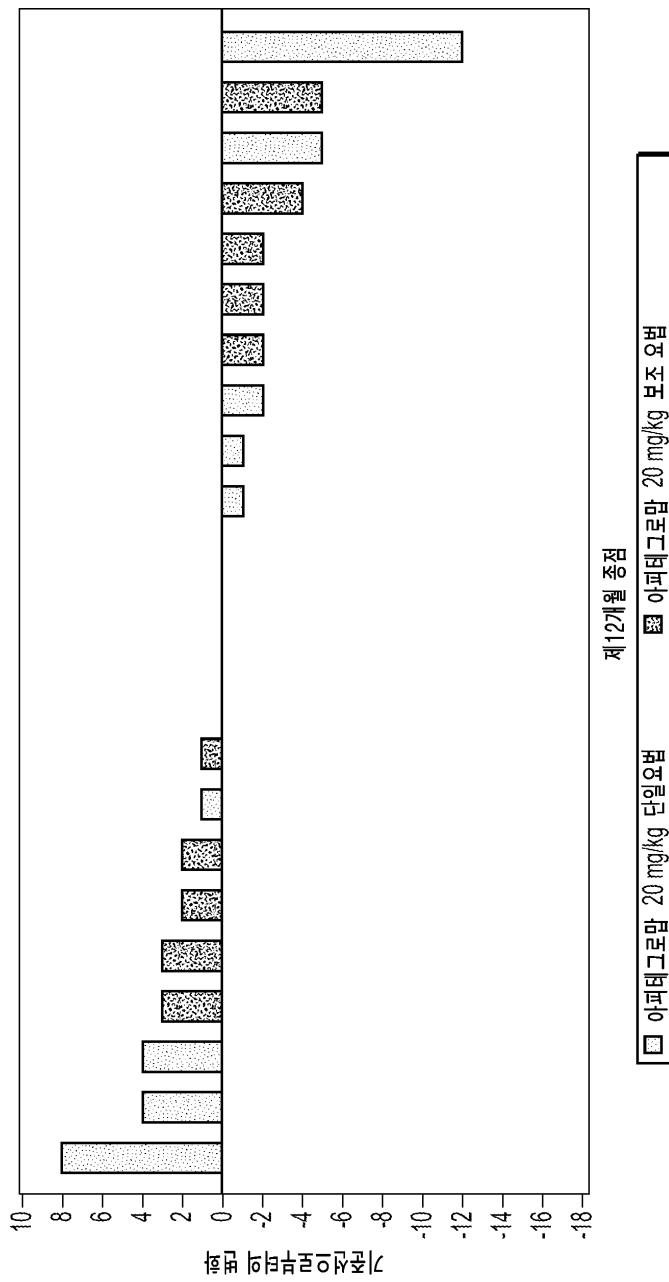
도면10b



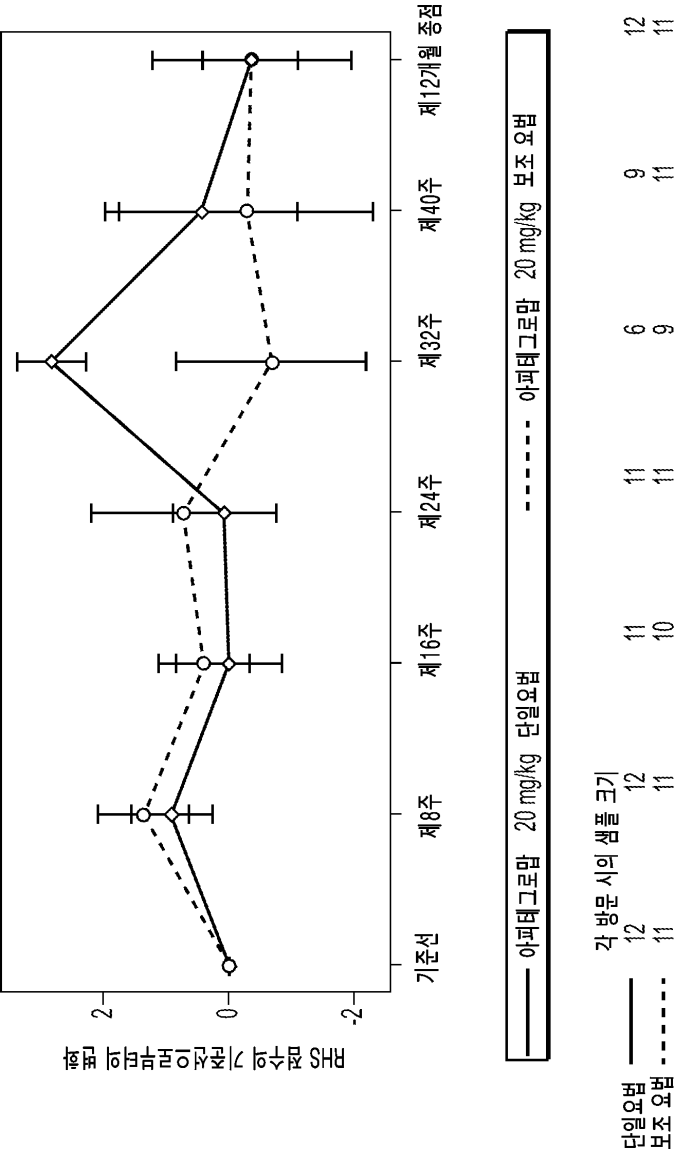
도면10c



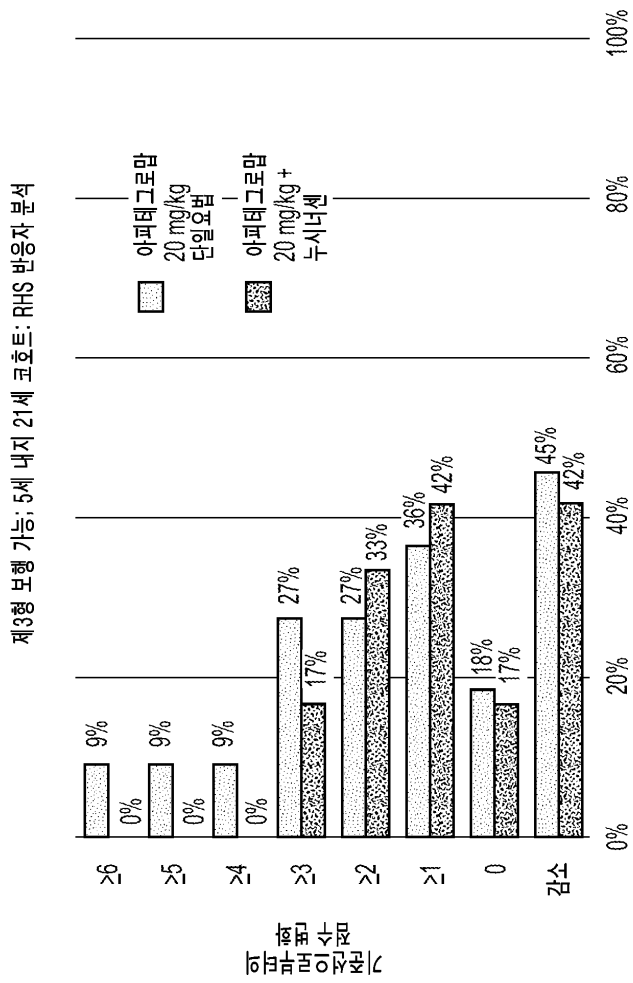
도면11a



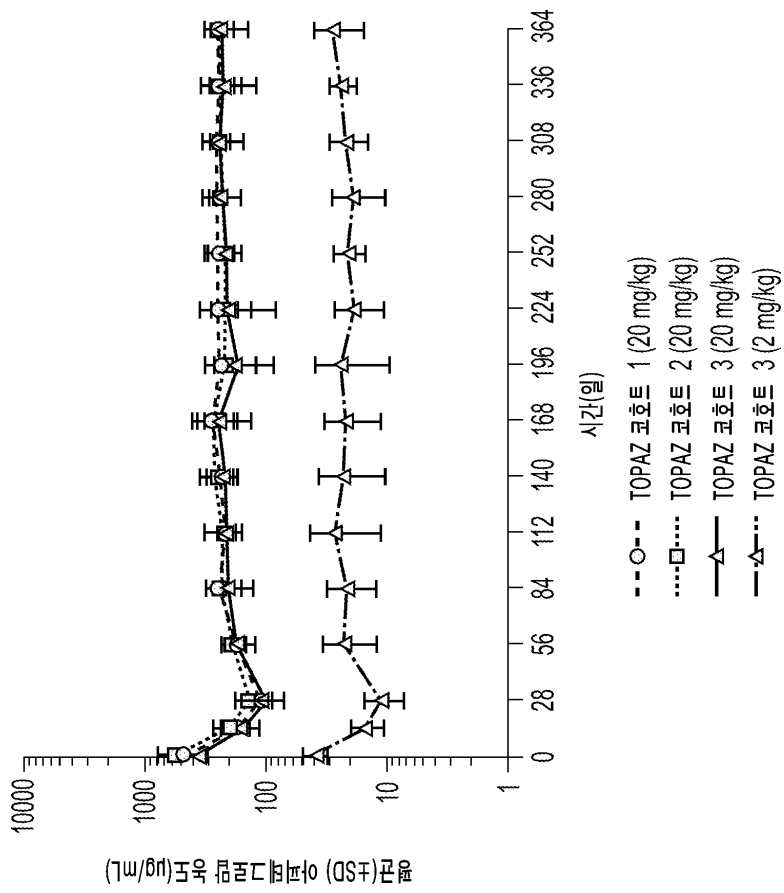
도면11b



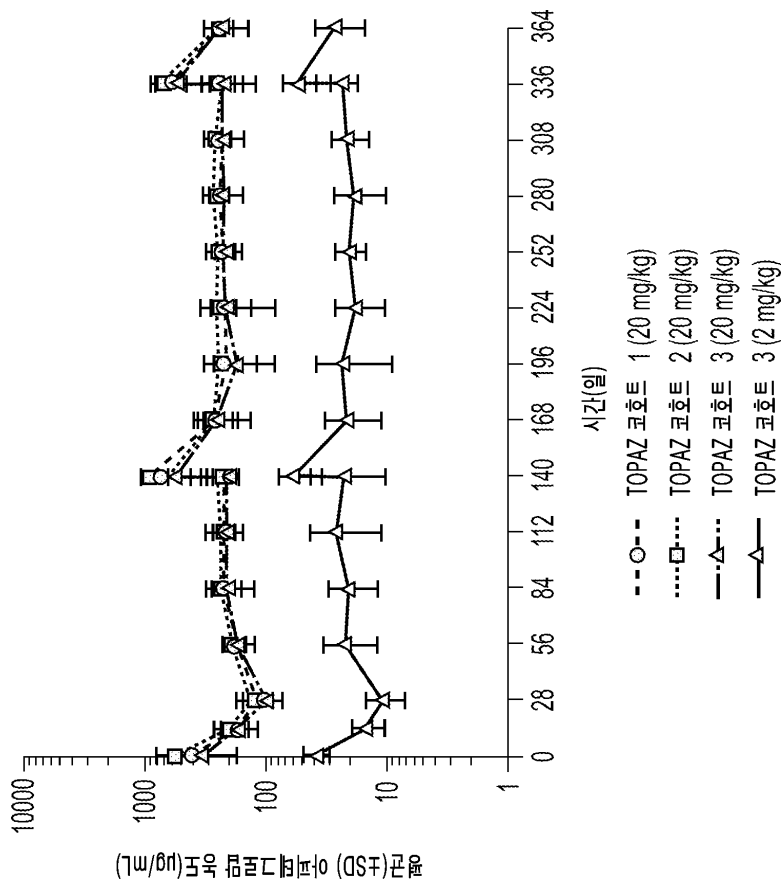
도면11c



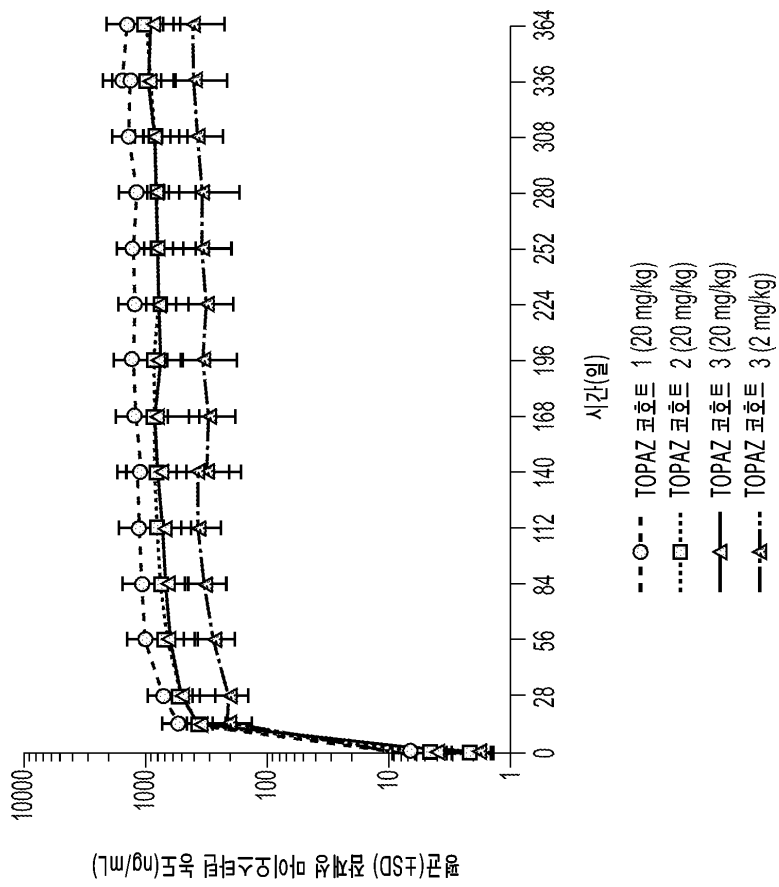
도면12a



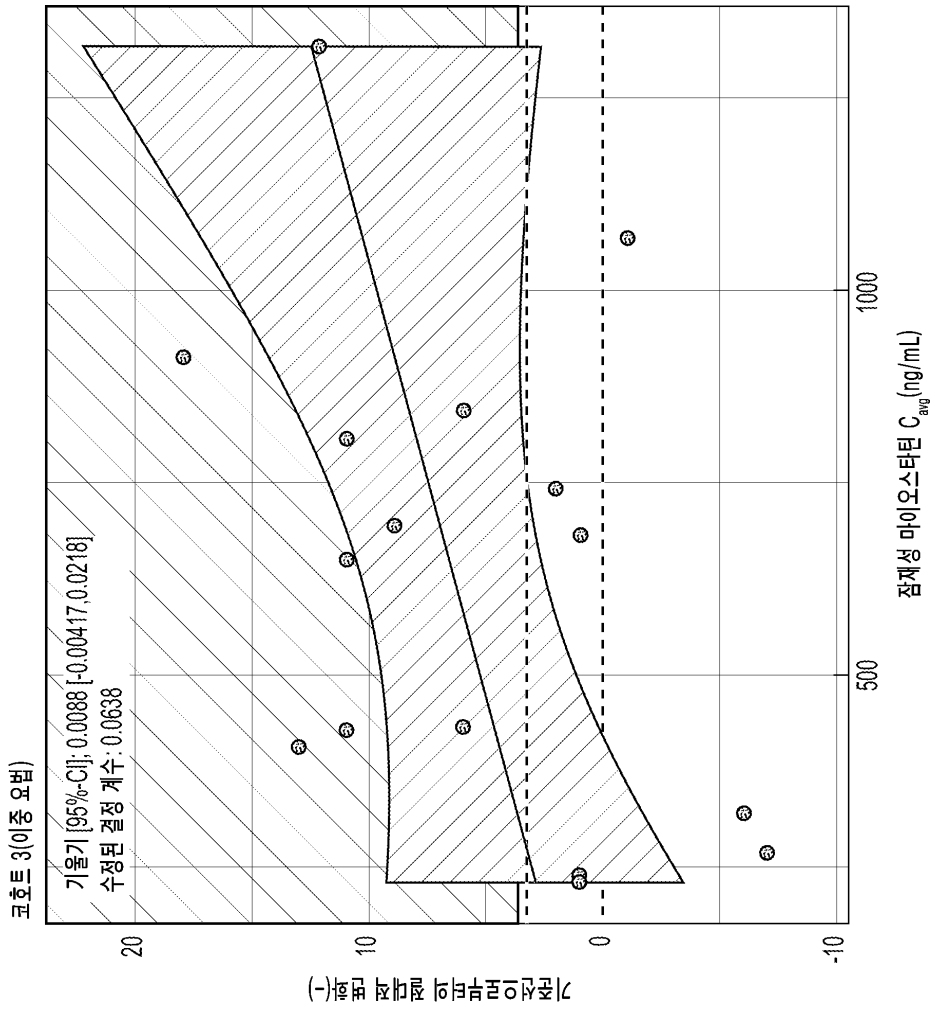
도면12b



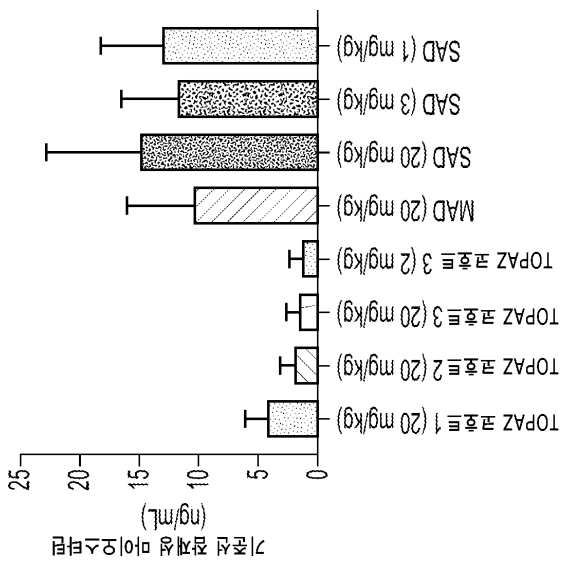
도면13



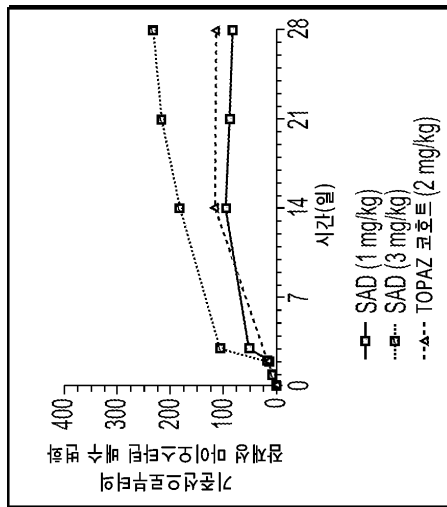
도면14



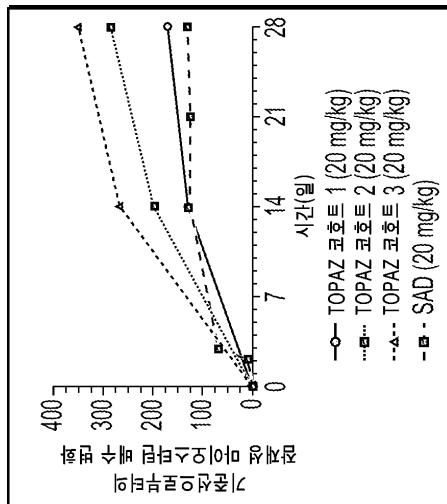
도면15a



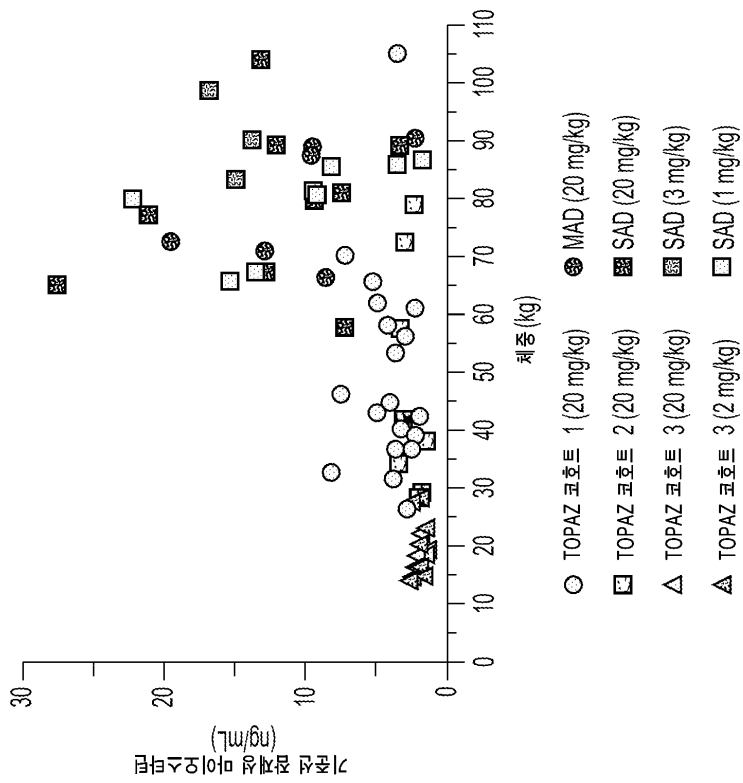
도면15b



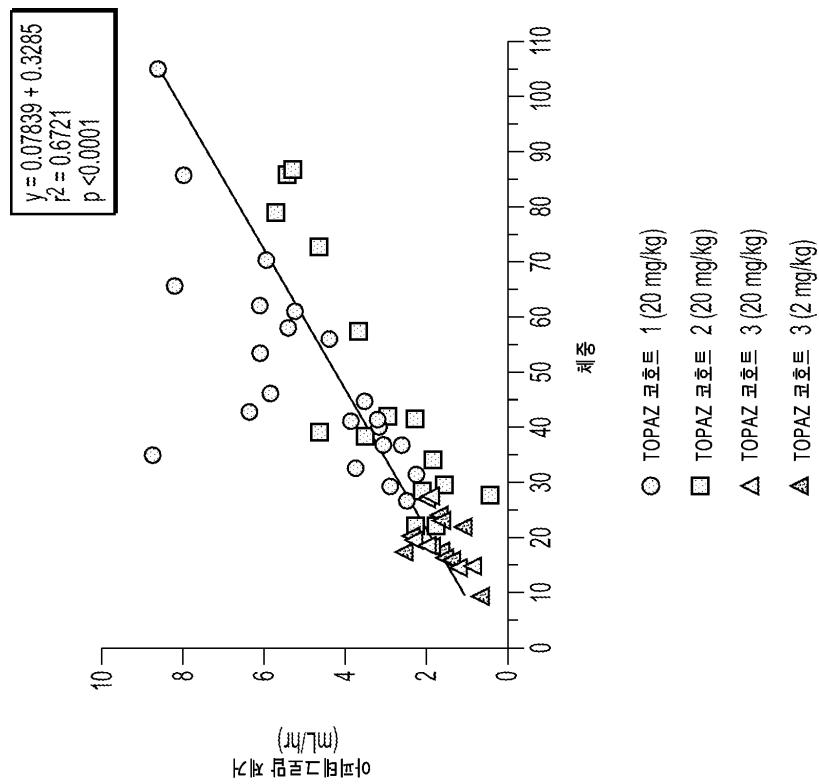
도면15c



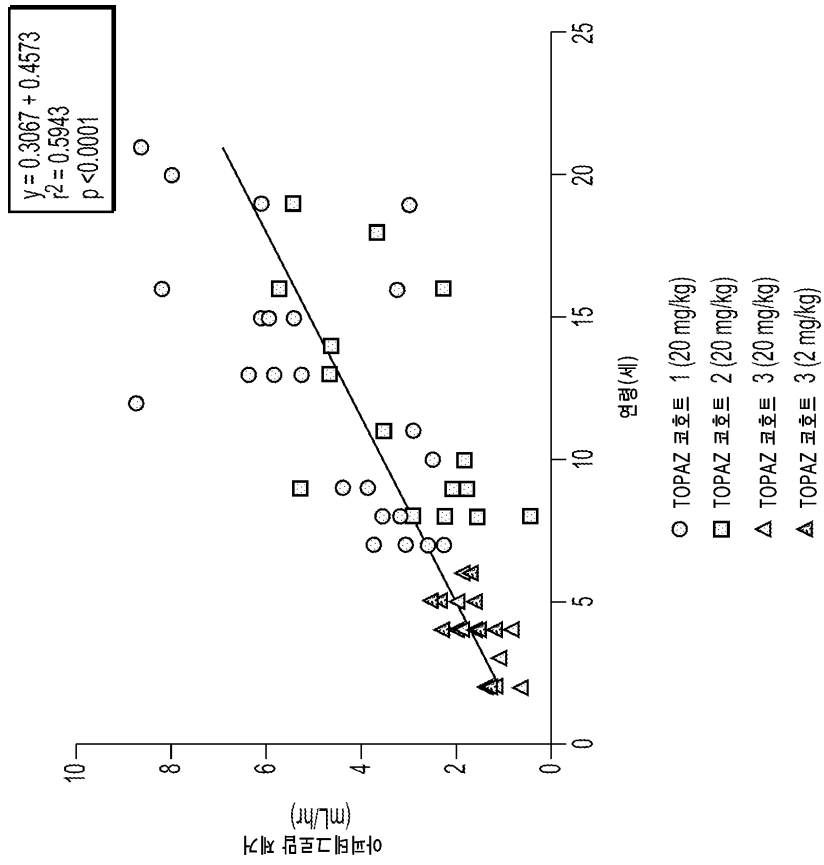
도면16



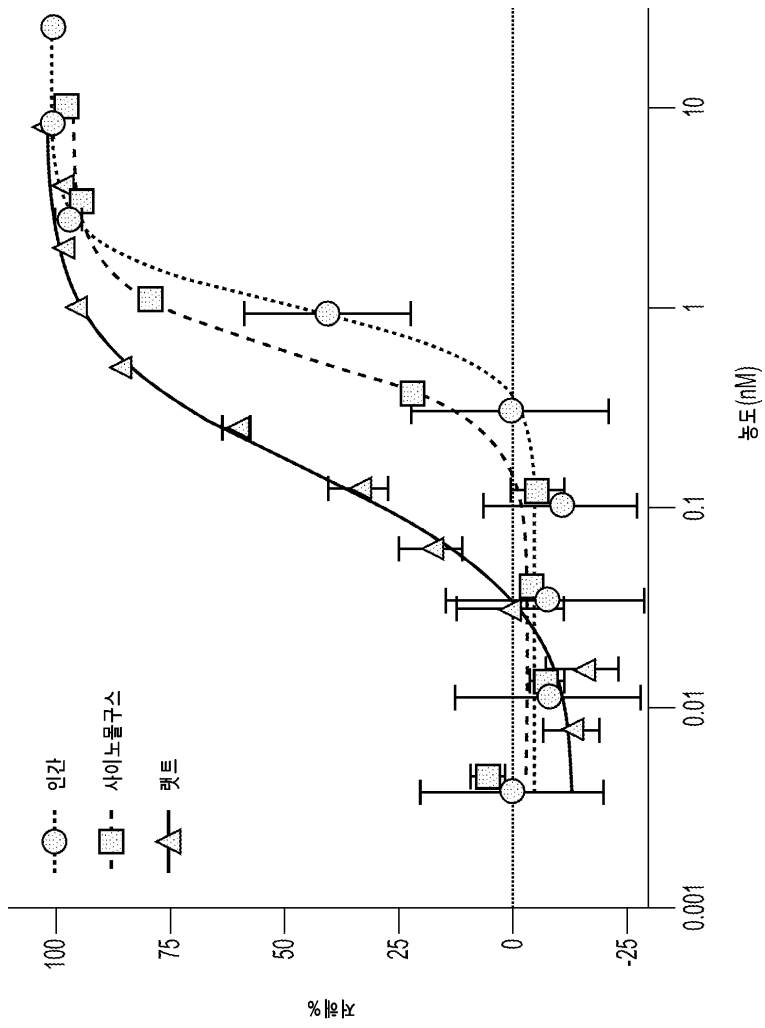
도면17



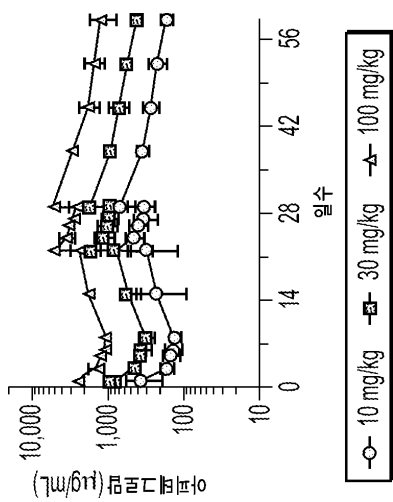
도면18



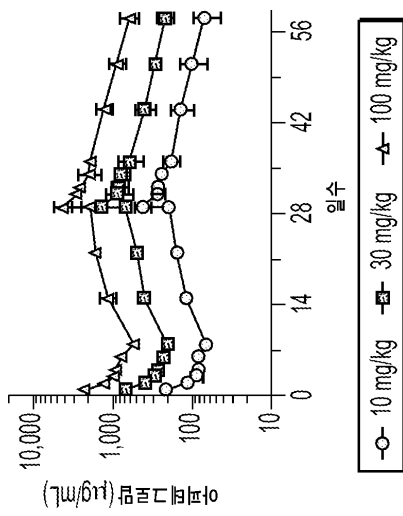
도면19



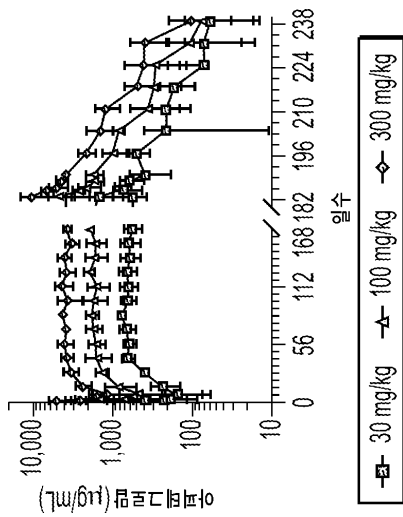
도면20a



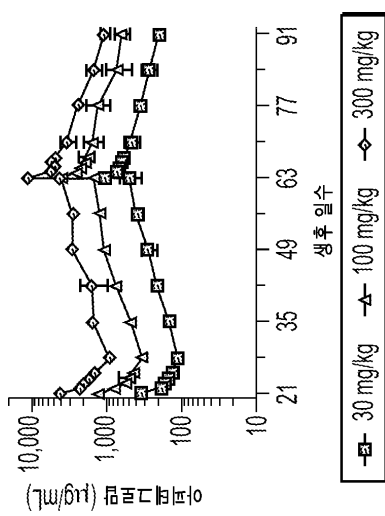
도면20b



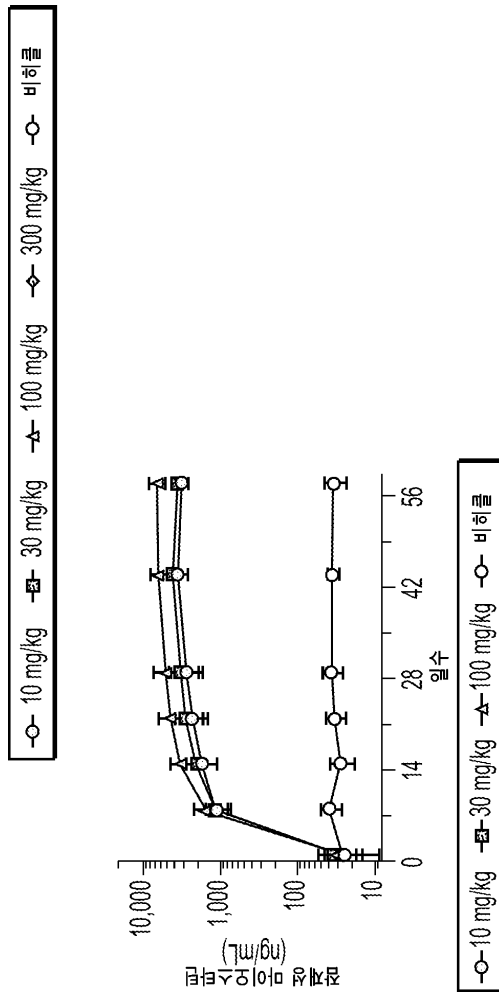
도면20c



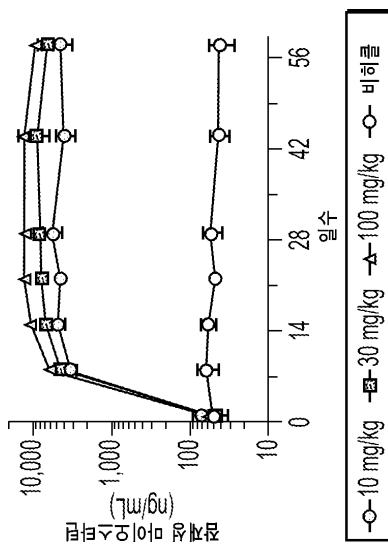
도면20d



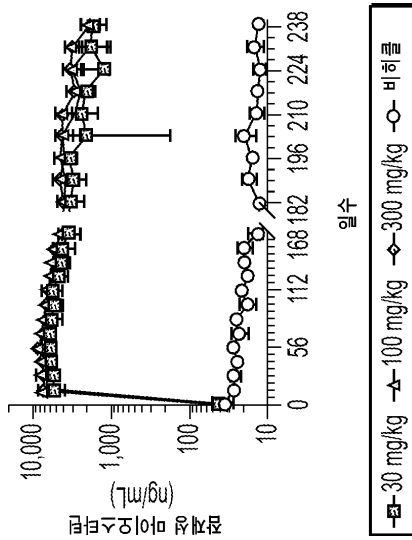
도면21a



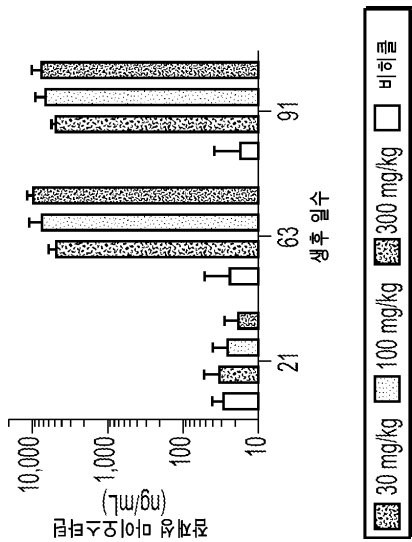
도면21b



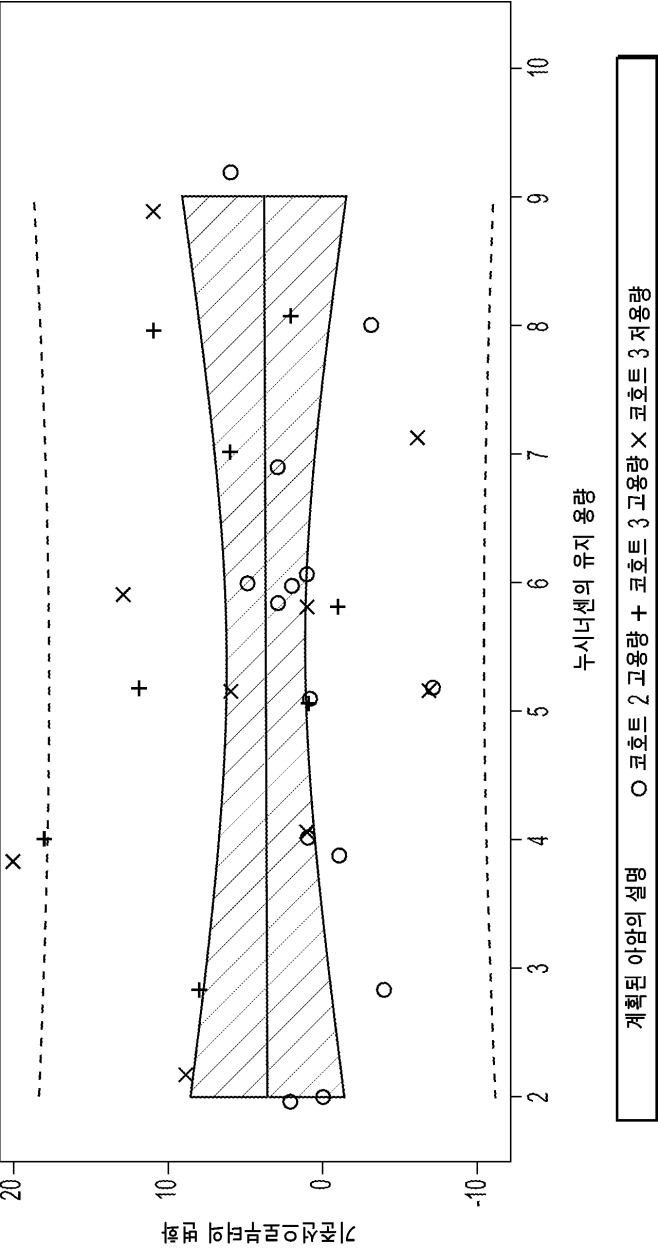
도면21c



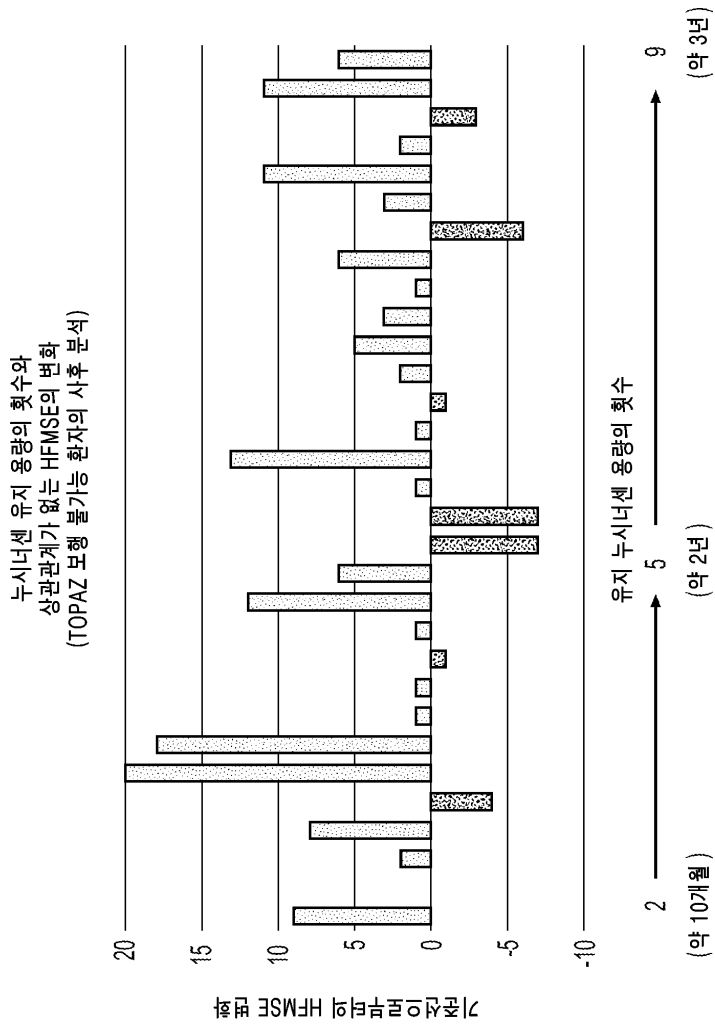
도면21d



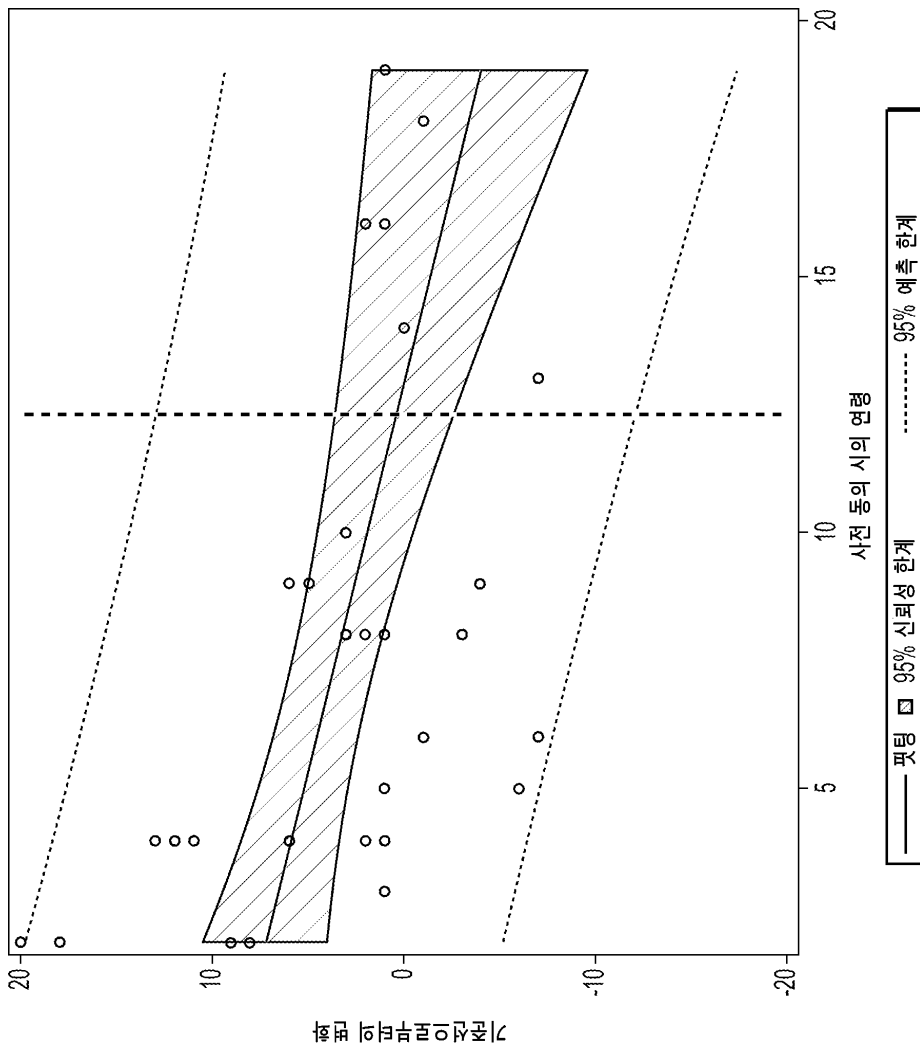
도면22a



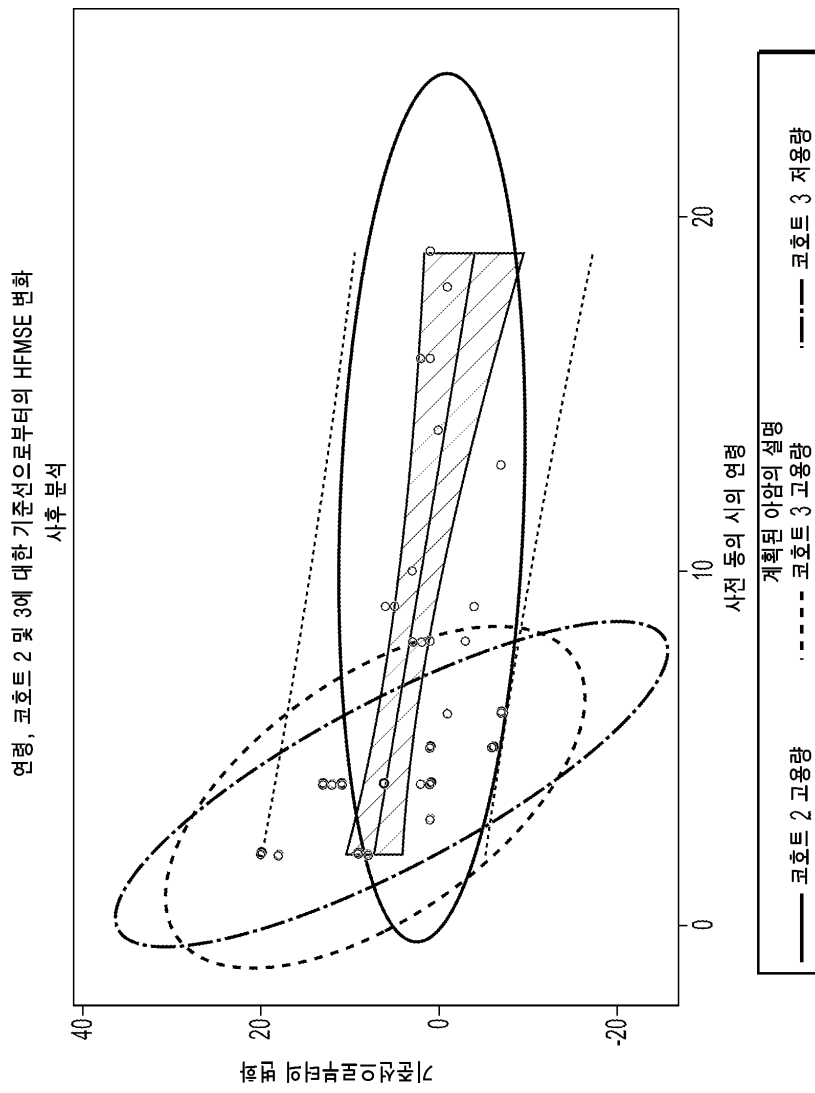
도면22b



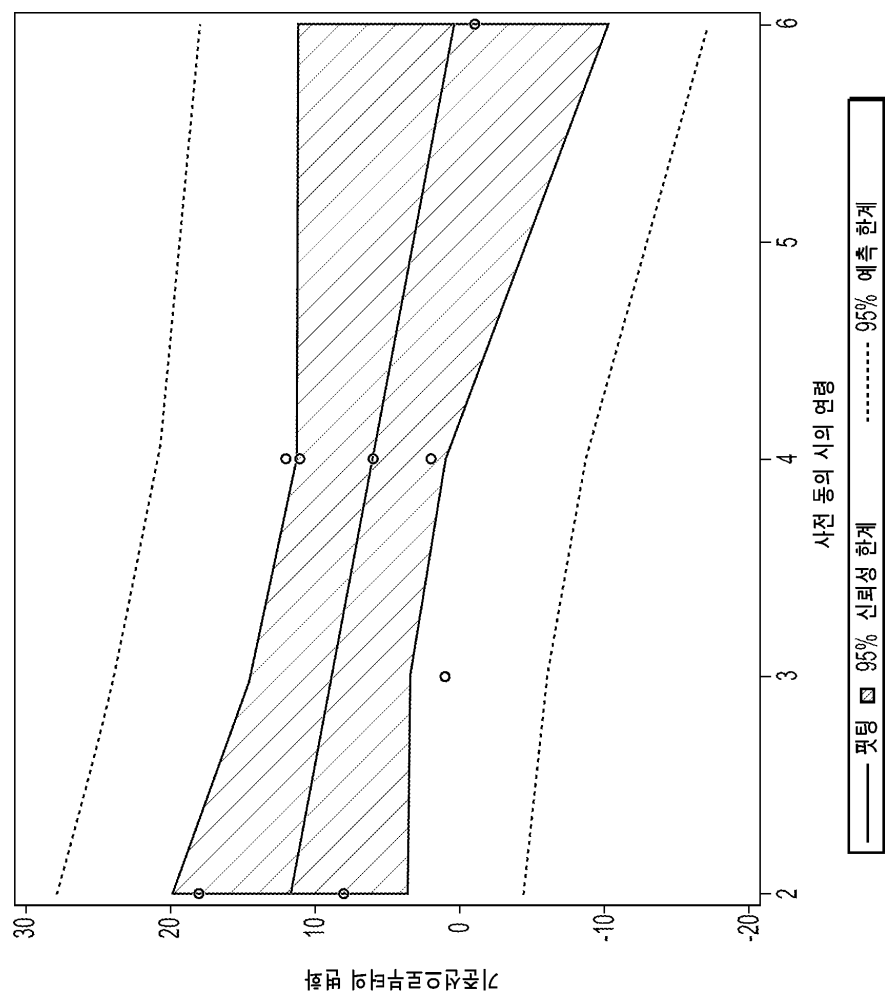
