



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0054375
(43) 공개일자 2022년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/48 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/4813 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7010387
(22) 출원일자(국제) 2020년08월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년03월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/048704
(87) 국제공개번호 WO 2021/042020
국제공개일자 2021년03월04일
(30) 우선권주장
62/893,535 2019년08월29일 미국(US)

(71) 출원인
바이오마린 파머수티컬 인크.
미합중국, 캘리포니아 94949, 노바토, 디지털 드라이브 105
(72) 발명자
자코비, 데이비드
미국 캘리포니아주 94949 노바토 디지털 드라이브 105
현쇼, 조슈아
미국 캘리포니아주 94949 노바토 디지털 드라이브 105
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 소아 대상체에서 CLN2 질환을 치료하는 방법

(57) 요약

3세 미만의 대상체에서 신경 세로이드 리포푸신증 (CLN2) 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 대상체에서 CLN2 질환을 치료하는데 효과적인 양으로 재조합 인간 트리펩티딜 펩티다제-1 (rhTPP1)을 포함하는 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한 3세 미만의 대상체에서 CLN2 질환 또는 이의 증상의 발병을 지연시키는 방법이 제공된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 대상체에서 CLN2 질환 또는 증상의 발병을 지연시키는데 효과적인 양으로 재조합 인간 트리펩티딜 펩티다제-1 (rhTPP1)을 포함하는 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

3세 미만의 대상체의 신경 세로이드 리포푸신증 (CLN2) 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 대상체의 상기 CLN2 질환을 치료하는데 효과적인 양으로 재조합 인간 트리펩티딜 펩티다제-1 (rhTPP1)을 포함하는 제제를 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

3세 미만의 대상체의 신경 세로이드 리포푸신증 (CLN2) 질환, 또는 이의 증상의 발병을 지연시키는 방법으로서, 뇌실내, 척수강내, 또는 안구내 투여를 위한 재조합 인간 트리펩티딜 펩티다제-1 (rhTPP1)을 포함하는 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제제는 뇌실내, 척수강내, 또는 안구내 투여를 통해 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 2주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 시간당 약 2.5 mL의 속도로 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약 300 mg 이하의 투여량이 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 대상체는 약 2세 이상인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 약 300 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 대상체는 약 1세 이상 2세 미만인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 약 200 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 대상체에게 투여되는 1차, 2차, 3차 및 4차 투여량 각각은 약 200 mg rhTPP1이고, 상기 대상체에게 투여되는 5차 및 그 이후의 투여량 각각은 약 200 mg rhTPP1 이상인, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 대상체에게 투여되는 상기 5차 및 그 이후의 투여량은 약 300 mg rhTPP1인, 방법.

청구항 13

제6항에 있어서, 상기 대상체는 생후 약 6개월 이상 1세 미만인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 약 150 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 15

제6항에 있어서, 상기 대상체는 생후 6개월 미만인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 약 100 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 혈액 검사에 기초하여 TPP1 효소 활성의 감소를 나타내는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 CLN2로 진단된 개체의 형제자매(sibling)인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체의 운동 및 언어 하위척도에 대한 총 점수는 약 3 내지 약 6 점인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 줄기 세포 요법, 유전자 요법, 또는 효소 보충 요법에 의한 사전 치료를 받은 적이 없는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 rhTPP1의 투여 전, 임의로, 상기 rhTPP1 투여 약 30 내지 약 60분 전에 해열제와 함께 또는 해열제 없이 상기 대상체에게 항히스타민제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 상기 rhTPP1 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 제제는 인산수소이나트륨 5수화물, 인산일나트륨 1수화물, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘 수화물, 주사용 증류수, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제를 투여한 후 플러시 용액을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 플러시 용액은 인산수소이나트륨 5수화물, 인산일나트륨 1수화물, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘 수화물, 주사용 증류수, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 기간은 적어도 10주, 적어도 20주, 적어도 40주, 적어도 80주, 또는 적어도 96주인, 방법.

청구항 27

3세 미만의 대상체의 신경 세로이드 리포푸신증 (CLN2) 질환을 치료하는데 사용하기 위해 뇌실내, 척수강내, 또는 안구내 투여를 위한 재조합 인간 트리펩티딜 펩티다제-1 (rhTPP1)를 포함하는 제제를 포함하는, 조성물.

청구항 28

3세 미만의 대상체의 신경 세로이드 리포푸신증 (CLN2) 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위해 뇌실내, 척수강내, 또는 안구내 투여를 위한 재조합 인간 트리펩티딜 펩티다제-1 (rhTPP1)를 포함하는 제제의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 8월 29일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/893,535호의 우선권을 주장하며, 이는 본원에 참조로 통합된다.

[0003] 전자적으로 제출된 자료 참조에 의한 통합

[0004] 본원에는, 다음과 같이 식별된 컴퓨터-판독가능한 뉴클레오타이드/아미노산 서열 목록이 함께 제출되었으며, 이것은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다: "54735_Seqlisting.txt"라는 이름의 8,177 바이트 ASCII (텍스트) 파일; 2020년 8월 27일에 생성됨.

[0005] 기술 분야

[0006] 본 개시내용은 3세 미만의 대상체에서 신경 세로이드 리포푸신증 (CLN2) 질환을 치료하는 방법 및 CLN2 또는 이와 관련된 생리학적 증상을 지연시키는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 신경 세로이드 리포푸신증 (CLN2) 질환은 *TPP1* 유전자의 돌연변이로 인한 리포좀성 효소 트리펩티딜 펩티다제-1 (TPP1)의 결핍을 특징으로 하는 희귀 유전 질환이다. CLN2 질환은 상염색체 열성 장애로 유전되며, 출산 100,000명 당 0.5건으로 추정된다. TPP1이 없는 경우, 일반적으로 효소에 의해 대사되는 피로좀성 저장 물질은 많은 기관에 축적되며, 중추 신경계에 축적되면 CLN2 질환의 전형적인 신경 퇴행성 증상이 나타난다. CLN2 질환의 치료되지 않은 질환 진행은 잘 특징지어졌으며, 복비 및 유럽의 독립적인 환자 집단으로부터의 자연력 데이터에 의해 입증된 바와 같이 상기 질환의 자연력은 현저하게 일관되고 예측이 가능하다.

[0008] CLN2 질환은 주로 '고전적인' 말기 유아 표현형을 가지고 있다. CLN2 질환을 앓고 있는 어린이는 일반적으로 첫 증상이 나타날 때까지 약 3세까지 정상적으로 발달한다. 가장 일반적으로, CLN2 환자는 첫 번째 이유 없는 발작을 일으키고 정상적인 언어 지표를 얻는 데 뒤처지기 시작할 것이다. 3세가 되면, 모든 환자가 예를 들어 발작, 치매, 운동 손실, 운동 장애, 실명, 둔함, 운동 실조 및 인지 능력 저하를 비롯한 질환의 징후를 하나 이상 나타낸다. 임상 증상이 나타나면, 질환이 진행이 빠르고 적극적이며 언어, 인지, 보행, 미세 동작, 구근 기능 및 시력이 2 년에서 4 년 이내에 완전히 상실되어 환자를 움직이지 못하게 하고, 말을 하지 않고, 실명하게 만든다. 환자는 사망할 때까지 식물인간 상태를 유지하며, 이는 일반적으로 6세에서 12세 사이에서 발생한다.

[0009] CLN2 질환의 중증도를 평가할 때 전문 임상가의 의해 다음과 같은 두 가지 정량 평가 척도가 개발되었으며 자연력 연구에 사용되고 있다: (1) 함부르크 척도 (문헌 [Steinfeld 외, *Am J Med Genet.* 2002; 112(4):347-54]); 및 (2) 웨일 코넬 의대 (WCMC) 척도 (문헌 [Worgall 외, *Neurology.* 2007; 69(6):521-35]). 이들 두 척도의 구조 및 평가 방법은 유사하다. 두 척도 모두 CLN2 환자에서 이전에 도달한 중요한 신경학적 지표의 손실을 측정하고, 질환 등급 척도에서 손실된 각 단위는 근본적인 지표의 점진적인 감소를 나타낸다.

[0010] 치료되지 않은 CLN2-감염된 어린이의 질환 경과 분석에 따르면, 질환이 발병한 후 예측 가능하게 매년 평균 2.1 건의 지표 건이 손실되어 (즉, 질환 등급 척도에서 2.1 점 손실됨) 3년 이내에 모든 언어와 보행을 잃는 것으로 나타났다. 언어 쇠퇴가 일반적으로 보행보다 먼저 일어나는데, 1 년차에는 알아들을 수 있는 말을 하지 못하고 실조성 보행 장애로 진행되는 것이 특징이며, 2 년차에는 보행과 이해할 수 있는 언어를 상실하는 것이 특징이며, 3 년차에는 어떠한 운동이나 의사소통을 상실하는 것을 특징으로 한다.

[0011] 재조합 인간 트리펩티딜 펩티다제-1 (rhTPP1)은 CLN2 질환에 대한 가능한 치료제로 개발되고 있다. rhTPP1 단백질은 세포 배양물에서 효소 활성을 갖지 않는 자이모젠 (zymogen)(전효소)으로 생성된다. 전효소는 리소솜에 흡수되면 산성 pH에서 (및 리소솜성 프로테아제에 의해) 자동-활성화된다. 성숙한 천연 TPP1 단백질은 리소솜성 세린 프로테아제이며, 고도로 보존된 Ser-Glu-Asp (SED) 촉매 삼원체를 특징으로 하는 세돌리신 (세린-카르복실 펩티다제) 군의 유일하게 공지된 포유동물 구성원이다. rhTPP1의 촉매 삼원체는 S456, E253 및 D341에 의해 형성된다. 이 효소의 주요 활성은 광범위한 기질 특이성을 갖는 트리펩티딜 엑소펩티다제 활성이다. 이 기질 상에 효소가 활성화되면 단백질 기질의 N-말단으로부터 트리펩타이드가 연속적으로 방출된다 (문헌 [Oyama 외, J Biochem. 2005; 138(2):127-34]). pH 최적치가 3인 2차의 상당히 약한 엔도프로테올리틱(endoproteolytic) 활성이 또한 보고되었다 (문헌 [Lin 외, J Biol Chem. 2001; 276(3):2249-55]).

[0012] CLN2의 상업적으로 이용가능한 유일한 치료법은 증상 요법 및 지지 요법이며; 현재 CLN2의 냉혹한 진행을 늦추거나 중단시키는 승인된 치료 옵션은 없으며 질환의 해로운 영향을 훨씬 덜 역전시킨다 (문헌 [Mole, S.E., and Williams, R.E., 2010, GeneReviews; Chang 외, in The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease); 2011, Oxford Univ Press]). 이러한 어린이들을 위한 운동, 언어 및/또는 시력 능력의 보존은 환자와 부모/간병인 모두에게 임상적으로 의미있는 이점이 될 것이다. 따라서, 상기 질환과 관련된 생리학적 기능의 저하를 감소 또는 예방하는 CLN2에 대한 새로운 치료법이 필요하다.

발명의 내용

[0013] 본 개시내용은 대상체의 CLN2 질환, 또는 CLN2 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 예시적인 구현예에서, 상기 대상체는 3세 미만이다. 예시적인 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 상기 CLN2 질환을 치료하는데 효과적인 양으로 재조합 인간 트리펩티딜 펩티다제-1 (rhTPP1)을 포함하는 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용은 또한 대상체의 CLN2 질환, 또는 이의 증상의 발명을 지연시키는 방법에 관한 것이다. 예시적인 구현예에서, 상기 대상체는 3세 미만이다. 예시적인 구현예에서, 상기 방법은 대상체의 CLN2 질환, 또는 이의 증상의 발명을 지연시키는데 효과적인 양으로 rhTPP1을 포함하는 제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예시적인 측면에서, 상기 제제는 뇌실내, 척수강내, 또는 안구내 투여를 통해 상기 대상체에게 투여된다. 예시적인 경우에서, 상기 제제는 2주마다 1회 투여된다. 다양한 측면에서, 상기 제제는 시간 당 약 2.5 mL의 속도로 주입에 의해 투여된다. 현재 개시된 방법의 다양한 경우에서, 약 300 mg 이하의 투여량이 상기 대상체에게 투여된다. 예시적인 측면에서, 상기 대상체는 약 2세 이상이고, 임의로, 약 300 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여된다. 다양한 측면에서, 대상체는 약 1세 이상 2세 미만이고, 임의로, 약 200 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여된다. 예시적인 측면에서, 상기 대상체 (예를 들어, 약 1세 이상 2세 미만인)에게 투여되는 1차, 2차, 3차 및 4차 용량 각각은 약 200 mg rhTPP1이고 상기 대상체에게 투여되는 5차 및 그 이후의 투여량 각각은 약 200 mg rhTPP1이상이다. 예시적인 경우에서, 상기 대상체에게 투여되는 상기 5차 및 그 이후의 투여량 각각은 약 300 mg rhTPP1이다. 다양한 측면에서, 상기 대상체는 생후 약 6개월 이상 1세 미만이고, 임의로, 약 150 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여된다. 다양한 측면에서, 상기 대상체는 생후 6개월 미만이고, 임의로, 약 100 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여된다. 예시적인 측면에서, 상기 대상체는 혈액 검사에 기초하여 TPP1 효소 활성의 감소를 나타낸다. 예시적인 경우에서, 상기 대상체는 CLN2로 진단된 개체의 형제자매이다. 예시적인 측면에서, 상기 대상체의 운동 및 언어 하위척도에 대한 총 점수는 약 3 내지 약 6 점이다. 예시적인 측면에서, 상기 대상체는 줄기 세포 요법, 유전자 요법, 또는 효소 보충 요법에 의한 사전 치료를 받은 적이 없다. 예시적인 경우에서, 상기 방법은 상기 rhTPP1의 투여 전, 임의로 상기 rhTPP1의 투여 약 30 내지 약 60분 전에 해열제와 함께 또는 해열제 없이 상기 대상체에게 항히스타민제를 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 측면에서, 상기 제제는 상기 rhTPP1 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 다양한 경우에, 상기 제제는 인산수소이나트륨 5수화물, 인산일나트륨 1수화물, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘 수화물, 주사용 증류수, 또는 이들의 조합을 포함한다. 다양한 경우에, 상기 방법은 상기 제제를 투여한 후 플러시 용액을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 측면에서, 상기 플러시 용액은 인산수소이나트륨 5수화물, 인산일나트륨 1수화물, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘 수화물, 주사용 증류수, 또는 이들의 조합을 포함한다. 다양한 측면에서, 치료 기간은 적어도 10주, 적어도 20주, 적어도 40주, 적어도 80주, 또는 적어도 96주이다.

[0014] 전술한 요약은 본 발명의 모든 측면을 정의하는 것으로 의도되지 않으며, 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 도면을 포함하는 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 본 개시내용은 통일된 문서로서 관련되도록 의도되며, 특징들의 조합이 본 개시의 동일한 문장, 단락 또는 섹션에서 함께 발견되지 않는 경우에도 여기에 설

명된 특징들의 모든 조합이 고려된다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본 개시내용은 추가적인 측면으로서, 위에서 구체적으로 언급된 변형보다 어떤 방식으로든 범위가 더 좁은 본 발명의 모든 구현예를 포함한다. "a" 또는 "an"으로 기술되거나 청구된 본 개시내용의 측면과 관련하여, 문맥이 보다 제한된 의미를 명확하게 요구하지 않는 한 이러한 용어는 "하나 이상"을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 세트 내에서 하나 이상으로 기술된 요소와 관련하여, 세트 내의 모든 조합이 고려된다는 것을 이해해야 한다. 본 개시내용의 측면이 특징을 "포함하는" 것으로 기술되는 경우, 실시예는 또한 특징을 "구성하는" 또는 "본질적으로 구성되는" 것으로 고려된다. 본 개시내용의 추가 특징 및 변형은 본 출원 전체로부터 당업자에게 명백할 것이며, 이러한 모든 특징은 본 발명의 측면으로서 의도된다.

도면의 간단한 설명

[0015]

도 1은 관련된 신호 펩타이드가 없는, rhTPP1 자이모젠의 아미노산 서열을 도시한다. 효소의 프로-세그먼트는 처음 176개의 아미노산 잔기이고, 성숙한 효소는 177번째 위치에서 시작하는 길이가 368개의 아미노산이다.

도 2는 자연력 연구에서 CLN2 질환을 앓고 있는 치료되지 않은 대상체의 임상 진행을 도시하며, 환자 연령의 기능으로서 0 내지 6개의 함부르크 운동 및 언어 복합 점수를 보여준다. 중간값, 사분위수 및 10%/90% 분포가 평균 및 95% 신뢰 구간과 함께 도시된다.

도 3a 내지 3f는 치료 기간 동안 발생한 24명의 환자의 임상 평가를 도시하고, 0내지 6개의 함부르크 운동 및 언어 복합 점수를 보여준다. 열린 원은 rhTPP1의 첫 300 mg 주입 시 또는 주입 전에 얻은 CLN2 점수를 나타내며, 닫힌 원은 rhTPP1의 첫 300 mg 주입 후 얻은 CLN2 점수를 나타낸다. 총 점수 (원) 및 총 점수에 대한 운동/보행 (사각형) 및 언어 (삼각형)의 기여도가 모두 도시된다. 분석 1일째는 첫 번째 주입 날짜이다.

도 4a 내지 4i는 0 내지 6개의 함부르크 운동 및 언어 총 척도에서 질환 등급 점수 (점두사 "HAM"으로 표시)에 의해 rhTPP1로 치료된 9명의 환자로부터 치료되지 않은 자연력 환자와 치료된 대상체에 매칭되는 CLN2 점수 변화를 비교한다. 치료된 환자에 대한 결과는 각 패널에서 실선으로 표시되고, 매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자의 결과와 비교하여 파선으로 표시된다.

도 5는 연구 대상체 (사각형)에 대해 환자 매칭의 치료 기간 동안 매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자 (원)에 대한 기준선으로부터의 임상 변화의 분포를 도시한다.

도 6a 내지 6i는 0 내지 9개의 함부르크 운동/언어/시력 총 척도에서 질환 등급 점수와 매칭되는 rhTPP1로 치료된 9명의 환자로부터 치료되지 않은 자연력 환자에 대한 CLN2 점수 변화를 도시한다. 치료된 환자의 결과는 각 패널에서 실선으로 표시되고, 매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자와 비교하여 파선으로 표시된다.

도 7은 치료 기간 동안 측정된 24명의 환자 모두에 대한 뇌척수액의 부피 (상단 패널) 및 비율 (하단 패널)을 도시한다. 각 선은 한 명의 환자를 나타낸다.

도 8a 내지 8i는 24명의 치료된 환자의 뇌 부피를 도시한다. 백질의 부피 (상단 패널) 및 비율 (하단 패널)은 전체 뇌 부피 (파선-점선)와 CSF 및 회색질 (파선) 간의 차이로 표시되고, 회색질의 것은 CSF 와 회색질 (파선) 과 CSF (실선) 간의 차이로 표시된다.

도 9a 및 9b는 rhTPP1로 치료된 환자 및 치료되지 않은 자연력 환자에 대한 CLN2 점수의 평균 변화를 도시한다. **도 9a**는 48주 동안 300 mg rhTPP1 로 치료된 23명의 환자 (파선) 및 41명의 대상체의 치료되지 않은 자연력 코호트 (실선)에 대한 CLN2 점수를 도시한다. **도 9b**는 48주 동안 300 mg rhTPP1로 치료된 23명의 환자에 대한 기준선으로부터의 CLN2 점수 변화를 도시한다.

도 10a 내지 10i는 치료 기간 동안 발생한 24명의 환자의 임상 평가를 도시하며, 0 내지 12개의 조합된 함부르크 (좌측 패널) 운동 (사각형), 언어 (삼각형), 발작 (십자), 및 시력 복합 점수 (다이아몬드) 및 0 내지 12개의 조합된 WCMC (우측 패널) 보행 (사각형), 언어 (삼각형), 근위축 (십자), 및 급식 (다이아몬드) 복합 점수를 도시한다. 열린 원은 rhTPP1의 첫 300 mg 주입 시 또는 주입 전에 얻은 총 CLN2 점수를 나타내며, 닫힌 원은 rhTPP1의 첫 300 mg 주입 후 얻은 총 CLN2 점수를 나타낸다.

도 11은 실시예 4-10에 기재된 연구에서 검사된 임상 실험실 평가 및 사례의 표를 도시한다.

도 12는 함부르크 LINCL 척도를 나열하는 표를 도시한다.

도 13은 ICV 주입에 의한 30, 100, 및 300 mg의 단일 용량 후 세리포나제 알파 (세리포나제 알파)에 대한 중간

값 (범위) PK 파라미터를 보여준다.

도 14는 ICV 주입에 의한 300 mg QOW 후 세리포나제 알파에 대한 중간값 (범위) PK 파라미터를 보여준다.

도 15는 300 mg QOW by ICV 주입에 의한 300 mg QOW 후 CSF 및 플라즈마에서 세리포나제 알파의 평균 농도-시간 프로파일을 보여준다. 시간 0은 주입 시작을 나타낸다. SD=안정 투약 단계.

도 16는 300 mg ICV QOW에서 세리포나제 알파의 플라즈마 노출에 대한 환자- 및 방문-매칭 CSF를 나타낸다.

도 17a-17d는 CSF 및 플라즈마에서의 환자 특성 및 세리포나제 알파 PK를 보여준다. 개별 환자 데이터는 원으로 도시된다. 도 17a, 성별; 도 17b, 기준 연령; 도 17c, 기준선 체중; 도 17d, 기준 CLN2 점수. 박스는 첫 번째 (Q1) 및 세 번째 (Q3) 사분위수 사이의 사분위수 범위 (IQR)를 나타내고, 박스 내의 막대는 중간값을 나타내며, 휘스커는 이상값 (즉, $Q1-1.5 \times IQR$ to $Q3+1.5 \times IQR$ 까지의 범위로 정의된 데이터의 표준 범위를 벗어난 값; 열린 원)을 제외한 최소값 및 최대값을 나타낸다.

도 18a-18b는 세리포나제 알파 및 ADA 상태의 개별 방문-매칭 PK를 보여준다. 도 18a, CSF; 도 18b, 플라즈마/혈청. 열린 원은 연구 방문 시 ADA 반응이 음성인 환자에 대한 것이며 닫힌 원은 연구 방문 시 ADA 반응이 양성인 환자에 대한 것이다.

도 19는 CSF에서 CLN2 임상 등급 척도 및 세리포나제 알파 PK의 운동-언어 기능에 대한 결합 점수의 기준선으로부터의 변화를 보여준다. 개별 환자 데이터는 원으로 도시된다. 박스는 첫 번째 (Q1) 및 세 번째 (Q3) 사분위수 사이의 사분위수 범위 (IQR)를 나타내고, 박스 내의 막대는 중간값을 나타내며, 휘스커는 이상값 (즉, $Q1-1.5 \times IQR$ to $Q3+1.5 \times IQR$ 까지의 범위로 정의된 데이터의 표준 범위를 벗어난 값; 열린 원)을 제외한 최소값 및 최대값을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 하기 정의는 당업자가 본 개시내용을 이해하는 데 도움이 될 수 있다. 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 본 개시내용에서 사용되는 과학적 및 기술적 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 의미를 가져야 한다. 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥상 달리 명백히 언급되지 않는 한, 상기 범위의 상한과 하한 및 상기 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급되거나 개재된 값들 사이에 있는 개재된 값은 하한 단위의 10 분의 1까지 본 발명에 포함되는 것으로 이해해야 한다. 이러한 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위로 포함될 수 있으며, 명시된 범위 내의 어떤 특별히 배제된 한계값에 따른다.
- [0017] 용어 "가족력 (family history)"은 예를 들어 형제자매, 부모, 조부모, 증조부모 등 CLN2 질환으로 진단된 혈족을 갖는 대상체를 지칭한다.
- [0018] 용어 "단편 (fragment)"은, 한 측면에서, 서열식별번호:1 및 도 1에 기재된 rhTPP1 전효소 아미노산 서열의 일부를 포함하는 재조합 단백질을 지칭한다. 예를 들어, 단편은 서열식별번호:1에 기재된 아미노산 서열의 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%를 함유할 수 있다. 또 다른 측면에서, 단편은 서열식별번호:2에 기재된 전장 (368개의 아미노산 길이; 서열식별번호:1의 아미노산 177 - 544) 성숙 TPP1 효소 아미노산 서열, 이의 일부, 및/또는 적어도 아미노산 잔기 S456, E253, 및 D341에 의해 형성된 촉매 삼원체를 포함할 수 있다. 단편은 촉매 활성을 유지한다. 예를 들어, 단편은 트리펩티딜 엑소펩티다제 활성을 나타내고/내거나 단백질 기질의 N-말단으로부터의 트리펩티드의 순차적 방출을 야기하는 촉매 활성을 나타낸다. 특정 측면에서, rhTPP1 전효소의 "단편"은 서열식별번호:1의 적어도 500개의 연속 아미노산, 서열식별번호:1의 적어도 450개의 연속 아미노산, 서열식별번호:1의 적어도 400개의 연속 아미노산, 서열식별번호:1의 적어도 368개의 아미노산, 서열식별번호:1의 적어도 350개의 아미노산 또는 서열식별번호:1의 적어도 300개의 연속 아미노산을 포함한다. 또 다른 측면에서, rhTPP1 전효소의 "단편"은 서열식별번호:2의 적어도 350개의 연속 아미노산, 서열식별번호:2의 적어도 325개의 연속 아미노산, 서열식별번호:2의 적어도 300개의 연속 아미노산, 서열식별번호:2의 적어도 275 개의 연속 아미노산, 서열식별번호:2의 적어도 250개의 연속 아미노산 또는 서열식별번호:2의 적어도 200개의 연속 아미노산을 포함한다.
- [0019] 용어 "뇌실내"는 예를 들어 주사, 주입, 또는 이식 (예를 들어, 뇌의 뇌실 내로)을 통해 뇌의 심실 시스템으로 조성물을 투여하는 것을 지칭한다.
- [0020] 용어 "안구내"는 예를 들어 주사, 주입, 또는 이식 (예를 들어, 안구 내로) 또는 국소/안과 투여 (예를 들어, 크림, 연고, 겔 또는 액체 방울을 사용하여) 등을 통해 눈 영역으로 조성물을 투여하는 것을 지칭한다.

- [0021] 용어 "척수강내"는 주사, 주입, 또는 이식 (예를 들어, 척수의 지주막 공간 내로)을 통해 조성물을 요추 영역 내로 투여하는 것을 지칭한다.
- [0022] 용어 "치료학적으로 효과적인 (therapeutically effective)"은 본 발명의 치료 방법의 결과로서 발생하는 임의의 치료적 이점을 지칭한다. 예를 들어, 이러한 효과는 적절한 표적 조직 또는 기관에서 나타나는 유익한 효과일 수 있으며, 이러한 유익한 생리학적 효과는 효소 대체 요법의 부재하에 측정되는 생리학적 파라미터와 비교된다. 이러한 치료 효과는 CLN2 질환의 하나 이상의 임상 또는 준임상적 발현의 감소 또는 제거일 수 있다. 예를 들어, 치료학적으로 효과적인 치료법은 본원에 기재된 바와 같이 CLN2의 하나 이상의 생리학적 기능 및/또는 신경학적 증상의 악화를 개선, 역전, 지연, 예방, 또는 감소시킨다.
- [0023] 용어 "안정한" 또는 "안정화된"은 본원의 단백질 성분이 장기간에 걸쳐 저장 시 그 물리적, 기능적 및/또는 화학적 안정성을 본질적으로 유지하는 단백질-함유 제제를 지칭한다. 안정성은 선택된 시간 동안 선택된 온도에서 측정할 수 있다. 바람직하게는 상기 제제는 실온 (약 30 °C) 또는 약 40 °C에서 적어도 1개월 및/또는 약 2 °C 내지 약 8 °C에서 적어도 1 년 및 바람직하게는 적어도 2 년 동안 안정적이다. 예를 들어, 저장 중 단백질 분해 또는 응집의 정도는 단백질 안정성의 지표로 사용될 수 있다. 따라서, "안정한" 제제는 단백질 성분의 약 20% 미만, 보다 바람직하게는 약 10% 미만, 가장 바람직하게는 약 5% 미만이 저장 후 제제 내에 분해되거나 응집된 형태로 존재하는 것일 수 있다. "안정한" 제제는 본질적으로 새로 제조된 제제의 기능적 또는 치료학적 특징을 동일하게 유지한다. 단백질 안정성을 측정하기 위한 다양한 분석 기술이 당업계에서 이용가능하며, 예를 들어 문헌 [Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991) and Jones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)]에서 검토된다.
- [0024] 용어 "예방" 또는 "감소" 또는 그 문법적 등가물은, 대상체에서 CLN2 질환의 하나 이상의 증상 또는 생리학적 결과의 예방 또는 감소와 관련하여 사용될 때, 치료된 CLN2 대상체에서의 증상의 감소율이 치료되지 않은 CLN2 대상체에서 관찰된 것보다 느리다는 것을 의미한다. 이와 관련하여, 치료되지 않은 CLN2는 본 발명의 조성물로 후속적으로 치료되는 동일한 대상체이거나 본원에 개시된 자연력 연구 결과로부터 관찰된 관심 증상 (들)의 평균 감소율일 수 있다.
- [0025] 인체에서 수행되는 방법의 특허를 금지하는 관할 구역에서, rhTPP1 또는 이의 제제 를 인간 대상체에게 "투여하는 것"의 의미는 rhTPP1 또는 이의 제제, 예를 들어, rhTPP1 또는 이의 제제의 의학적 용도를 지칭하며, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CLN2 질환을 치료하는데 사용하기 위한 rhTPP1 또는 이의 제제 또는 본원에 기재된 바와 같은 CLN2 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 rhTPP1의 용도를 지칭한다. 특허 가능한 발명의 주제를 정의하는 법률 또는 규정과 일치하는 가장 합리적인 해석이 의도된다. 인체에서 수행되는 방법의 특허를 금지하지 않는 관할 구역에서, rhTPP1 또는 이의 제제를 "투여하는 것"은 인체에서 실행되고 또한 전술한 활성화에 대해 실행되는 방법을 모두 포함한다.
- [0026] 본 개시내용은 rhTPP1를 포함하는 제제 및 키트, 및 이를 사용하여 CLN2 질환을 치료하는 방법을 제공한다. rhTPP1의 투여는 양이온 독립적인 만노스 6 인산염 수용체 (CI-MPR)에 의한 단백질의 세포 흡수 및 중추 신경계 전체의세포에서 리소좀으로의 국소화를 허용한다. 리소좀으로의 효소 흡수 및 후속 활성화는 영향을 받은 조직에서 저장 물질의 증가된 이화 작용을 촉진하고, 리소좀성 저장 물질의 점진적인 축적을 감소시키며 질환의 감소를 억제시킨다. 본 개시내용의 제제 및 방법은 현재 승인된 치료법을 능가하는 치료학적 이점을 제공한다.
- [0027] **제제**
- [0028] 본 개시내용과 관련하여, 제제는 일정량의 rhTPP1를 포함하고, 예시적인 측면에서, 제제는 뇌실내, 척수강내, 및/또는 안구내 투여에 적합하다. 한 측면에서, rhTPP1는 서열식별번호:1 또는 이의 단편을 포함한다. 본원에 기재된 제제 및 방법에 사용하기에 적합한 RhTPP1 단백질, 및 rhTPP1 단백질을 수득하는 방법은, 그 전문이 본원에 참조로 통합되는 미국 특허 번호 제6,302,685호 및 제 8,277,800호에 기술되어 있다.
- [0029] 한 측면에서, rhTPP1는 서열식별번호:1의 아미노산 서열 (도 1에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1-544) 또는 촉매 활성을 갖는 이의 단편을 포함한다. 또 다른 측면에서, rhTPP1는 서열식별번호:2의 아미노산 서열 (도 1에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 177-544) 촉매 활성을 갖는 이의 단편을 포함한다. 또 다른 측면에서, rhTPP1은 검출가능한 효소 활성을 갖거나 검출가능한 효소 활성을 갖는 (즉, "기능적"인) 효소의 형태로 생체내 처리되고, 서열식별번호:1 또는 서열식별번호:2와 적어도 약 70% 서열 동일성을 갖는다. 예를 들어, 기능적 rhTPP1은 서열식별번호:1 또는 서열식별번호:2와 적어도 약 70% 동일, 적어도 약 75% 동일, 적어도 약 80% 동일, 적어도 약 85% 동일, 적어도 약 90% 동일, 적어도 약 95% 동일하거나 적어도 약 97% 동일하다. 한 측면에서, 상기

제제는 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 예를 들어, 약 10 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 약 25 mg/mL 내지 약 40 mg/mL, 또는 약 30 mg/mL 내지 약 60 mg/mL의 농도로 rhTPP1을 포함하는 액체 제제이다. 다양한 측면에서, 상기 제제는 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 약 5 mg/mL 내지 약 80 mg/mL, 약 10 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 약 20 mg/mL 내지 약 40 mg/mL, 약 25 mg/mL 내지 약 35 mg/mL, 보다 구체적으로 약 1 mg/mL, 약 10 mg/mL, 약 20 mg/mL, 약 30 mg/mL, 약 40 mg/mL, 약 50 mg/mL, 약 60 mg/mL, 약 70 mg/mL, 약 80 mg/mL, 약 90 mg/mL, 또는 약 100 mg/mL의 농도로 rhTPP1을 포함한다. 한 측면에서, 상기 제제는 약 5.5 내지 약 7.5 또는 약 6.0 내지 약 7.0, 예를 들어, 약 5.5, 약 6.0, 약 6.5, 약 7.0, 또는 약 7.5의 pH를 갖는다.

[0030] 한 측면에서, 본 개시내용의 rhTPP1을 포함하는 제제는 뇌척수액 (CSF) 또는 안구액에서 주요 전해질의 수준을 유지하는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함한다. 예를 들어, 한 측면에서, rhTPP1 또는 이의 단편 이외에, 상기 제제는 약 0.01 mg/mL 내지 약 1 mg/mL, 예를 들어, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 약 0.2 mg/mL 내지 약 0.8 mg/mL, 약 0.2 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL, 약 0.15 mg/mL 내지 약 0.25 mg/mL, 또는 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.3 mg/mL의 농도로 염화칼륨을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 상기 제제는 약 0.01 mg/mL 내지 약 1 mg/mL, 예를 들어, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.8 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.3 mg/mL, 약 0.15 mg/mL 내지 약 0.25 mg/mL, 또는 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.3 mg/mL의 농도로 염화마그네슘을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 상기 제제는 약 0.01 mg/mL 내지 약 1 mg/mL, 예를 들어, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 약 0.2 mg/mL 내지 약 0.8 mg/mL, 약 0.15 mg/mL 내지 약 0.25 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.3 mg/mL, 또는 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.3 mg/mL의 농도로 염화칼슘 2수화물을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 상기 제제는 전술한 모든 것 또는 임의의 것의 조합을 포함한다.

[0031] 또 다른 측면에서, rhTPP1을 포함하는 제제는 하나 이상의 완충제를 추가로 포함한다. 예를 들어, 다양한 측면에서, 상기 제제는 약 0.01 mg/mL 내지 약 1 mg/mL, 예를 들어, 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL, 또는 약 0.1 mg/mL 내지 약 0.3 mg/mL의 농도로 인산나트륨 이염기성 7수화물; 및/또는 약 0.01 mg/mL 내지 약 1 mg/mL, 예를 들어, 약 0.01 mg/mL 내지 약 0.2 mg/mL, 약 0.05 mg/mL 내지 약 0.3 mg/mL, 또는 약 0.08 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL의 농도로 인산나트륨 일염기성 1수화물을 추가로 포함한다.

[0032] 또 다른 측면에서, 상기 제제는 약 1 mg/mL 내지 약 20 mg/mL, 예를 들어, 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 5 mg/mL 내지 약 15 mg/mL, 또는 약 8 mg/mL 내지 약 20 mg/mL의 농도로 등장화제, 예컨대 염화나트륨을 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 다른 완충제 및 등장화제도 적합하며 본 개시내용의 제제에 사용하기 위해 일상적으로 사용될 수 있다.

[0033] 한 측면에서, 약 30 mg/mL의 rhTPP1을 포함하는 제제는 약 0.11 mg/mL의 농도로 인산나트륨 이염기성 7수화물, 약 0.08 mg/mL의 농도로 인산나트륨 일염기성 1수화물, 약 8.77 mg/mL의 농도로 염화나트륨, 약 0.22 mg/mL의 농도로 염화칼륨, 약 0.16 mg/mL의 농도로 염화마그네슘 6수화물, 약 0.21 mg/mL의 농도로 염화칼슘 2수화물, 및 희석제, 예컨대 주사용 증류수를 추가로 포함한다.

[0034] 본 개시내용의 rhTPP1 제제는 안정하고 품질, 효능, 또는 순도의 용인할 수 없는 변화 없이 장시간 동안 저장될 수 있다. 한 측면에서, 상기 제제는 적어도 1개월, 예를 들어, 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 또는 그 이상 동안 약 5 °C (예를 들어, 2 °C 내지 8 °C)의 온도에서 안정하다. 또 다른 측면에서, 상기 제제는 적어도 6개월, 예를 들어, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 36개월, 또는 그 이상 동안 약 -20 °C 이하의 온도에서 안정하다. 또 다른 측면에서, 상기 제제는 적어도 6개월, 예를 들어, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 36개월, 또는 그 이상 동안 약 -40 °C 이하의 온도에서 안정하다. 또 다른 측면에서, 상기 제제는 적어도 6개월, 예를 들어, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 36개월, 또는 그 이상 동안 약 -60 °C 이하의 온도에서 안정하다.

[0035] 한 측면에서, 본 개시내용의 제제는 무-보존제 및/또는 무-안정화제이며 따라서 티메로살, 페닐머큐라이트 염, 클로헥시덴, 페놀, 벤조산, 소르브산, 파라벤, 알코올 또는 기타 일반적으로 비경구 또는 안과 제제에서 발견되는 보존제 중 임의의 것을 함유하지 않는다.

[0036] 또 다른 측면에서, 본 발명의 제제는 하나 이상의 보존제, 안정화제 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 척수강내 또는 ICV 전달을 위한 단백질-함유 제제에 유용한 다수의 공지되고 통상적으로 사용되는 보존제, 안정화제 및 부형제가 당업계에 공지되어 있다. 보다 구체적으로, 척수강내 또는 ICV 전달에 사용하기 위한 효소-함유 제제에 대한 이러한 첨가제의 예가 본원에 참조로 통합된 W02013/096899에 기재되어 있다.