도면23a



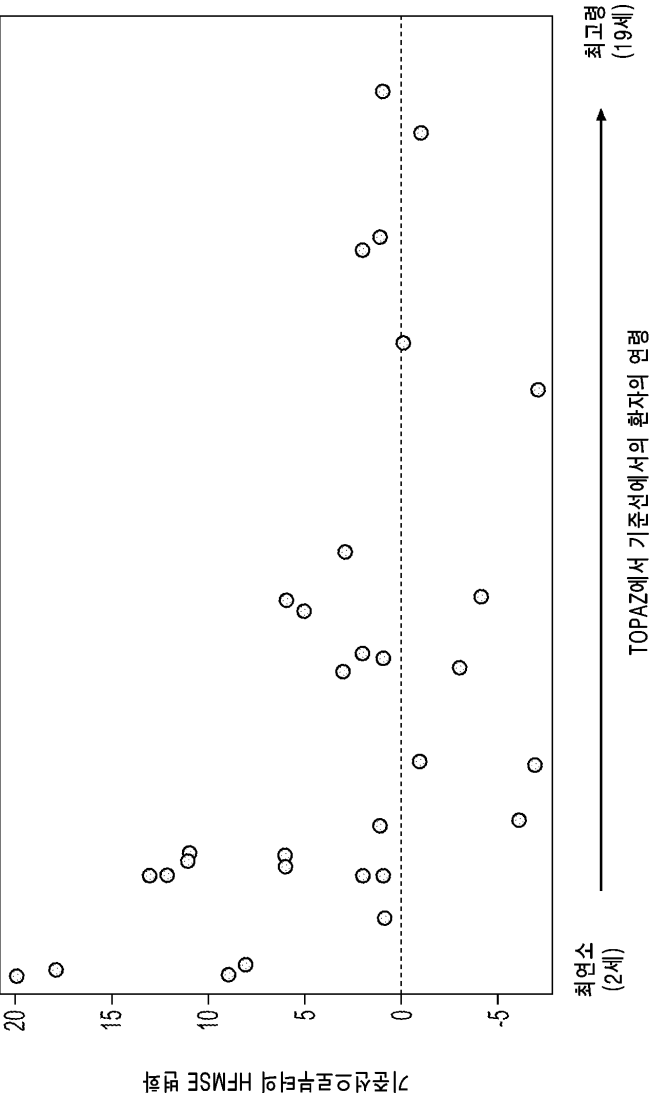
도면23b



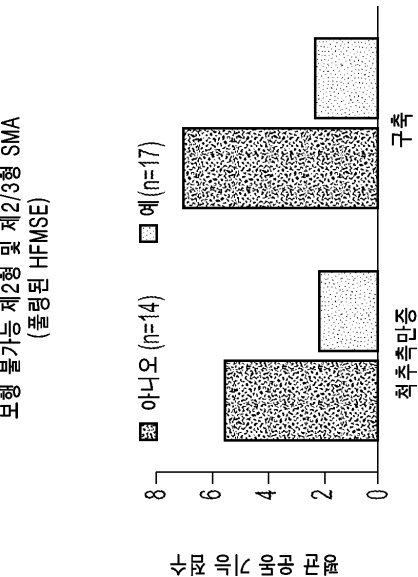
도면23c



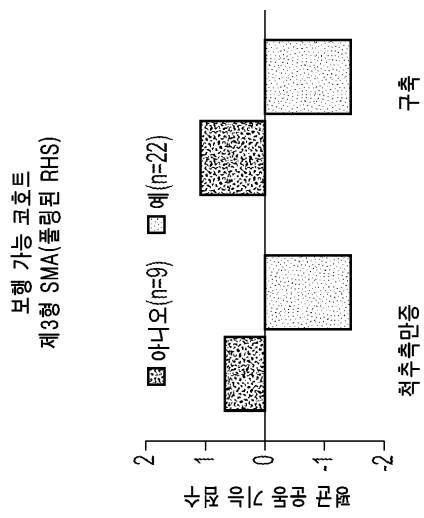
도면23d



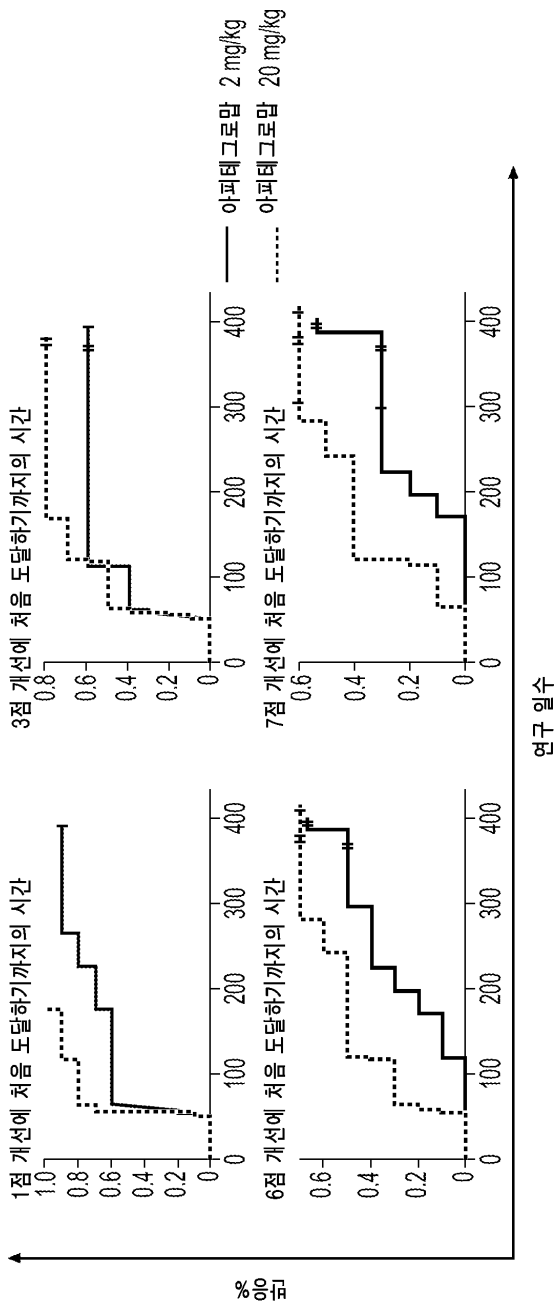
도면24a



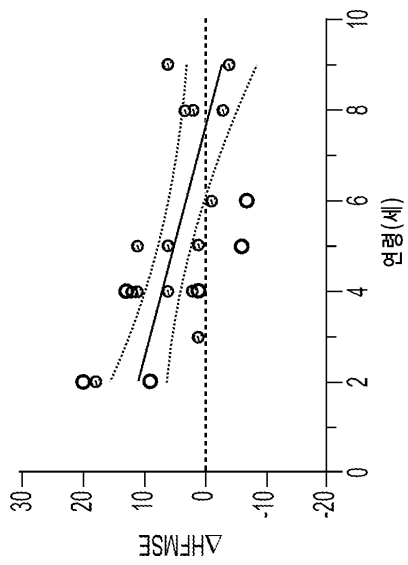
도면24b



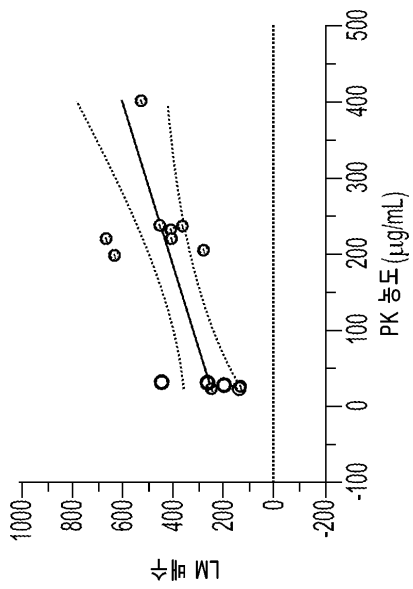
도면25



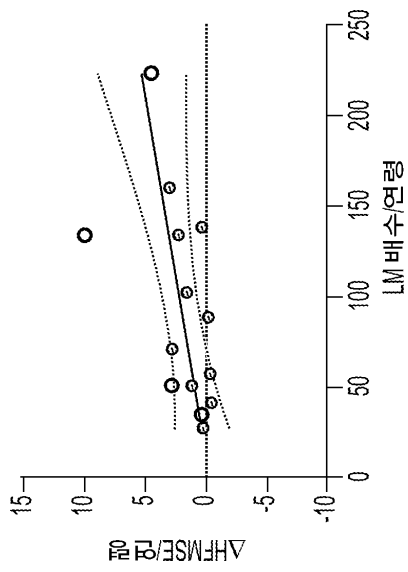
도면26a



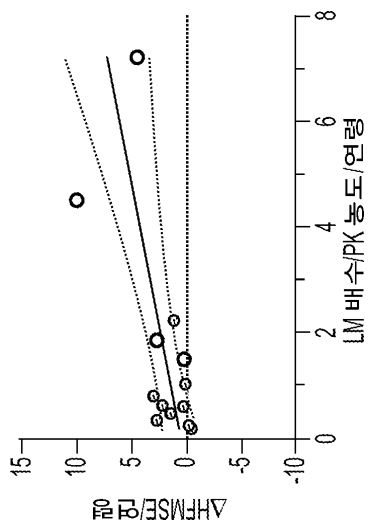
도면26b



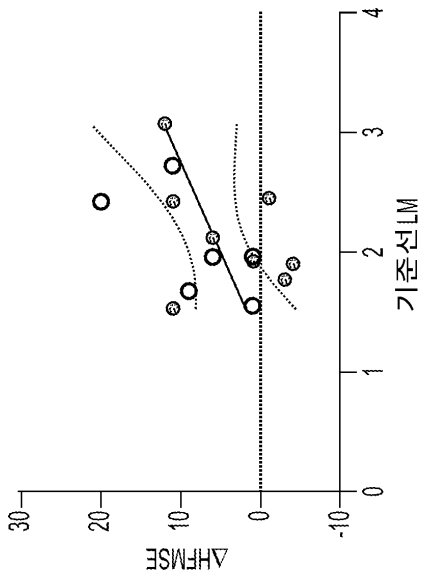
도면26c



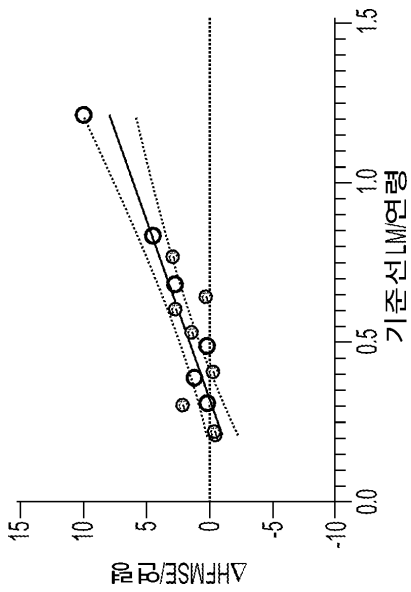
도면26d



도면27a



도면27b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SCHOLAR ROCK, INC.

<120> USE OF ANTI-PRO/LATENT MYOSTATIN ANTIBODY FOR TREATING SPINAL
MUSCULAR ATROPHY

<130> 15094.0012-00304

<140> PCT/US2021/056517

<141> 2021-10-25

<150> 63/261,398

<151> 2021-09-20
 <150> 63/260,725
 <151> 2021-08-30
 <150> 63/202,900
 <151> 2021-06-29
 <150> 63/202,372
 <151> 2021-06-08
 <150> 63/202,317
 <151> 2021-06-06
 <150> 63/201,157
 <151> 2021-04-15
 <150> 63/200,955
 <151> 2021-04-05
 <150> 63/106,172
 <151> 2020-10-27

 <150> 63/105,850
 <151> 2020-10-26
 <160> 54
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 1
 Ser Ser Tyr Gly Met His
 1 5
 <210> 2
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
 <400> 2
 Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15
 Gly

<210> 3