[0037] 방법

[0038] 본 개시내용은 본원에 기재된 rhTPP1를 포함하는 제제의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CLN2 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 CLN2 질환을 치료하는데 사용하기 위한 rhTPP1를 포함하는 조성물 및 본원에 기재된 CLN2 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 rhTPP1의 용도를 제공한다. 한 측면에서, 환자에서의 CLN2 질환의 중증도 및 진행 및 rhTPP1의 투여의 치료상 이점은 함부르크 또는 WCMC 임상 질환 등급 척도를 사용하여 측정될 수 있다. 함부르크 및 WCMC 척도 모두는 4개의 질환-관련 영역으로 구성되는데, 0 내지 3점의 하위 척도로 등급화되며, 3점은 정상이고, 2점은 비정상이지만 기능적이며, 1점은 비정상이고 현저히 이상기능적이며, 0점은 잔여 기능이 없다. 4개의 영역 중 보행/운동 및 언어라는 2개의 영역이 두 척도 사이에서 공통적으로 공유되며 높은 내재적 내용 유효성을 갖는다. 총 계의 각 척도는 질환 진행과 질환 관리의 기능으로 발생하는 변화를 포착한다. 보행, 언어 및 시력 척도는 질환 진행을 포착한다. 발작 빈도, 운동 장애 및 급식은 치료 결정, 특히 항경련제 및 급식용 튜브 관리에 의존한다. 임상 진행은 종종 종합 언어 및 보행 하위 척도를 사용하여 평가되며, 6점은 연령-기반 정상을 나타내고 0점은 기능의 완전 상실을 나타낸다. 하기 표 1은 WCMC 및 함부르크 CLN2 질환 척도를 보여준다.

표 1

웨일 코넬 척도 (WCMC)		함부르크 척도	
보행	3	정상	3 정상적 보행
	2	비정상적이지만 독립적	2 빈번한 낙상, 확실히 둔함
	1	비정상적, 도움 필요	1 도움 보행 또는 단지 엉금엉금
	0	이동 불능	0 이동 불능, 주로 누워있음
언어	3	정상	3 정상
	2	비정상	2 인식할 정도로 비정상
	1	간신히 이해할 수 있음	1 거의 이해할 수 없음
	0	이해할 수 없거나 말이 없음	0 이해할 수 없거나 말이 없음
근위축증 (운동)	3	위축증, 무도증/진전/무정위 또는 돌출 발가락 어느 것도 없음	3 원하는 물체를 인식하고 그 물체를 잡음
	2	위축증, 무도증/진전/무정위 또는 돌출 발가락 중 하나 있음	2 물체를 잡는데 조절이 잘 안됨
	1	위축증, 무도증/진전/무정위 또는 돌출 발가락 중 둘 있음	1 빛에 반응함
	0	위축증, 무도증/진전/무정위 또는 돌출 발가락	0 시각적인 자극에 반응 없음
급식	3	삼킴 장애 없음	3 3개월 동안 발작 없음
	2	경미한 삼킴 장애	2 3개월 동안 1-2회 발작
	1	중증도의 삼킴 장애	1 1개월 동안 1회 발작
	0	섭취관-의존적	0 1개월 동안 1회 초과 발작

[0039]

[0040] 다양한 측면에서, 본 개시내용은 rhTPP1의 치료학적 유효량을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, CLN2 질환, 또는 CLN2 질환의 하나 이상의 임상 증상을 치료하는 방법, 대상체의 CLN2 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의 rhTPP1의 용도, 또는 대상체의 CLN2 질환을 치료하는데 사용하기 위한 rhTPP1를 제공한다.

[0041] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 rhTPP1를 포함하는 제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 질환의 하나 이상의 임상 증상을 예방하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 대상체는 임의로 CLN2 질환의 가족력을 갖는다. 다양한 측면에서, 본 개시내용은 rhTPP1의 치료학적 유효량을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CLN2 질환의 하나 이상의 임상 증상을 예방하는 방법, 대상체의 CLN2 질환의 하나 이상의 임상 증상을 예방하기 위한 약제의 제조에서의 rhTPP1의 용도, 대상체의 CLN2 질환의 하나 이상의 임상 증상을 예방하는데 사용하기 위한 rhTPP1를 제공하며, 여기서 상기 대상체는 임의로 CLN2 질환의 가족력을 갖는다.

[0042] 본 개시내용은 대상체의 생리학적 기능을 유지하거나 대상체의 생리학적 기능의 저하를 지연시키거나 감소시키

는데 효과적인 투여량으로 rhTPP1를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CLN2 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 여기서 상기 생리학적 기능은 언어 기능, 운동 기능, 시력, 또는 급식 기능이다. 본 개시내용은 또한 대상체의 생리학적 기능을 유지시키거나 대상체의 생리학적 기능의 저하를 지연시키거나 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 rhTPP1의 용도, 및 CLN2 질환을 갖는 대상체의 생리학적 기능을 유지시키거나 상기 대상체의 생리학적 기능의 저하를 지연시키거나 감소시키는데 사용하기 위한 rhTPP1를 제공하며; 여기서 상기 생리학적 기능은 언어 기능, 운동 기능, 시력, 또는 급식 기능이다.

[0043] 한 측면에서, CLN2 질환 또는 CLN2 질환의 가족력을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 언어 기능을 유지하거나 언어 기능의 저하를 지연시키거나 감소시키는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 언어 기능의 WCMC 또는 함부르크 질환 등급 척도를 사용하여 측정 시 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급에 비해 적어도 1점의 감소를 의미한다. WCMC 및 함부르크 척도 모두에서, 3점의 등급은 정상 언어를 나타내고; 2점은 (인식가능한) 비정상적인 언어를 나타내고; 1점은 간신히/거의 이해할 수 없는 언어를 나타내고; 0점은 이해할 수 없거나 언어가 없음을 나타낸다. 한 측면에서, rhTPP1의 투여량은 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급, 예를 들어, 3 점, 2 점 또는 1점과 동일한 수준으로 대상체의 언어 등급을 유지하는데 효과적이다. 또 다른 측면에서, rhTPP1의 투여량은 대상체에서의 언어 기능의 CLN2-관련 저하를 지연시키거나 감소시키는데 효과적이며, 이는 질환의 자연적 진행을 고려할 때 예상되는 것과 비교하여 장기간 동일한 언어 수준의 언어 등급을 유지하거나 언어 기능 등급이 조금 감소되는 것으로 입증될 수 있다.

[0044] 또 다른 측면에서, CLN2 또는 CLN2의 가족력을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 운동 기능을 유지하거나 또는 운동 기능의 저하를 지연시키거나 감소시키는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 운동 기능의 저하는 WCMC 또는 함부르크 질환 등급 척도를 사용하여 측정 시 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급에 비해 적어도 1점 감소를 의미한다. WCMC 척도의 보행에 대한 임상 등급 척도 또는 함부르크 척도의 운동에 대한 임상 등급 척도는 운동 기능을 평가하는데 사용될 수 있다. WCMC 및 함부르크 척도 모두에서, 3 점의 등급은 정상 보행을 나타내고; 2점은 비정상적이지만 예를 들어 빈번한 넘어지거나 명백히 둔한 독립적인 보행을 나타내고; 1점은 예를 들어 비-보조적 보행이나 단지 엉금엉금 보행인 도움이 필요한 비정상적인 보행을 나타내고; 0점은 예를 들어 거의 누워만 있는 보행-불능/이동-불능 대상체를 나타낸다. 한 측면에서, rhTPP1의 투여량은 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급, 예를 들어, 3 점, 2 점, 또는 1점과 동일한 수준으로 대상체의 운동 기능을 유지하는데 효과적이다. 또 다른 측면에서, rhTPP1의 투여량은 대상체에서의 운동 기능의 CLN2-관련 저하를 지연시키거나 감소시키는데 효과적이며, 이는 질환의 자연적 진행을 고려할 때 예상되는 것과 비교하여 장기간 동일한 수준의 운동 등급을 유지하거나 운동 기능 등급이 조금 감소되는 것으로 입증될 수 있다.

[0045] 또 다른 측면에서, CLN2 또는 CLN2의 가족력을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 시력을 유지하거나 시력의 저하를 지연시키거나 감소시키는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 시력의 저하는 함부르크 질환 등급 척도를 사용하여 측정 시 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급에 비해 적어도 1점의 감소를 의미한다. 함부르크 척도에 따르면, 3 점의 등급은 대상체가 바람직한 물체를 인식하고 이를 움켜잡는 것을 나타내고; 2점은 물체를 잡는 데 조절이 잘 안되는 것을 나타내고; 1점은 대상체에 빛에 반응하는 것을 나타내고, 0점은 대상체가 시각적인 자극에 반응하지 않음을 나타낸다. 한 측면에서, rhTPP1의 투여량은 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급, 예를 들어, 3 점, 2 점 또는 1점과 동일한 수준으로 대상체의 시력 등급을 유지하는데 효과적이다. 또 다른 측면에서, rhTPP1의 투여량은 대상체에서의 시력 기능의 CLN2-관련 저하를 지연시키거나 감소시키는데 효과적이며, 이는 질환의 자연적 진행을 고려할 때 예상되는 것과 비교하여 장기간 동일한 수준의 시력 등급을 유지하거나 시력 등급이 조금 감소되는 것으로 입증될 수 있다.

[0046] 또 다른 측면에서, CLN2 또는 CLN2의 가족력을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 급식 기능을 유지하거나 급식 기능의 저하를 지연시키거나 감소시키는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 급식 기능의 저하는 WCMC 등급 척도를 사용하여 측정 시 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급에 비해 적어도 1점의 감소를 의미한다. WCMC 척도에 따르면, 3 점의 등급은 삼킴 장애가 없음을 나타내고; 2점은 경미한 삼킴 장애를 나타내고; 1점은 중증도의 삼킴 장애를 나타내고, 0점은 대상체가 음식 섭취관에 의존적임을 나타낸다. 한 측면에서, rhTPP1의 투여량은 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급, 예를 들어, 3 점, 2 점, 또는 1 점과 동일한 수준으로 대상체의 급식 기능 등급을 유지하는데 효과적이다. 또 다른 측면에서, rhTPP1의 투여량은 대상체에서의 급식 기능의 CLN2-관련 저하를 지연시키거나 감소시키는데 효과적이며, 이는 질환의 자연적 진행을 고려할 때 예상되는 것과 비교하여 장기간 동일한 수준의 급식 기능을 유지하거나 급식

등급이 조금 감소되는 것으로 입증될 수 있다.

- [0047] 본 개시내용은 생리학적 기능을 개선하는데 효과적인 투여량으로 rhTPP1를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CLN2 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 여기서 상기 생리학적 기능은 언어 기능, 운동 기능, 시력, 또는 급식 기능이다. 본 개시내용은 또한 CLN2를 갖는 대상체에서의 생리학적 기능을 개선하기 위한 약제의 제조에서의 rhTPP1의 용도, 또는 CLN2를 갖는 대상체에서의 생리학적 기능을 개선하는데 사용하기 위한 rhTPP1를 제공하고; 여기서 상기 생리학적 기능은 언어 기능, 운동 기능, 시력, 또는 급식 기능이다. 질환의 점진적인 퇴보적 성격을 고려할 때, 대상체가 손상된 기능을 회복했음을 나타내는 언어 기능, 운동 기능, 시력, 및/또는 급식 기능의 개선이 특히 바람직하지만, 현재 치료 옵션으로는 달성하기가 어렵다.
- [0048] 한 측면에서, CLN2 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법은 언어 기능을 개선하는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 언어 기능의 개선은 WCMC 또는 함부르크 질환 등급 척도를 사용하여 측정 시 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급에 비해 적어도 1점의 증가를 의미한다. 예를 들어, 대상체는 정상 언어로 회복되었음을 나타내는, 1점 또는 2점의 등급에서 3점의 등급으로 개선되거나, 또는 1점의 등급에서 2점의 등급으로 개선될 수 있다.
- [0049] 또 다른 측면에서, CLN2 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법은 운동 기능을 개선하는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 운동 기능의 WCMC 또는 함부르크 질환 등급 척도를 사용하여 측정 시 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급에 비해 적어도 1점의 증가를 의미한다. 예를 들어, 대상체는 정상 보행으로 회복했음을 나타내는, 1점 또는 2점의 등급에서 3점의 등급으로 개선되거나, 또는 1점의 등급에서 2점의 등급으로 개선될 수 있다.
- [0050] 한 측면에서, CLN2 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법은 시력을 개선하는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 시력의 함부르크 질환 등급 척도를 사용하여 측정 시 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급에 비해 적어도 1점의 증가를 의미한다. 예를 들어, 대상체는 1점 또는 2점의 등급에서 3점의 등급으로 개선되거나, 또는 1점의 등급에서 2점의 등급으로 개선될 수 있다.
- [0051] 또 다른 측면에서, CLN2 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법은 급식 기능을 개선하는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 급식 기능의 개선은 WCMC 질환 등급 척도를 사용하여 측정 시 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급에 비해 적어도 1점의 증가를 의미한다. 예를 들어, 대상체는 정상 삼킴으로 회복했음을 나타내는, 1점 또는 2점의 등급에서 3점의 등급으로 개선되거나, 또는 1점의 등급에서 2점 또는 3점의 등급으로 개선될 수 있다.
- [0052] 본 개시내용은 질환의 신경학적 증상을 예방하거나 치료하는데 효과적인 투여량으로 rhTPP1를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 CLN2 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 여기서 상기 신경학적 증상은 발작, 뇌 부피 감소, 뇌의 회색질 감소, 또는 뇌내 뇌척수액 (CSF)의 증가이다. 본 개시내용은 또한 CLN2 또는 CLN2의 가족력을 갖는 대상체에서의 신경학적 증상을 예방하거나 치료하기 위한 약제의 제조에서의 rhTPP1의 용도, 및 CLN2 또는 CLN2의 가족력을 갖는 대상체에서의 신경학적 증상을 예방하거나 치료하는데 사용하기 위한 rhTPP1를 제공하며; 여기서 상기 신경학적 증상은 발작, 뇌 부피 감소, 뇌의 회색질 감소, 또는 뇌내 CSF의 증가이다.
- [0053] 한 측면에서, CLN2 또는 CLN2의 가족력을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 대상체에게 뇌 부피를 유지하거나 뇌 부피의 감소를 늦추거나 감소시키는데 효과적인 용량의 rhTPP1를 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 상기 투여량은 대상체가 경험하는 월간 발작 횟수를 감소시키는데 효과적이다. 또 다른 측면에서, 상기 투여량은 함부르크 질환 등급 척도를 사용하여 측정 시 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급에 비해 적어도 1점만큼 발작 등급을 증가시키는데 효과적이다. 함부르크 척도에 따르면, 3 점의 등급은 3개월 동안 발작이 없음을 나타내고; 2점은 3개월 동안 1 내지 2회 발작을 나타내고; 1점은 한 달에 1회 발작을 나타내고; 0점은 한 달에 1회 이상의 발작을 나타낸다. 한 측면에서, rhTPP1의 투여량은 치료 전 또는 치료 중에 결정된 이전의 등급, 예를 들어, 3 점, 2 점, 또는 1점과 동일한 수준으로 대상체의 발작 등급을 유지하는데 효과적이다. 또 다른 측면에서, rhTPP1의 투여량은 대상체에서의 발작의 횟수를 유지 또는 감소시키는데 효과적이며, 이는 질환의 자연적 진행을 고려할 때 예상되는 것과 비교하여 오랜 기간 동안 월간 발작 횟수를 유지하거나 발작 등급을 조금 낮추는 것으로 입증될 수 있다.
- [0054] 또 다른 측면에서, CLN2 또는 CLN2의 가족력을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 뇌 부피를 유지하거나 뇌 부피의 감소를 지연시키거나 감소시키는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 뇌 위축

은 질환이 진행됨에 따라 증가하여 뇌 부피의 감소와 관련하여 두개내내 CSF 부피 및 상대적 비율의 증가를 초래한다. 뇌 부피는 영상 기술, 예컨대 자기 공명 영상 (MRI), 전산화 단층 촬영 (CT/CAT), 양전자 방출 단층 촬영 (PET), 단일 광자 방출 전산화 단층 촬영 (SPECT), 뇌파 계측 (EEG), 뇌파 검사 (MEG), 및 근적외선 분광기 (NIRS)을 포함하는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 한 측면에서, rhTPP1의 투여량은 대상체에서의 CLN2-관련 뇌 부피 감소를 지연시키거나 감소시키는데 효과적이며, 이는 뇌 부피 감소, 질환의 자연적 진행을 고려할 때 예상되는 것과 비교하여 장기간 동안 뇌 부피를 유지하거나 뇌 부피가 조금 감소되는 것으로 입증될 수 있다.

[0055] 또 다른 측면에서, CLN2 또는 CLN2의 가족력을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 뇌에서 회색질을 유지시키거나 뇌에서 회색질의 감소를 지연시키거나 감소시키는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 질환이 진행됨에 따라 뇌 위축으로 인한 회색질의 손실이 발생하여, 회색질이 뇌 부피의 백분율로서 감소한다. 뇌에서 회색질의 양은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 영상 기술, 예컨대 MRI, CT/CAT, PET, SPECT, EEG, MEG, 및 NIRS를 사용하여 평가할 수 있다. 한 측면에서, rhTPP1의 투여량은 대상체에서의 회색질의 감소를 지연시키거나 감소시키는데 효과적이며, 이는 뇌 부피, 질환의 자연적 진행을 고려할 때 예상되는 것과 비교하여 장기간 동안 회색질 부피를 유지하거나 회색질이 뇌 부피의 백분율로서 조금 감소되는 것으로 입증될 수 있다.

[0056] 또 다른 측면에서, CLN2 또는 CLN2의 가족력을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 뇌내 CSF의 부피를 유지하거나 뇌내 CSF의 부피의 증가를 지연시키는데 효과적인 rhTPP1의 투여량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 뇌내 CSF는 대뇌 위축의 결과로 총 CSF의 부피 및 비율이 증가한다. 뇌내 CSF의 양과 비율은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, 영상 기술, 예컨대 MRI 및 CT/CAT을 사용하여 평가할 수 있다. 한 측면에서, rhTPP1의 투여량은 대상체에서의 뇌내 CSF의 증가를 지연시키거나 감소시키는데 효과적이며, 이는 질환의 자연적 진행을 고려할 때 예상되는 것과 비교하여 장기간 동안 뇌내 CSF의 부피를 유지하거나 또는 뇌내 CSF가 총 CSF의 백분율로서 조금 증가하는 것으로 입증될 수 있다.

[0057] 전술한 방법, 사용 조성물, 및 용도는 하기의 특징 중 임의의 것을 단독 또는 조합하여 추가로 포함할 수 있다.

[0058] 한 측면에서, 본 개시내용의 방법, 사용 조성물, 또는 용도는 rhTPP1를 포함하는 제제, 조성물 또는 투여량을 대상체에게 적어도 약 1 시간, 예를 들어, 적어도 약 1 시간, 적어도 약 2 시간, 적어도 약 3 시간, 적어도 약 4 시간, 적어도 약 5 시간, 적어도 약 6 시간, 또는 그 이상의 기간 동안 연속적으로 또는 지속적으로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 방법 또는 용도는 약 20 mg 내지 약 500 mg, 약 30 mg 내지 약 500 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 250 mg 내지 약 350 mg, 또는 약 275 mg 내지 약 325 mg의 rhTPP1, 예를 들어 예를 들어, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 또는 약 500 mg의 rhTPP1를 포함하는 제제, 조성물 또는 투여량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 본 개시내용의 방법 또는 용도는 투여량 또는 투여 경우 당 약 20 mL 이하, 약 15 mL 이하, 약 10 mL 이하, 약 7.5 mL 이하, 또는 약 5 mL 이하, 예를 들어, 약 20 mL, 약 15 mL, 약 10 mL, 약 9 mL, 약 8 mL, 약 7 mL, 약 6 mL, 약 5 mL, 약 4 mL, 약 3 mL, 약 2 mL, 약 1 mL, 또는 약 0.5 mL의 부피를 갖는 제제, 조성물 또는 투여량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0059] 다양한 측면에서, 본 개시내용의 방법, 사용 조성물, 또는 용도는 rhTPP1를 포함하는 제제, 조성물 또는 투여량을 시간 당 약 2.5 mL 이하의 제제, 조성물 또는 투여량; 시간 당 약 75 mg 이하의 rhTPP1; 또는 시간 당 2.5 mL의 제제 또는 조성물에 대해 약 75 mg 이하의 rhTPP1의 비율로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 제제, 조성물 또는 투여량은 임의로 적어도 약 4 시간의 기간 동안 연속적으로 또는 지속적으로 투여된다.

[0060] 한 측면에서, 본 개시내용의 방법, 사용 조성물, 또는 용도는 rhTPP1를 포함하는 제제, 조성물 또는 투여량을 매주 또는 덜 빈번하게, 예를 들어, 매주, 격주마다, 또는 월간 투여하는 단계를 포함한다. 보다 구체적으로, 본 개시내용의 방법, 사용 조성물, 또는 용도는 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 12 일, 13 일, 14 일, 15 일, 16 일, 17 일, 18 일, 19 일, 20 일, 21 일, 22 일, 23 일, 24 일, 25 일, 26 일, 27 일, 28 일, 29 일, 30 일, 또는 31 일 마다 1회 rhTPP1를 포함하는 제제, 조성물 또는 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 제제, 조성물 또는 투여량은 뇌실내로 투여된다. 또 다른 측면에서, 제제, 조성물 또는 투여량은 척수강내로 투여된다. 또 다른 측면에서, 제제, 조성물 또는 투여량은 안구내로 투여된다. 한 측면에서, 제제, 조성물 또는 투여량은 안구내뿐만 아니라 뇌실내 또는 척수강내로 투여된다. 뇌실내 전달은 CSF 흐름의 생리학으로 인해 시상, 선조체 및 중뇌와 같은 뇌의 깊은 회색 구조에 침투할 수 있으며, 여기서 심실 전달은 제3 및 제4 뇌실로 흐르게 하지만 심실에서 지주막까지의 약간의 압력 구배를 따라 대뇌 반구의 신경망을 통해 침투한다.

리포좀성 저장 장애를 치료하기 위한 재조합 효소의 척수강내 및 뇌실내 투여는 그 전체 내용이 본원에 참조로 통합되는 미국 특허 제7,442,372호에 기재되어 있다.

[0061] 본 개시내용의 rhTPP1의 제제, 조성물, 또는 용량은 단일 볼루스 주사 또는 일련의 주사 (예를 들어, 뇌, 요추, 또는 안구 내로), 또는 예를 들어 주입 펌프 또는 다른 이식된 장치를 사용하여 연속적 또는 지속적 주입으로 투여될 수 있다. 한 측면에서, rhTPP1의 제제, 조성물, 또는 투여량은 튜빙, 인-라인 필터 (예를 들어, 약 0.2 μm), 저장소 (예를 들어, 척수강내 또는 뇌실내), 및 카테터를 포함하는 주입 시스템을 사용하여 투여된다. 종종, 조성물이 척수강내 또는 뇌실내로 투여될 때, 인위적으로 뇌내 또는 척수강내 압력을 증가시키는 부작용을 방지하기 위해, 투여될 조성물의 부피에 필적하는 CSF의 부피를 상기 조성물을 투여하기 전에 먼저 대상체로부터 제거한다. 그러나, 실시예 3에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 rhTPP1의 제제, 조성물, 또는 투여량은 rhTPP1의 제제, 조성물, 또는 투여량의 투여 직전에 대상체로부터 임의의 부피의 CSF를 제거하지 않고 투여될 수 있음이 입증되었다.

[0062] 한 측면에서, 본 개시내용의 방법 또는 용도는 약 300 mg의 rhTPP1를 포함하는 제제, 조성물 또는 투여량의 약 10 mL를 CLN2를 가진 대상체에게 격주로 약 4시간의 기간 동안 뇌실내 투여하는 단계를 포함한다.

[0063] 본 발명의 제제 및 조성물은 필요로 하는 (즉, 비-등부피적으로) 대상체에게 직접 투여될 수 있거나 이전의 대상체로부터 일정량의 CSF를 제거한 후에 투여될 수 있으며, 여기서 상기 일정량은 이후에 (즉, 등부피적으로) 투여되는 조성물의 부피와 거의 동일하다.

[0064] 한 측면에서, 본 개시내용의 방법, 사용 조성물, 또는 용도는 rhTPP1의 투여 후에 플러싱 용액을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 플러싱 용액을 rhTPP1과 동일한 경로를 통해 동일한 전달 시스템을 사용하여 투여하여, 전달 시스템 (예를 들어, 주입 시스템)에 남아있는 임의의 rhTPP1를 제거하고 대상체가 rhTPP1의 의도한 전체 용량을 받았는지 확인한다. 한 측면에서, 플러싱 용액은 약 0.5 mL 내지 약 5 mL, 예를 들어, 약 0.5 mL, 약 1 mL, 약 2 mL, 약 3 mL, 또는 약 5 mL의 양으로 (예를 들어, rhTPP1을 포함하는 조성물을 투여하기 위해 이전에 사용된 것과 동일한 카테터를 사용하여) 대상체에게 투여된다. 한 측면에서, 플러싱 용액은 rhTPP1을 포함하지만 rhTPP1을 함유하지 않는 제제 또는 조성물과 동일한 성분을 포함한다. 한 측면에서, 플러싱 용액은 0.11 mg/mL의 농도의 인산나트륨 이염기성 7수화물, 약 0.08 mg/mL의 농도의 인산나트륨 일염기성 1수화물, 약 8.77 mg/mL의 농도의 염화나트륨, 약 0.22 mg/mL의 농도의 염화칼륨, 약 0.16 mg/mL의 농도의 염화마그네슘 6수화물, 약 0.21 mg/mL의 농도의 염화칼슘 2수화물, 및 희석제, 예컨대 주사용 증류수를 포함한다.

[0065] 다양한 구현예에서, 뇌척수액에서 rhTPP1의 최대 농도 (T_{max})의 시간은 주입 종료 후 4 내지 10시간이다. 다양한 구현예에서, 뇌척수액에서 rhTPP1의 제거 반감기 ($t_{1/2}$)는 5 내지 20 시간이다.

[0066] 소아 대상체

[0067] 본 개시내용은 또한 대상체의 CLN2 질환, 또는 CLN2 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 치료하는 방법 및 대상체의 CLN2 질환, 또는 이의 증상의 발병을 지연시키는 방법에 관한 것이며, 여기서 예시적인 상기 대상체는 소아 대상체, 예를 들어, 약 18세 미만이다. 다양한 측면에서, 상기 대상체는 3세 미만이다. 다양한 측면에서, 상기 대상체는 2세 미만이다. 다양한 측면에서, 대상체 1세 미만이다. 다양한 측면에서, 상기 대상체는 생후 약 1개월 이상 내지 약 3개월 또는 생후 약 1개월 내지 약 6개월 또는 생후 약 1개월 내지 약 9개월 또는 생후 약 1개월 내지 약 12개월이다. 다양한 측면에서, 상기 대상체는 생후 약 12개월 미만이지만, 생후 약 2주, 생후 4주, 생후 6주, 생후 12주, 또는 생후 16주 이상이다. 다양한 경우에, 상기 대상체는 생후 12개월 미만이지만, 생후 약 5개월, 생후 6개월, 생후 7개월, 생후 8개월, 생후 9개월, 생후 10개월, 또는 생후 11개월 이상이다. 다양한 경우에, 상기 대상체는 생후 12개월 이상이지만 생후 약 24개월 미만 또는 생후 약 23개월 미만 또는 생후 약 22개월 미만 또는 생후 약 21개월 미만 또는 생후 약 20개월 미만 또는 생후 약 19개월 미만 또는 생후 약 18개월 미만 또는 생후 약 17개월 미만 또는 생후 약 16개월 미만 또는 생후 약 15개월 미만 또는 생후 약 14개월 미만 또는 생후 약 13개월 미만이다. 다양한 경우에, 상기 대상체는 생후 24개월 미만이며 생후 약 13개월 이상 또는 생후 약 14개월 이상 또는 생후 약 15개월 이상 또는 생후 약 16개월 이상 또는 생후 약 17개월 이상 또는 생후 약 18개월 이상 또는 생후 약 19개월 이상 또는 생후 약 20개월 이상 또는 생후 약 21개월 이상 또는 생후 약 22개월 이상 또는 생후 약 23개월 이상이다. 다양한 경우에, 상기 대상체는 생후 약 24개월 이상 약 36개월 미만, 또는 생후 약 35개월 미만, 또는 생후 약 34개월 미만, 또는 생후 약 33개월 미만, 또는 생후 약 32개월 미만, 또는 생후 약 31개월 미만, 또는 생후 약 30개월 미만, 또는 생후 약 29개월 미만, 또는 생후 약 28개월 미만, 또는 생후 약 27개월 미만, 또는 생후 약 26개월 미만, 또는 생후 약 25개월 미만이다.

- [0068] 예시적인 구현예에서, 상기 방법은 제조함 인간 트리펩티딜 펩티다제-1 (rhTPP1)를 포함하는 제제를 원하는 결과, 예를 들어, CLN2 질환 또는 이의 증상의 치료 또는 CLN2 질환 또는 이의 증상의 지연된 발병에 대한 유효량으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 현재 개시된 방법의 다양한 경우에서, 약 300 mg 이하의 rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여된다. 예시적인 측면에서, 상기 대상체는 약 2세 이상이고, 임의로, 300 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여된다. 다양한 측면에서, 대상체는 약 1세 이상 2세 미만이고, 임의로, 약 200 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여된다. 예시적인 측면에서, 상기 대상체는 rhTPP1의 다중 투여량을 투여받는다. 예시적인 측면에서, 상기 방법은 초기 투여량을 투여한 후 후속 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 측면에서, 초기 투여량은 후속 투여량 보다 낮다. 다양한 측면에서, 초기 투여량은 후속 투여량 보다 높다. 다양한 측면에서, 초기 투여량은 약 200 mg rhTPP1이고 후속 투여량은 더 높다. 예시적인 측면에서, 초기 투여량은 약 200 mg rhTPP1이고 후속 투여량은 적어도 50% 더 높으며, 예를 들어, 약 300 mg rhTPP1이다. 예시적인 측면에서, 대상체 (예를 들어, 약 1세 이상 2세 미만인)에게 투여되는 1차, 2차, 3차 및 4차 투여량 각각은 약 200 mg rhTPP1이고 상기 대상체에게 투여되는 5차 및 후속 투여량은 약 200 mg rhTPP1 이상이다. 예시적인 경우에서, 상기 대상체에게 투여되는 5차 및 후속 투여량 각각은 약 300 mg rhTPP1이다. 다양한 측면에서, 상기 대상체는 생후 약 6개월 이상 1세 미만이고, 임의로, 약 150 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여된다. 다양한 측면에서, 상기 대상체는 생후 6개월 미만이며, 임의로, 약 100 mg rhTPP1의 투여량이 상기 대상체에게 투여된다. 다양한 측면에서, 상기 제제는 2주 마다, 격주로, 격주마다 1회, 또는 약 14일 (± 3 일)마다 1회 투여된다. 다양한 측면에서, 상기 제제는 시간 당 약 2.5 mL의 속도 또는 더 낮은 속도로 주입에 의해 투여된다.
- [0069] 예시적인 측면에서, 대상체, 예를 들어, 소아 대상체는 혈액 검사에 기초하여 TPP1 효소 활성의 감소를 나타낸다. 예시적인 경우에서, 대상체, 예를 들어, 소아 대상체는 CLN2로 진단된 개체의 형제자매이다. 예시적인 경우에서, 대상체, 예를 들어, 소아 대상체는 CLN2로 진단된 개체의 형제자매가 아니다. 예시적인 측면에서, 대상체, 예를 들어, 소아 대상체는 약 3 내지 약 6 점 (예를 들어, 약 3 점, 약 4 점, 약 5 점, 약 6 점)의 운동 및 언어 하위 척도에 대한 총 점수를 갖는다. 예시적인 측면에서, 대상체는 rhTPP1가 투여된 후, 표 1에 기술된 점수에 따라 "건강한" 또는 "정상"과 관련된 점수에 더 가까운 점수를 갖는다.
- [0070] 예시적인 측면에서, 대상체, 예를 들어, 소아 대상체는 줄기 세포 요법, 유전자 요법, 또는 효소 보충 요법으로 이전에 치료를 받은 적이 없다. 예시적인 경우에서, 상기 방법은 rhTPP1의 투여 전, 임의로, rhTPP1의 투여 약 30 내지 약 60분 전에 해열제와 함께 또는 해열제 없이 항히스타민제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 측면에서, 상기 제제는 rhTPP1 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 다양한 경우에, 상기 제제는 인산수소이온나트륨 5수화물, 인산일나트륨 1수화물, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘 수화물, 주사용 증류수, 또는 이들의 조합을 포함하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 전술한 제제 중 임의의 것이다. 다양한 경우에, 상기 방법은 상기 제제를 투여한 후 플러시 용액을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 측면에서, 상기 플러시 용액은 본원에 기재된 것들 중 임의의 것이다. 다양한 측면에서, 상기 플러시 용액은 인산수소이온나트륨 5수화물, 인산일나트륨 1수화물, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘 수화물, 주사용 증류수, 또는 이들의 조합을 포함한다. 다양한 측면에서, 치료 기간은 적어도 10주, 적어도 20주, 적어도 40주, 적어도 80주, 또는 적어도 96주이다. 다양한 측면에서, 상기 치료 기간은 96주보다 더 길다. 다양한 측면에서, 상기 방법은 심각한 부작용 (SAE)을 유발하지 않으면서 CLN2 질환을 치료하거나 CLN2 질환, 또는 이의 증상의 발병을 지연시킨다. 다양한 측면에서, 상기 대상체는 ICV 장치를 갖는다. 다양한 측면에서, 상기 방법은 상기 대상체에 ICV 장치를 이식하는 단계를 포함한다.
- [0071] **키트**
- [0072] 본 개시내용은 환자에게 투여하기에 적합한 용량 및 형태로 본원에 기재된 rhTPP1의 제제를 포함하는 키트를 추가로 제공한다. 한 측면에서, 키트는 약 30 mg/mL의 rhTPP1을 포함하는 제제, 약 0.11 mg/mL의 농도의 인산나트륨 이염기성 7수화물, 약 0.08 mg/mL의 농도의 인산나트륨 일염기성 1수화물, 약 8.77 mg/mL의 농도의 염화나트륨, 약 0.22 mg/mL의 농도의 염화칼륨, 약 0.16 mg/mL의 농도의 염화마그네슘 6수화물, 약 0.21 mg/mL의 농도의 염화칼슘 2수화물, 및 희석제, 예컨대 주사용 증류수를 포함한다. 한 측면에서, 키트는 치료 제제 이외에 본 발명의 치료 조성물의 뇌실내, 척수강내, 및/또는 안구내 투여용 지침을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 키트는 본원에 기재된 바와 같은 플러시 용액을 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서, 키트는 다음의 구성요소: 튜빙, 인-라인 필터, 이식용 저장소, 또는 카테터 중 어느 하나 또는 모두를 포함하는, 제제를 투여하기 위한 시스템을 추가로 포함한다. 한 측면에서, 키트는 카테터, 저장소, 또는 본 개시내용의 치료 제제로 미리 적재된 다른 장치를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 제제에서 약 100 mg의 rhTPP1, 약 200 mg의

rhTPP1, 약 300 mg의 rhTPP1, 약 400 mg의 rhTPP1, 또는 약 500 mg의 rhTPP1가 미리 적재된 카테터가 특별히 고려된다. 대안적으로, 키트는 카테터, 저장소, 또는 이러한 장치를 재충전하기 위한 재충전 가능한 적절한 양의 효소를 포함할 수 있다.

[0073] 특정 구현예에서, 본 발명의 키트는 다음의 구성요소 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 연장 라인 (예를 들어, 제품 번호 536040, Smiths Medical, Dublin OH), 인-라인 필터 (예를 들어, 제품 번호 FS116, Smiths Medical), 포트 바늘 (예를 들어, 제품 번호 21-2737-24, Smiths Medical), 주사기 또는 2개 이상의 주사기 (예를 들어, 제품 번호 309604, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) 또는 주사기 바늘 또는 2개 이상의 주사기 바늘 (예를 들어, 제품 번호 305196, Becton Dickinson).

[0074] 본 개시내용은 예시로서 제공되고 제한하려는 의도가 아닌 하기 실시예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 것이다.

[0075] 실시예

[0076] 하기 실시예는 뇌실내 (ICV) 투여를 위한 rhTPP1를 포함하는 제제 및 매칭되는, 치료되지 않은 자연력 환자와 비교하여 인간 환자에게 상기 제제를 투여한 결과에 대해 기술한다.

[0077] 실시예 1

[0078] 뇌실내 투여를 위한 rhTPP1의 제제

[0079] RhTPP1는 그 전체 내용이 본원에 참조로 통합되는 미국 특허 제 6,302,685호 및 문헌 [Sleat 외 1997, *Science* 277:1802-1805]에 기재된 바와 같이, 유전적으로 조작된 CHO 숙주 세포주에서 생산되고 표준 크로마토그래피 방법에 의해 정제되었다. rhTPP1는 리소솜으로의 흡수 시 산성 pH에서 자동-활성화되는 불활성 전효소로서 생산되었다. rhTPP1의 전효소 형태는 대략 59 kDa의 계산된 동위원소 평균 분자량을 갖는다. 성숙한 효소는 대략 46 kDa의 겔보기 분자량을 갖는다. rhTPP1 전효소의 아미노산 서열은 서열식별번호:1에 기재되어 있으며 도 1에 도시되어 있다. 효소의 프로-세그먼트는 처음 176개의 아미노산 잔기이고, 성숙한 효소는 177번째 위치에서 시작하는 길이가 368개의 아미노산이며 서열식별번호:2에 기재되어 있다.

[0080] 실시예에 사용된 rhTPP1 제제는 ICV 주입을 위한 멸균 용액이었다. 이는 30 mg/mL의 농도로 제형화된 rhTPP1 단백질 용액을 함유하는 투명한 무색 내지 옅은 황색 액체였다. 제제는 플루오로폴리머로 코팅된 부틸 고무 마개로 밀봉되고 알루미늄 실 (seal)로 덮인 타입 1 투명 보로실리케이트 유리 바이알로 구성된 용기 밀폐 시스템에 포장되었다. 제제를 -40 °C ± 10 °C의 온도에서 저장하고 냉동 보관하였다. 제제의 목표 pH 값은 pH 6.5이었다.

[0081] 실시예에 사용된 rhTPP1 제제의 조성물을 하기 표 2에 제공한다.

표 2

성분	농도 (mg/mL)	바이알 당 조성물	기능	약전 등급
rhTPP1	30	30 mg	Active	해당 없음
인산화나트륨 이염기성, 7 수화물	0.11	0.11 mg	완충제	USP/Ph.Eur
인산화나트륨 일염기성 1 수화물	0.08	0.08 mg	완충제	USP/Ph.Eur
염화나트륨	8.77	8.77 mg	등장화제	USP/Ph.Eur/JP
염화칼륨	0.22	0.22 mg	주요 CSF 전해질 수준 유지	USP/Ph.Eur/JP
염화마그네슘 6 수화물	0.16	0.16 mg	주요 CSF 전해질 수준 유지	USP/ Ph. Eur
염화칼슘 2 수화물	0.21	0.21 mg	주요 CSF 전해질 수준 유지	USP/Ph.Eur/JP
주사용 증류수 (qs)	해당 없음	1.00 mL	희석제	USP/Ph.Eur/JP

[0082]

[0083]

rhTPP1 제제는 인간 CSF의 특성을 모방하도록 신중하게 설계되었는데, 예컨대 주요 전해질의 농도는 생체내에서 인간 CSF에서 발견되는 것과 유사하며, 제제는 부형제로서 임의의 통상적인 보존제 또는 안정화제를 함유하지 않았다. rhTPP1 제제의 투여 후에 이전에 예측할 수 없었던 심각한 안전 문제, 즉 심각한 부작용은 보고되거나 관찰되지 않았다.

[0084]

안정성 연구는 지침 및 프로토콜에 따라 장기간 ($\leq -60^{\circ}\text{C}$) 및 가속화된 조건 ($5\pm 3^{\circ}\text{C}$)에서 시간-온도 안정성을 모니터링하기 위해 수행되었다. 안정성 샘플은 실물 크기 포장재와 동일한 재료로 구성된 소규모 병에 보관되었다. 지지 및 임상 배치에 대해 수집된 안정성 데이터는 rhTPP1 제제가 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 에서 적어도 36개월 동안 및 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 에서 적어도 6개월 동안 안정적이었음을 입증했으며, 이는 약학 제품에서 통상적으로 발견되는 보존제 및 안정화제가 제제에 부족하다는 점을 고려하면 놀라웠다. 표 3은 안정성 시험 결과를 도시한다.

표 3

시험	규격	저장	시점 (개월)							
			0	3	6	9	12	18	24	36
품질										
외관	무색 내지는 연한 황색 액체	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X
시알산	2 - 7 mol/mol	장기간 가속화됨	X X		X X		X	X	X	X
효능										
특정 활성, 산 활성화됨	5-15 U/mg	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X
특정 활성 산 활성 부재	≤ 0.075 U/mg	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X
올리고당 프로파일	기준과 유사함	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X
	10 - 26 % 비스- 만노스-6- 인산화염 올리고만노스									
세포성 섭취	≤ 10 nM	장기간 가속화됨	X X		X X		X	X	X	X
강도										
단백질 농도	27-33 mg/mL	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X
순도										
RP-HPLC 에 의한 관련 물질	보고 결과 (% 주 피크)	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X
분자 크기 변형	≥ 95% 모노머	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X
전하 이질성	기준과 유사함	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X
	≥ 95 % 주 피크									
관련 물질	기준과 유사함	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X
조성물										
pH	6.0-7.0	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X
삼투압	270-330 mOsm/Kg	장기간 가속화됨	X X	X X	X X	X	X	X	X	X

[0085]

[0086] 실시예 2

[0087] 자연력 연구

[0088] CLN2 자연력 질환 진행의 정량적 평가를 41명의 치료되지 않은 CLN2 환자의 코호트에서 분석하였다. 함부르크 임상 척도를 질환에 영향을 받는 연령에 적합한 신경학적 및 기능적 영역의 평가에 사용하였다.

[0089] 치료되지 않은 자연력 CLN2 대상체의 임상적 감소에 대한 정량적인 설명이 도 2에 도시되어 있다. 자연력 분석은 질환의 중증도에 대한 연령의 명확하고 예측가능한 관계를 입증하였다. 운동 및 언어 증상이 발병한 후, 본질적으로 급속한 선형 쇠퇴가 있었고, 어린이들은 평균적으로 매년 평균 2회의 지표 사건 (연간 2.1점의 선형 쇠퇴 속도)를 잃었다. 크게 예측 가능한 코스가 있었지만, 코호트에서 집단의 20% 미만을 차지하는 '발병이 늦

은' 사례가 있었다. 이러한 환자들은 나중에 증상이 나타나고 가벼운 질환이 더 오래 지속되는 경향이 있었지만, 그 후에는 일반적으로 전형적인 형태보다 2 내지 3년 늦게 급격하고 활동적인 쇠퇴에 굴복하였다.

[0090] 함부르크 코호트로부터의 정량적 임상 진행은 WCMC (n = 49)의 독립적인 (환자 및 평가자) 코호트로부터의 임상 등급 평가를 중첩함으로써 확증되었다. 독립적인 CLN2 코호트에 대한 임상적 설명은 유사하지만, 이는 개별 환자 그룹에서의 질환 진행에 있어 강력한 정량적 관계를 첫 번째로 확인한 것이다. CLN2 환자의 두 코호트는 모두 전통적인 후기 영아 발병 및 진행의 대다수를 차지하고 있었고, '발병이 늦은' 표현형을 갖는 어린이의 비율이 더 낮았으며, 보통 3세가 아닌 5세 때 질환의 조기 발현을 보였다. 운동 (보행) 및 언어 기능을 사용하는 척도는 CLN2 환자의 신경학적 감소를 재현적으로 포착하였다. 상기 분석에 기초하여, 자연 연구 대상체의 코호트는 적절한 비-치료 대조군 집단으로 결정되었고, 이 치료되지 않은 자연력 집단에서 CLN2 질환의 증상의 평균 감소율은 본 발명의 조성물의 투여에 의해 유발된 CLN2 질환을 앓고 있는 대상체에서 증상의 감소율의 임의의 예방 또는 감소에 대한 효과적인 정보 비교 측정 도구로서 사용될 수 있다.

[0091] 실시예 3

[0092] CLN2 환자에서 1상/2상 공개 라벨 용량-증량 연구

[0093] 이 연구는 ICV 카테터를 통해 격주로 300 mg (10 mL 총량)의 용량으로 CLN2 질환이 있는 어린이에게 전달된 본 개시내용의 rhTPP1 제제의 안정성, 내약성 및 효능을 평가하기 위한 공개 라벨 치료 임상 실험이었다. 이 연구는 저용량 (30 mg 및 100 mg)에서 시작하여 안정성과 내약성을 평가하기 위해 고안되었지만, 더 낮은 용량이 독립적인 데이터 모니터링 위원회에 의해 안전하다고 확인되었을 때 모든 환자는 높은 예상 치료 용량 (300 mg)으로 증량하였다. 등록된 모든 환자의 연구 기간은 격주로 300 mg ICV의 안정적인 예상 치료 용량으로 48주간의 치료였다. 1차 연구 목적은 이식된 ICV 저장소와 캐뉼러에 의해 CLN2 질환이 있는 대상체에게 투여된 본 개시내용의 rhTPP1 제제의 안정성과 내약성을 평가하고, 이후 CLN2 질환-특이성 등급 척도 점수를 사용하여 치료 12개월 후의 자연력 데이터와 비교하여 유효성을 평가하는 것이었다. 2차 연구 목적은 치료 12개월 후 CLN2 질환 자연력 데이터와 비교하여 뇌 위축 측정에 대한 치료의 영향을 평가하는 것이었다.

[0094] 주요 포함 기준은 CLN2 진단 및 적어도 3세의 등록 연령이었다. 스크리닝 시 (암부르크 0 내지 6까지의 운동/언어 척도를 사용하여) 3점 미만의 기준 질환 등급 점수를 갖는 환자는 연구에서 제외하였다. 3세 미만의 환자는 진행 곡선상의 수평선으로 도시된 것처럼 치료보다는 연령 때문에 진행되지 않을 가능성이 높았다. 2 이하의 스크리닝 점수를 갖는 환자들은 또한 질환의 단계로 인해 선형적이지 않고 더 가변적이어서 잠재적으로 치료에 더 불응적인 것으로 간주하였다. 따라서, 치료 그룹은 조기에 및 고도로 예측 가능한 감소를 포함하도록 연령과 점수에 따라 간단히 정의하였다.

[0095] 등록 당시의 평균 연령은 4.0세였고, 남자 아이들보다 여자 아이들이 약간 더 많았고 주로 백인이었다. 스크리닝 및 기준선에서의 임상 CLN2 점수는 하기의 표 4에 나타나 있으며, 이는 스크리닝 및 기준선 모두에서의 각 연구 코호트 및 합계에 대한 함부르크 운동/언어 점수를 나타낸다.

표 4

CLN2 등급 -6 점 함부르크 척도 - 각 투약 기간 내 마지막 평가					
분석 집단: 치료 의도					
분석 데이터세트: 전체 투약 기간					
	코호트 1 (n = 3)	코호트 2 (n = 3)	코호트 3 (n = 3)	안정적인 용량 단독 (n = 14)	전체 (n = 23)
스크리닝					
6	1 (33%)	0	1 (33%)	0	2 (9%)
5	0	0	0	2 (14%)	2 (9%)
4	0	0	0	6 (43%)	6 (26%)
3	2 (67%)	3 (100%)	2 (67%)	6 (43%)	13 (57%)
연구 기준선					
6	1 (33%)	0	1 (33%)	0	2 (9%)
5	0	0	0	2 (14%)	2 (9%)
4	0	0	0	5 (36%)	5 (22%)
3	2 (67%)	3 (100%)	1 (33%)	6 (43%)	12 (52%)
2	0	0	1 (33%)	1 (7%)	2 (9%)
1	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0

[0096]

[0097]

전체적으로, 치료 전 CLN2 점수에서 더 진행된 질환에 대한 왜곡이 있었다. 질환의 급속한 진행과 확인이 어려운 것을 감안할 때, 낮은 점수를 향한 왜곡이 예상되었다. 또한, 스크리닝 시 및 기준 평가 기간 (최대 2 주)(ICV 저장소 배치 직전)에 점수가 약간 감소하였다. 스크리닝 그룹에서 3점을 받은 4명의 환자는 기준선에서 1점이 떨어졌고, 스크리닝 그룹에서 4점을 받은 2명의 환자는 기준선에서 3점이 떨어졌다. 6으로 입력된 2명의 환자 (즉, 지극히 정상)는 감염된 어린이의 형제자매였다. 대상체 집단의 성향, 인구 통계, 및 특징은 하기 표 5에 요약되어 있다.

표 5

전체		
배치	등록된 대상체	24
	치료된 대상체	24
	완료된 대상체	23
	중단된 대상체	1 ^a
연령 (년)	평균 (SD)	4.3 (1.24)
기준 CLN2 점수 운동/언어 합계	6	2
	5	2
	4	6
	3	12
	2	2
	평균 (SD), 중간	3.6 (1.06), 3.0
유전자형 ^b	일반 [*]	9 (37.5%)
	일반 x 기타	8 (33.3%)
	기타	7 (29.2%)

^a 등록된 환자 1287-1007은 단일 용량을 가지며 연구 절차를 따르지 못해 동의를 철회하였다

^b 자연력 집단과 유사한 분포

^{*}일반 유전자형: c.622C>T 및 c.509-1G>C

[0098]

[0099]

등록된 모든 환자들은 격주로 30 mg ICV를 안정적으로 투여받았다. 코호트 1은 ≥ 1 개월 격주로 30 mg ICV에 노출된 다음, ≥ 4 주 동안 격주로 100 mg ICV로 증가하였고, 코호트 2는 ≥ 4 주 동안 격주로 100 mg ICV로 시작하였다. 코호트 1 및 코호트 2 모두 격주로 300 mg ICV로 증가했으며, 코호트 3을 포함한 모든 후속 환자들은 격주로 300 mg ICV의 안정적인 용량 요법으로 투여를 시작하여 ≥ 48 주 동안 지속되었다. 300 mg 용량을 ICV 카테터를 통해 약 4시간에 걸쳐 주입된 10 mL에 투여하였다. 예를 들어, 투여될 rhTPP1 제제의 양과 동일한 CSF의 부피는 주입 시작 직전에 제거되지 않았지만, 이는 비정형적이었지만 놀랍게도 어떤 부작용도 야기하지 않았다. 300 mg 용량을 투여한 직후, 동일한 ICV 카테터를 통해 약 2 mL의 플러싱 용액을 대상체에게 투여하였다. 플러싱 용액은 표 2의 제제와 동일하지만, rhTPP1를 함유하지 않는다. 투여 사례 당 300 mg의 볼루스 용량은 이전의 척수강내 또는 ICV 투여 효소 대체 요법보다 유의하게 높았으며, 따라서 이러한 고용량 약물의 투여 후에 관찰된 안정성 및 효능 프로파일은 이전에 예측될 수 없었다. 보다 구체적으로, rhTPP1의 300 mg 볼루스 용량을 심각하고 관리할 수 없는 부작용이 없이 투여하는 것은 이전에 예측할 수 없었다.

[0100]

결과

[0101]

보행 및 언어의 임상 평가에 대한 치료의 효과: 임상적 중증도의 정량적 평가를 위한 1차 평가 도구는 함부르크 및 WCMC 질환 등급 척도 모두에 공통적인 보행 및 언어 하위 척도의 0 내지 6점 집계였다. 이 척도는 1차 효능 분석을 위한 비교 대상으로 사용된 매칭되는 치료되지 않은 자연력 환자에서 예측가능하고, 신속하며, 점진적인 임상 쇠퇴를 포착하였다.

[0102]

42 주 이상의 치료 기간을 갖는 23명의 환자에 대한 보행/언어 질환 등급 점수가 도 3a 내지 3f에 도시되어 있다. 23명의 환자 중 3명의 환자 (1244-1001, 1244-1002, 및 1244-1003)는 코호트 1 (C1)로부터이고, 3명의 환자 (1244-1004, 1244-1006, 및 1287-1005)는 코호트 2 (C2)로부터이고, 3명의 환자 (1244-1008, 1244-

1009, 1244-1010)는 코호트 3 (C3)으로부터이고, 14명의 환자 (0119-1020, 0146-1021, 0146-1022, 0146-1023, 1244-1011, 1244-1012, 1244-1017, 1244-1024, 1323-1013, 1323-1014, 1323-1015, 1323-1016, 1323-1018, 및 1323-1019)는 300 mg 안정적 용량 단독 (SBO) 그룹의 것이었다. 예상대로, 언어 장애는 전형적으로 보행 장애보다 더 진행되었다. 참가 점수는 무작위로 분배되지 않았으며; 12명의 환자는 3점의 종합 참가 점수로 유의한 질환 진행을 보였고, 2명의 환자는 6점의 종합 참가 점수를 받았다. 급속한 진행 및 질환 확인을 감안할 때, 어린이들은 명백히 쇠퇴하거나 명백한 쇠퇴를 보이는 어린이들의 형제자매로 빈번하게 나타났다.

[0103] 본 개시내용의 rhTTP1 제제 (하기 표 2에 기재됨)로 치료한 후, CLN2 보행/언어 질환 등급 점수가 도 3a 내지 3f에 도시된 바와 같이 안정화되었다. 23명의 환자 중 11명이 치료 기간 동안 역전되지 않은 감소를 나타내지 않았다. 4명의 환자는 치료 기간 초기에 단일 단위 감소를 보였으나, 그 이후에는 역전되지 않은 감소가 없었다. 2명의 환자 (1244-1008 및 1323-1013)는 스크리닝과 기준선 사이에서 3점에서 2점으로 1 단위 감소하였지만, 치료를 받는 동안 등급에서 추가적인 손실을 경험하지 않았다. 결과에 따르면, 코호트 (시작 용량) 또는 참가 점수에 관계없이 모든 환자에서 명백한 치료 이점이 있었다. 여러 환자에서, 등급 하락이 역전되었다. 예를 들어, 환자1287-1005 (도 3b)는 치료 첫 달에 2 단위의 등급 감소를 보였는데, 이는 보행 및 언어 모두에 대한 기능이 상실된 것을 나타낸다. 그러나, 이 환자는 치료 60일째에 단위를 회복하였고, 분석일 440일까지 순 (net) 변화가 없었다. 회복된 점수는 언어 습득이었으며, 이는 단일 단위 변화의 임상적 중요성을 강조하였다.

[0104] 참가 시 6점을 받은 2명의 환자 중 어느 쪽도 등급 단위를 잃지 않았다. 참가 점수가 3점인 12명의 환자 중 7명은 역전되지 않은 감소가 없었고, 2명은 초기 단일 단위 감소 후 안정적이었다. 따라서, 상당한 결핍 및 질환 진행이 있는 환자에서 치료 이점이 분명하였다.

[0105] CLN2 자연력 연구에서 입증된 바와 같이, 치료되지 않은 자연력 집단의 감소율은 매년 2.1 단위로 추정되었다. 따라서, 치료 그룹의 모든 환자는 치료되지 않은 자연력 집단의 예상 결과와 비교하여 등급이 개선되었다.

[0106] 치료된 및 매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자 사이의 질환 경과에 대한 명확한 관계를 확립하기 위해, 각 연구 환자를 기준 CLN2 점수, 연령 및 유전자형의 파라미터에 따라 치료되지 않은 자연력 환자와 일치시켰다. CLN2 질환의 진행을 예측할 수 있는 명확한 하위 그룹 또는 요인은 없지만, 이러한 파라미터는 질환 중증도를 정의하는데 가장 일반적으로 사용된다. 도 4a 내지 4i 에 도시된 바와 같이, 개개의 치료된 환자를 기준선에서 유사한 보행/언어 등급 점수를 갖는 자연력 코호트의 각 멤버와 비교하였다. 연구 중인 환자는 다음과 같이 기준 CLN2 점수와 일치하였다: 주어진 기준 점수를 가진 주어진 연구 환자의 경우, 동일한 CLN2 점수로 하나 이상의 CLN2 평가를 보고한 모든 자연력 환자가 확인되었다. 연구 환자의 기준 CLN2 점수가 2, 3, 4, 또는 5인 경우, 각 자연력 환자의 CLN2-대-시간 프로파일은 연구 환자의 기준 점수와 중첩되도록 왼쪽 또는 오른쪽으로 시간 이동되었다. 자연력 환자가 연구 환자의 기준 CLN2 점수와 동일한 여러 평가를 받는 경우, 여러 평가의 중간-시점이 시간 이동에 사용되었다. 연구 환자의 기준 CLN2 점수가 6 점인 경우, 자연력 환자의 마지막 점수인 6점이 시간 이동에 사용되었다. 민감도 분석은 다른 매칭 기준을 사용하여 수행하였으며, 이러한 분석의 결과는 점수-매칭 분석과 일치하였다.

[0107] 도 4a 내지 4i는 매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자에 대해 플롯된 본 개시내용의 rhTTP1 제제로 치료된 대상체로부터의 결과를 도시한다. 치료된 대상체 및 치료되지 않은 자연력 환자는 0 내지 6 단위 보행 및 언어 하위 척도를 총계로 사용하여 질환 등급 점수와 매칭시켰다. 각각의 등급은 1년간의 치료 기간 동안 비교되었다. rhTTP1를 투여 받은 대상체는 매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자 그룹의 모든 멤버들과 비교하여 치료 이점이 있었다. 대상체 1244-1001 (도 4a)은 치료 120일 후에 3 단위에서 2 단위로 등급이 감소하였지만, 단위를 회복하였고 이후에는 순 변화가 없었다. 대상체 1244-1002 (도 4b)는 3 단위에서 4 단위로 증가했고, 4 단위에서 2 단위로 감소했으며, 그리고 2 단위에서 3 단위로의 증가를 보였으며, 1일차와 비교하여 연구가 끝날 때 질환 등급이 전반적으로 유지되었다. 대상체 1244-1003 (도 4c) 및 1244-1010 (도 4i)은 연구 전반에 걸쳐 6 단위, 즉 정상적인 운동 및 언어 기능의 등급을 유지하였다. 대상체 1244-1004 (도 4d) 및 1244-1009 (도 4h)는 연구를 통해 3 단위의 등급을 유지하였다. 대상체 1244-1006 (도 4e)은 등급이 처음에 3 단위에서 2 단위로 감소하였지만, 이후에는 순 변화 없이 3 단위에서 2 단위로 다시 감소하기 전에 한 단위를 회복하였다. 대상체 1244-1008 (도 4g)은 처음에는 3 단위에서 2 단위로 등급이 감소했으나, 그 이후에는 순 변화가 없었다.

[0108] 치료된 모든 대상체와는 대조적으로, 이들과 매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자의 대다수는 비교 기간이 끝날 때까지 3 단위에서 0 단위로 역전되지 않은 등급 감소가 있었으며, 이는 보행과 언어가 조합된 기능의 완전한 결핍으로의 진행을 나타낸다. 매칭 분석은 질환 등급 점수를 유지하고 초기 등급이 떨어지지만 이후에 안정화되는 환자에 대한 치료 이점을 보여준다.

- [0109] 가장 복잡한 응답 (대상체 1287-1005)은 도 4f에 도시되어 있다. 이 환자는 연구 첫 달에 3 점의 기준 점수에서 1 점의 연구 점수로 2단위가 급격히 떨어졌지만, 이 환자는 단위를 회복하고 2 점의 점수로 안정화될 수 있었다. 이러한 과정의 해석은 점수-매칭된 치료되지 않은 자연력 환자와 비교하여 명확해졌다. 임상 진행은 18 명의 점수-매칭된 치료되지 않은 자연력 환자 중 15명에서 더 악화되었으며, 단지 2명의 점수-매칭된 치료되지 않은 자연력 환자 (단일의 치료되지 않은 자연력 매칭은 평가할 수 없음)에서 동일하였다. 치료되지 않은 환자의 임상 경과를 항상 악화되었고, 종종 상실된 지표들 간의 시간은 거의 없었다. 상실된 기능과 그 후의 안정화의 재구성은 결코 없었다. 따라서, 가장 복잡한 치료 프로파일과 매칭되는 것은 또한 명백한 치료 이점을 나타낸다.
- [0110] 도 5는 연구 대상체와 비교하여 환자 매칭의 치료 기간 동안 매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자에 대한 기준선으로부터의 임상 변화의 분포를 도시한다. 이전에 언급한 바와 같이, 9명 중 7명 (> 75%)의 환자는 기준 질환 등급 척도에 변화가 없었다. 치료 기간 동안 7명의 환자의 경우, 모든 매칭된 치료되지 않은 자연력 환자는 적어도 단일 단위 감소를 보였으나, 더 흔한 것은 다중 단위 감소 또는 2 내지 4 단위 감소였다. 예를 들어, 환자 1244-1001은 단일 점수를 잃은 1개의 매치, 2 점을 잃은 3개의 매치 및 사용 가능한 언어/보행 질환 등급 점수 3개를 모두 잃어버린 14개의 매치를 가졌다. 따라서, 같은 기간 동안 치료된 환자는 변화가 없었지만, 18명 중 14명 (> 75%)의 매칭된 치료되지 않은 자연력 환자는 모든 보행 및 언어 기능을 상실하였다. 3점의 기준 참가 점수로 바닥 효과가 있었으며, 여기서 많은 매칭된 치료되지 않은 자연력 환자는 사용가능한 모든 등급 단위를 상실하였으나, 6 점의 참가 점수를 갖는 2명의 환자 (환자 1244-1003 및 1244-1010)는 중요하게도 이러한 매칭이 또한 적극적으로 악화되고 있음을 보여주었으며, 일부는 치료 기간 동안 4점 및 5점 감소하였다. 이러한 관찰은 실질적인 치료 효과에 대한 명확한 임상적 입증이었으며; 대부분의 치료된 어린이들은 같은 기간에 언어 및 독립적인 보행을 능동적으로 상실한 치료되지 않은 자연력 매치와 관련하여 참가 임상 등급을 유지하였으며, 많은 어린이들은 기능을 완전히 상실하였다. 단일 지점을 상실한 나머지 2명의 치료된 환자 (대상체 1287-1005 및 1287-1006)는 여전히 치료 기간 동안 대다수의 매치보다 더 우수한 임상 등급을 받았다. 전체적으로, 점수-매칭된 치료되지 않은 자연력 환자의 97%가 치료된 대상체보다 더 나쁜 등급을 보였다.
- [0111] 여러 매칭 기준 (예를 들어, 기준선, 연령, 및 유전자형)을 사용하여, 거의 100%의 비교 결과는 매칭된 치료되지 않은 자연력 환자와 비교하여 유리한 치료 효과를 보였다. 자연력 환자와 비교하여 모든 치료된 환자의 매칭 기준을 통한 평균 치료 차이는 사용된 매칭 기준에 따라 1.9 내지 2.1 점 범위였다.
- [0112] 도 9a는 ≥ 48 주 동안 치료된 환자 ($n = 21$; 점선) 및 자연력 코호트 ($n = 41$; 실선)에 대한 운동-언어 등급의 평균 변화를 도시한다. 치료된 환자의 질환 등급의 평균 감소는 0.43 (표준 편차 0.839)이었고, 중간값 감소는 48주 동안 0.00 단위였다. 대조적으로, 자연력 코호트에 대한 질환 등급의 평균 감소는 2.09 (표준 편차 0.966)이었고, 48주 동안 중간값 감소는 1.87 단위였다. 전반적으로, 치료된 환자에 대해 예상되는 임상적 감소의 79%를 유의하게 절감되었다 ($p < 0.0001$). 도 9b는 ≥ 48 주에서 처음 300 mg 용량 (기준선) 이전의 마지막 측정에서 마지막 300 mg 용량까지 환자 ($n = 23$)에 대한 운동-언어 점수의 변화를 보여준다. 전반적으로, 환자 중 65% (23명 중 15명)는 치료 중 개선되거나 임상적 질환 진행이 없었고, 환자 중 87% (23명 중 20명)는 자연력 연구에서 치료되지 않은 대상체에 비해 치료 중에 더 나은 수행을 보였다(즉, -1 이상의 점수 변화를 가짐). 이러한 분석은 치료되지 않은 자연력 그룹의 매칭된 멤버와 비교하여 치료된 환자에서 CLN2 점수의 극적이고 임상적으로 의미있는 안정화가 있었다는 결론을 일관되게 지지하였으며, 이는 신속하고 예측가능하게 감소하였다.
- [0113] **시력의 임상 평가에 대한 치료 효과:** 치료되지 않은 CLN2 환자에서, 시력 상실은 언어 및 보행의 감소보다 늦게 발생하지만, 증상이 나타나면, 그 경과를 예측 가능하게 빠르게 실명으로 진행된다. 따라서, 시력의 보존은 중요한 치료 결과이다. 시력 상실은 다른 하위 척도와 유사한 방식으로 0 내지 3점 하위 척도에서 포착될 수 있으며, 여기서 3은 정상이고 0은 기능적으로 실명이다. 치료 기간 동안 대다수의 치료된 환자에 대한 시력 하위 척도에서는 역전되지 않은 상실이 없었다. 보행, 언어 및 시력 하위 척도 (0 내지 9 단위)의 척도 복합물을 사용하여 점수, 연령 및 유전자형별로 치료된 환자를 치료되지 않은 자연력 대상체와 매칭시켰을 때, 치료되지 않은 매칭된 자연력 환자는 치료된 그룹과 비교하여 추가 점수를 잃었다는 것이 분명하였다.
- [0114] 도 6a 내지 6i는 0 내지 9 단위 보행, 언어 및 시력 하위 척도를 총계로서 사용하여 질환 등급 점수에 의해 매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자에 대해 플롯된 본 개시내용의 rhTPP1 제제로 치료된 9명의 대상체로부터의 결과를 도시한다. 대상체 1244-1001 (도 6a)는 6점에서 5점으로 한 단위의 등급 감소를 보였으나 다시 6점으로 점수를 회복하였고, 그 이후에 순 변화는 없었다. 대상체 1244-1002 (도 6b)는 5점에서 6점으로 등급이 증가하고, 이후 6점에서 4점으로 감소한 후, 다시 4점에서 5점으로 증가하였으며, 1일차와 비교하여 연구가 끝날 때 질환 등급이 전반적으로 유지되었다. 대상체 1244-1003 (도 6c) 및 1244-1010 (도 6i)은 연구 전반에 걸쳐 정상

보행, 언어 기능 및 시력을 나타내는 9점의 등급을 유지하였으며; 대상체 1244-1004 (도 6d) 및 1244-1009 (도 6h)는 연구 전반에 걸쳐 6점의 등급을 유지하였고, 대상체 1244-1008 (도 6g)은 연구 전반에 걸쳐 5점의 등급을 유지하였다. 대상체 1244-1006 (도 6e)은 6점에서 5점으로 한 단위의 초기 등급 감소가 있었고, 그 다음에 4점으로 더 낮아졌지만, 5점의 등급으로 단위를 회복하였으며, 그 이후에 순 변화는 없었다. 대상체 1287-1005 (도 6f)는 6점에서 4점으로 등급 감소가 있었고, 그 다음에 4점에서 5점으로 증가하였고 다시 4점으로 감소했지만, 다시 회복하여 최종 등급은 5점으로 나타났다.

[0115] 시력 하위 척도의 추가는 치료 기간 동안 치료된 9명의 치료된 환자에서 변화를 초래하지 않았다. 그러나, 점수-매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자는 총 점수에서 시력 상실에 유의한 기여를 보였다. 치료된 환자와 비교하여 3점 이상의 차이가 있는 치료되지 않은 자연력 매치가 여러 번 있었으며, 이는 연구 기간 동안 총 점수에 대한 시력 감소의 기여를 보여준다. 시력 하위 척도의 추가는 치료된 환자와 매칭된 치료되지 않은 자연력 환자 간의 차이를 증가시켰다. 매칭된, 치료되지 않은 자연력 환자에서 질환 등급 단위의 역전되지 않은 상실은 없었기 때문에, 질환 진행 억제 및 기능 안정화와 관련된 rhTPP1의 치료 효과의 관찰은 운동/보행 및 언어로부터 시력의 임상 영역을 포함하도록 확장될 수 있다.

[0116] 전체 질환 평가에 대한 치료 효과: 전체 함부르크 또는 WCMC 점수를 포함하는 조합된 12-점 척도를 사용하여 연구 과정 동안 환자를 평가하였다. 12-점 척도의 점수는 (1) 운동/보행, (2) 언어, (3) 발작/근위축 및 (4) 시력/급식에 대한 환자의 개별 점수의 합계였다. 도 10a 내지 10l은 함부르크 (좌측 패널) 및 WCMC 척도 (우측 패널)를 조합한 0 내지 12 단위를 사용하여 본 개시내용의 rhTPP1 제제로 치료된 대상체로부터의 결과를 나타낸다. 23명의 환자 중 16명은 적어도 한 가지 척도에서 역전되지 않은 감소를 보였고, 8명은 기준선과 비교하여 치료 기간이 끝날 때 적어도 하나의 척도에서 점수가 증가하여, rhTPP1를 투여받은 환자의 전반적인 치료 이점을 확인하였다.

[0117] 뇌 부피에 대한 치료 효과: MRI를 사용하여 치료된 환자의 2차적 종료 시점을 평가하였다. 질환 과정은 위축, 세포 손실 및 신호 이상을 특징으로 한다. 이러한 파라미터는 개별적으로 또는 복합 점수로서 환자 연령 및 질환 등급 점수를 연관시킨다. 따라서 질환 진행이 위축의 MRI 지표와 상관관계가 있고, 다수의 MRI 파라미터가 CLN2 질환의 연령 및 질환 중증도와 관련이 있다는 것이 일반적이다 (문헌 [Dyke 외, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(4):884-9]); (문헌 [Paniagua 외, *Clin Neuroradiol.* 2013; 23(3):189-96]). 이러한 결론을 뒷받침 하는 영상 데이터베이스는 상당한 수의 환자의 단면 상관관계를 기반으로 하지만, MRI 영상의 환자 내 종단적 취득은 없었다. 따라서, 종단적 연구에서 유래된 MRI 분석을 유사하게 유래된 자연력 데이터베이스와 매칭시킬 수 있는 동일한 능력이 없다.

[0118] 치료된 환자의 분석을 위해, MRI 취득 파라미터가 연구 현장의 하드웨어 플랫폼에 따라 표준화되었다. 데이터는 국소적으로 취득되어 식별 정보를 수정하고 중앙 영상 핵심 연구소로 전송되었다. 독립적인 방사선 전문의가 환자 또는 기준선과의 시간적 관계를 알지 못하도록 영상을 무작위화하였다. 뇌 부피의 변화는 무작위 독립적인 중앙 판독으로부터 재구성되었다. 데이터는 치료된 집단에 걸쳐 기준선에 대해 종단적으로 연구를 비교하기 위해 분석되었다. 도 7은 치료된 환자의 MRI-측정 뇌 부피의 요약을 도시한다. 뇌 위축은 두개내 CSF의 부피와 비율을 증가시킨다. 위축에 대한 이러한 측정의 증가는 CLN2 환자의 연령 및 중증도와 상관 관계가 있다. 치료된 환자의 CSF 부피 및 비율의 종단적 플롯은 또한 CSF 파라미터의 측정 시, 임의의 변화가 있더라도, 거의 없는 것으로 나타났다. 모든 환자는 등급 평가의 안정화와 일정하고 일관되게 나타난 MRI 부피 측정법을 사용하였다.

[0119] 도 8a 내지 8l은 치료된 환자의 뇌 부피의 종단적 MRI 평가를 도시한다. CLN2 환자의 활성 신경변성은 회색질의 주요 손실과 CSF의 상보적 이득을 특징으로 한다. 그러나, 평가 기간 동안, 뇌 부피가 매우 안정적이었고, 치료된 환자에서 신경퇴행성 과정의 증거가 없었다. 상부 및 하부 패널 각각에서 CSF 및 회색질 플롯 (점선) 및 CSF 플롯 (실선) 간의 차이로서 도 8a 내지 8l에 도시된 회색질의 부피는 치료된 환자 각각에 대해 연구 전반에 걸쳐 안정적이었다. 치료 ≥48주에서의 마지막 관찰과 비교하여 처음 300 mg 주입 (기준선) 이전의 마지막 측정에서 전체 뇌 부피의 백분율로서의 대뇌 피질 회색질의 부피 변화를 하기 표 6에 도시하였다.

표 6

	전체 (n = 23)
기준치로부터 마지막 관측치까지의 변화	
N	23
평균 (SD)	-2.3 (2.01)
중간	-2.6
최소, 최대	-5.8, 3.1

[0120]

[0121]

대뇌 피질 부피의 종단적 변화는 4-12세의 정상 아동의 경우 매년 -1%이지만, 치료되지 않은 CLN2 환자의 경우 매년 -12.5%이다. rhTPP1로 치료하는 동안, CSF, 회색질, 및 백질의 부피는 상대적으로 일정하게 유지되어 대뇌 피질 부피의 질환-관련 손실의 89%를 약화시켰다.

[0122]

이상 사례: 한 명의 환자가 프로토콜을 준수할 수 없어 연구를 철회하였다. 23명의 나머지 환자는 연구에 남아 ICV 경로를 통한 rhTPP1 약물 제품으로의 치료를 견뎌냈다. 안전과 관련된 이유로 사망, 치료-관련 철회 또는 연구 중단은 없었다. 장치 이식의 영향을 최소화하면서 모든 환자는 수술 후 일주일 이내에 약물을 투여받았다. 총 325건의 주입 중 어떤 이유로 5건 (1.5%)만 중단되었으며, 이상 사례-관련 이유로 2건 (0.6%)만 중단되었다. 이 연구에서 관찰된 가장 흔한 비-CLN2 질환 관련 이상 사례는 발열, 과민증, 및 상기도 감염 (각각 전체 대상체의 25%)이었다. 일반적으로, 이러한 사례는 경미하고, 자기-한정적이며 의학적으로 관리되었다. 조사자가 정의한 과민증 사례는 몇 가지 말초 증상과 관련되어 있으며, 해열제, 항히스타민제 및/또는 스테로이드의 조합으로 의학적으로 관리되었다. 실험실 데이터는 주변 실험실에서 임상적으로 관련된 변화의 부족을 입증하였다. CSF에서, 일부 환자는 CSF 포도당 또는 단백질에 변화가 없는 경증의 일시적인 세포증가증을 보였다. 요약하면, 안정성 파라미터의 평가는 ICV 주입을 통한 본 개시내용의 rhTPP1 제제로의 치료가 모든 환자에게 허용된다는 것을 입증하였다.

[0123]

결론

[0124]

임상 연구는 36주 이상의 치료 노출을 가진 모든 환자가 CLN2 질환의 진행이 완전히 정지된 것을 특징으로 하는 임상적으로 상당한 이점을 가지고 있음을 입증했으며, 이는 중증도 진행 및 활동성 퇴행이 있는 환자의 경우 시간의 경과에 따라 기능의 향상을 예상하지 않았기 때문에 최대의 치료 이점을 구성하였다.

[0125]

이러한 발견은 기준 질환 등급, 연령 및 유전자형을 포함한 여러 파라미터를 기반으로 환자를 자연력 데이터베이스의 멤버와 매칭하였을 때 훨씬 더 설득력이 있었다. 이러한 매칭은 치료된 대상체가 rhTPP1 약물 제품으로 치료 시 질환의 진행이 멈추는 것을 경험한 동일한 기간 동안 매칭된 치료되지 않은 자연력 환자의 기능의 실질적인 손실을 경험했음을 보여주었다. 따라서, 모든 치료된 환자는 매칭된 치료되지 않은 자연력 환자의 활동성 질환 진행과 비교하여 질환 진행이 정지되었음을 보여주었다. 치료되지 않은 자연력 집단의 감소율의 중간 값은 이용 가능한 자연력 데이터를 기준으로 매년 2.1점으로 추정되며, 각 감소 단위는 생리학적 기능의 중대한 지표 손실을 나타낸다. 연구에 참여한 대다수의 환자의 경우, 2 단위의 보존은 계속되는 독립적인 보행과 의미있는 의사소통으로 해석되었다.