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 3
 Asp Leu Leu Val Arg Phe Leu Glu Trp Ser His Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15
 Val

<210> 4
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
 <400> 4
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val His
 1 5 10
 <210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 5

Ser Asp Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 6

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val

1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 7

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 8

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 9

Asp Leu Leu Val Arg Phe Leu Glu Trp Ser His Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 10

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 11

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 11

Ser Asp Asn

1

<210> 12
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 12
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val
 1 5 10

<210> 13
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 13
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Leu Val Arg Phe Leu Glu Trp Ser His Tyr Tyr Gly
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 14

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 14

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 15

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 15

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Arg Asp Leu Leu Val Arg Phe Leu Glu Trp Ser His Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
 130 135 140
 Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 145 150 155 160

 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 165 170 175
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 180 185 190
 Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
 195 200 205
 Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 210 215 220

 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 16

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 16

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Asn Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110
Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125
Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro

130 135 140
Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr

195 200 205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215
<210> 17

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Any amino acid
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description
 of substitutions and preferred embodiments"
 <400> 17
 Xaa Xaa Asp Ile Ser

1 5
 <210> 18
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 18
 Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 <210> 19
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <220><221> MOD_RES

<222>

(7)..(7)

<223> Any amino acid

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description
of substitutions and preferred embodiments"

<400> 19

Gly Val Pro Ala Tyr Ser Xaa Gly Gly Asp Leu

1 5 10

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Any amino acid

<220><221>

> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> Any amino acid

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description
of substitutions and preferred embodiments"

<400> 20

Xaa Xaa Ser Gln Ser Val Tyr Xaa Xaa Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Any amino acid

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 21

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Xaa

1 5

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Any amino acid

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description

of substitutions and preferred embodiments"

<400> 22

Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Xaa Tyr Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 23

Ser Tyr Asp Ile Ser

1 5

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 24

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 25

Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu

1 5 10

<210> 26

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 26

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 27

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 28

Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Leu Tyr Ala

1 5 10

<210> 29

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 29

Ser Tyr Asp Ile Ser

1 5

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 30

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 31

Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu

1 5 10

<210> 32

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 32

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 33

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 34

Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Leu Tyr Ala

1 5 10

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 35

His Thr Asp Ile Ser

1 5

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 36

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 37

Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu

1 5 10

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 38

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 39

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr

1 5

<210> 40
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 40
 Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Arg Tyr Ala
 1 5 10

<210> 41
 <211> 5
 <212>

PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 41
 His Asp Asp Ile Ser
 1 5

<210> 42
 <211> 16
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 42
 Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 43
 <211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 43
 Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu
 1 5 10

<210> 44

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 44
 Thr Thr Ser Gln Ser Val Tyr His Glu Asn Trp Leu Ser
 1 5 10

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 45
 Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr
 1 5

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 46

Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Arg Tyr Ala

1 5 10

<210> 47

<211> 116

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 47

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser

1 5 10 15

Leu Thr Val Thr Cys Arg Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr Asp

20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr

65 70 75 80

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Val

85 90 95

Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 48

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 49

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Thr

20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
 Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
 65 70 75 80
 Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 50

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 50

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Asp

20 25 30
 Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
 65 70 75 80
 Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 51

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 51

Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn

20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu

65 70 75 80

Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly

85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 52

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 53

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 53

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Thr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 54

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 54

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gln Ser Val Tyr His Glu

20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly

85 90 95

Gly Arg Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110