[0126]

전반적으로, 상기 결과는 본 개시내용의 rhTPP1 제제 및 치료 방법이 허용가능한 안정성/내약성 프로파일을 갖는다는 것을 입증하였다. 어떤 대상체도 이상 사례로 인해 연구 또는 치료를 중단하지 않았다. 한 명의 대상체가 프로토콜을 준수할 수 없다는 이유로 한 번의 치료 용량 후 연구를 철회하였다. PK 및 면역원성의 분석은 높은 CNS 전달을 나타냈고, CSF에서의 항체의 형성을 나타내지 않았다.

[0127]

전술한 실시예는 본원에 기재된 rhTPP1를 포함하는 제제 및 방법이 CLN2 질환 및/또는 CLN2의 하나 이상의 임상 증상을 예방하거나 치료하는데 효과적임을 입증하였다. 임상 경과가 신속하고 냉혹하며 돌이킬수 없는 신경퇴행

성 질환 진행을 특징으로 하는 질환에서, 특히 각각의 치료된 환자에서 질환 진행을 정지시키는 것은 실질적이고 예상하지 못한 임상적 혜택이다.

[0128] **실시예 4**

[0129] 이 실시예는 CLN2 질환이 있는 18세 미만의 소아 환자에서 뇌실내 투여를 위한 rhTPP1를 포함하는 제제의 안정성, 내약성, 및 효능을 평가하기 위한 2상 공개-라벨 연구를 설명한다.

[0130] **연구 목적**

[0131] 이 연구의 주요 목적은 다음을 포함한다: (1) 뇌실내 (ICV) 장치를 통해 투여된 TPP1의 안정성 및 내약성 평가 및 (2) CLN2 운동-언어 임상 척도의 진행 지연으로서 치료 효과 평가.

[0132] 이 연구의 2차 목적은 다음을 포함한다: (1) CSF 및 혈청의 면역원성 평가, (2) 질환 진행의 MRI 파라미터 측정, 및 (3) 전체 함부르크 임상 등급 척도에 대한 치료 영향 평가.

[0133] 이 연구의 탐색 목적은 다음을 포함한다: (1) 발달 성취 평가, (2) 비정상적인 비자발적 움직임 평가, (3) 광간섭 단층 촬영 (OCT)을 사용한 망막 분석 평가, (4) 발작 발병, 유형 및 빈도 결정, (5) 삶의 질 메트릭 평가, 및 (6) CSF 및 플라즈마로부터 추정되는 분자 바이오마커 분석.

[0134] **조사 계획: 전체 연구 설계 및 계획**

[0135] 이것은 CLN2 유전자의 확인된 돌연변이 및 손상된 TPP1 활성을 갖는 CLN2 질환 환자에서의 2상 공개-라벨 연구일 것이다. rhTPP1를 포함하는 제제 (본원에서 "TPP1"로 지칭됨)는 2주마다 투여될 것이다. 실제적이고 윤리적인 문제는 동시대 또는 치료되지 않은 대조군 대상체를 배제하기 때문에, 결과는 기존 CLN2 질환 레지스트리의 과거 데이터 및/또는 형제자매의 데이터와 적절하게 비교할 수 있다. 사례의 요약은 방문 중 도 11에 제공된다.

[0136] 연구 적격성은 ICV 접근 장치의 외과적 이식을 위해 대상체가 병원에 입원하기 전에 (≤ 21 일) 결정될 것이다. 임상 점수 및 임상 실험실 파라미터를 수집하기 위한 기준선 방문은 첫 번째 주입 2일 이내에 완료될 것이다.

[0137] 이 연구에 대한 계획된 등록은 최대 5명의 대상체이다. 이 연구에 등록할 자격이 있는 환자는 실시예 3에 기재된 이전 연구에 등록된 확인된 CLN2 진단을 받은 형제자매가 있어야 한다. 모든 대상체는 적어도 96주 동안 첫 번째 주입일 (+3 일)로부터 14일마다 TPP1 (300 mg)의 용량을 투여받을 것이다. 150 mg으로 감량 및/또는 시험 과정 동안 주입 속도를 감소시켜 이상 사례에 대한 조사자의 판단에 따라 용량을 조정할 수 있다.

[0138] 이 연구의 환자는 TPP1의 투여를 위해 외과적으로 이식된 ICV 저장소를 필요로 할 것이다. 절차 전에 MRI를 수행하여 ICV 접근 장치의 적절한 계획과 배치를 보장할 것이다. 환자는 절차 후 48시간 동안 간호-집약적 환경에서 면밀히 모니터링될 것이다. ICV 접근 장치를 배치한 후, 대상체 및 그들의 간병인은 장치 합병증에 대한 우려의 징후 및 증상에 대한 세부 사항을 제공하는 서면 지침과 장치 평가를 위해 현장으로 돌아갈 시기에 대한 지침을 받게 될 것이다. 추가적인 추적 전화는 입원환자의 퇴원 후 48시간 내에 실시될 것이다.

[0139] 첫 번째 주입은 ICV 저장소를 이식하기 위한 수술로부터 적어도 14일 후에 그리고 수술 후 28일 이내에 일어날 것이다. 그 후, 연구 방문은 첫 번째 주입일 (+3일)로부터 2주 $\pm$ 3일마다 있을 것이다. 일반적으로, 기능 및 QOL 평가는 MRI 및 샘플링보다 앞서야 하며, 이는 주입보다 앞서야 한다; 대상체가 MRI를 위해 진정될 때 샘플 수집이 발생할 수 있다. 대상체가 연구에서 조기에 중단되는 경우, 조기 종료 방문은 3일 이내에 예정되어야 한다.

[0140] 모든 주입에 대해, 주입 시작으로부터 최대 24시간 동안 입원환자 환경에서 대상체를 모니터링할 것이다. 첫 번째 주입에 대해서만, 대상체는 주입 시작 후 72시간에 추적 진료 방문을 위해 돌아올 것이다. 모든 방문 후, 48시간 내에 부모 또는 법적 보호자에게 전화를 걸어 건강 상태를 확인할 것이다.

[0141] 활력 징후는 매 주입 전 30 (± 5)분 내에, 주입 중 60 (± 5)분마다, 및 주입 후 1 및 4 시간 (± 5 분)마다 측정될 것이다. 첫 번째 용량의 경우, 활력 징후는 주입 시작 (또는 재시작) 전 30 (± 5)분 내에, 주입 중 30 (± 5)분마다, 주입 종료 후 0.5 및 1 시간 (± 5 분)마다, 및 퇴원 시까지 4 시간 (± 15 분)마다 측정될 것이다.

[0142] 효능은 CLN2 운동-언어 임상 등급 척도를 사용하여 측정될 것이다. 총 함부르크 0 내지 12 점 CLN2 척도가 수집될 것이다. 다른 2차 효능 측정에는 발달 상태, 발작 빈도, 비자발적 움직임, 및 망막 분석 및 삶의 질 메트릭이 포함될 것이다. 치료의 안정성 및 내약성은 이상 사례 (AE), 신체적 소견, 활력 징후, ECG, EEG 및 임상 실험실 검사의 수집에 의해 평가될 것이다. AE는 중증도, 심각성, 및 연구 약물 및/또는 ICV 접근 장치와의 관계에 대해 조사자가 평가할 것이다.

- [0143] 과민 반응이 ERT 투여와 연관될 수 있기 때문에, 대상체는 주입 ~30분 전에 연령에 적합한 용량의 항히스타민제 (및 적절한 경우, 해열제) 약제로 사전 치료를 받아야한다. 대상체는 기관의 표준 관행에 따라 TPP1 주입 30분 전에 연령에 적합한 진정제를 사용하여 조사자의 재량에 따라 사전 치료될 수 있다.
- [0144] 약물 주입 연구에 대한 시간적 관계는 TRE를 정의하는 데 사용될 것이다. 이는 주입 반응의 임상 평가와 구별되어야 한다. 따라서, TPP1 주입 시작 또는 재시작 24 시간 이내에 발생한 이상 사례를 TRE로 정의할 것이다.
- [0145] 주입 후 24시간 이내에 발생하는 일부 사례는 과민증에 의해 매개될 수 있다. 과민 반응은 알레르겐 노출로 인한 국소적 또는 일반적인 부작용을 특징으로 한다. 과민 반응의 증상에는 발열, 오한/경직, 피부 증상 (두드러기, 혈관부종, 발진), 호흡기 증후군 (호흡곤란, 천명, 협착음), 위장내 증상 (메스꺼움, 구토, 복통) 및/또는 심혈관 변화 (저혈압/고혈압)이 포함될 수 있다.
- [0146] 심한 경우에는, 아나필락시스 - 전신 과민 반응 - 또한 발생할 수 있다. 아나필락시스는 증상이 주입 중 또는 주입 후 몇 시간 이내에 발생할 수 있는 가장 심각한 형태의 과민 반응이다; 아나필락시스를 치료하지 않으면 사망에 이를 수 있다.
- [0147] 아나필락시스의 증상에는 피부 및/또는 점막 조직의 침범 (예를 들어, 전신 두드러기, 가려움증 또는 홍조, 입술-혀-목젖 부종) 호흡기 손상 (예를 들어, 호흡곤란, 천명-기관지 경련, 협착음, 최대 호기 유량 감소, 저산소혈증), 및 혈압 감소 또는 말단-기관 기능장애 (예를 들어, 긴장 감퇴, 실신, 요실금)이 포함될 수 있다.
- [0148] 현재까지 TPP1에 대한 연구에서 아나필락시스 또는 유사아나필락시스 반응은 없었다. 그러나, 의심되는 아나필락시스 반응, 심각한 과민증 사례 또는 심각한 과민증 (3등급 이상의 과민증으로 정의됨)의 경우, C4, 혈청 트립타제, 및 총 IgE 를 평가하기 위해 사례 1시간 이내에 혈액 샘플을 수집할 것이며; 약물-특이적 IgE를 평가하기 위해 사례 후 8시간 이내에 (또는 다음 주입 전) 혈액 샘플을 수집할 것이다.
- [0149] 또 다른 가능한 AE는 ICV 카테터로부터의 감염이다. 감염이 의심되는 경우, 평가를 위해 혈액 및 CSF를 채취하였다. 이후의 치료 과정에는 항생제 치료와 카테터 교체 또는 철수가 포함될 수 있다. TPP1 치료가 중단되는 경우, 마지막 투여 후 4회 연속 누락된 용량이 경과하지 않으면 TPP1이 재개될 수 있다.
- [0150] 연구 동안 계획된 평가 일정이 도 11에 제공되어 있다.
- [0151] *스크리닝*
- [0152] 임의의 연구-관련 절차가 수행되기 전에, 부모 또는 법적 보호자는 연구-적격 환자에 대해 사전 동의서를 제공할 것이다. 연구 참가 기준 (실시예 5)을 충족하고 ICV 접근 장치의 이식에 적합한 후보인지 여부를 결정하기 위해 환자를 평가할 것이다. TPP1 효소 활성 (건조된 혈반)에 의해 결정되는 CLN2 질환의 진단은 스크리닝에서 이용할 수 있어야 한다. 이 유전자형 정보의 이용 가능 여부에 관계 없이, 스크리닝 방문 시 CLN2 유전자 분석을 위해 혈액을 수집할 것이다. 또한, 스크리닝 방문 시 TPP1 효소 활성 (건조된 혈반)에 대한 혈액을 수집하고 중앙에서 분석할 것이다. ICV 저장소 이식 수술 ≤21일에 스크리닝 절차를 완료해야 한다.
- [0153] CLN2 등급 척도는 대상체에 적절하게 완전히 수행될 것이다. 등급 평가 가이드라인은 등급 척도 평가에 대한 자세한 지침을 제공하고, 영상 현장 (덴버 (Denver) 발달 척도 II 참조)은 중앙 시설의 MRI 평가 지침을 제공한다. 또한, 완전한 신체 검사가 수행될 것이다.
- [0154] *수술 및 첫 번째 투약*
- [0155] 연구 대상체는 우반구의 측뇌실에 MRI-호환 ICV 접근 장치의 외과적 이식을 위해 병원에 입원할 것이다; 수술 및 마취는 신경 외과 의사의 지시 하에 이루어질 것이다 (호환되는 ICV 저장소 및 캐뉼러에 대한 연구 약학 매뉴얼 참조). MRI를 수술 전에 수행하여 ICV 접근 장치의 적절한 계획과 배치를 보장할 것이다. 일반적으로, 수술 및 수술 후 치료는 연구 센터의 치료 표준 및 대상체의 특정 임상 요구에 따라 결정될 것이다. 절차 후 최소 48시간 동안 간호-집약적 환경에서 대상체를 모니터링할 것이다. ICV 접근 장치를 배치한 후, 대상체 및 그들의 간병인은 장치 합병증에 대한 우려의 징후 및 증상에 대한 세부 사항을 제공하는 서면 지침과 장치 평가를 위해 현장으로 돌아갈 시기에 대한 지침을 받게 될 것이다. 추가적인 추적 전화는 입원환자의 퇴원 후 48시간 내에 실시될 것이다.
- [0156] 첫 번째 주입은 ICV 저장소를 이식하기 위한 수술 후 적어도 14일 및 수술 후 28일 이내에 일어날 것이다. 첫 번째 (및 각 후속) 연구 약물 투여에서, 조사자는 저장소의 개통성, 위치, 및 피부 무결성을 평가할 것이다. 장치에 대한 접근은 엄격한 멸균 기술을 사용하여 수행된다. 저장소를 덮고 있는 피부에서 적절한 바늘 삽입 부위

를 검사한다. 바늘 삽입 부위는 파손, 상처, 감염 또는 발진의 흔적 없이 온전해야 한다. 사용된 바늘은 작은 게이지의 비천공 팁 (non-boring tip)이다. 저장소에 접근하면, 바늘이 움직이지 않도록 고정하여 제거 위험을 최소화한다. 누출 및 교체를 위한 저장소 장치를 평가하기 위한 지침은 연구 약학 매뉴얼에 제공되어 있다. 조사자 및/또는 신경외과 의사의 재량에 따라, 저장소는 임상 연구 중에 교체될 수 있다.

[0157] 대조군 선택을 포함한, 연구 설계에 대한 논의

[0158] ICV 접근 장치 이식이나 TPP1 자가면역의 잠재적 발달, 및 그들의 알려지지 않은 장기간 건강 결과 모두 건강한 지원자에게 허용가능한 위험이 아니기 때문에, 이 연구는 CLN2 질환이 있는 환자에서 수행되어야 한다. 그러나, 환자 집단에서 이러한 위험은 몇 년 내에 심각한 장애와 사망할 거의 확실성에 의해 균형을 이룬다.

[0159] CLN2 질환의 진단은 종종 효소 활성 분석을 기반으로 하는데, 이는 이 연구에 참여하는데 필요하다. TPP1 효소 활성 (건조된 혈반)에 의해 결정되는 CLN2 질환의 진단은 스크리닝에서 이용할 수 있어야 한다. 유전자형 정보의 이용 가능 여부에 관계 없이 스크리닝 방문 시 CLN2 유전자 분석을 위해 혈액을 수집할 것이다.

[0160] CLN2 질환은 아동기에 치명적이기 때문에 연구 집단은 어린이여야 한다. 진행성 CLN2 질환에서는 치료적 혜택이 거의 없기 때문에, 피질 뉴런의 광범위한 고갈을 고려할 때, 연구에 참여하기 위해서는 광범위한 CLN2 질환 진행의 부족이 필요하므로, 결과적으로 TPP1 유전자 요법 연구와 유사한 연구 집단이 생성된다 (문헌 [Worgall, 2008, Hum.Gene Ther.]). 안정성 평가는 본질적으로 식물인간 상태에 있는 진행성 환자에서도 한정적일 것이다. 연구는 1세 이상의 영향을 받은 어린이로 제한된다.

[0161] 임상 등급 척도인 함부르크 척도는 CLN2 질환의 자연력을 기록하기 위해 개발되었다 (문헌 [Steinfeld, 2002, Am.J.Med.Genet.]).

[0162] 함부르크 등급 척도의 4개 영역 모두가 완료될 것이지만 (도 12), 운동 및 언어 영역이 이 연구에 가장 유용하다. 언어 및 운동은 기능을 상실하는 가장 초기 영역이므로 총 CLN2 운동-언어 척도는 효능에 대한 적절한 메트릭이다. 유효성 종료점은 치료된 연구 대상체의 운동 및 언어 하위 척도 점수를 CLN2 질환 등록의 자연력 데이터 및/또는 형제자매로부터 적절하게 얻은 데이터로부터 획득한 치료되지 않은 환자의 점수와 비교할 것이다.

[0163] 등급 척도 (도 12)에서 나머지 2개의 영역은 이 연구에 대한 정보가 될 가능성이 적다. CLN2 질환의 발작 및 운동 장애 징후를 더 자세히 포착하기 위해, 통합 배튼 질환 등급 척도 (Unified Batten Disease Rating Scale, UBDRS)의 적용된 영역이 프로토콜에 통합되었다. UBDRS 영역은 유형, 빈도 및 중증도에 따라 비자발적 움직임 및 발작을 기록한다 (문헌 [Kwon, 2011, Neurology]).

[0164] 실용적 (이용 가능한 환자의 수가 한정됨) 및 윤리적 (치명적인 신경 질환이 있는 어린이의 신경외과 수술) 문제로 인해, 이 연구 설계는 동시, 일치, 무작위, 맹검, 또는 치료되지 않은 대조군 대상체를 포함할 수 없다 (문헌 [Arkin, 2005, Hum.Gene Ther.]); (문헌 [Crystal, 2004, Hum.Gene Ther.]). 함부르크 CLN2 질환 척도에 대한 운동 및 언어 하위 척도 및 총 점수는 독일 함부르크에 있는 과거 자연력 데이터 및/또는 형제자매의 데이터와 적절하게 비교될 것이다.

[0165] 실시예 5

[0166] 이 실시예는 실시예 4에 기재된 2상 공개-라벨 연구의 연구 집단의 선택을 설명한다.

[0167] 조사 계획: 연구 집단의 선택

[0168] 확인된 CLN2 질환 진행이 있는 이 연구에 참여할 자격이 있을 수 있다. 이 연구에 참여하기 위한 추가 기준은 이하에 자세히 설명되어 있다. 대상체는 연구에 등록하기 위해 다음의 기준을 충족해야 한다 (표 7):

표 7

포함 기준	제외 기준
- 스크리닝 시 이용가능한 TPP1 효소 활성에 의해 결정되는 CLN2 질환의 진단 - 실시에 3의 연구에 등록된 확인된 CLN2 질환이 있는 적어도 1명의 형제자매 - 사전 동의 당시 연령 ≥ 1 세 - 부모 또는 법적 보호자의 서면 동의서 및 해당하는 경우 대상제의 동의 - 프로토콜 요구 평가를 준수하는 능력 (실험실 샘플 수집, EEG, ECG, MRI, 등)	다음 제외 기준 중 하나를 충족하는 개인은 연구에 참여할 수 없다. - 다른 유전성 신경 질환 질환, 예를 들어, 다른 형태의 CLN 또는 CLN2 질환과 관련이 없는 발작 (열성 발작이 있는 환자도 해당될 수 있음) - 경피적 급식용 튜브 배치 - CLN2 질환에 대해 줄기 세포, 유전자 요법, 또는 ERT를 받은 적이 있음 - 신경외과에 대한 금기 사항 (예를 들어, 선형성 심장 질환, 중증 호흡기 장애, 또는 응고 이상) - MRI 스캔에 대한 금기 사항 (예를 들어, 심장 박동기, 눈의 금속 조각 또는 칩, 뇌의 동맥류 클립) - 첫 번째 투약 방문 전 4주 이내에 전신 운동 상태 간질의 에피소드 - 첫 번째 투약 방문 전 4주 이내의 중증 감염 (예를 들어, 폐렴, 신우신염, 또는 뇌수막염)(등록이 지연될 수 있음) - 심실 이상 (수드증, 기형)의

[0169]

	존재 • 심실 선트의 존재 • TPP1의 구성요소에 알려진 과민증이 있음 • 연구 약물의 첫 번째 주입 전 30일 이내에 임의의 조사용 약제를 받았거나 연구 과정 동안 TPP1 이외의 임의의 조사용 약제를 받을 예정인 경우 • 조사자의 의견에 따라 검사 또는 절차가 필요한 프로토콜을 준수하는 대상체의 능력을 손상시키거나 대상체의 웰빙, 안전성, 또는 임상적 해석 가능성을 손상시킬 수 있는 의학적 상태 또는 참작할 수 있는 상황 • 연구 중 언제든지 임신; 조사자가 가임 가능성이 있다고 판단한 여성 대상체는 임신 테스트를 받게 될
--	---

실시예 6

본 실시예는 실시예 4 및 5에 기재된 연구에 대한 대상체의 참여 기간을 설명한다.

대상체 참여에는 ICV 접근 장치의 외과적 이식과 수술 후 회복의 14 내지 28일이 포함되며 모든 대상체에 대해 적어도 96주의 치료가 지속될 것이다. 치료는 모든 절차가 완료되거나, 대상체가 동의를 철회하고 연구를 중단하거나, 조사자가 연구를 중단하거나, 연구가 종료될 때까지 계속될 것이다. 안정성 추적 방문은 최종 TPP1 주입 후 6개월 후에 수행되지만 대상체가 연장 연구, 레지스트리에 등록하거나, 마지막 주입 후 6개월 이내에 TPP1에 계속 접근한 경우에는 필요하지 않다 (AE/SAE 보고 지침에 대한 섹션 10.2.1 참조).

실시예 7

본 실시예는 실시예 4 내지 6에 기재된 연구에서 투여된 치료를 설명한다.

모든 연구 대상체는 2주 마다, 바람직하게는 최소 2 시간의 금식 후 아침에 ICV 주입에 의해 TPP1를 투여받을 것이다. 급식용 튜브를 사용하는 경우, 주입 2시간 전에 튜브를 꺼야 한다. 모든 대상체에게 300 mg의 TPP1 주입이 투여되지만, 안정상의 이유로 필요에 따라 150 mg으로의 용량 감소가 허용될 것이다.

투여 안내

ICV 저장소의 외과적 이식은 연구 약물 투여 전에 이루어질 것이다. 조사자는 각 연구 약물 투여 시 저장소의 개통성, 위치 및 피부 완전성을 평가할 것이다 (연구 약학 매뉴얼 참조). 각 투여에서, 조사자는 연구 약물을 투여하기 전에 개통성을 확인하기 위해 장치 캐논리에서 1-2 ml의 CSF를 채취할 것이다 장치에 대한 접근은 엄격한 멸균 기술을 사용하여 수행된다. 저장소를 덮고 있는 피부에서 적절한 바늘 삽입 부위를 검사한다. 바늘 삽입 부위는 파손, 상처, 감염 또는 발진의 흔적 없이 온전해야 한다. 사용된 바늘은 작은 게이지의 비천공 팁이다. 저장소에 접근하면, 바늘이 움직이지 않도록 고정하여 제거 위험을 최소화한다. 조사자 및/또는 신경외과 의사의 재량에 따라, 저장소는 임상 연구 중에 교체될 수 있다.

모든 연구 대상체는 2주 마다, 바람직하게는 최소 2 시간의 금식 후 아침에 ICV 주입에 의해 TPP1를 투여받을

것이다. 급식용 튜브를 사용하는 경우, 주입 2시간 전에 튜브를 꺼야한다. 각 연구 방문에 대한 연구 절차는 달리 명시하지 않는 한 연구 약물 주입보다 이전에 이루어져야 한다. 각 대상체에게 투여된 연구 약물의 날짜, 시간, 부피 및 농도는 적절한 CRF 뿐만 아니라 연구를 위해 제공된 조제 일지에 기록될 것이다. 연구 약학 매뉴얼은 연구 약물의 제조 및 투여에 대한 추가 지침을 제공한다.

[0180] 대상체는 모든 TPP1 주입을 위해 병원에 입원할 것이다. 모든 주입에 대해, 대상체는 주입 시작 후 최소 24시간 동안 입원환자 환경에서 모니터링될 것이다. 첫 번째 주입에 대해서만, 대상체는 주입 시작 72시간 후 추적 방문을 위해 클리닉으로 돌아올 것이다. 모든 방문 후, 48시간 내에 부모 또는 법적 보호자에게 전화를 걸어 건강 상태를 확인할 것이다.

[0181] 과민 반응이 ERT 투여와 연관될 수 있기 때문에, 대상체는 주입 ~30분 전에 연령에 적합한 용량의 항히스타민제 (및 적절한 경우, 해열제) 약제로 사전 치료를 받아야한다. 대상체는 기관의 표준 관행에 따라 TPP1 주입 30분 전에 연령에 적합한 진정제를 사용하여 조사자의 재량에 따라 사전 치료될 수 있다. 임상, 발달, 및 QOL 평가는 주입을 위한 예비투약 전에 수행되어야 한다.

[0182] 300 mg 투여의 경우, TPP1은 대략 4 ($\pm$ 1)시간에 걸쳐 전체 부피를 전달하기 위해 2.5 mL/시간으로 ICV를 주입한다. 적절한 전달 범위, 전달 속도 정확도, 잘못된 전달 또는 폐색에 대한 경보가 있는 주사기 펌프를 사용하여 균일한 주입 속도를 보장해야 한다. 안전 등의 이유로 투약을 중단할 필요가 있는 경우, 투약용 주사기 준비 후 10시간 이내에 총 용량을 투여하는 한 동일한 속도로 재개하여 완료할 수 있다.

[0183] 정상 주입은 300 mg을 4 ($\pm$ 1) 시간에 걸쳐 투여할 것이다. 대상체가 AE를 겪는 경우, 조사자는 의료용 모니터와 상의하여 향후 주입을 위해 용량 또는 주입 속도를 줄일 수 있다. 주입 변경은 다음의 순서로 수행해야 한다:

[0184] (I) 주입 속도를 줄이고 총 6시간에 걸쳐 약물 투여한다

[0185] (II) 4 ($\pm$ 1) 시간의 표준 시간에 걸쳐 150mg 으로 투여되는 용량을 감소시킨다

[0186] (III) 주입 속도를 줄이고 총 6시간에 걸쳐 150 mg을 투여한다

[0187] 안정성 모니터링

[0188] ICV 접근 장치를 배치한 후, 대상체 및 그들의 간병인은 장치 합병증에 대한 우려의 징후 및 증상에 대한 세부 사항을 제공하는 서면 지침과 장치 평가를 위해 현장으로 돌아갈 시기에 대한 지침을 받게 될 것이다. 대상체는 모든 TPP1 주입을 위해 병원에 입원할 것이다. 모든 주입에 대해, 대상체는 주입 시작 후 최소 24시간 동안 입원환자 환경에서 모니터링될 것이다. 첫 번째 주입에 대해서만, 대상체는 주입 시작 72시간 후 추적 방문을 위해 클리닉으로 돌아올 것이다. 모든 방문 후, 48시간 내에 부모 또는 법적 보호자에게 전화를 걸어 건강 상태를 확인할 것이다.

[0189] 첫 번째 주입의 경우, 활력 징후 (활력 징후 (Vital Signs) 참조)는 주입 시작 또는 재시작 전 30 ($\pm$ 5)분 내에, 주입 중 30 ($\pm$ 5)분 마다, 주입 종료 후 0.5 및 1 시간 ($\pm$ 5분)에, 및 퇴원 시까지 4 시간 ($\pm$ 15분) 마다 측정될 것이다.

[0190] 각각의 후속 주입에 대해, 활력 징후는 주입 시작 전 30 ($\pm$ 5)분 내에, 주입 중 60 ($\pm$ 5)분 마다, 및 주입 종료 후 1 및 4시간 ($\pm$ 5분)에 측정될 것이다.

[0191] 각각의 후속 주입에 대해, 활력 징후는 주입 시작 전 30 ($\pm$ 5)분 내에, 주입 중 매 60 ($\pm$ 5)분 마다, 및 주입 종료 후 1 및 4시간 ($\pm$ 5분)에 측정될 것이다.

[0192] 대상체는 주입 기간 동안 적절하게 훈련된 직원에 의한 부작용 및 간질 발작에 대한 정기적인 모니터링이 필요하다. 간질 발작이 발생하면, 조사자의 재량에 따라 주입을 중단할 수 있다. 과민 반응 (아나필락시스 또는 일반 알레르기)이 발생할 수 있으므로, 연구 약물 주입 동안 응급 소생술 (에피네프린 포함)을 위해 적절하게 훈련된 직원 및 장비를 침대 옆에서 사용할 수 있어야 한다. 응급 치료가 필요한 경우 모든 대상체는 주입하는 동안 정맥 주사를 맞아야 한다.

[0193] 과민 반응의 증상에는 발열, 오한/경직, 피부 증상 (두드러기, 혈관부종, 발진), 호흡기 증후군 (호흡곤란, 천명, 협착음), 위장내 증상 (메스꺼움, 구토, 복통), 및/또는 심혈관 변화 (저혈압/고혈압)가 포함될 수 있다. 더 심각한 증상, 예컨대 혈관부종 (혀 또는 인후 부종) 또는 협착음이 발생하면, 주입을 중단해야 한다.

- [0194] 현재까지 TPP1에 대한 연구에서 아나필락시스 또는 유사아나필락시스 반응은 없었다. 그러나, 아나필락시스가 의심되는 경우, 현지 지침을 따라야 한다. 아나필락시스 반응, 심한 TRE 또는 심각한 TRE (3등급 이상의 TRE로 정의됨)가 의심되는 경우, C4, 혈청 트립타제, 및 총 IgE를 평가하기 위해 사례 후 1시간 이내에 혈액 샘플을 수집할 것이다; 약물-특이적 IgE를 평가하기 위해 사례 후 8시간 이내에 (또는 다음 주입 전) 혈액 샘플을 수집할 것이다.
- [0195] 안정성 평가는 각 주입 동안 및 각 주입 후에 수행될 것이다. 대상체는 조사자의 재량에 따라 더 긴 관찰 기간 동안 머물도록 요구될 수 있다. TRE (섹션 7.4.1)과 일치하는 AE가 관찰되는 경우, 적절한 중재에는 주입 중단, 주입 속도 감소, 또는 항히스타민제, 산소, 수액 또는 스테로이드 투여가 포함될 수 있다. 중단 후 주입을 다시 시작하는 경우 초기 속도는 반응이 발생한 속도의 약 1/2이어야 한다. 주입 수정에 대한 자세한 내용은 연구 약학 매뉴얼에 제공되어 있다.
- [0196] 부모 또는 법적 보호자는 퇴원 후 AE에 대해 논의하기 위해 조사자에게 연락하도록 지시받을 것이다.
- [0197] ICV 접근 장치의 사용은 감염, 만성 저장소 사용으로 인한 뇌내 출혈, 저장소 누출 및 발작을 유발할 수 있다 (Karavelis, 1996, Neuro수술) (Kronenberg, 1998, Pain). 장치를 고정하거나 교체하려면 추가 수술이 필요할 수 있다. 환자는 연구 전반에 걸쳐 잠재적 감염 (고온, 기침, 발진, 두통, 절개 부위의 부종 또는 배액) 및 ICV 저장소 누출 또는 실패의 징후에 대해 모니터링될 것이다 (연구 약학 매뉴얼 참조).
- [0198] 이식된 장치를 둘러싼 고유한 안전 고려사항으로 인해,
- [0199] 연구 완료 방문 또는 조기 종료 방문 후 4주 이내에 대상체가 ICV 접근 장치를 제거하도록 준비해야 한다. 대상체가 이 연구에 참여한 후 TPP1을 계속 받으려는 경우 (예를 들어, 상용 제품, 레지스트리 사용, 또는 다른 TPP1 연구를 통해) 장치를 제거할 필요가 없다. 장치 제거 후, 대상체는 안전성 추적 방문을 위해 4주 (± 3 일) 후에 현장으로 돌아와야 한다.
- [0200] *대상체를 치료 그룹에 할당하는 방법*
- [0201] 대상체는 어떤 진입 기준이나 다른 환자 특성에 대한 주의 없이 그들이 이용 가능해지면 등록될 것이다
- [0202] *용량의 선택*
- [0203] 계획된 용량은 300 mg이다.
- [0204] 제안된 용량 수준은 TPP1-null 닥스훈트 연구 (Vuilleminot, 2011, Mol.Genet.Metab)에서 사용된 용량 수준에서 유래하였다. 기능 개선 및 수명 연장을 포함한 약리학적 효과는 4 mg 및 16 mg 용량 수준에서 TPP1-null 닥스훈트에서 강력하게 입증되었다. 뇌 조직에서 TPP1 활성은 CNS 리소좀 저장 물질과 근접하게 관련되어 있기 때문에 뇌 질량에 의한 스케일링은 인간 치료 용량을 예측하는 것으로 판단된다. 인간-등가선량은 뇌 질량 척도에 의해 계산되었다. 인간의 뇌는 평균적으로 2세까지 성인 질량의 약 75%, 5세까지 100%를 달성한다 (Giedd, 1996, Cereb.Cortex). 성인 인간의 뇌 질량이 1400 g인 경우, 2 내지 7세 사이의 건강한 어린이의 범위는 1050 내지 1400 g이다. CLN2 질환 환자의 진행성 뇌 위축을 감안할 때, 평균 질량을 1000 g으로 가정하여 평균 닥스훈트 뇌 질량 50g을 기준으로 20배의 척도 인자를 생성한다.
- [0205] 닥스훈트의 비임상 연구로부터 임상 질환 혜택을 또한 제공하는 비-관측-역효과 수준(no-observed-adverse-effect level, NOAEL)은 48 mg이었으며, 이는 인간에서 960 mg에 해당할 것이다.
- [0206] 실시예 3의 연구에 대해 수행된 예비 분석은 뇌실내 (ICV) 장치 장치를 통해 2주 마다 투여된 300 mg에서 연구에 등록된 모든 어린이에서 긍정적 혜택-위험 프로파일을 입증하였다. 또한, 36주 이상 TPP1 투여를 받은 어린이의 임상 점수는 대부분의 매치에서 감소가 빠르고 심했던 과거의 치료되지 않은 대조군과 대조적으로 안정화되었다
- [0207] *각 대상체에 대한 투약 시점의 선택*
- [0208] 대략 2주의 평균 CNS 반감기는 격주 투여가 CNS에서 치료학적 TPP1 수준을 유지할 수 있음을 시사한다. CSF의 TPP1 농도는 인간에서와 유사한 CSF 역학을 갖는 종에서 단일 ICV 또는 IT-L 주입 후 대략 48시간 동안 리소좀 Kuptake 이상으로 유지되었다 (문헌 [Vuilleminot, 2014, Toxicol. Appl. Pharmacol.]), 문헌 [Vuilleminot, 2011, Mol.Genet.Metab]; 0190-09-071]). 이러한 동일한 종 (개 및 원숭이)에서, TPP1의 CNS 분포는 많은 뇌 영역에서 광범위하였다.

- [0209] 주입량 및 속도의 선택
- [0210] 닥스훈트 및 시노폴구스 원숭이에 대한 비임상 연구는 시간당 총 CSF 부피의 대략 5%의 주입 속도를 이용하였다. 이것은 총 CSF 부피 및 두개내압의 변화를 최소화할 수 있는 안전한 주입 속도를 나타낼 것으로 예상하였다. 닥스훈트는 2-4시간 동안 0.6 mL/시간의 속도로 ICV 주입을 받은 반면, 원숭이는 3.6시간 동안 0.88 mL/시간으로 주입 받았다. 이 연구에서는 주입 속도에 따른 안정성 문제를 나타내는 효과가 관찰되지 않았다. CLN2 환자 집단에서, 추정된 CSF 부피는 약 100 mL이다. 제안된 임상 시험의 경우, 4시간에 걸쳐 10 mL의 부피를 주입하는 것은 시간당 총 CSF 부피의 2.5%의 주입 속도를 나타내며, 이는 비임상 연구에서 안전 효과가 없는 속도의 대략 절반이다. 따라서, 본 출원인은 CLN2 환자에게 4시간에 걸쳐 10 mL를 주입하는 것이 안전할 것으로 예상한다.
- [0211] 블라인드
- [0212] 이는 단일군, 공개-라벨 연구이다. 안정성 및 임상적 중증도의 연구 부위 평가는 치료에 대한 맹검법 없이 수행될 것이며 대상체는 자격이 되는 대로 등록될 것이다.
- [0213] 영상 현장에 정의된 바와 같이, MRI 평가의 감독은 중앙 영상 시설의 독립 방사선 전문의가 수행할 것이다. 방사선과 전문의 및 소프트웨어 분석은 연구 대상체 및 시간에 대해 블라인드 처리될 것이다. 모든 대상체-식별 정보는 종료점을 평가하기 전에 수정될 것이다.
- [0214] 사전 및 수반되는 약제
- [0215] 사전 동의 전 30일 동안 복용한 약제 (처방전, 일반의약품, 및 약초) 및 영양 보조제는 스크리닝 시 CRF에 기록될 것이다. 각 후속 방문 (또는 조기 종료 방문 1주일 이내)에서, 이전의 방문 이후의 모든 약물 변경 (투여량, 빈도, 신규 약제, 또는 중단)이 CRF에 기록될 것이다.
- [0216] 연구 동안 추가되거나 중단된 모든 병용 약제는 CRF에 기록되어야 한다 (또는 조기 종료 방문 1주일 이내).
- [0217] 대상체는 근위축, 떨림, 동요 및 통증에 대해 항경련제 및 약제를 복용하고 있을 수 있다. 조사자는 효능 또는 독성의 부족으로 인해 변경이 필요하지 않는 한 연구 절반에 걸쳐 이러한 요법을 일정하게 유지하도록 요청받을 것이다.
- [0218] 치료 순응도
- [0219] 연구 약물은 자격을 갖춘 전문가에 의해 연구 부위에서 피험자에게 투여될 것이다. 각 용량의 날짜, 시간, 용량 및 농도는 조제 일지와 적절한 CRF에 기록되어야 한다. 연구 치료제의 용량이 누락되거나 불완전한 경우, 조사자는 CRF에 그 이유와 기타 관련 정보를 적절히 기록해야 한다.
- [0220] 식이 또는 기타 프로토콜 제한
- [0221] 이 연구에 대한 식이 또는 기타 프로토콜 제한은 없다. 연구 과정 동안 치료의 표준으로 PEG (경피내 내시경적 위루설술) 튜브가 필요한 대상체는 연구를 계속할 수 있다. 급식용 튜브를 사용하는 경우 주입 2시간 전에 관을 꺼야 한다.
- [0222] 실시예 8
- [0223] 이 실시예는 실시예 4-7의 연구의 효능 및 안정성 변수를 설명한다.
- [0224] 효능 변수
- [0225] 이 연구가 주로 안정성 및 내약성을 평가하도록 설계되었지만, 효능은 CLN2 운동-언어 임상 등급 척도를 사용하여 측정될 것이다. 총 함부르크 0 내지 12 점 CLN2 척도 및 질환 진행의 MRI 측정값이 2차 종료점으로 수집될 것이다. 다른 탐색적 효능 측정에는 발달 상태, 발작 빈도, 비자발적 움직임, 망막 분석 및 삶의 질 메트릭이 포함될 것이다.
- [0226] CLN2 임상 등급 척도
- [0227] 질환 중증도는 CLN2 임상 등급 척도 (문헌 [Steinfeld, 2002, Am.J.Med.Genet.]); (문헌 [Worgall, 2008, Hum.Gene Ther.])에 의해 평가될 것이다. 이척도는 본질적인 내용 타당도를 가진 4개의 영역으로 구성된다. 각 영역 내에서, 0 내지 3까지의 점수가 할당되고 0 (심각한 손상) 내지 12 (정상)까지의 최종 등급에 대한 4개의 영역 점수를 합산하여 전체 점수를 계산한다.

- [0228] 운동 및 언어 영역은 CLN2 질환 진행 (섹션 9.2)과 가장 관련이 있기 때문에, 효능을 평가하는데 사용될 것이다 (부록 1).
- [0229] 평가자는 CLN2 질환 등급 척도의 정의 및 구현에 대해 자격을 갖춘 의사로 식별될 것이다. 모든 부위의 모든 평가자는 연구 평가가 이루어지기 전에 연구 전반에 걸쳐 정의를 표준화하고 척도 기준점을 확장하도록 설계된 교육 세션을 통과해야 할 것이다. 가능하면, 한 명의 평가자가 치료 기간 동안 등록된 각 환자를 평가해야 한다. 또한, 환자 평가는 연구 방문 시 동시에, 바람직하게는 절차 및/또는 주입이 일어나기 전 아침에 이루어져야 한다. CLN2 척도 평가는 TPP1 주입을 위한 사전 치료 전에 수행되어야 한다.
- [0230] *덴버 발달 척도 II*
- [0231] 덴버 II는 덴버 발달 스크리닝 검사의 개정판 및 업데이트이다.
- [0232] 두 검사 모두 유아 및 취학 전 어린이의 발달을 모니터링하도록 설계되었다. 검사는 네 가지 일반적인 기능을 다룬다: 개인의 사회적 기능 (예컨데, 미소), 미세 운동 적응형 (예컨데, 쥐기 및 그리기), 언어 (예컨데, 단어 조합), 및 대근육 운동 (예컨데, 걷기). 검사 대상 연령은 출생일부터 6세까지이다.
- [0233] *수정된 통합 배튼 질환 등급 척도 비자발적 움직임 목록*
- [0234] 수정된 통합 배튼 질환 등급 척도 (mUBDRS) 비자발적 움직임 목록은 CLN2 질환, 예컨데 근위축 및 긴장 이상과 관련된 일반적인 비자발적 움직임의 유형, 빈도 및 중증도를 측정하는 등급 척도이다.
- [0235] *자기 공명 영상*
- [0236] 모든 영상 데이터는 1.5 Tesla MRI 플랫폼에서 수집될 것이다. 연구 MRI에는 영상 현장에 명시된 바와 같이 로컬라이저, 3D T1-가중 시상 (weighted sagittal), T2-가중 그라디언트-에코, 확산-가중 축 및 FLAIR 축 취득이 포함된다. 총 스캐너 시간은 60분 미만이며 진정제를 사용하는 대부분의 대상체에서 완료될 것으로 예상된다.
- [0237] 영상의 체적 분석은 회색질 및 뇌내 CSF의 비율을 모두 추정하여 수행될 것이다.
- [0238] 모든 환자는 적절한 계획 및 배치를 보장하기 위해 ICV 접근 장치를 이식하기 전에 조영제 없이 MRI를 받는다. MRI와 관련된 연구 평가는 이 MRI 시점에 수행되지 않으며, 이 MRI 중에 측정된 판독 값은 연구 데이터 분석에 포함되지 않는다.
- [0239] MRI 스캔은 또한 조사자가 감염 또는 선트 기능장애가 의심될 때마다 수행되어야 한다. 이 경우, 영상 현장에 따르면, MRI는 최소한 T1 -가중 축 및 시상 측면과 정맥주사 조영제의 유무에 따라 이루어져야 한다. 뇌수막염이 의심되는 경우, 영상 매뉴얼에 따라 조영제를 사용하거나 사용하지 않고 뇌 MRI를 수행해야 한다.
- [0240] *광 간섭 단층 촬영*
- [0241] 광 간섭 단층 촬영 (OCT)은 망막의 두께를 측정하기 위해 광파를 사용하여 망막 층의 단면 사진을 찍는 비침습적 영상 검사이다. 이러한 측정은 망막 질환의 조기 발견 및 치료에 도움이 될 수 있다. OCT는 국부적으로 수행되며 주입 전에 이루어져야 한다.
- [0242] *수정된 통합 배튼 질환 등급 척도 발작 목록*
- [0243] mUBDRS 발작 목록은 이전 3개월 간격으로 CLN2 환자 의 발작 유형과 빈도를 측정한다. 상기 목록은 연구 방문 사이의 기간 동안 간병인/가족 구성원의 도움으로 완성된다.
- [0244] *PedsQL*
- [0245] PedsQLTM 일반 핵심 척도는 어린이 및 청소년의 삶의 질을 측정하도록 설계되었다. 평가는 간단하고, 실용적이며 발달에 적합하다. 기구는 시간이 지남에 따라 임상 변화에 반응한다 (Msall, 2005, Ment.Retard.Dev Disabil.Res Rev). 4개의 학부모 보고서는 1-12개월, 13-24개월, 2-4세, 및 5-7세의 연령을 다루고, 해당되는 경우 학교 기능과 함께 신체적, 정서적, 사회적 기능에 관한 질문을 포함한다. 연구 기간 동안 7세가 넘는 환자는 더 이상 이 도구를 사용하여 평가되지 않는다.
- [0246] *EQ-5D-5L*
- [0247] EQ-5D-5L 기구는 일반적인 건강 상태를 측정하기 위해 고안된 자가-보고 설문지이다 (The EuroQol Group, 1990, Health Policy), (Brooks, 1996, Health Policy). EQ-5D-5L은 5차원의 인지된 문제 (이동성, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편, 및 불안/우울증)를 5 단계로 평가하는 기술 시스템과 전반적인 건강에 대한 EQ 시각적 아날로

그 척도 (EQ VAS)의 2개 부분으로 구성된다.

- [0248] *CLN2-특이적 QoL 설문지*
- [0249] CLN2-특이적 QoL 설문지는 동일한 형식 및 정량을 사용한 PedsQL에 대한 질환 특이적 보충 자료이다. 설문지는 후기 유아 CLN2 질환에서 기본적인 치료와 삶의 질 문제를 파악하기 위해 환자 가족 및 옹호 단체와 협력하여 설계된 새로운 기구이다.
- [0250] *영유아 삶의 질 설문지*
- [0251] 영유아 삶의 질 설문지 (ITQOL)는 생후 2개월 내지 5세 사이의 어린이의 건강과 웰빙 수준을 평가하기 위한 것이다. 이 도구는 미취학 아동의 부모에게 발달, 통증, 기분 및 아동 건강이 부모에 미치는 영향과 같은 신체적 및 심리적 영역에 대해 성찰하도록 요청한다.
- [0252] *면역원성*
- [0253] 면역원성 검사는 혈청 및 CSF 샘플에 대해 검증된 면역원성 분석을 사용하여 중앙 실험실에서 수행될 것이다. 혈액 (혈청)의 샘플은 TAB 검사를 위해 수집되고 CSF의 샘플은 TAB 및 NAB 검사를 위해 첫 번째 주입 전 (기준선 또는 주입 전 1주차), 그 후 12주 마다, 및 안정성 추적 시 (조기 종료 방문일로부터 1주일 이내) 수집될 것이다. 수집은 주입보다 먼저 이루어져야 한다. NAB는 기준선에서 CSF에서 검사되고 TAB가 CSF에서 양성인 후속 시점에서만 검사될 것이다.
- [0254] 추가 실험실 작업이 필요한 이후 과민 반응의 경우 기준선 샘플을 사용하여 기준선 총 및 약물 특이적 IgE 수준을 얻을 것이다.
- [0255] 현재까지 TPP1에 대한 연구에서 아나필락시스 또는 유사아나필락시스 반응은 없었다. 그러나, 의심되는 아나필락시스 반응, 심각한 과민증 사례 또는 심각한 과민증 (3등급 이상의 과민증으로 정의됨)의 경우, C4, 혈청 트립타제, 및 총 IgE 를 평가하기 위해 사례 1시간 이내에 혈액 샘플을 수집할 것이며; 약물-특이적 IgE를 평가하기 위해 사례 후 8시간 이내에 (또는 다음 주입 전) 혈액 샘플을 수집할 것이다.
- [0256] *임상 실험실 평가*
- [0257] 혈액 및 소변 샘플은 일상적인 임상 실험실 평가 (혈액 화학, 혈액학, 소변검사)를 위해 수집되고 중앙에서 분석될 것이다. 수집은 주입보다 이전에 이루어져야 한다.
- [0258] 조사자에 의해 임상적으로 유의하다고 결정된 임의의 비정상 검사 결과는 그 원인이 결정될 때까지, 값이 기준선으로 또는 정상 한계 내로 복귀할 때까지, 또는 조사자가 비정상 값이 더 이상 임상적으로 유의하지 않다고 결정할 때까지 반복되어야 한다.
- [0259] 모든 비정상인 임상 실험실 페이지는 임상적 중요성에 대한 설명과 함께 조사자가 이니셜과 날짜를 기입해야 한다. 각각의 임상적으로 중요한 실험실 결과는 스크리닝 시 병력으로 기록되고 이후에 AE로 기록되어야 한다.
- [0260] 알려진 경우, 조사자가 임상적으로 중요하다고 간주하는 임상 실험실 결과의 이상과 관련된 진단을 AE CRF에 기록해야 한다.
- [0261] 본원에 설명된 바와 같이 수행될 임상 실험실 검사의 표는 하기와 같다 (표 8):

표 8

혈액 화학	혈액학	소변 검사
알부민	헤모글로빈	외관
알칼리성 인산분해효소	헤마토크릿	색깔
ALT (SGPT)	WBC 수	pH
AST (SGOT)	RBC 수	비중
직접 빌리루빈	혈소판 수	케톤
총 빌리루빈	분화 세포 수	단백질
혈액 요소 질소		포도당
칼슘		빌리루빈
이산화탄소		아질산염
염화물		유로빌리노겐
총 콜레스테롤		헤모글로빈
C-반응성 단백질		
크레아티닌		
크레아틴 키나제		
포도당		
GGT		
LDH		
인		
칼륨		
총 단백질		
나트륨		
요산		

[0262]

[0263] 뇌척수액 감시

[0264] 일상적인 감시를 위한 표준 임상 실험실 CSF의 샘플(분화가 있는 세포 수, 단백질, 및 포도당)은 모든 주입 전 30 (±5)분 내에 수집될 것이다. 소량의 CSF가 ICV 저장소에 수집되어 국부적으로 분석될 것이다. 수집은 연구 약물 주입보다 먼저 이루어져야 한다.

[0265] 바이오마커

[0266] 플라즈마 및 CSF의 샘플은 추정되는 분자/생화학적 바이오마커를 분석하기 위해 수집될 것이다. 수집은 연구 약물 주입보다 먼저 이루어져야 한다. 샘플은 중앙에서 검사될 것이다.

[0267] 기타 실험실 평가

[0268] TPP1 또는 우려되는 다른 AE와 관련될 수 있는 SAE를 경험하는 대상체는 면역원성 또는 안정성 파라미터를 평가하기 위해 추가 혈액 샘플을 채취할 수 있다.

[0269] 활력 징후, 신체 검사, 및 기타 관찰

[0270] 활력 징후

[0271] 첫 번째 주입의 경우, 활력 징후 (SBP, DBP, 심박수, 호흡수, 및 온도)는 주입 시작 또는 재시작 전 30 (±5)분 내에, 주입 동안 30 (±5)분마다, 주입 종료 후 0.5 및 1 시간 (±5분)에, 및 퇴원 시까지 4 시간 (±15분)마다 측정될 것이다.

[0272] 각각의 후속 주입의 경우, 활력 징후는 주입 시작 전 30 (±5)분 내에, 주입 중에는 60 (±5)분마다, 및 주입 종료 후 1 및 4 시간 (±5분)에 측정될 것이다.

[0273] 신체 검사

[0274] 완전한 신체 검사에는 일반적인 외관 (머리, 눈, 귀, 코, 및 목), 심혈관, 피부과, 림프, 호흡기, 위장내, 비뇨생식기, 근골격, 체중 및 키를 포함될 것이다.

- [0275] 간단한 신체 검사에는 일반적인 외관, 심혈관, 호흡기, 신경, 및 위장내 평가가 포함될 것이다.
- [0276] 뇌실내 약물 투여를 위한 ICV 저장소 장치의 사용은 잠재적 감염 (고열, 기침, 발진, 두통, 정신 상태 변화, 절개 부위의 부종 또는 배액) 및 ICV 저장소 누출 또는 실패의 징후 (저장소 부위 주변의 피부 붓기, CSF 추출 어려움, 두피 홍반, 저장소 장치의 돌출 또는 주입 시 채액의 유출)에 대해 연구 전반에 걸쳐 환자를 모니터링해야 한다.
- [0277] 조사자는 각 연구 약물 투여에서 저장소의 개통성, 위치, 및 피부 완전성을 평가할 것이다. 조사자는 주입 전에 저장소 부위에서 두피 부종, 홍반 또는 피부 파괴를 확인할 것이다. 개통성은 주입 전 샘플링 동안 및 주입 시 다시 평가될 것이다. 사전 주입 샘플에 필요한 CSF의 필요한 양을 얻는 것이 어렵거나 ICV 저장소 누출의 징후 (저장소 부위 주변 피부의 부종, 두피의 홍반, 저장소 장치의 팽창 또는 채액의 유출)가 있으면 주입을 계속하기 전에 오류가 있는지 추가 평가가 필요할 것이다. 장치를 수리하거나 교체하려면 수술을 포함한 추가 외과 상담이 필요할 수 있다.
- [0278] 임상적으로 유의한 이상은 스크리닝 시 병력 아래에 또는 그 이후에 AE로 기록될 것이다.
- [0279] **신경학적 검사**
- [0280] 완전한 신경학적 검사는 의식 수준, 말하기 언어, 뇌신경, 운동 강도, 운동 긴장도, 비정상적인 움직임, 반사, 상지 감각, 하지 감각, 보행, 롬베르그 (Romberg), 안진증, 및 조정을 포함할 것이다.
- [0281] **심전도**
- [0282] 표준 12-리드 ECG는 심박수, 리듬, 간격, 축, 전도 결함, 및 해부학적 이상을 포함한다. ECG는 주입 종료 후 15 (±5)분 이내에 수행될 것이다.
- [0283] 임상적으로 유의한 이상이 관찰되면, 조사자 또는 피지명인은 연구 등록 또는 지속이 적절한지 여부를 평가할 것이며; 임상적으로 유의한 이상이 스크리닝 동안 병력 아래에 그리고 그 이후에 AE로 기록될 것이다.
- [0284] **뇌파도**
- [0285] 표준 각성 EEG가 기록될 것이다. 임상적으로 유의한 이상이 관찰되면, 조사자 또는 피지명인은 연구 등록 또는 지속이 적절한 지 여부를 평가할 것이며; 임상적으로 유의한 이상은 스크리닝 중 병력 아래에 기록될 것이다.
- [0286] **임신 검사**
- [0287] 스크리닝 시 및 연구 중 임의의 시간에, 조사자가 가임기 (월경 개시로 정의됨)인 것으로 판단한 여성 대상체는 소변 임신 검사를 통해 임신에 대해 검사될 것이며; 임신이 의심될 때마다 추가 소변 검사가 수행될 것이다. 소변 검사 결과가 양성이거나 불확실한 경우 혈청 임신 검사가 수행될 것이다.
- [0288] **실시예 9**
- [0289] 이 실시예는 실시예 4-8의 연구의 연구 절차를 설명한다.
- [0290] 연구의 성격이 설명된 후, 연구 관련 절차를 수행하기 전에 부모 또는 승인된 법적 보호자의 서면 동의를 받아야 한다. ICV 접근 장치를 이식하기 위해 병원에 입원한 후 21일 이내에, 다음 절차가 수행될 것이다:
- [0291] • 사전 동의
- [0292] • TPP1 효소 활성 (건조된 혈반)으로 판단되는 CLN2 질환의 진단 확인
- [0293] • CLN2 유전자 분석을 위한 혈액
- [0294] • 비디오 촬영을 통한 함부르크 CLN2 질환 등급 척도 (도 12)
- [0295] • 연구 진입 기준 확인
- [0296] • 뇌내 MRI
- [0297] • 병력을 포함한, 완전한 신체 검사

- [0298] • CLN2-특이적 QoL 설문지
- [0299] • 임신 검사 (가임 여성의 경우)
- [0300] • 사전 동의 후, 프로토콜-부과 중재 및 발작 이력과 관련된 SAE의 평가
- [0301] • 병용 약물
- [0302] *외과 방문*
- [0303] 적절한 연구 후보자는 ICV 접근 장치를 우측 뇌실에 외과적으로 이식하기 위해 병원에 입원하게 될 것이다. ICV 접근 장치의 적절한 계획과 배치를 보장하기 위해 수술 전에 MRI가 수행될 것이다. 최소한, 대상체는 수술 후 48시간 동안 간호-집약적 환경에서 관찰될 것이다. 다음 절차도 수행될 것이다:
- [0304] • 진행중인 발작 이력을 포함한, AE 평가
- [0305] • 병용 약물
- [0306] ICV 접근 장치 배치 후, 대상체 및 그들의 간병인은 장치 합병증에 대한 우려의 징후 및 증상에 대한 세부 사항을 제공하는 서면 지침과 장치 평가를 위해 현장으로 돌아갈 시기에 대한 지침을 받게 될 것이다. 추가적인 추적 전화는 입원환자의 퇴원 후 48시간 이내에 실시될 것이다.
- [0307] *기준 방문 및 첫 번째 주입*
- [0308] *기준 방문*
- [0309] 다음 기준 값은 첫 번째 주입 전 2일 이내에 기록될 것이다 (수술 후 적어도 14일 및 수술 후 28일 이내):
- [0310] • 비디오 촬영을 통한 함부르크 CLN2 질환 등급 척도 (부록 1)
- [0311] • ECG (12-리드) (심박수, 리듬, 간격, 축, 전도 결함, 및 해부학적 이상)
- [0312] • EEG (표준 각성)
- [0313] • 뇌내 MRI
- [0314] • 면역원성에 대한 CSF (모든 대상체에서의 TAb 및 NAb) 및 혈청 (모든 대상체에서의 TAb 및 약물-특이적 IgE)
- [0315] • 완전한 신체 검사
- [0316] • 신경학적 검사
- [0317] • 임상 실험실 검사 (혈액학, 혈액 화학, 및 소변 검사)
- [0318] • 수정된 통합 배튼 질환 등급 척도 불수의 운동 척도 (mUBDRS-움직임)
- [0319] • 수정된 통합 배튼 질환 등급 척도 발작 목록 (mUBDRS-발작)
- [0320] • 광 간섭 단층 촬영
- [0321] • 영유아 QoL 설문지
- [0322] • PedsQL
- [0323] • EQ-5D-5L
- [0324] • 텐버 II 발달 척도
- [0325] • CLN2-특이적 QoL 설문지

- [0326]  안과학적 평가
- [0327]  진행중인 발작 이력을 포함한, AE 평가
- [0328]  병용 약물
- [0329] 첫 번째 주입
- [0330] 일반적으로 모든 주입에 대해, 기능 및 QOL 평가는 MRI 및 혈액 샘플링 전에 완료되어야 하며; 대상체가 MRI 를 위해 진정될 때 혈액 샘플을 수집할 수 있다.
- [0331] 첫 번째 주입 - 1일 차
- [0332] 다음 절차는 첫 번째 주입의 1일차에 수행될 것이다:
- [0333]  CSF 감시 (세포 수, 단백질, 포도당)
- [0334]  장치 개통성/감염
- [0335]  연구 약물 주입
- [0336]  바이오마커를 위한 CSF 및 플라즈마
- [0337]  활력 징후: 주입 시작 전 30 (± 5)분 이내, 주입 중 30 (± 5)분 마다, 주입 종료 후 0.5 및 1 시간 (± 5)에, 및 퇴원 시까지 4 시간 (± 15 분) 마다
- [0338]  간단한 신체 검사
- [0339]  AE 평가 (조사자는 우려되는 AE에 대한 안정성 또는 면역원성 검사를 위해 추가 혈액 샘플을 수집할 수 있음) 및 진행중인 발작 이력
- [0340]  병용 약물 평가
- [0341]  최소 24 시간 동안 입원환자 환경에서 주입 후 모니터링
- [0342] 첫 번째 주입 -2-6일 차
- [0343] 다음 절차는 첫 번째 주입 후 2-6일차에 수행될 것이다:
- [0344]  활력 징후 (2일 차) (주입 종료 후 20시간 까지 4시간 마다)
- [0345]  임상 실험실 검사 (혈액학, 혈액 화학, 및 소변 검사) (2일 차)
- [0346]  CSF 감시 (세포 수, 단백질, 포도당) (6일 차)
- [0347]  간단한 신체 검사 (6일 차)
- [0348]  장치 개통성/감염 (6일 차)
- [0349]  AE 평가 (조사자는 우려되는 AE에 대한 안정성 또는 면역원성 검사를 위해 추가 혈액 샘플을 수집할 수 있음) (매일) 및 진행중인 발작 이력
- [0350]  병용 약물 평가 (매일)
- [0351] 첫 번째 주입에서 입원환자의 퇴원 후, 48시간 이내에 추적 전화가 부모/보호자에게 연결될 것이다.
- [0352] 2주 마다
- [0353] 다음 평가 및 절차는 연구 동안 2주 마다 수행되어야 한다. 모든 연구 방문은 첫 번째 주입 날짜 (± 3 일)로부터 2주 마다 이루어져야 한다. 달리 명시되지 않는 한 모든 평가 및 절차는 연구 약물 주입 전에 완료되어야 한

다. 일반적으로, 기능 및 QOL 평가는 MRI 및 혈액 샘플링 전에 완료되어야 하며; 대상체가 MRI 를 위해 진정될 때 혈액 샘플을 수집할 수 있다

[0354] 모든 방문에 대해, 안정성 문제가 관찰되지 않으면, 대상체는 의학적으로 안정적인 경우 24시간 후에 퇴원할 수 있다. 퇴원 후 ~48시간 후 부모 또는 법적 보호자에게 추적 전화를 걸어 건강 상태를 확인할 것이다.

[0355] • 간단한 신체 검사

[0356] • CSF 감시 (분화가 있는 세포 수, 단백질, 포도당)

[0357] • 장치 개통성/감염 평가

[0358] • 연구 약물 투여

[0359] • 주입 시작 전 30 (± 5)분 이내, 주입 중 60 (± 5)분 마다, 주입 종료 후 1 및 4 시간 (± 5) 활력 징후

[0360] • AE 평가 (조사자는 우려되는 AE에 대한 안정성 또는 면역원성 검사를 위해 추가 혈액 샘플을 수집할 수 있음) 및 진행중인 발작 이력

[0361] • 병용 약물 평가

[0362] • 방문 후 48시간 이내에 부모/보호자에게 전화

[0363] 4주마다

[0364] 다음 평가 및 절차는 연구 동안 4주마다 수행되어야 한다. 해당되는 경우, MRI를 위한 진정 중에 혈액 샘플링이 발생할 수 있다.

[0365] 일상적인 임상 실험실 검사 (혈액학, 혈액 화학, 및 소변 검사)

[0366] 12주마다

[0367] 다음 평가 및 절차는 연구 동안 12주마다 수행되어야 한다. 달리 명시되지 않는 한 모든 평가 및 절차는 연구 약물 주입 전에 완료되어야 한다. 일반적으로, 기능 및 QOL 평가는 MRI 및 혈액 샘플링 전에 완료되어야 하며; 대상체가 MRI를 위해 진정될 때 혈액 샘플을 수집할 수 있다.

[0368] • 비디오 촬영된 함부르크 CLN2 질환 등급 척도 (도 12)

[0369] • 신경학적 검사

[0370] • 면역원성을 위한 CSF 및 혈청 샘플링

[0371] • mUBDRS-움직임

[0372] • mUBDRS-발작

[0373] • 광 간섭 단층 촬영

[0374] • 영유아 삶의 질 설문지

[0375] • PedsQL

[0376] • 텐버 II 발달 척도

[0377] • CLN2-특이적 QoL 설문지

[0378] • EQ-5D-5L

[0379] 24주마다

- [0380] 다음 평가 및 절차는 연구 동안 24주마다 수행되어야 한다:
- [0381] • 주입 종료 후 15 ($\pm$ 5)분 이내 ECG (12-리드) (심박수, 리듬, 간격, 축, 전도 결함, 및 해부학적 이상)
 - [0382] • EEG (표준 각성)
 - [0383] • 뇌내 MRI
 - [0384] • 바이오마커 분석을 위한 CSF 및 플라즈마
 - [0385] • 완전한 신체 검사
- [0386] 48주마다
- [0387] 다음 평가 및 절차는 연구 동안 48주 마다 수행되어야 한다:
- [0388] • 안과학적 평가
- [0389] 연구 완료 또는 조기 종료 방문
- [0390] 연구 완료 또는 조기 종료 시, 대상체는 3일 이내에 연구 장소로 돌아올 것이다. 다음 절차가 완료될 것이다:
- [0391] • 비디오 촬영된 함부르크 CLN2 질환 등급 척도 (부록 1)
 - [0392] • ECG (12-리드) (심박수, 리듬, 간격, 축, 전도 결함, 및 해부학적 이상) [주입된 경우, 주입 종료 후 15 ($\pm$ 5)분 이내]
 - [0393] • 뇌내 MRI
 - [0394] • CSF 감시 (세포 수, 단백질, 포도당)
 - [0395] • 바이오마커 분석을 위한 CSF 및 플라즈마
 - [0396] • 면역원성에 대한 CSF 및 혈청 샘플링
 - [0397] • 활력 징후 (SBP, DBP, 심박수, 구강 체온, 및 호흡수)
 - [0398] • 완전한 신체 검사
 - [0399] • 신경학적 검사
 - [0400] • 일상적인 임상 실험실 검사 (혈액학, 혈액 화학, 및 소변 검사)
 - [0401] • 덴버 II 발달 척도
 - [0402] • CLN2-특이적 QoL 설문지
 - [0403] • 안과학적 평가
 - [0404] • AE 평가 (조사자는 우려되는 AE에 대한 안정성 또는 면역원성 검사를 위해 추가 혈액 샘플을 수집할 수 있음) 및 진행중인 발작 이력
 - [0405] • 병용 약물 평가
 - [0406] 연구 완료 방문 또는 조기 종료 방문 후, 다른 환경 (예를 들어, 상업적 사용, 레지스트리 참여, 다른 TPP1 임상 연구 참여 등)에서 TPP1을 계속 받지 않을 대상체는 ICV접근 장치를 제거해야 한다. 장치의 제거는 연구 완료 방문 또는 ETV 후 4주 이내에 이루어져야 한다.
 - [0407] 장치 및 안정성 후속 조치

- [0408] 대상체는 ICV 접근 장치를 제거한 후 4주 (± 3 일) 후에 다음 절차가 완료될 때 연구 장소로 돌아올 것이다:
- [0409] ● 활력 징후 (SBP, DBP, 심박수, 구강 체온, 및 호흡수)
- [0410] ● 간단한 신체 검사 (이전 장치 부위에 대한 감염 징후 확인 등 정밀 검사 포함)
- [0411] ● 면역원성에 대한 혈청 샘플링
- [0412] ● 신경학적 검사
- [0413] ● 일상적인 임상 실험실 검사 (혈액학, 혈액 화학, 및 소변 검사)
- [0414] ● AE 평가 (조사자는 우려되는 AE에 대한 안정성 또는 면역원성 검사를 위해 추가 혈액 샘플을 수집할 수 있음)
- [0415] ● 병용 약물 평가
- [0416] 다른 설정 (예를 들어, 상업적 사용, 레지스트리 참여, 다른 TPP1 임상 연구 참여 등)에서 TPP1을 계속 받을 것이기 때문에 장치 제거를 받지 않은 대상체에 대해서는 4주 장치 안정성 후속 조치 방문이 면제될 것이다.
- [0417] 안정성 후속 조치
- [0418] 대상체가 연장 연구 또는 레지스트리에 등록하거나 그렇지 않으면 최종 주입 후 6개월 이내에 계속해서 TPP1에 접근할 수 있는 경우 안정성 후속 조치 방문이 필요하지 않다. 필요한 경우, 대상체는 다음 절차가 완료될 때 마지막 연구 치료 후 6개월 후에 연구 장소로 돌아갈 것이다.
- [0419] ● ECG (12-리드) (심박수, 리듬, 간격, 축, 전도 결함, 및 해부학적 이상) [주입된 경우, 주입 종료 후 15 (± 5)분 이내]
- [0420] ● 면역원성을 위한 혈청 샘플링
- [0421] ● 활력 징후 (SBP, DBP, 심박수, 구강 체온, 및 호흡수)
- [0422] ● 완전한 신체 검사
- [0423] ● 일상적인 임상 실험실 검사 (혈액학, 혈액 화학, 및 소변 검사)
- [0424] ● AE 평가 (조사자는 우려되는 AE에 대한 안정성 또는 면역원성 검사를 위해 추가 혈액 샘플을 수집할 수 있음) 및 진행중인 발작 이력
- [0425] ● 병용 약물 평가
- [0426] 연구 종료
- [0427] 연구는 마지막 대상체가 마지막 안전성 후속 조치 방문을 완료한 후 종료될 것이다. 바이오마린 (BioMarin)은 임상 또는 관리상의 이유로 언제든지 연구를 중단하고 등록 불량 또는 프로토콜 또는 GCP 절차 미준수를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임상 또는 관리상의 이유로 개별 조사자 또는 장소의 참여를 중단할 권리가 있다. 또한, 바이오마린의 판단에 따라 연구 대상체의 안전이 위협받을 수 있다고 판단되는 경우 연구를 종료할 수 있다.
- [0428] **실시예 10**
- [0429] 이 실시예는 실시예 4-9에 기재된 연구의 결과, 수정, 및 논의를 설명한다.
- [0430] 약물 제품 및 플러시 용액, 성분 및 제형 개발
- [0431] 실시예 4-9에 기재된 연구의 약물 제품은 단일 10 mL 유리 바이알에 용액 5 mL 당 세리포나제 알파 150 mg을 함유하는 동결건조된 주사가 가능한 제제이다. 약물 제품은 다음 부형제들을 포함한다: 인산수소이나트륨 5수화물, 인산일나트륨 1수화물, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘 수화물, 및 주사용 증류수. 약물 제품의 뇌실내 투여 후 라인 개통성을 유지하기 위해 투여 라인에 남아있는 약물 제품을 완전히 투여할 목적으로 플러

시 용액을 공급한다. 플러시 용액의 조성은 유효 성분을 함유하지 않은 것을 제외하고는 완제의약품과 동일하며, 단일 10 mL 유리 바이알에 5 mL 용액을 채운 형태로 공급된다.

[0432] 세리포나제 알파의 작용 기전

[0433] 세리포나제 알파는 544개 아미노산으로 구성된 재조합 hTPP1 전구체이다. 아미노산 서열은 생체내 hTPP1 전구체의 아미노산 서열과 동일하다. N-연결 올리고당, 예컨대 비스-인산화된 고-만노스 당 사슬은 5개의 N-연결 올리고당 프로파일의 아스파르트산 잔기 (Asn191, Asn203, Asn267, Asn294, 및 Asn424) 에 결합되며 이 올리고당을 통해 CI-MGPR에 의해 표적 세포 또는 리소솜으로 흡수된다 (J Biol Chem 2001; 276: 2249-55). 그 후, 프로-펩타이드 단편은 산성 환경에서 생체내 프로테아제에 의해 절단되어 활성 효소를 생성하며 (예를 들어, 문헌 [J Biol Chem 2004; 279, 31058-67; J Bio Chem 2009; 284: 3985-97]), 리소솜에 축적된 폴리펩타이드로부터 트리펩타이드를 절단하여 저장 물질의 증가를 방지하여 CLN2 질환 진행을 예방한다.

[0434] 약동학

[0435] 일본인이 아닌 CLN2 환자 (표적 샘플 크기: 5)에 대한 이 연구에서, 브리뉴라 (Brineura)를 환자에게 투여하였다. 하기 표 (표 9)는 200 또는 300 mg의 뇌실내 용량을 투여받은 개별 환자의 CSF 및 플라즈마 약동학 파라미터를 보여준다.

표 9

200 또는 300 mg^{a)}의 뇌실내 용량을 투여받은 개별 환자의 뇌척수액 및 플라즈마의 약동학 파라미터

환자 번호 (기준시 연령)	용량 (mg)	측정 시점	측정 물질	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)
환자 1 (2 세)	300	97 주 ^{b)}	플라즈마	6.4	216
환자 2 (2 세)	300	97 주 ^{b)}	플라즈마	3.19	66.9
환자 3 (2 세)	300	첫 번째 투약	CSF	508	2380
		25 주 ^{c)}	플라즈마	10.3	115
			CSF	1540	6130
			플라즈마	11	128
환자 4 (1 세)	200	첫 번째 투약	CSF	511	2720
	300	25 주 ^{c)}	플라즈마	9.46	72.7
			CSF	2.97	36
			플라즈마	21.8	237
환자 5 (1 세)	300	25 주 ^{c)}	CSF	659	3720
			플라즈마	15	148

C_{max}: CSF 또는 플라즈마에서의 최대 농도

AUC_{0-t}: CSF 또는 플라즈마 농도 아래 면적—투여에서 마지막으로 정량화된 시점 t까지의 시간 곡선

a) 이 연구에서, 약동학 평가는 데이터 마감일 이후에 수행되었다; 세리포나제 알파 약동학 파라미터 데이터는 2 일 사이에 브리뉴라를 투여받은 5 명의 환자에 대한 데이터를 보여준다.

b) 49 번째 투약; c) 13 번째 투약

[0436]

[0437] 이 연구의 논의

[0438] 이 연구의 주요 포함 기준은 실시예 3의 연구에 등록된 형제자매가 있는 1세 이상의 혈액 검사에 기초한 TPP1 효소 활성의 감소, 3 내지 6점의 운동 및 언어 하위 척도의 총 점수¹⁹ 및 줄기 세포 요법, 유전자 요법, 또는 효소 보충 요법을 통한 사전 치료 없음에 있다.

[0439] 이 연구는 뇌실내 투여를 위한 장치를 이식하기 위한 절차 후 14-28일 의 수술 후 회복 기간과 96주의 연구 약물 치료 기간으로 구성되었다.

[0440] 투여량 및 투여는 TPP1 (브리뉴라) 300 mg을 대략 4시간에 걸쳐 2주마다 1회 뇌실내 투여하였다 (주입 속도: 2.5 mL/h). 치료 기간은 96주였다.²⁰

[0441] 또한, 연구 참여가 더 이상 실시예 3의 연구에 등록된 CLN2 환자의 형제자매로 제한되지 않도록 연구 프로토콜은 데이터 마감일 이후에 수정되었다. 연구 참여 적격 연령을 < 18세로 변경하고, 2세 미만의 환자의 투여량 및 투여를 다음과 같이 변경하였다: 출생 연령이 < 0.5세인 환자의 경우, 100 mg; 연령이 ≥0.5세 및 < 1세인 환자

의 경우, 150 mg; 및, 연령이 ≥ 1 세 및 < 2 세인 환자의 경우, 처음 4회 용량은 200 mg, 그 후에는 2주 마다 300 mg. 모든 용량은 2.5 mL/h의 주입 속도로 뇌실내 투여되었다.

[0442] 4명의 치료된 환자 (기준 연령: 2 내지 5세)가 안정성 분석 세트와 효능 분석 세트 모두에 포함되었다. 효능을 위해, 표10은 기준선에서 마지막 평가 시점까지의 변화뿐 아니라 CLN2 임상 등급 척도²¹로부터의 기준선 운동 및 언어 하위 척도 점수, 뿐만 아니라 그 총계 (ML) 점수를 보여준다. 어떤 임상 등급 척도에서도 기준선으로부터의 감소가 발견되지 않았다; 모두 변함이 없었다.

표 10

각 임상 등급 척도의 기준 점수 및 그 변화 기준선에서 마지막 평가 시점까지의 변화 (연구 109-203)		기준 점수						
		0	1	2	3	4	5	6
기준선	운동 하위 척도 (0 내지 3 점) (4 환자)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	2 (50)	—	—	—
	언어 하위 척도 (0 내지 3 점) (3 환자) ^{a)}	0 (0)	1 (33)	0 (0)	2 (67)	—	—	—
	ML 하위 척도 (0 내지 6 점) (3 환자) ^{a)}	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)
		기준선에서 마지막 평가 시점까지의 변화						
		-3	-2	-1	0	1	2	3
마지막 평가 시점	운동 하위 척도 (4 환자)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	언어 하위 척도 (3 환자) ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	ML 하위 척도 (3 환자) ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

환자 수 (%)

a) 데이터 컷-오프일 현재 등록된 4 명의 환자 중 1 명은 기준선에서 ML 하위 척도 점수가 1 이었고, 이 환자는 동시에 자폐증이 있었기 때문에 언어 및 ML 하위 척도 평가에서 제외되었다.

[0443]

[0444] 안정성에 관련하여, AE 22는 4명의 환자 모두에서 보고되었다 (상기도 감염, 상기도 감염, 권태감, 발작, 발작, 부분 발작, 부분 발작, 변비, 및 복통; 발열, 수면 장애, 및 발열; 인플루엔자, 발열, 및 위장염; 및 구토, 과민증, 쓰러짐 발작, 기관지염, 전신 강직 간대 발작, 상기도 감염, 상기도 감염, 전신 강직 간대 발작, 전신 강직 간대 발작, 및 위장염). 이러한 사례 중, 3건 (환자 2명의 발열, 환자 1명의 과민증)이 ADR로 간주되었다.

[0445] 사망자는 보고되지 않았다. 3명의 환자에서 심각한 AE가 보고되었으며 (환자 2명의 발열, 환자 1명의 과민증), 이러한 모든 사례는 ADR로 간주되었다. 치료 중단으로 이어지는 AE는 보고되지 않았다.

[0446] 4명의 환자 모두 치료 시작 후 13주까지 혈청 내 항-세리포나제 알파 항체에 대해 양성이었다. 항-세리포나제 알파 항체는 치료 시작 후 37주까지 어떤 환자에서도 CSF에서 검출되지 않았다.

[0447] 활력 징후 또는 12-리드 ECG 소견에서 임상적으로 유의한 변화는 보고되지 않았다.

[0448] 효능

[0449] 3세 미만의 CLN2 환자 에서 브리뉴라의 효능에 관한 한, 이 연구에서는 데이터 컷-오프 후 연구 프로토콜을 수정하여 < 18 세의 출생 연령의 적격 연구 집단 환자로 만들었다. 가장 최근에 얻은 데이터에 따르면,²⁷ 브리뉴라는 11명의 환자에게 투여되었으며, 그 중 5명은 3세 미만이었다 (3명은 2세 및 2명은 1세). 표11은 기준선에서 연령별 ML 점수를 보여준다. 기준선부터 마지막 평가 시점까지, ML 점수는 8명의 환자 (4명의 환자는 6점의 점수를 유지하고 3명의 환자는 4점의 점수를 유지했으며 1명의 환자는 2점수를 유지함)에서 변경되지 않았으며 2 명의 환자에서는 점수가 개선되었고 (1명의 환자의 점수는 5점에서 6점으로, 1명의 환자의 점수는 1점에서 2점으로 개선됨), 1명의 환자는 1점이 떨어졌다 (환자의 점수가 4점에서 3점으로 떨어짐). 2세 환자 3명 중 2명은 6점의 ML 점수를 유지했으며, 다른 환자는 1점 (5점에서 6점으로) 개선되었다. 2세 미만의 환자 모두 6점의 ML 점수를 유지하였다.

표 11

기준선 및 최종 평가 시점의 ML 점수 분포

기준선 연령 카테고리		ML 점수						
		0	1	2	3	4	5	6
기준선	<3 세 (5 환자)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
	<2 세 (2 환자 ^{a)})	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	2 (66.7)
	2 세 (3 환자)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	2 (66.7)
	≥3 세 (6 환자)	0 (0)	1 (16.7) ^{b)}	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)
전체 (11 환자)		0 (0)	1 (9.1) ^{b)}	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	1 (9.1)	4 (36.4)
마지막 평가 시점	<3 세 (5 환자)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
	<2 세 (2 환자 ^{a)})	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
	2 세 (3 환자)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
	≥3 세 (6 환자)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3) ^{b)}	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)
전체 (11 환자)		0 (0)	0 (0)	2 (18.2) ^{b)}	1 (9.1)	3 (27.3)	0 (0)	5 (45.5)

환자 수 (%)

a) 2 세 미만의 환자는 모두 기준선에서 1 세였다.

b) 이 데이터는 표 29, a)에 설명된 자폐증 환자의 MS 점수를 포함한다.

[0450]

[0451]

3세 미만의 환자에서의 효능에 관한 한, 결과는 브리뉴라 요법 동안 증상의 악화가 없음을 확인시켜 주었다.

[0452]

상기의 관점에서, 브리뉴라의 사용은 젊은 환자에서 CLN2의 질환 진행을 예방하는 데 효과적인 것으로 기대된다.

[0453]

안정성 및 심각한 이상 사례

[0454]

<3세의 CLN2 환자의 안정성에 관하여: 이 연구에서, 최신 데이터에 기반하여, 11명의 환자 (≥3세 환자 6명, 2세 환자 3명, 및 1세 환자 2명)에게 브리뉴라를 투여했으며, 11명의 환자 모두 AE를 보고하였다. 이들 중, ≥3세 환자 3명 (환자당 발열 1~3회 발생) 및 <3 세 환자 3명 (2세의 환자 2명의 발열 및 과민증; 1세의 환자 1명의 약물 과민증 및 약물 과민증)의 사례는 ADR로 평가되었으며, 이러한 모든 사례의 결과는 "회복"되었다. ≥3세의 환자 6명 (에스케리키아 요로 감염, 위장관 누공, 및 폐렴; 프로피오니박테리움 검사 양성; 발열, 선종 비대 및 비염; 장치 삽입 합병증; 안와주위 혈종; 및 발열, 충치, 및 발열) 및 <3세의 환자 3명 (2세 환자의 경우 간질 및 감염; 발열, 인플루엔자 및 인플루엔자; 및 과민증 및 의료 장치 부위 혈종)에서 SAE가 보고되었다. 이들 중, ≥3세의 환자 2명 (발열 및 발열; 및 발열)의 사례 및 <3세의 환자 2명 (2세 환자의 발열 및 과민증)의 사례를 ADR로 평가하였고, 이러한 모든 사례의 결과는 "회복"되었다. 상기에 기반하여, <3세의 환자에서 임상적으로 유의한 새로운 AE는 관찰되지 않았다.

[0455]

임상 연구 및 해외 항만-마케팅 경험에서 AE의 발생률에 기초하여, 브리뉴라 주입의 안정성은 허용 가능한 것으로 간주된다.

[0456]

결론적으로, ≥3세의 CLN2 환자에 대한 선행 연구 및 < 3세를 포함하는 CLN2 환자에 대한 이 연구에 기초하여 뇌실내 투여된 경우, 브리뉴라에 대해 특정 수준의 효능이 예상될 수 있고, 브리뉴라의 안정성이 허용 가능한 것으로 보인다.

[0457]

투여량 및 투여

[0458]

뇌실내 경로는 외과적으로 삽입된 이식형 뇌실내 장치를 사용하여 혈액-뇌 장벽을 우회하고 효소를 중추신경계에 직접 광범위하게 전달함으로써 신경학적 증상에 대한 효능을 달성하는 브리뉴라 투여를 위한 뇌실내 경로를 결정하였다.

[0459]

TPP1-결핍 개 (닥스훈트)에 대한 1차 약력학 연구에서, 2주마다 ³⁾ 16 mg의 세리포나제 알파를 뇌실내 투여하면 생존 기간이 연장되는 경향이 있는 신경학적 증상의 발병 시간이 연장되었다. 뇌 조직에서의 TPP1 활성이 중추신경계에 축적된 리소좀 물질과 더 밀접하게 관련되어 있다는 사실에 기반하여, 뇌 무게에 따른 인체 용량에 대한 스케일링 인자를 기반으로 임상 용량을 조사하였다. 인간의 뇌는 2세가 되면 성인 뇌 무게의 75%에 도달하고 5세가 되면 거의 100%에 도달한다는 점을 고려하면 (문헌 [Cereb Cortex 1996; 6:551-60]), 2 내지 7세의 뇌 무게는 평균 성인 뇌 무게 1400g을 기준으로 1050 내지 1400 g이다. CLN2 환자에서 진행성 뇌 위축의 가능성을

고려하여, 본 출원인은 이 연령대의 CLN2 환자의 뇌 무게가 약 1000 g일 수 있다고 가정하였다. 닥스훈트의 평균 뇌 무게는 50 g으로 추정되었기 때문에 (문헌 [Peptide Drug Delivery to the Brain, Raven Press, 1991:112]), 인체 용량을 결정하기 위한 척도 인자는 20배였고, TPP1-결핍된 개 (닥스훈트)에 투여된 16 mg 세리포나제 알파의 용량은 종 간의 뇌 무게 비율을 기준으로 ≥ 2 세인 경우 320 mg으로 간주되었다. 그런 다음, ≥ 3 세의 CLN2 환자에서 실시예 3에 설명된 연구는 예를 들어 안정성을 고려하여 30 mg에서 시작하여 300 mg으로 적정하는 코호트를 사용하여 개시되었다. 내약성을 확인한 후, 고정-용량 기간을 포함하여 300 mg의 효능 및 안정성을 평가하였다. 이 연구의 경우, 프로토콜이 수정되었다 (데이터 차단 후). 용량은 브리뉴라 의 효능 및 안정성을 조사하기 위해 < 2 세의 환자³⁹의 뇌 무게를 기준으로 용량을 선택하였다: 출생 연령이 0.5세인 환자의 경우 < 100 mg, 출생 연령이 0.5 내지 < 1 세인 환자의 경우 150 mg, 출생 연령이 1세 내지 < 2 세인 환자의 경우 처음 4회 용량은 200 mg이고 그 후 용량은 300 mg. 1세 내지 < 2 세의 환자의 경우, 용량은 뇌 무게를 기준으로 하여 300 mg으로 추정되었다. 그러나, 브리뉴라 치료를 시작한 0.5 내지 < 1 세의 환자의 경우 초기 용량을 중간 용량으로 200 mg으로 설정하고 안정성을 고려하여 연령에 따라 150 mg에서 300 mg으로 증량하였다. 투약 간격에 관해서는, 비임상 약동학 연구 등의 조직 분포 결과로 인해, 임상 연구에서 브리뉴라를 2주에 1회 투약 간격으로 투여하도록 하였으며, 이는 CNS에서 약물 활성 물질에 대한 노출이 2주에 1회 투약 간격으로 유지될 것으로 예상됨을 시사한다.

[0460] 2세 미만의 어린이는 하기 표 (표 12)를 참고하여 용량이 감소되었다.

표 12

연령대	각 용량
출생 ~ < 6 개월	100 mg
6 개월 ~ < 1 세	150 mg
1 세 ~ < 2 세	처음 4 회 투여까지의 용량: 200 mg 5 차 투여부터의 용량: 300 mg

[0461]

[0462] 일반적으로, 이 약물은 주입 펌프를 이용하여 2.5 mL/시간의 속도로 주입되나, 환자의 상태에 따라 주입 속도가 감소된다.

[0463] 이 약물이 투여될 때 아나필락시스를 포함한 과민증이 발생할 수 있다. 이 증상을 완화시키기 위해, 해열제 유무에 관계 없이 항히스타민제를 투여받는 환자의 사전 치료는 주입 시작 30 내지 60분 전에 고려한다.

[0464] 임상 연구에서 주입 속도에 대하여, 브리뉴라는 모든 연령대에서 2.5 mL/h의 주입 속도에서 뇌실내 투여되었다. 주입 속도가 2 내지 7세 환자에서 대략 100 mL의 CSF 및 < 1 세의 환자에서 대략 50 mL의 CSF로 추정되는 경우 (문헌 [Peptide Drug Delivery to the Brain, Raven Press 1991:112]), 브리뉴라의 주입량은 CSF의 대략 10% 미만인 것으로 추정되었다. 인간의 CSF 생성 속도는 일반적으로 브리뉴라 주입 속도 (2.5 mL/h)의 대략 12%인 약 20 mL/h (문헌 [Am J Physiol 1962; 203:763-74])이며, 0.5세의 연령에서 CSF 생성 속도 (대략 2.5-4.7 mL/h로 추정됨)⁴⁰는 브리뉴라 주입 속도 (2.5 mL/h) 보다 더 큰 것으로 가정된다. 이러한 데이터에 기초하여, 브리뉴라의 뇌실내 주입 속도는 인간 CSF 또는 CSF 생성 속도에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

[0465] 상기를 고려하여, 브리뉴라는 ≥ 3 세의 CLN2 환자에게 2년간 1회 300 mg을 뇌실내 투여한 선행 연구, 및 < 3 세의 CLN2 환자에게 300 mg 이하를 2주 동안 1회 뇌실내 투여한 본 연구 결과에 기초하여 질환의 진행을 억제하는 데 효과적이며 주요 안정성 문제를 제기하지 않음이 입증되었다.

[0466] 실시예 4-9에 인용된 참고 문헌

[0467] 하기 참고 문헌은 하기 넘버링에 따라 본원에 인용되고/되거나 본원에 참조로 포함된다.

- Arkin, LM, Sondhi, D, Worgall, S, Suh, LH et. al. Confronting the issues of therapeutic misconception, enrollment decisions, and personal motives in genetic medicine-based clinical research studies for fatal disorders. *Hum Gene Ther* 16[9], 1028-1036. 2005.
- Awano, T, Katz, ML, O'Brien, DP, Sohar, I et. al. A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 89[3], 254-260. 2006.
- Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 37[1], 53-72. 1996.
- Chang, M. CLN2. The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. New York: Oxford Univ Press, 2011: 80-109.
- Crystal, RG, Sondhi, D, Hackett, NR, Kaminsky, SM et. al. Clinical protocol. Administration of a replication-deficient adeno-associated virus gene transfer vector expressing the human CLN2 cDNA to the brain of children with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Gene Ther* 15[11], 1131-1154. 2004.
- Dierenfeld, AD, McEntee, MF, Vogler, CA, Vite, CH et. al. Replacing the enzyme alpha-L-iduronidase at birth ameliorates symptoms in the brain and periphery of dogs with mucopolysaccharidosis type I. *Sci Transl Med* 2[60], 60ra89. 2010.
- Dyke, JP, Sondhi, D, Voss, HU, Shungu, DC et. al. Assessment of Disease Severity in Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Using Multiparametric MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* . 2012.
- EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16[3], 199-208. 1990.
- Giedd, JN, Snell, JW, Lange, N, Rajapakse, JC et. al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb Cortex* 6[4], 551-560. 1996.
- Karavelis A, Foroglou G, Selviaridis P et al. Intraventricular administration of morphine for control for intractable cancer pain in 90 patients. *Neurosurgery* 39[1], 57-62. 1996.
- Kronenberg MF, Laimer I, Rifici C et al. Epileptic seizure associated with intracerebroventricular and intrathecal morphine bolus. *Pain* 75[2], 383-387. 1998.
- Kurachi, Y, Oka, A, Mizuguchi, M, Ohkoshi, Y et. al. Rapid immunologic diagnosis of classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 54[8], 1676-1680. 2000.
- Kwon JM, Adams H, Rothberg PG, et al. Quantifying physical decline in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease). *Neurology* 77[20], 1801-1807. 2011.
- Lishner M, Perrin RG, Feld R et al. Complications Associated with Ommaya Reservoirs in Patients with Cancer: The Princess Margaret Hospital Experience and a Review of the Literature. *Arch Intern Med* 150[1], 173-176. 1990.
- Msall ME. Measuring functional skills in preschool children at risk for neurodevelopmental disabilities. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 11, 263-273. 2005.
- Seitz, D, Grodd, W, Schwab, A, Seeger, U et. al. MR imaging and localized proton MR spectroscopy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 19[7], 1373-1377. 1998.
- Sleat, DE, El-Banna, M, Sohar, I, Kim, KH et. al. Residual levels of tripeptidyl-peptidase I activity dramatically ameliorate disease in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab.* 94, 222-233. 2008.

[0468]

- Sleat, DE, Wiseman, JA, El-Banna, M, Kim, KH et. al. A mouse model of classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis based on targeted disruption of the CLN2 gene results in a loss of tripeptidyl-peptidase I activity and progressive neurodegeneration. *J Neurosci* 24[41], 9117-9126. 2004.
- Steinfeld, R, Heim, P, von Gregory, H, Meyer, K et. al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet* 112[4], 347-354. 2002.
- Vuilleminot, BR, Katz, ML, Coates, JR, Kennedy, D et. al. Intrathecal tripeptidyl-peptidase 1 reduces lysosomal storage in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 104[3], 325-337. 2011.
- Vuilleminot, BR, Kennedy, D, Reed, RP, Boyd, RB, et. al. Recombinant human tripeptidyl peptidase-1 infusion to the monkey CNS: safety, pharmacokinetics, and distribution. *Toxicol Appl Pharmacol* 277[1], 49-57. 2014.
- Worgall, S, Kekatpure, MV, Heier, L, Ballon, D et. al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology* 69[6], 521-535. 2007.
- Worgall, S, Sondhi, D, Hackett, NR, Kosofsky, B et. al. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. *Hum Gene Ther* 19[5], 463-474. 2008.
- Xu, S, Wang, L, El-Banna, M, Sohar, I et. al. Large-volume intrathecal enzyme delivery increases survival of a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Ther* 19[10], 1842-1848. 2011.

[0469]

[0470] 실시예 11

[0471] 이 실시예는 실시예 3의 1/2상 연구에서 환자 샘플에 대해 수행된 추가 약동학 및 약력학 분석을 설명한다.

[0472]

약동학 분석: 약동학 분석을 위한 CSF 및 혈액 (플라즈마) 샘플을 용량 증량 단계 동안 각각의 새로운 용량 수준에서 첫 번째 용량인 초기 용량, 및 안정 용량 단계의 5주차 및 13주차에 수집하였다. 샘플을 예비 투약시 (주입 시작 전 0.25 시간 이내), 및 주입 종료 후 0.25, 4, 8, 20, 72, 및 120 시간에 수집하였다. 추가 CSF

및 혈액 (플라즈마) 샘플을 연속 샘플이 수집되지 않을 때마다 예비 투약 시작 시 및 안정 투약 단계의 4주마다 수집하였다. ICV 포트를 사용하여 뇌의 측뇌실에서 CSF 샘플을 얻었다.

[0473] CSF 및 플라즈마 샘플은 검증된 전기화학발광 면역분석 (ECLA) 방법 (문헌 [BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, US])에 의해 세리포나제 알파의 농도에 대해 분석되었다. 정량 하한 (lower limit of quantitation, LLOQ)은 CSF에서 20 ng/mL이었고 플라즈마에서 16 ng/mL이었다. 품질 관리의 분석 간 정확도 (절대 % 상대 오차)와 정밀도 (변동 계수 %)는 샘플 검사 실행 전체에 걸쳐 CSF에서 $\leq 13.2\%$, 및 플라즈마에서 $\leq 17.2\%$ 이었다.

[0474] PK 파라미터는 Phoenix WinNonlin 6.4 (Pharsight Corporation, Cary, NC, USA)를 사용하여 비구획 분석 (NC A)에 의해 CSF 및 플라즈마의 농도-시간 데이터를 기반으로 추정되었다. 최대 농도 (C_{max}) 및 최대 농도 시간 (T_{max})은 관찰된 데이터에서 직접 기록되었다. 추정된 다른 PK 파라미터는 제거 반감기 ($t_{1/2}$); 선형 사다리꼴 규칙에 의해 추정된, 0부터 마지막 측정 가능한 농도까지의 농도-시간 곡선 아래 면적 (AUC_{0-t}); 무한대로 외삽된 농도-시간 곡선 아래의 면적 ($AUC_{0-\infty}$); 흡수된 부분의 제거 (CL); 말단 위상을 기반으로 한 분포 부피 (V_z); 및 정상 상태 분포 부피 (V_{ss})이다.

[0475] 면역원성 분석: 면역원성에 대한 CSF 및 혈액 (혈청) 샘플을 기준선에서, 용량 증량 단계 동안 4주 마다, 안정 용량 단계의 시작 및 이후 4주마다 수집하였다. CSF 및 혈청 샘플은 검증된 가교 전기화학발광 분석 (문헌 [BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, US])에 의해 세리포나제 알파에 특이적인 총 항-약물 항체 (TA b)에 대해 검사되었다. CSF의 TAb-양성 샘플은 세리포나제 알파가 리소솜으로 흡수되는 것을 차단하는 항체 (Nab)를 중화하기 위해 검증된 세포 기반 유세포 분석 (문헌 [BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, US])을 사용하여 추가로 특성화되었다. Nab 검사는 표적 작용 부위가 CNS이므로 CSF 샘플에서만 수행되었으며, TAb-양성 샘플은 Nab 반응에 대해 검사되었다. 이 연구의 전체 면역원성 방법 및 결과는 이전에 보고되었다 [Cherukuri-2018].

[0476] 통계학적 분석: PK 집단에 대한 인구학적 특성을 요약하였다. PK 파라미터는 생물학적 매트릭스, 투약 그룹 및 연구 방문에 의해 기술적으로 요약되었다. PK 집단의 분석이 통계학적 유의성을 평가할 수 없었기 때문에 인구학적 특성, 면역원성, 안정성, 및 효능 파라미터에 대한 PK 파라미터의 관계를 그래픽으로 평가하였다. 공변량으로 시간이 없는 분석의 경우, 각 환자에 대한 평균 PK 파라미터를 300 mg QOW로 치료하는 동안 개별 환자의 노출에 대한 대표적인 척도로 사용하였다. 평균 PK 파라미터는 300 mg QOW 용량 및 집중 PK 샘플링 (즉, 300 mg의 첫 번째 용량, 및 안정 용량 단계의 5주 및 13주차)으로 연구 방문에 걸쳐 C_{max} 및 AUC_{0-t} 값의 평균을 계산하여 유도되었다.

[0477] 결과

[0478] PK 파라미터는 다양한 용량 수준 및 연구 방문에 걸쳐 모든 환자에서 추정되었다. 300 mg QOW에서, CSF에서 평가 가능한 PK 데이터가 있는 24명의 환자가 있었고 플라즈마에서 측정 가능한 PK 데이터가 있는 15명의 환자가 있었다.

[0479] 단일-용량 PK 데이터는 30 (n=3), 100 (n=3), 또는 300 mg (n=17)의 초기 용량을 투여받은 환자로부터 입수 가능하였다; 4/4는 용량 증량 단계에서, 및 13/14는 세리포나제 알파의 안정적인 용량 단계에 직접 등록되었다 (도 13).

[0480] CSF에서, 4시간 주입 종료 후 첫 번째 샘플링 시점에서 피크 농도가 관찰되었으며 2상 방식으로 감소하는 것으로 나타났다. CSF 노출은 30 mg에서 300 mg으로 용량이 10배 증가한 것에 비해 중간값 C_{max} 및 AUC가 약 5 내지 7배 증가하여 용량 비례보다 적게 증가하였다. 100 mg 그룹의 한 환자는 초기 용량 이후에 높은 노출을 보였고, 따라서 100 mg 용량 수준에 대한 노출 파라미터는 작은 샘플 크기로 인해 매우 가변적이었다. 이 환자에 대한 C_{max} 및 AUC (100 mg 그룹에 대해 보고된 최대 값으로 도시됨)는 300 mg 그룹에 대한 중간값보다 높았다. 이 이상치 노출을 설명하는 결정적인 결과는 밝혀지지 않았지만, 300 mg의 후속 주입 후 이 환자에 대한 CSF 노출은 초기 100 mg 투약 후 노출보다 적었다.

[0481] 연구 수행의 초기 단계 동안, 플라즈마 PK 샘플은 안정성 범위를 벗어나서 저장되었으므로 30 mg 그룹에 대한 데이터가 없고 100 mg 그룹의 한 환자에 대해서만 사용할 수 있다. 주로 300 mg 용량 수준을 기준으로 했을 때 플라즈마 농도는 4시간 ICV 주입 종료 후 8~20시간 사이에 최고조에 달했으며 72시간 동안 정량 하한 (LLOQ) 이

상으로 유지되면서 이상적으로 감소하는 것으로 나타났다.

- [0482] 다중-용량 PK 데이터는 연구 전반에 걸쳐 300 mg의 세리포나제 알파 QOW를 투여받은 안정 용량 단계 (n=14)에 직접 등록된 환자로부터 평가되었다 (도 14-15).
- [0483] CSF의 PK 파라미터는 1일, 5주 및 13주차 방문 간에 유사하였다. 가변적이지만, 플라스마 T_{max} , C_{max} , 및 AUC_{0-t} 는 방문 전반에 걸쳐 식별 가능한 경향 없이 비슷하였다. 300 mg QOW의 ICV 투여로, 플라스마의 중간값 C_{max} 는 CSF보다 대략 1000배 낮았고 플라스마의 중간값 AUC_{0-t} 는 300 내지 1000배 낮았다. 환자- 및 방문-매칭된 PK를 기반으로 한 플라스마 대 CSF에서 C_{max} 또는 AUC_{0-t} 의 크기 사이에는 명백한 상관 관계가 없었다 (도 16). 방문에 걸친 C_{max} 및 AUC_{0-t} 개인간 변동성은 각각 CSF에서 26-73% 및 31-49%인 반면 플라스마에서는 54-89% 및 59-103%이었다. 방문에 걸친 C_{max} 및 AUC_{0-t} 의 개인내 변동성은 각각 CSF에서 33% 및 24%인 반면 플라스마에서는 69% 및 80%이었다.
- [0484] **약동학 및 환자 특성:** 300 mg QOW 요법에 대해 기준 환자 특성이 세리포나제 알파 PK에 미치는 잠재적인 영향을 평가하였다. C_{max} 및 AUC_{0-t} 의 평균 추정치는 치료 과정 동안 개별 환자의 노출을 나타내는 데 사용되었으며 300 mg QOW 에서 약물 축적 또는 시간 의존적 PK가 없기 때문에 적절한 것으로 간주되었다. CSF 또는 플라스마에서 세리포나제 알파의 노출에 대한 기준 성별, 연령, 체중, 또는 CLN2 점수의 명백한 효과는 없었다 (도 17a-17d). 연령이 감소함에 따라 플라스마 C_{max} 가 약간 증가하는 경향이 있었지만 플라스마 AUC_{0-t} 는 나타나지 않았다.
- [0485] **약동학 및 면역원성:** 연구 기간 동안 환자 24명 중 5명 (21%)의 CSF 및 환자 24명 중 19명 (79%)의 혈청에서 세리포나제 알파에 대한 총 항체 (TA_b)가 검출되었다. CSF TA_b 반응은 안정 용량 단계의 13주차에 처음 검출된 반면, 혈청 TA_b 반응은 샘플링된 가장 이른 시점인 용량 증량 단계의 5주차에 검출되었다. 중화 항체 (NA_b)는 CSF TA_b 양성인 5명의 환자 중 어느 누구도 CSF에서 검출되지 않았으므로 추가 분석에 사용할 수 없다.
- [0486] 세리포나제 알파 PK가 항-약물 항체 (ADA)의 발달에 의한 영향을 받는지 여부를 결정하기 위해, 양성 TA_b 반응이 있는 방문의 C_{max} 및 AUC_{0-t} 를 음성 TA_b 반응이 있는 방문과 비교하였다. 방문-매칭된 노출 파라미터 및 ADA 상태 (즉, 1일차, 안정 용량 5주차 및 안정 용량 13주차)를 300 mg에서 치료를 시작하고 평가 가능한 PK 및 ADA 데이터를 보유한 모든 환자로부터 평가하였다. CSF 데이터가 있는 18명의 환자 (용량 증량 단계의 4/4 및 안정 용량 단계에 직접 등록된 14/14) 및 플라스마/혈청 데이터가 있는 14명의 환자 (용량 증량 단계의 1/4 및 안정 용량 단계의 13/14)가 분석을 위해 포함되었다.
- [0487] 도 18a에 나타난 바와 같이, 환자 전반에 걸쳐 CSF ADA 상태에 의한 CSF C_{max} 및 AUC_{0-t} 의 식별 가능한 경향은 없었다. 양성 ADA 반응이 있는 CSF C_{max} 및 AUC_{0-t} 값은 음성 ADA 반응이 있는 노출 값의 분포 내에 있었다. 방문-매칭된 PK 및 CSF ADA양성인 2명의 환자의 경우, CSF AUC_{0-t} 는 ADA-음성 방문에 비해 ADA-양성 방문에서 17-27% 낮았다. 플라스마 C_{max} 및 AUC_{0-t} 사이에 혈청 ADA 상태와 환자 전체 및 환자 내에서 어떤 연관성도 관찰되지 않았다 (도 18b). 혈청 ADA에 대한 양성 방문 시 플라스마 노출은 개별 환자 내 ADA 음성 방문 시 노출 범위에 걸쳐 있었다.
- [0488] 세리포나제 알파 PK 및 효능 결과 사이의 관계는 300 mg QOW의 시작부터 연구 종료까지의 운동-언어 점수 변화를 사용하여 평가하였다. 이 분석에서 23명의 환자 중, 2명은 1점 증가, 13명은 변화 없음, 5명은 1점 감소, 3명은 48주 치료 후 2점 감소를 보였고 전체 응답자 비율은 87% (23명 중 20명)이었다. 48주차에 환자의 운동-언어 점수 변화는 CSF의 개별 평균 C_{max} 및 AUC_{0-t} 와 상관관계가 없었다 (도 19). 점수가 감소한 환자는 점수의 변화나 증가가 없는 환자의 분포 내에서 CSF 노출 파라미터를 가졌다. 유사하게, 치료 48주 동안 환자 점수의 최대 감소로 평가했을 때 상관 관계가 나타나지 않았다.
- [0489] PK 및 이상 사례 간의 관계도 분석하였다. 상술한 바와 같이, 연구 집단의 적어도 10%에서 발생한 연구 약물-관련 사례가 분석을 위해 포함되었다: 발열 46% (24명 중 11명), 과민증 33% (24명 중 8명), 발작 33% (24명 중 8명), 간질 17% (24명 중 4명), 두통 13% (24명 중 3명), 및 구토 13% (24명 중 3명). 발열, 과민증, 발작, 또는 간질이 있는 환자와 없는 환자 사이에서, CSF 또는 플라스마에서 C_{max} 및 AUC_{0-t} 의 유의한 차이가 없었다. 두통이 있는 환자의 경우 CSF 노출이 더 높았고, 그렇지 않은 환자에 비해 구토가 있는 환자의 CSF와 플라스마 모두에서 노출이 더 높은 경향이 약간 있었다. 두통이나 구토가 있는 환자의 노출은 일반적으로 두 가지 사례가

없는 환자에서 관찰된 최고 노출을 초과하지 않았다.

[0490] 상기 결과는 세리포나제 알파가 30, 100, 및 300 mg의 초기 ICV 주입 후 CSF 노출의 용량 비례 증가 미만임을 입증했음을 보여준다. 단일-용량 범위 (각각 2.08×10^5 , 6.65×10^5 , 및 1.42×10^6 ng/mL)에 걸친 CSF C_{max} 는 일반적으로 인간 뇌 내에서 ~100 mL의 CSF에 투여된 ICV 투여량의 예상 값과 일치하였다 (각각 3.00×10^5 , 1.00×10^6 , 및 3.00×10^6 ng/mL) (문헌 [Pardridge 외, J. Cereb. Blood Flow Metab. 17, 713-731, 1997]). 300 mg QOW에서, 연구 방문 전반에 걸쳐 비교 가능한 C_{max} , AUC, CL, 및 V_{ss} 를 기반으로 한 CSF 또는 플라스마 PK에서 명백한 추적 또는 시간 의존성은 없었다. 이는 격주 투여 빈도를 고려했을 때 환자에 걸쳐 6.2-7.7 시간의 CSF 반감기와 1명의 환자에서 계산 가능한 플라스마 반감기 11.8시간과 일치한다. CSF 반감기는 치료 격주 투여의 근거에 가장 적합한 수 일에서 수 주의 리소좀 반감기 (체외 인간 섬유아세포에서 유래)와 CNS 조직 반감기 (원숭이의 평가에서 유래)가 표적 부위를 직접 반영하지 않는다는 점을 강조해야 한다. 환자에서, CSF 농도는 ~4 일 동안 리소좀 k_{uptake} 보다 높았으며, 이는 동물 데이터를 기반으로 하여 CNS 조직에 효소가 광범위하게 분포되었음을 시사한다. 이는 ~100 mL의 전형적인 CSF 부피를 초과한 분포의 CSF 부피 추정치에 의해 뒷받침되었다. 뇌의 내부 CSF 공간에 세리포나제 알파를 직접 투여하면, CSF와 플라스마 사이의 C_{max} 또는 AUC 크기에 상관관계 없이 주변부보다 대략 100배 더 많은 노출이 발생하였다; 플라스마 PK가 CSF PK에 대한 좋은 대리물이 아님을 나타낸다. 플라스마 T_{max} 는 주입 종료 직후 발생한 CSF T_{max} 와 비교하여 4시간 ICV 주입 완료 후 8시간이었다. 혈액-CSF 장벽은 BBB에 비해 누출이 심하기 때문에 ICV-투여 약물은 CSF 흐름 트랙을 통해 뇌 밖으로 운반되어 거미막 용모를 통해 말초 혈류로 흡수된다 (문헌 [Pardridge 외, Fluids Barriers CNS. 8:7, 2011]).

[0491] 환자 간의 CSF 및 플라스마 PK의 변동성은 환자 인구학적으로 설명되지 않았는데, 내재적 요인이 세리포나제 알파 노출과 상관관계가 없는 것으로 나타났기 때문이다. 세리포나제 알파의 ICV 용량은 뇌량에 따라 설계되었으므로, 본 연구에서 CSF 노출은 연령 (3-8세) 및 체중 (14.5-26.0 kg) 범위에 대해 크게 변하지 않을 것으로 예상되었다. 인간의 뇌는 평균적으로 2세까지 성인 질량의 약 75%, 5세까지 100%를 달성하며 발달 동안 뇌 대 체중 비율이 점진적으로 감소한다 (문헌 [Giedd 외, Cereb. Cortex. 6:551-560, 1996]). 3세 내지 8-9세 사이에 질환에 걸리지 않은 인간의 뇌 무게는 각각 14.1-26.0 kg 및 15.6-27.5 kg인 것에 비해 여성의 경우 평균 평균 1.09-1.18 kg, 남성의 경우 1.27-1.37 kg이다 (문헌 [Dekaban 외, Ann. Neurol. 4, 345-356, 1978]). 따라서, 뇌 무게의 변화는 체중의 80% 변화에 비해 본 연구에서 연령대에 걸쳐 8%에 불과하다. 참고로, 연령이 감소함에 따라 플라스마 C_{max} 가 약간 증가하는 경향은 유아기 동안 신체 대 뇌 중량의 불균형적인 변화에 기인할 가능성이 높다. 연령은 뇌의 무게와 일치하지만 ICV 용량은 훨씬 더 작은 체중에 흡수되고 그에 따라 더 작은 혈액량으로 흡수되어 전신 노출이 더 집중된다.

[0492] 환자 내 변동성이 환자 간 변동성 훨씬 적기 때문에, CSF 노출의 환자 간 변동성은 ICV-투여 효소 고유의 변동성보다 질환 중증도의 차이에 기인할 수 있다. (CSF C_{max} 의 경우 33% 및 CSF AUC_{0-t} 의 경우 24%). CSF 노출 및 기준 CLN2 점수 간의 연관성은 나타나지 않았지만, CSF PK에 반영되지만 임상 등급 점수의 변화로 번역되지 않는 CNS에 대한 병리학적 영향이 있을 수 있다. 그 후 전신 흡수가 발생함에 따라 플라스마 PK의 환자 간 및 환자 내 변동성은 CSF보다 상당히 높았는데, 이는 부분적으로 정량화 가능한 농도의 플라스마 샘플수가 불충분하였기 때문이다.

[0493] 300 mg QOW의 환자- 및 방문-매칭된 분석을 기반으로 하여, CSF 및 혈청에서 ADA의 존재는 CSF 및 플라스마에서 각각 PK에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 치료된 환자의 대부분은 혈청에서 aDA를 발생시켰으며, 이는 환자가 내인성 단백질이 결핍되어 있기 때문에 다른 ERT와 일관되게 세리포나제 알파의 플라스마 노출이 혈청에서 ADA 양성으로 이어질 가능성이 있음을 시사한다 (문헌 [Long 외, Clin. Ther. 39:118-129, 2017]). 이 연구에서, ADA 반응의 발달은 유해한 안정성 프로파일 또는 열악한 치료 결과를 예측하지 못하는 것으로 이전에 입증되었다 (문헌 [Cherukuri 외, Clin. Immunol. 197:68-76, 2018]). 세리포나제 알파와 관련된 가난 혼한 이상 사례의 경우, CSF 또는 플라스마 노출과 발열, 과민증, 발작, 또는 간질의 발생률 사이에 명백한 상관관계가 없었다. 두 사례 모두에 대해 두통 및 구토의 발생과 함께 노출이 증가하는 약간의 경향은 샘플 크기 (환자 24명 중 3명)가 작은 경우 빈도가 낮다는 점을 감안할 때 해석에 한계가 있었다.

[0494] 48주 동안 300 mg QOW를 투여한 후 CLN2 점수의 변화로 측정된 치료에 대한 반응은 CSF 노출의 정도와 상관관계가 있는 것으로 보이지 않았으며, 이는 300 mg QOW로 노출 범위에 걸쳐 최대 이점을 얻었음을 나타낸다. 참고로, CSF 노출 in CLN2 환자의 CSF 노출은 TPP1이 없는 개에서 효과적인 16 mg 용량과 관련된 노출을 초과하였으며,

이는 이러한 노출이 노출-반응 관계의 플래토 내에 있음을 시사한다 (문헌 [Katz 외, J. Neurosci. Res. 92, 1591-1598, 2014; Vuilleminot 외, Mol. Genet. Metab. 114, 281-293, 2015]). 환자 간 및 환자내 PK 변동성에도 불구하고, 임상 300 mg 용량에서 보고 가능한 CSF AUC_{0-t}를 가진 방문의 91% (68명 중 62명)는 TPP1가 없는 치료된 개에서 평균 CSF AUC_{0-t}보다 높은 값을 보였다 (6.45×10^6 ng-hr/mL) (Vuilleminot 2015, *supra*). 낮은 수준의 TPP1 발현은 뇌에서 정상 TPP1 활성의 단 6%만이 수명을 거의 야생형 마우스의 것으로 연장시킨 CLN2-돌연변이 마우스 연구에서 질환을 극적으로 약화시키는 것으로 나타났다 (Sleat 2008, *supra*). 종합하면, 이러한 비임상 및 임상 데이터는 300 mg QOW에서 ICV를 전달한 세리포나제 알파가 의미있는 치료 이점을 위해 CNS에 충분한 TPP1 노출을 제공함을 나타낸다. 이는 ICV 투여 단백질의 임상 CSF 및 플라즈마 약동학의 첫 번째 특성이다.

[0495] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 인용되도록 지시된 것처럼 본원에 참고로 인용된다. 전술한 본 발명은 이해의 명료성을 위해 예시 및 실시예로서 일부 상세하게 설명되었지만, 첨부된 청구범위의 취지 또는 범주를 벗어나지 않고 특정 변경 및 수정이 이루어질 수 있음은 본 발명의 교시와 관련하여 당업자에게 자명할 것이다.

[0496] < 각주 >

[0497] ¹⁹이 연구 (또는 그 일부)는 독일과 미국에서 수행되었다.

[0498] ²⁰데이터 마감일 (개월)을 통한 노출 기간 (평균±SD)은 30.5±11.30주였다.

[0499] ²¹CLN2 임상 등급 척도 평가는 12주마다 수행되었다.

[0500] ²⁷최근 날짜까지 노출 기간 (평균±SD)은 67.2±32.48주였다. < 2세의 환자와 ≥2세의 환자의 노출 기간은 각각 43.2±0.91주와 72.6±33.80주였다.

[0501] ³⁹여성/암컷 소아 환자의 뇌 무게는 < 0.5세의 출생 연령 범위에서 360/380 g 내지 580/640 g, 0.5 내지 < 1세의 연령 범위에서 640/680 g 내지 940/970 g, 및 1세 내지 < 2세의 연령 범위에서 940/970 g 내지 1040/1120 g으로 보고되었다 (문헌 [AnnNeurol 1978; 4:345-56]).

[0502] ⁴⁰100명의 소아 수두증 환자 (남성 61명, 여성 39명, 연령 0.02세 내지 15.7세)를 대상으로 한 연구에서 심실 배수량을 기준으로 계산된 CSF 생성 (평균±SD)은 8.1±5.2 mL/h이었으며 연령 및 체중과 상관 관계가 있었으며 (문헌 [Pediatr Neurosurg 2002;36:22-8]), 따라서 회귀식 [시간 당 CSF 생성 2.78-2.23 (남성 = 0, 여성 = 1) + 0.97 log (연령 [나이]) + 2.26 log (체중 [kg])]에 기초하여 0.5세서 CSF 생성 속도를 추정하였다.

도면

도면1

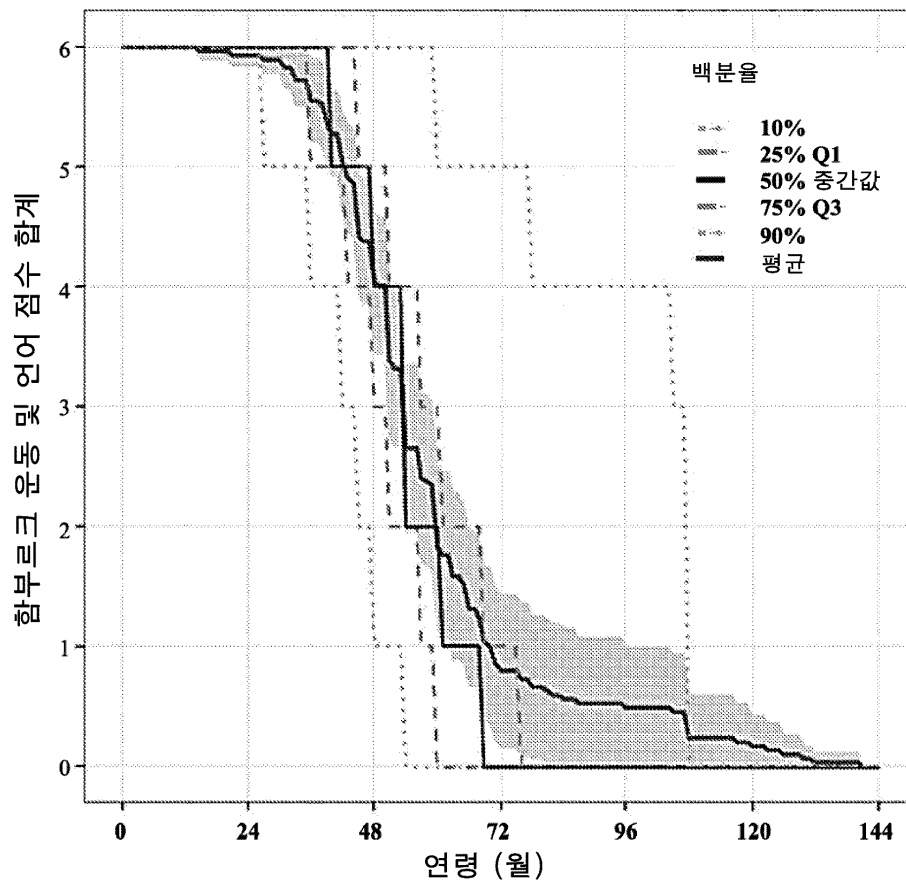
```

1      SYSPEPDQRR TLPPGWVSLG RADPEEELSL TFALRQONVE RLSELVQAVS
51     DPSSPQYGKY LTLENVADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGAQ KCHSVITQDF
101    LTCWLSIRQA ELLLPGAEFH HYVGGPTETH VVRSPHPYQL PQALAPHVDF
151    VGGLHRFPPT SSLRQRPEPQ VTGTVGLHLG VTPSVIRKRY NLTSQDVGSG
201    TSNNQACAQ FLEQYFHDSD LAQFMRLFGG NFAHQASVAR VVGQQGRGRA
251    GIEASLDVQY LMSAGANIST WYSSPGRHE GQEPFLQWLM LLSNESALPH
301    VHTVSYGDDE DSLSSAYIQR VNTELMKAAA RGLTLLFASG DSGAGCWSVS
351    GRHQFRPTFP ASSPYVTTVG GTSFQEPFLI TNEIVDYISG GGFSNVFPRP
401    SYQEEAVTKF LSSSPHLPPS SYFNASGRAY PDVAALSDGY WVVSNRVEIP
451    WVSGTSASTP VFGGILSLIN EHRILSGRPP LGFLNPRLYQ QHGAGLFDVT
501    RGCHESCLDE EVEGQGFCSG PGWDPVTGWG TPNFPALLKT LLNP
    
```

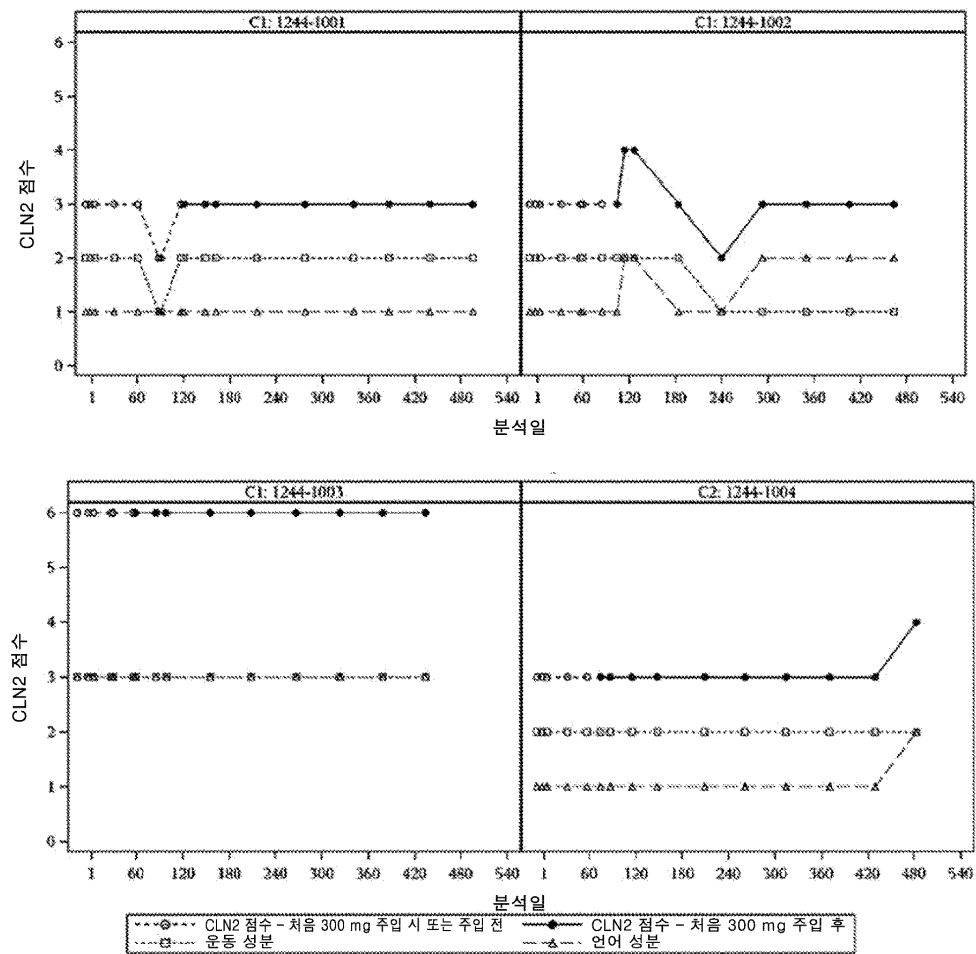
서열 번호: 1

도면2

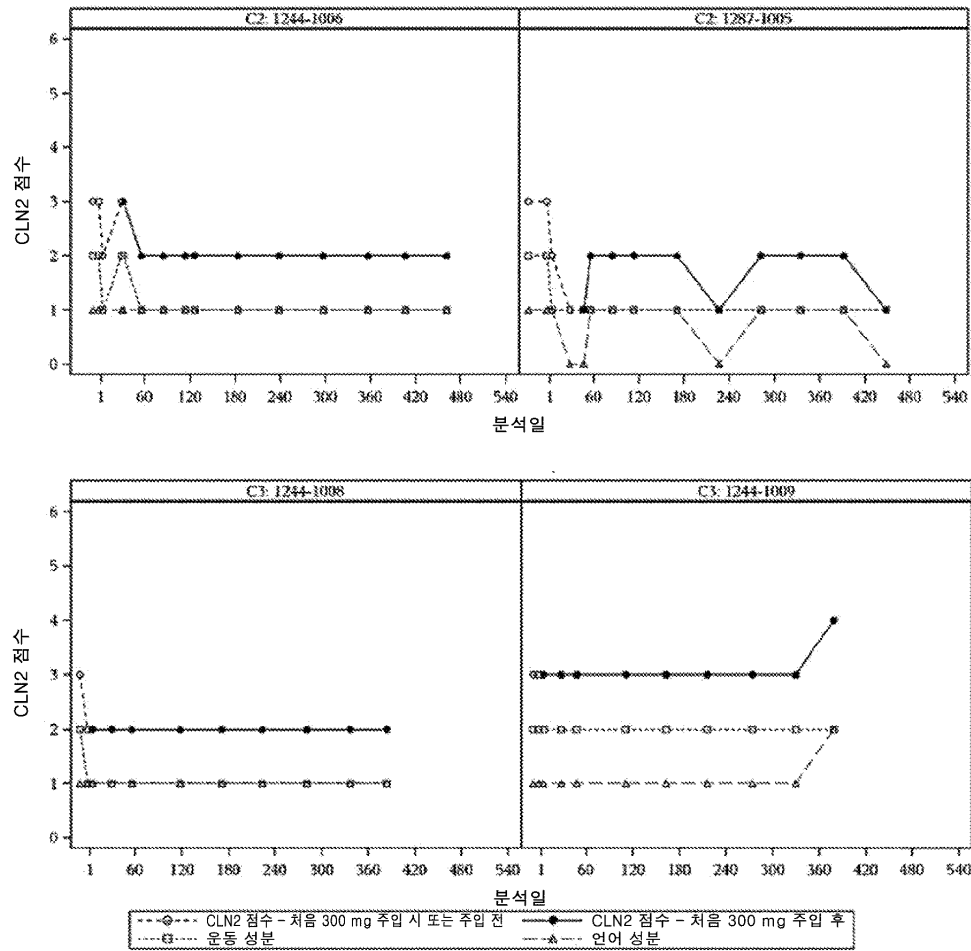
연령에 따른 함부르크 운동 및 언어 점수 합계의 백분위 수



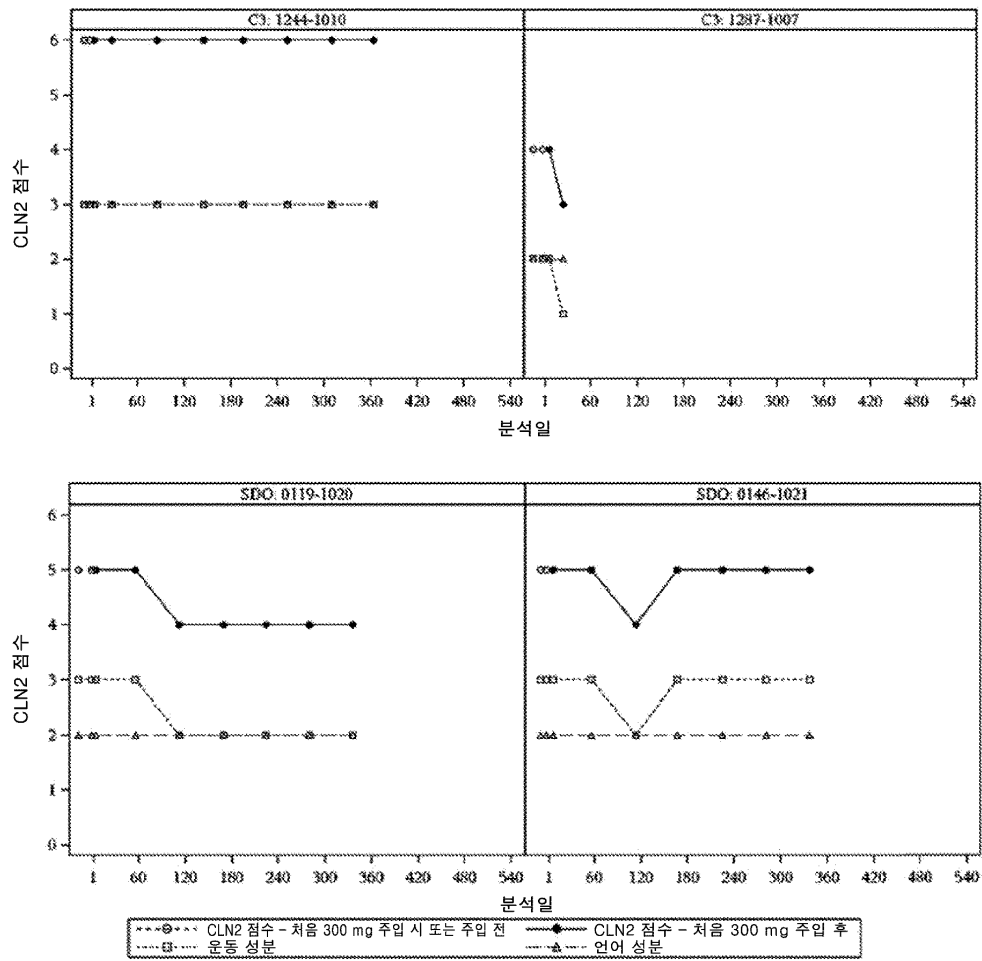
도면3a



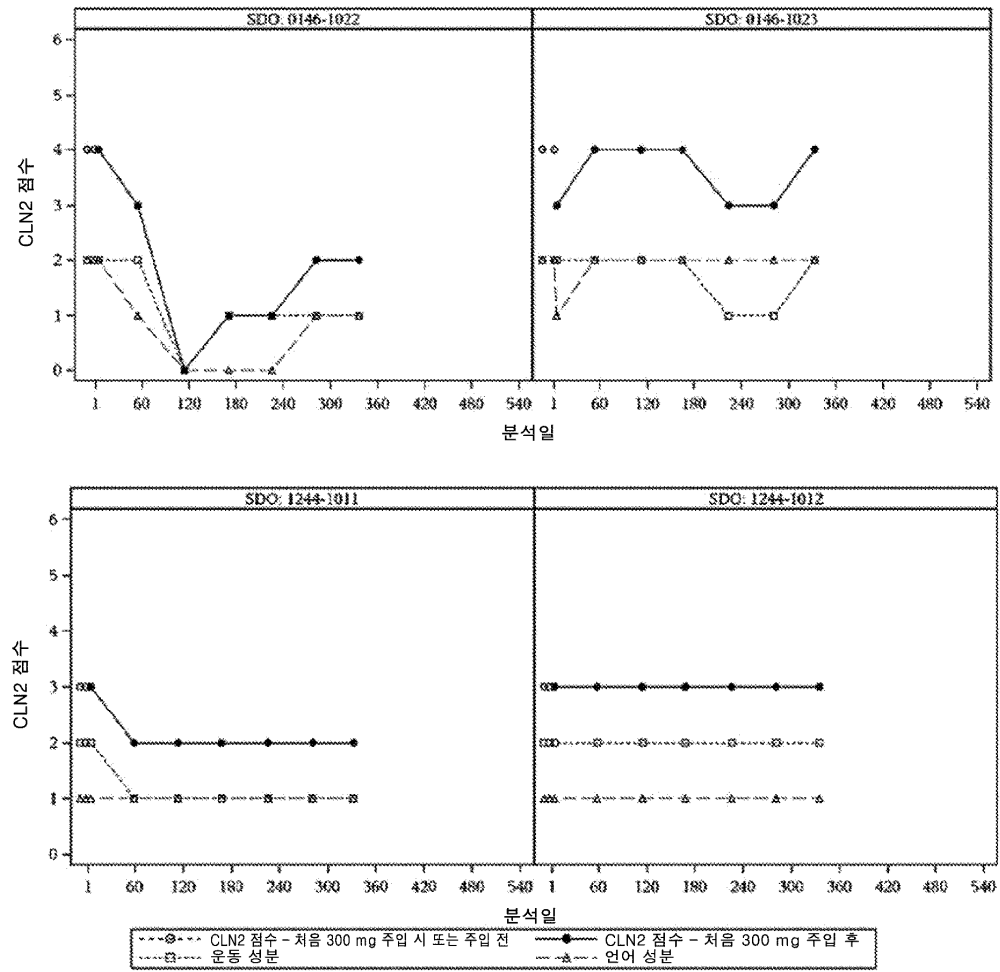
도면3b



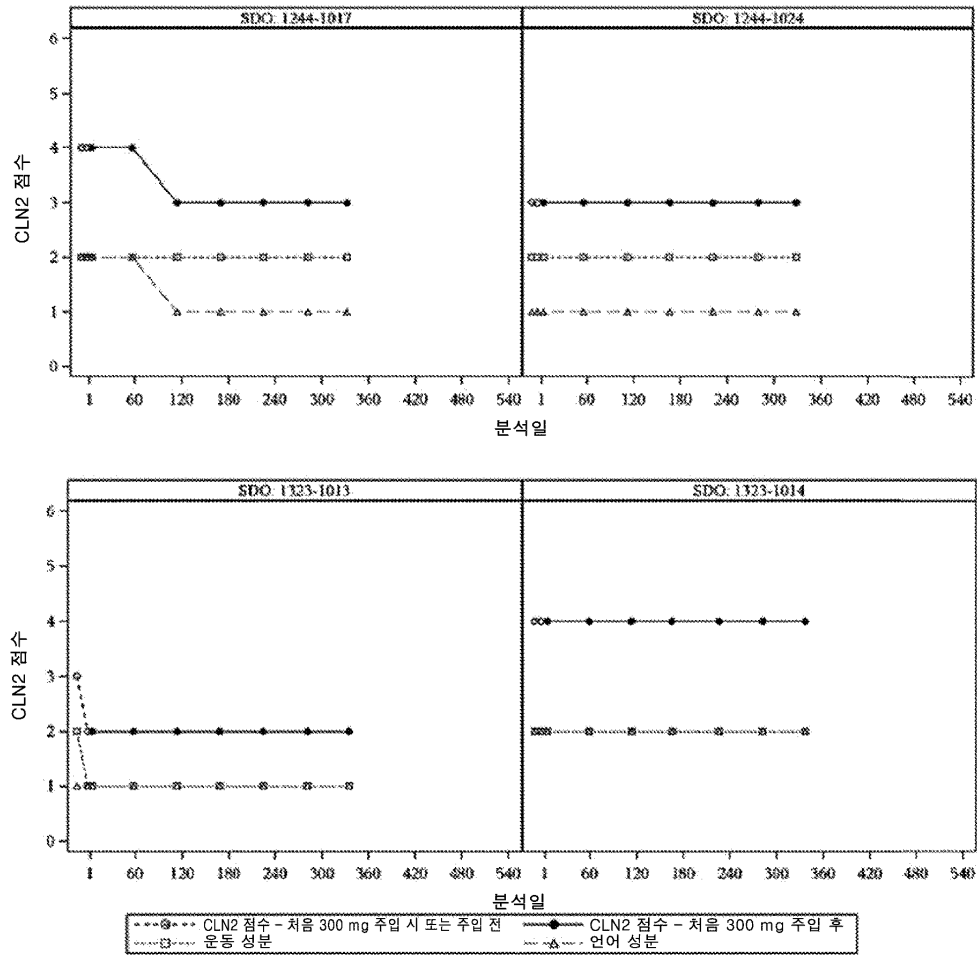
도면3c



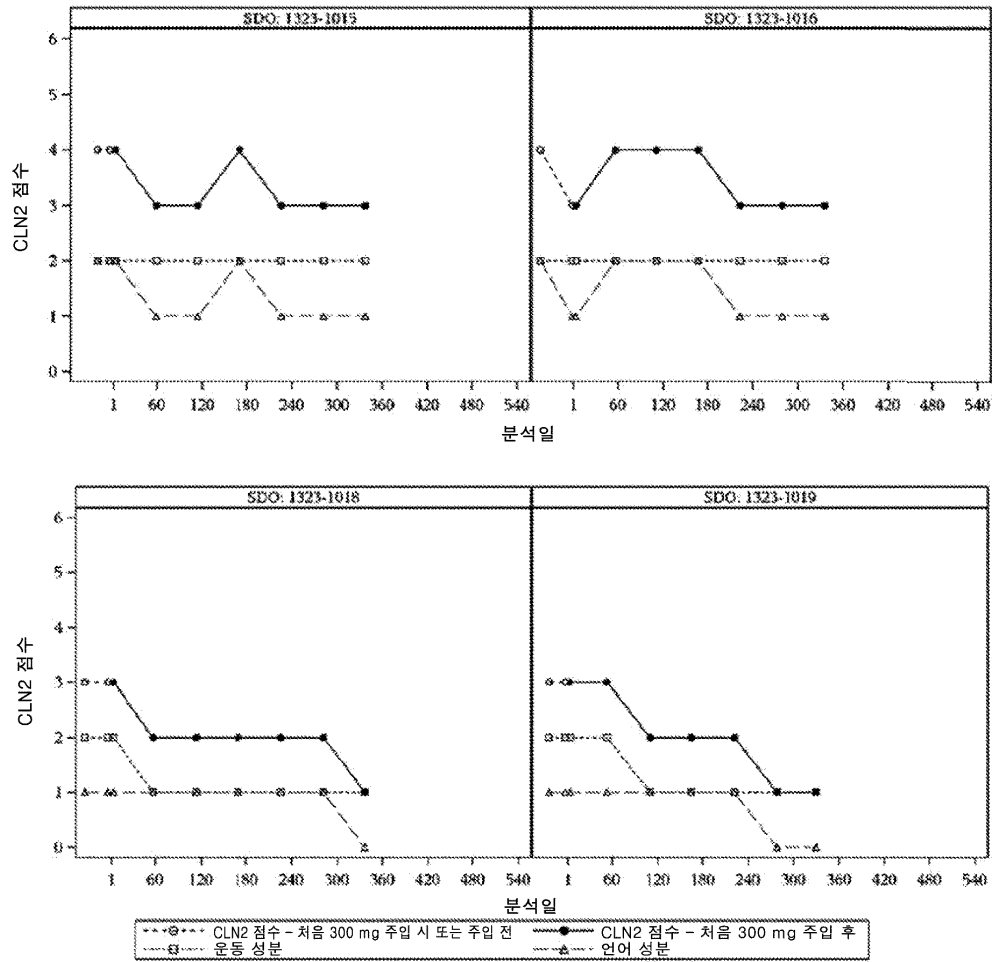
도면3d



도면3e

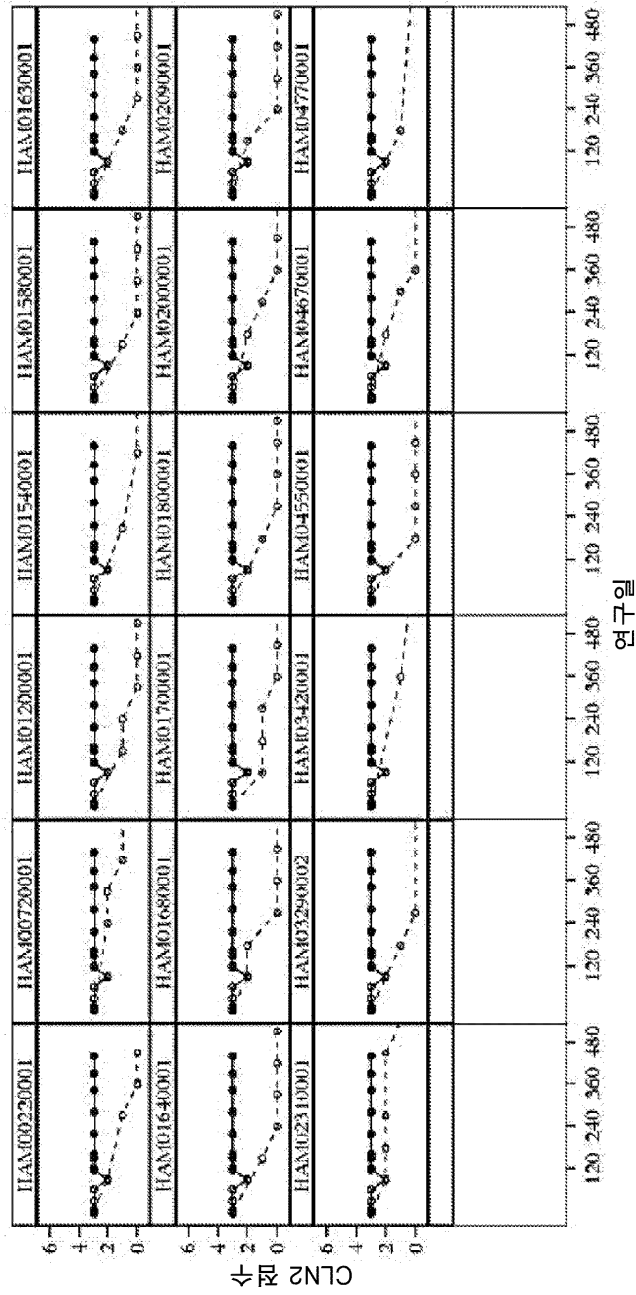


도면3f



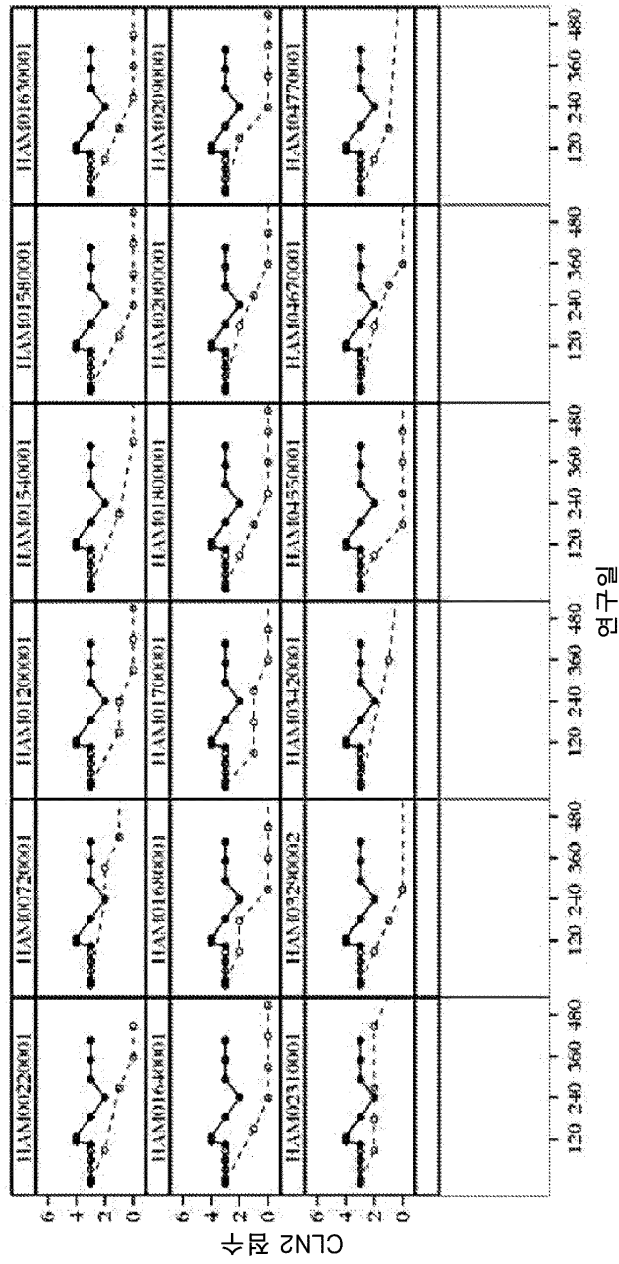
도면4a

CLN2 점수 대 분석일
 쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
 대상체: C1: 1244-1001



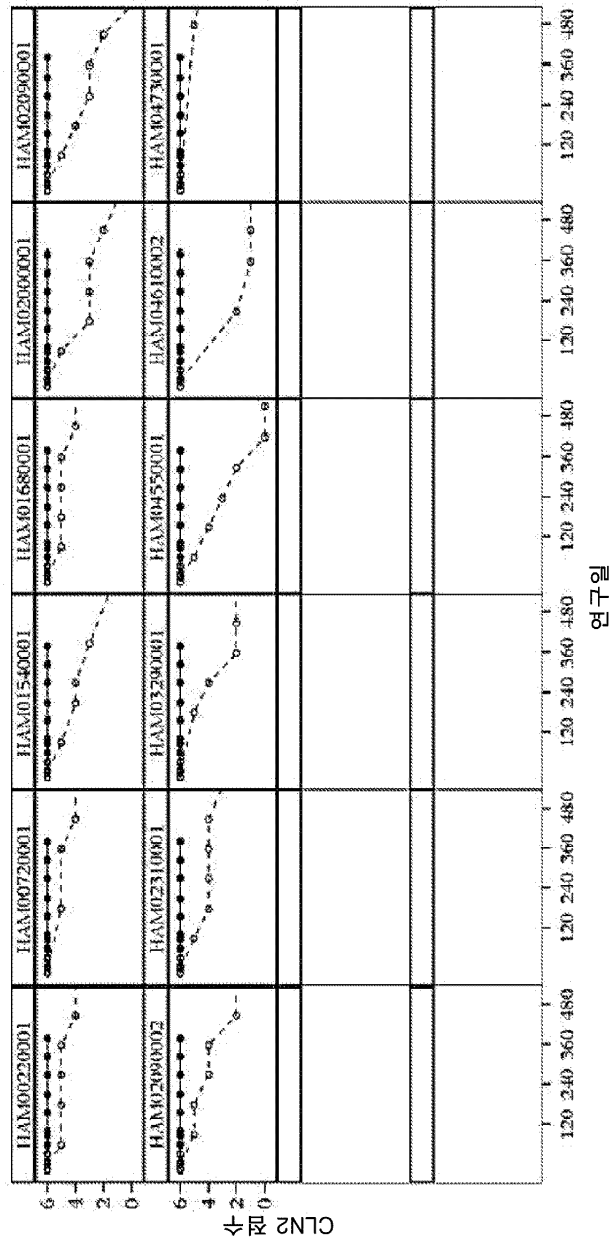
도면4b

CLN2 점수 대 분석일
쌍을 이론 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C1: 1244-1002



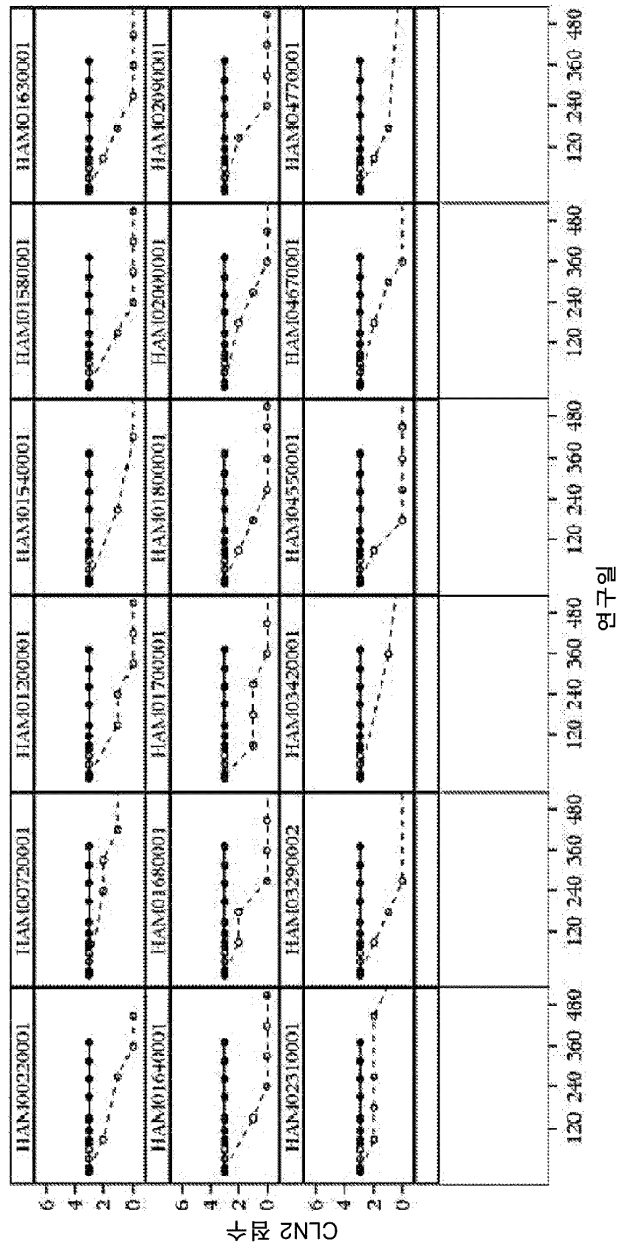
도면4c

CLN2 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C1: 1244-1003



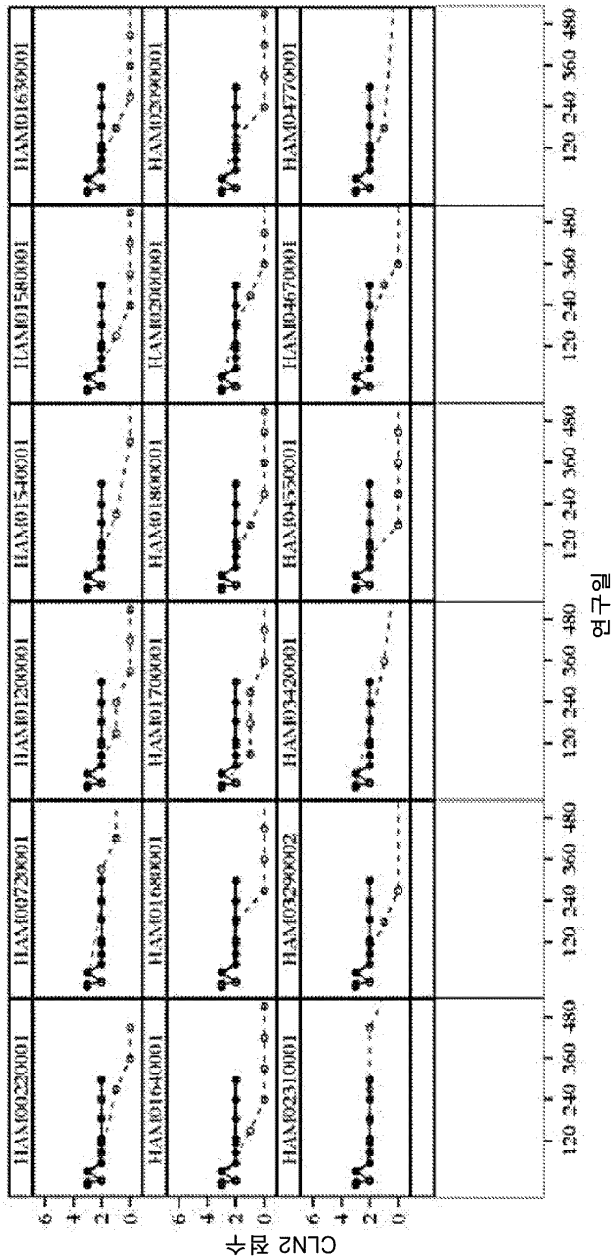
도면4d

CLN2 점수 대 분석일
 생물 이론 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
 대상체: C1: 1244-1004



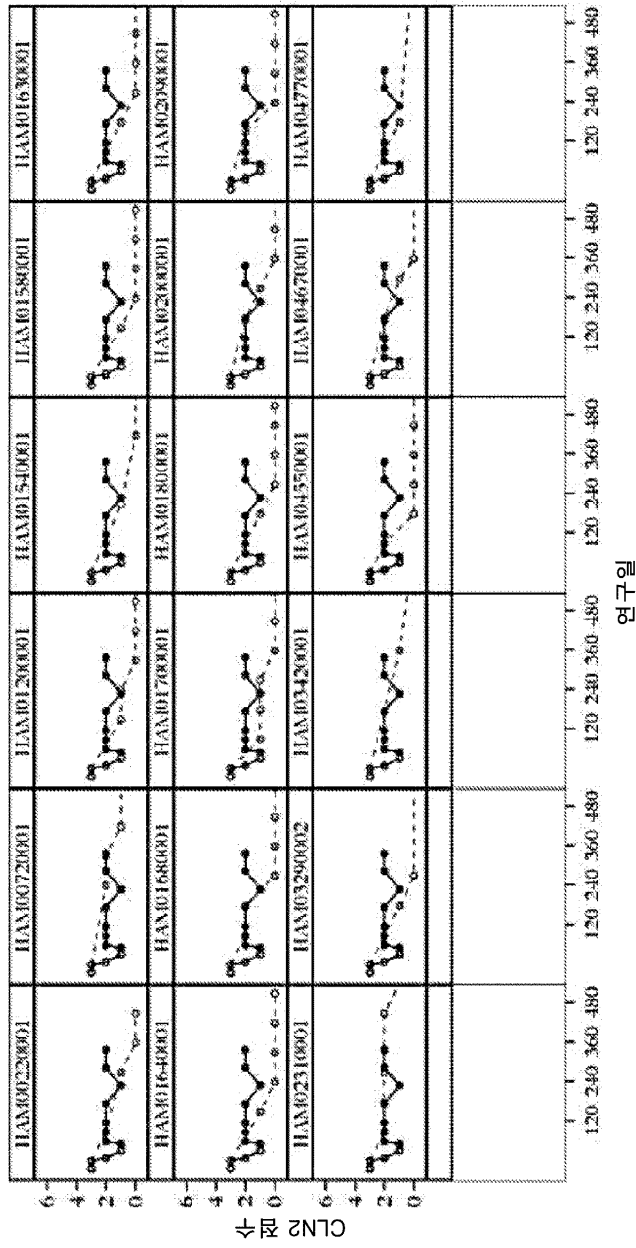
도면4e

CLN2 점수 대 분석일
쌍을 이론 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C1: 1244-1006



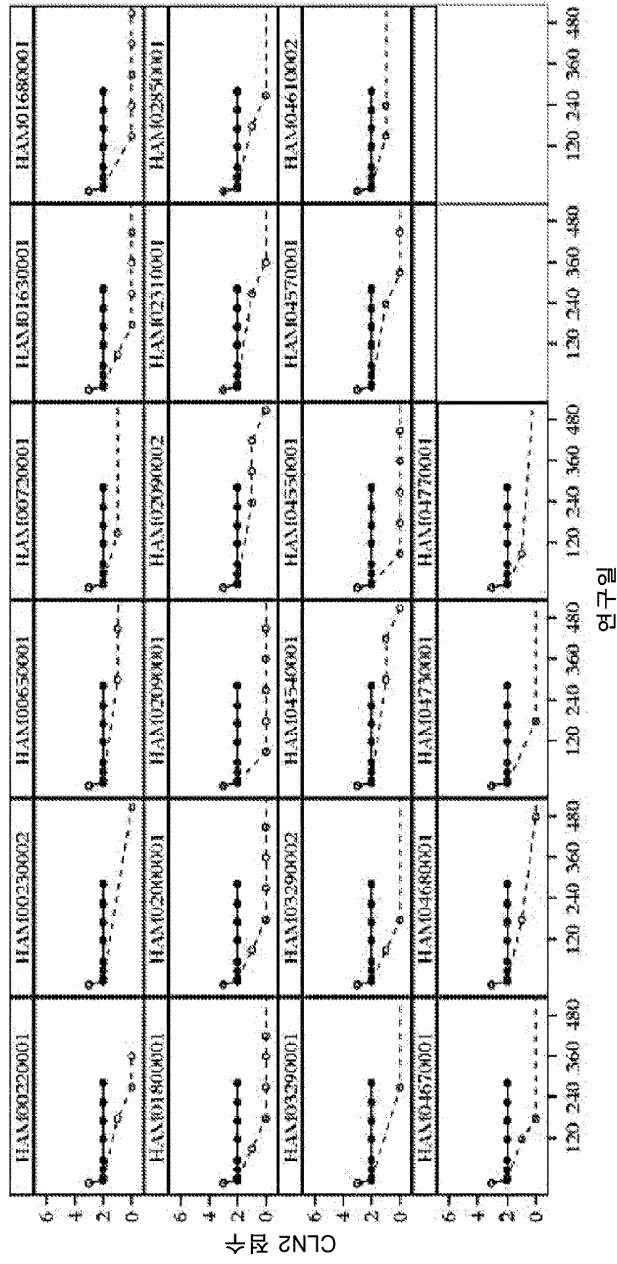
도면4f

CLN2 점수 대 분석일
생물 이론 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C2: 1287-1005



도면4g

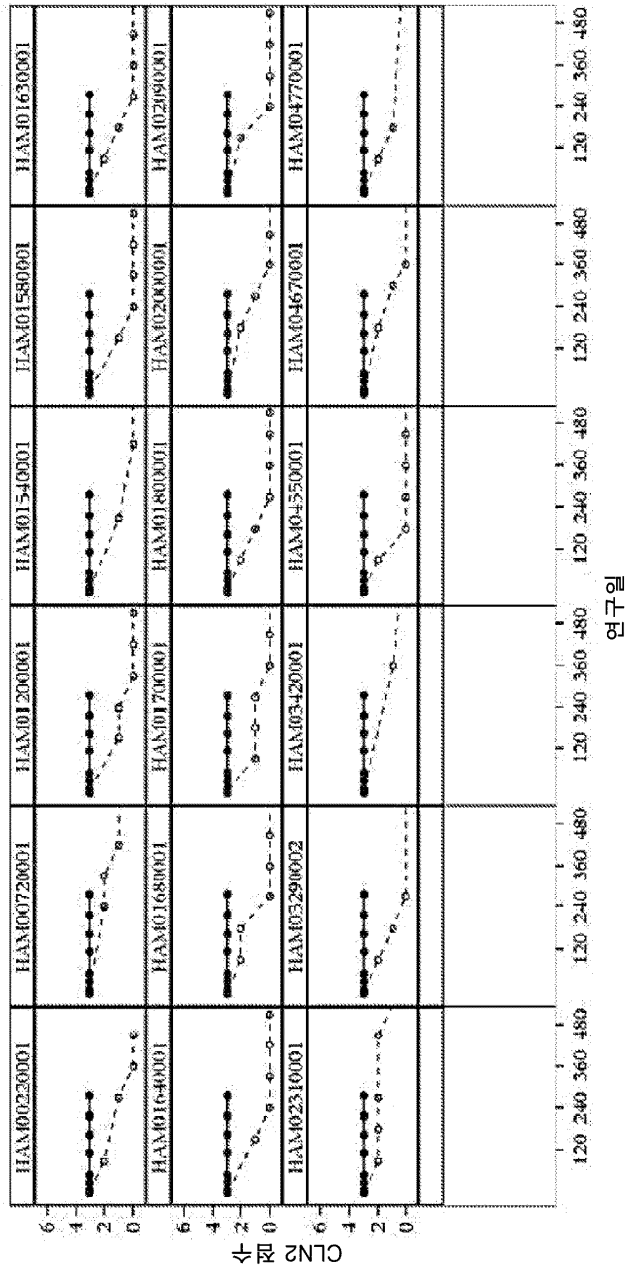
CLN2 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C3: 1244-1008



도면4h

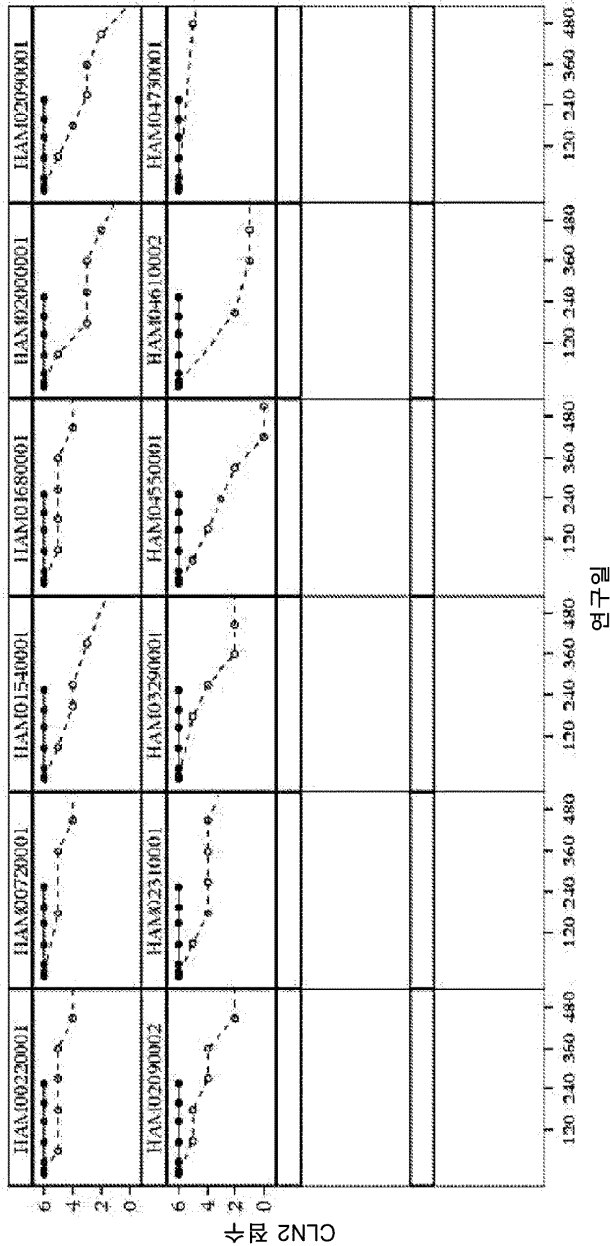
CLN2 점수 대 분석일

쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C3: 1244-1009

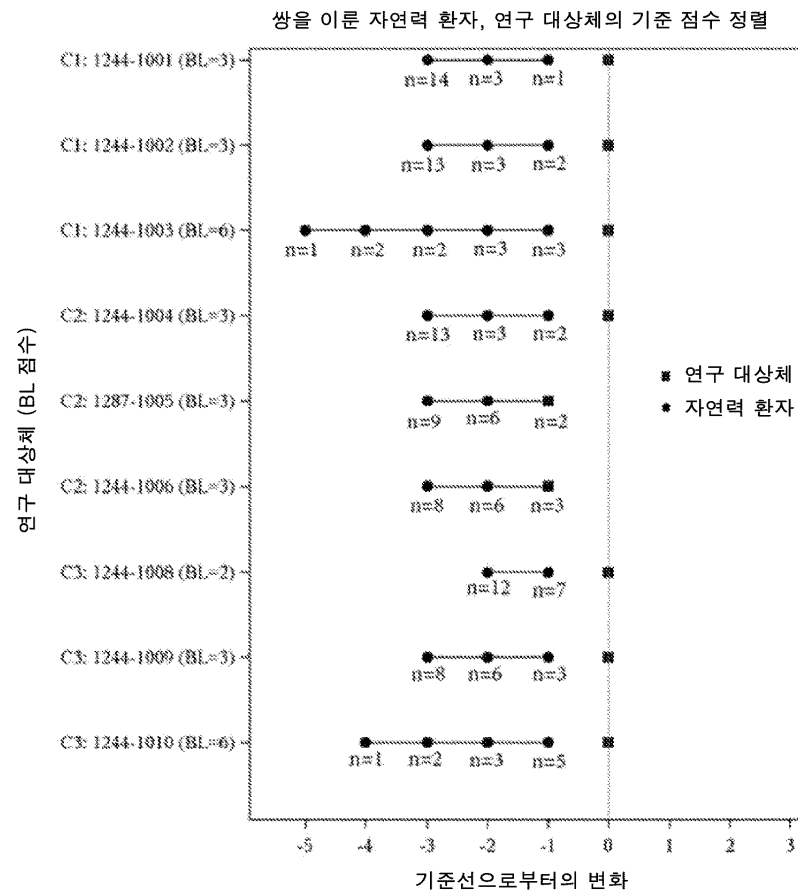


도면4i

CLN2 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C3: 1244-1010

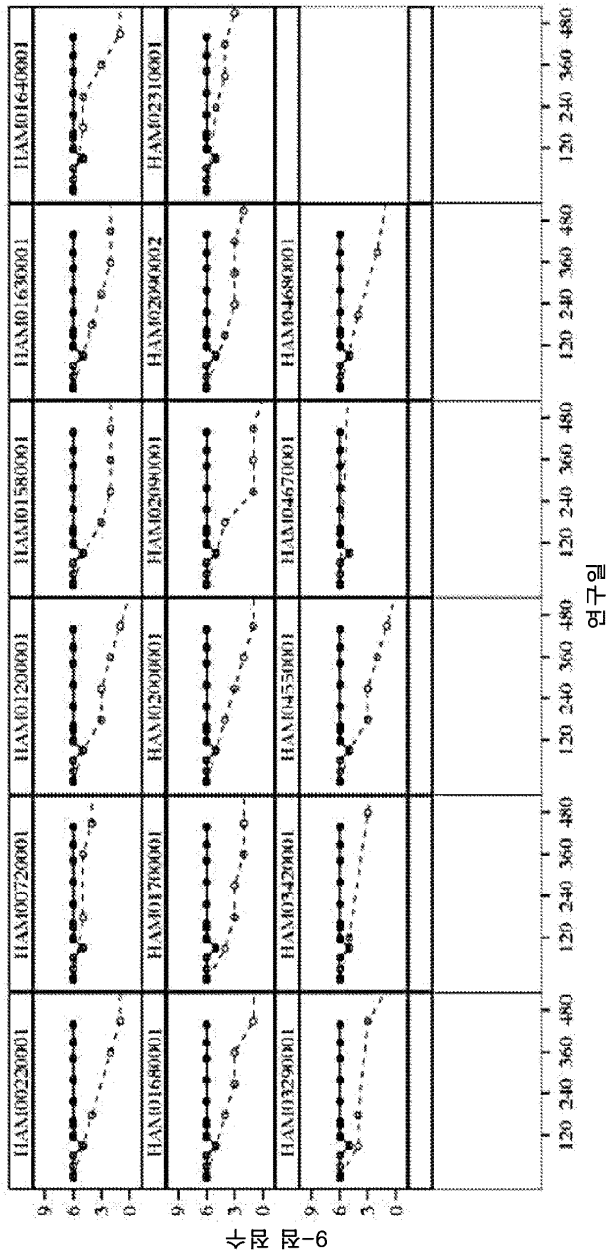


도면5



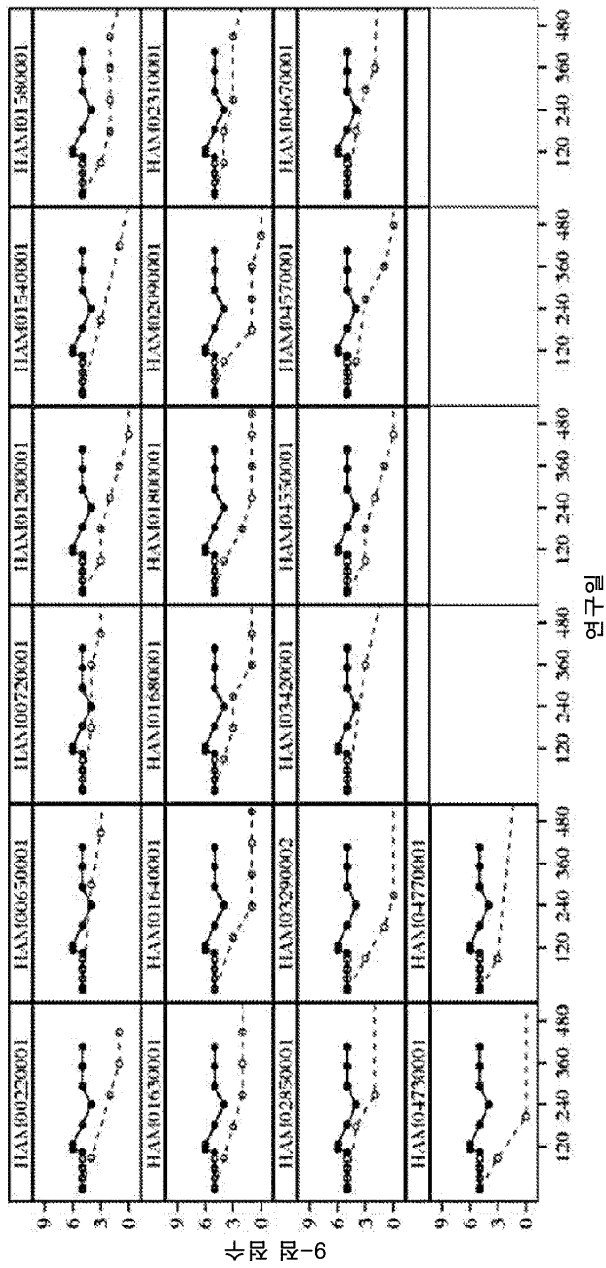
도면6a

9-점 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C1: 1244-1001



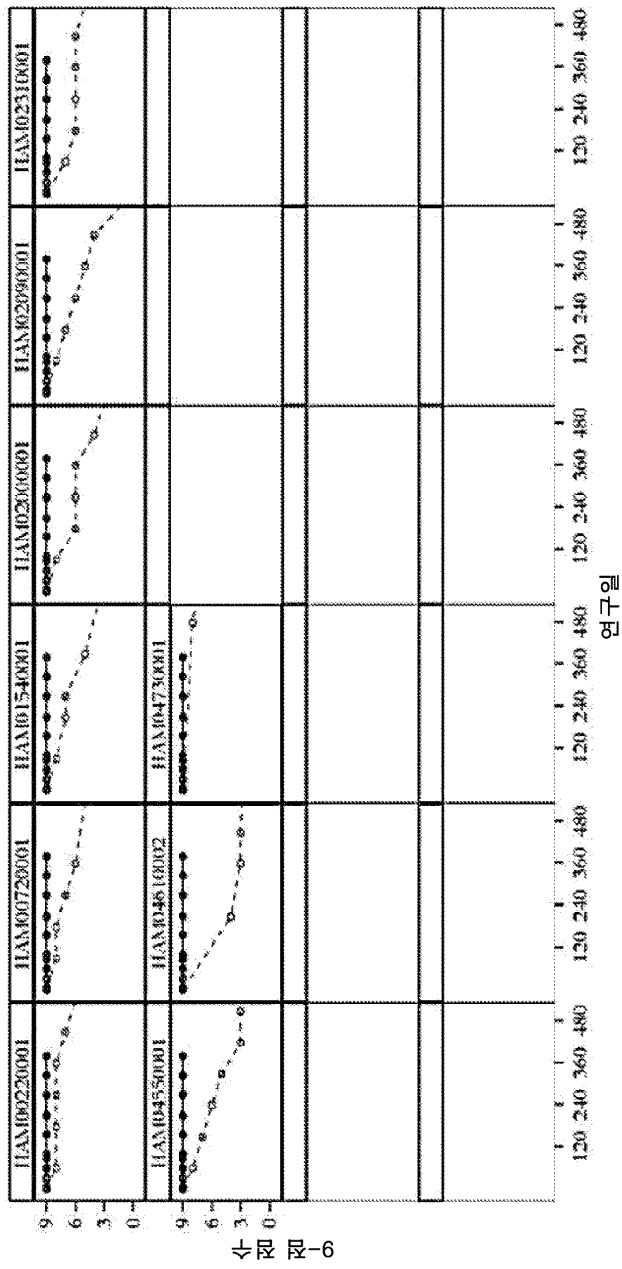
도면 6b

9-점 점수 대 판석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C1: 1244-1002



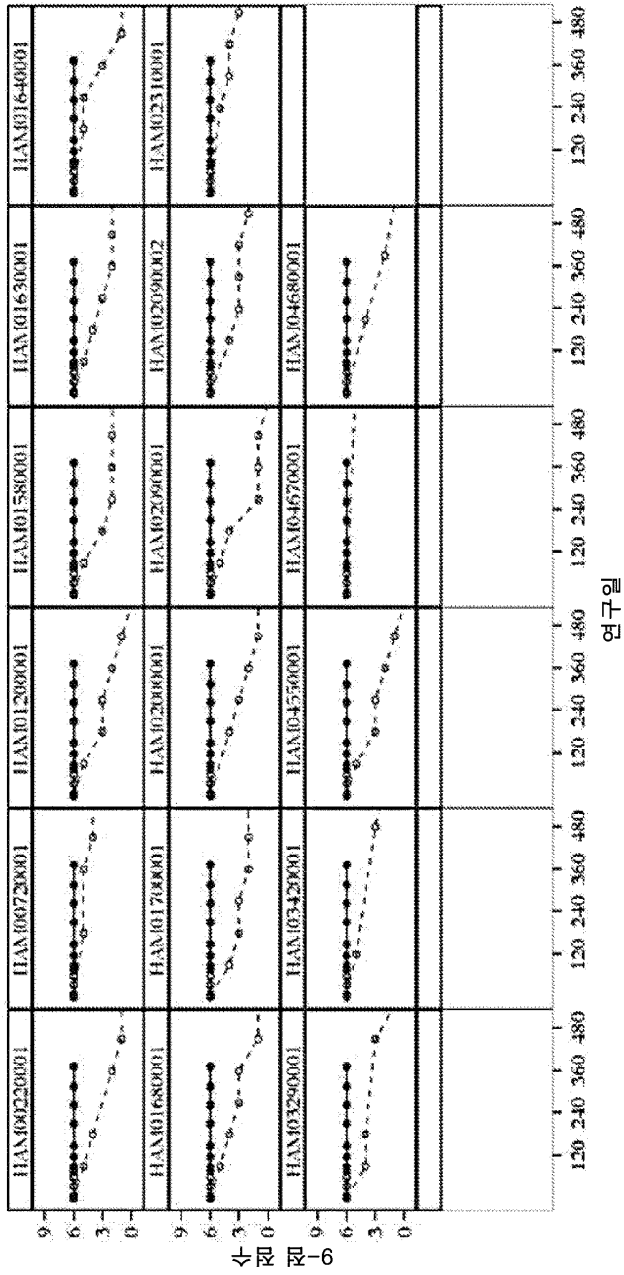
도면6c

9-점 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C1: 1244-1003



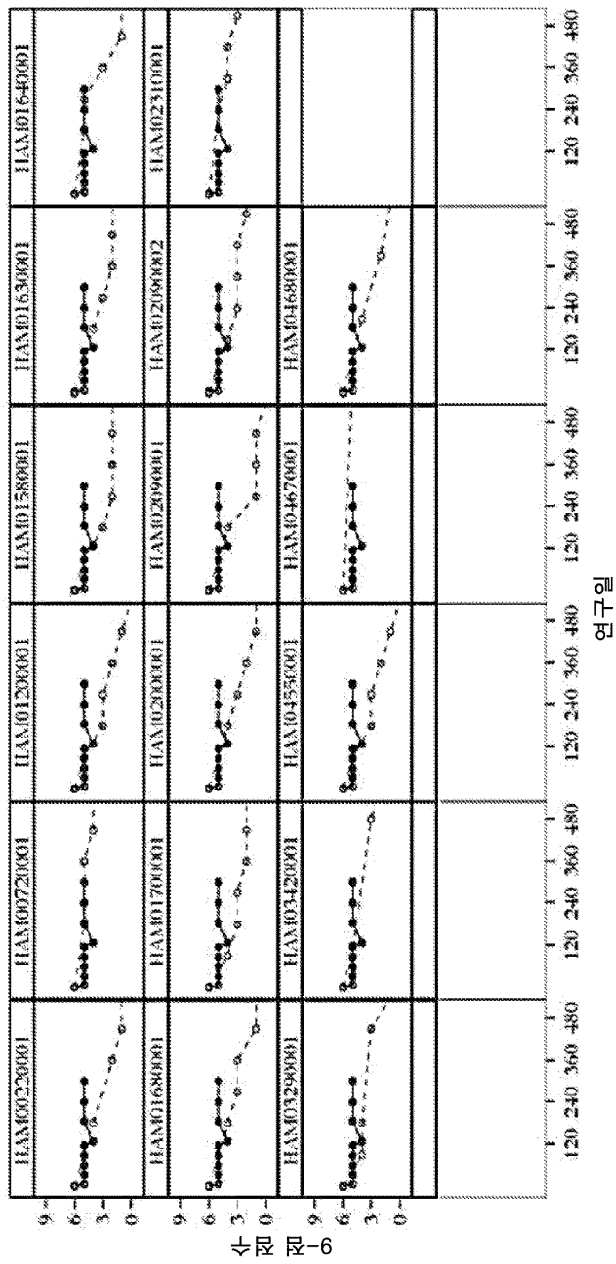
도면6d

9-점 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C2: 1244-1004



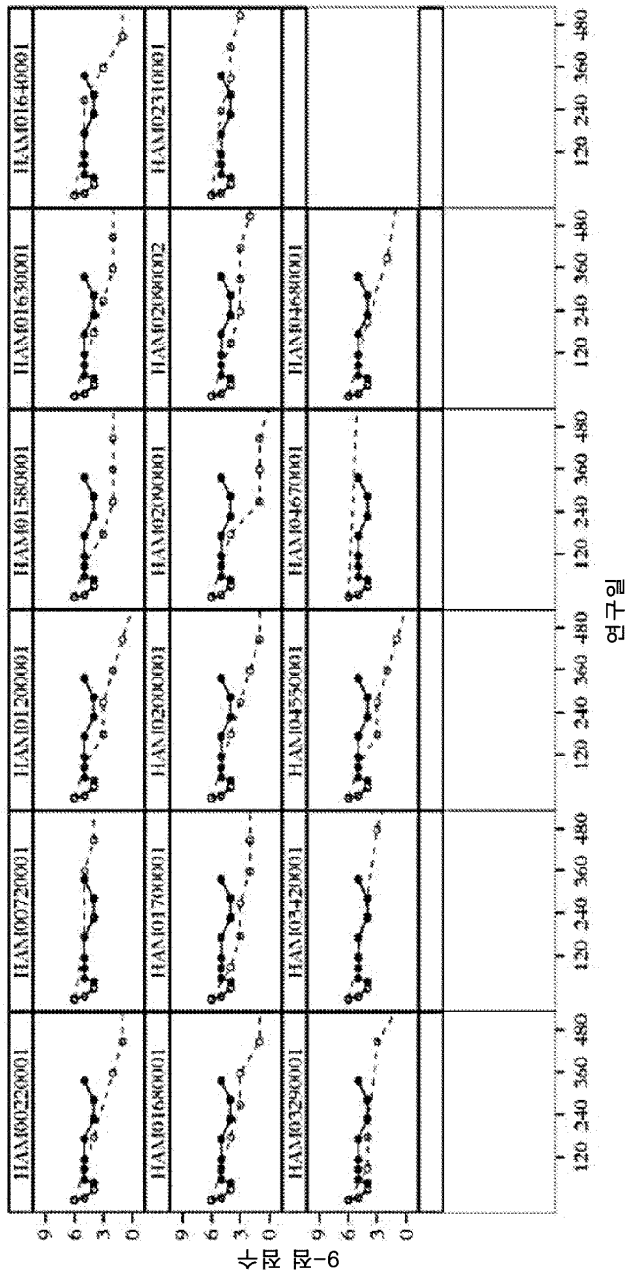
도면6e

9-점 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C2: 1244-1006



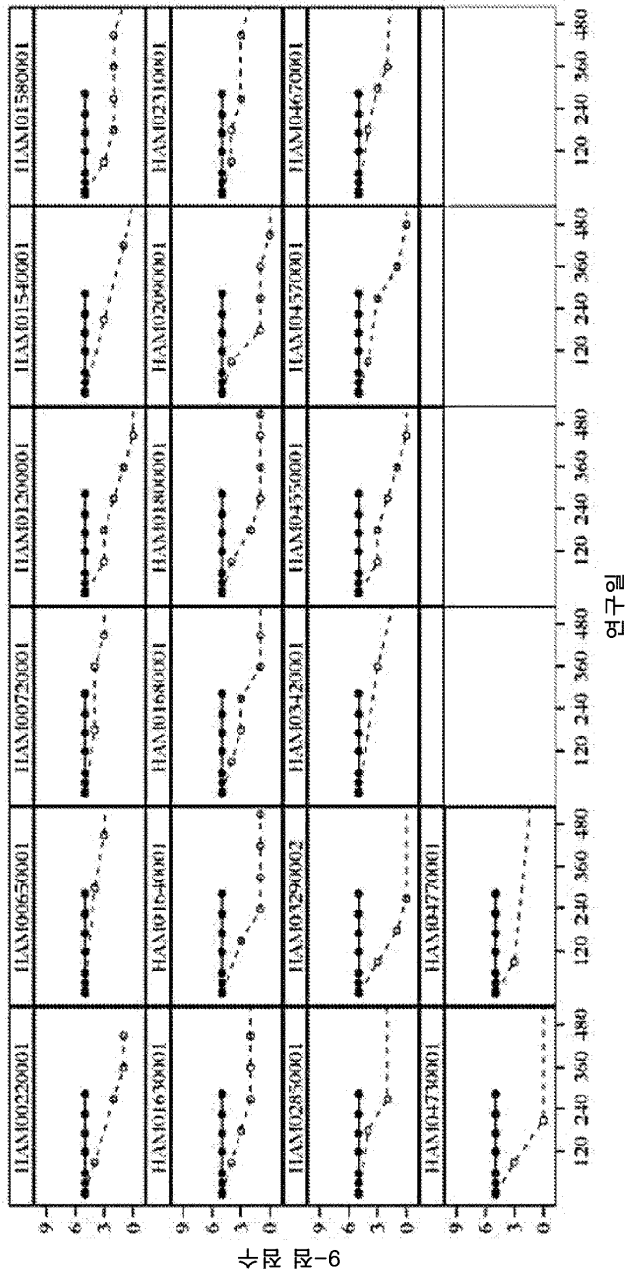
도면6f

9-점 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C2: 1287-1005



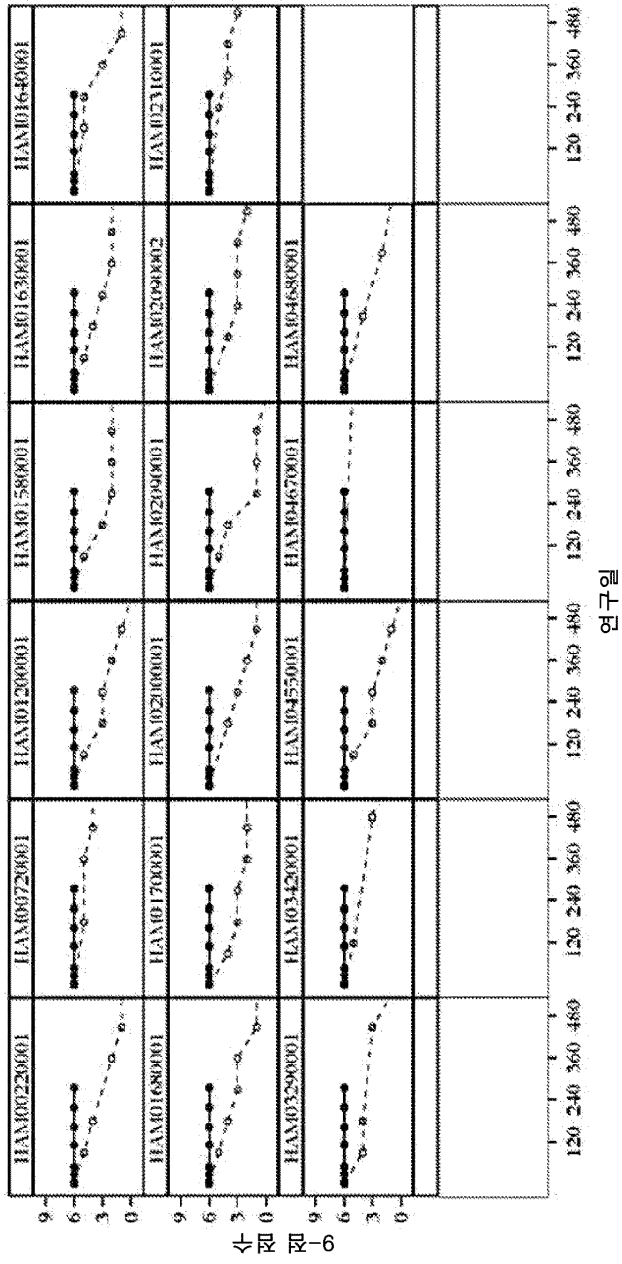
도면6g

9-점 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C3: 1244-1008



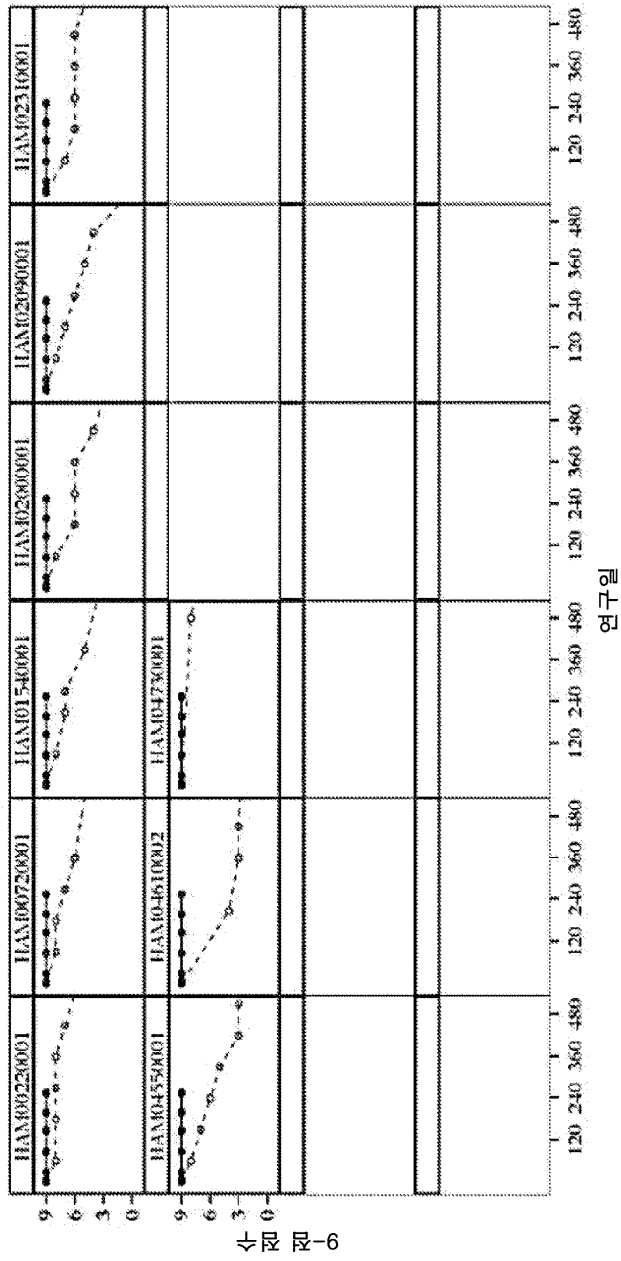
도면6h

9-점 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C3: 1244-1009



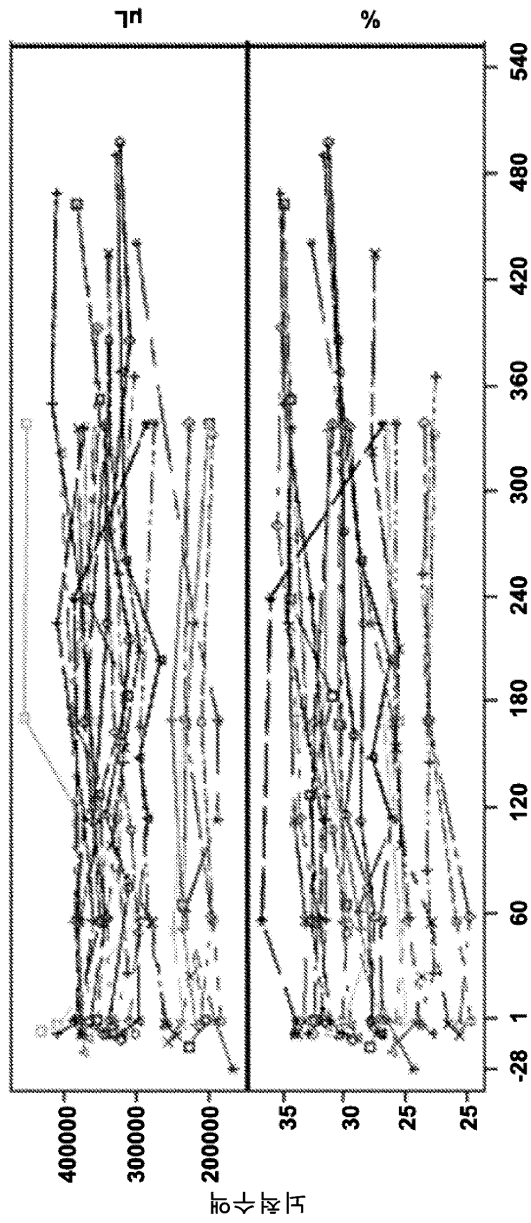
도면6i

9-점 점수 대 분석일
쌍을 이룬 자연력 환자, 연구 대상체의 기준 점수 정렬
대상체: C3: 1244-1010



기준 점수-6

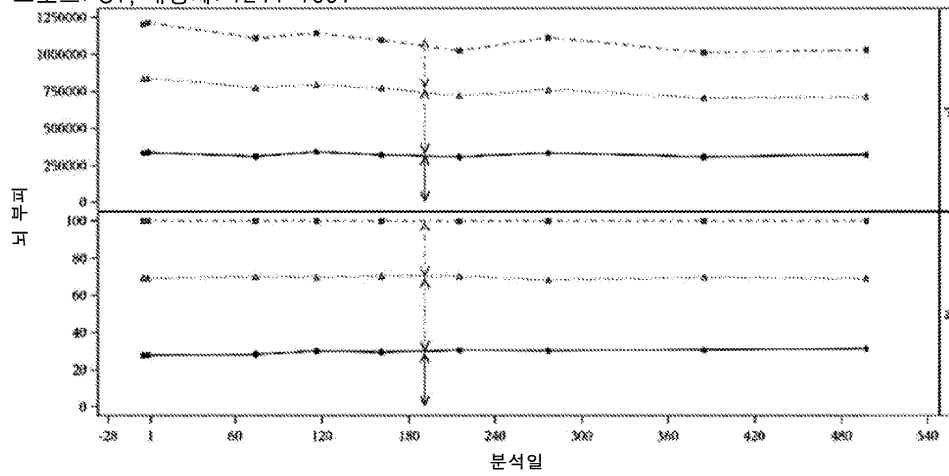
도면7



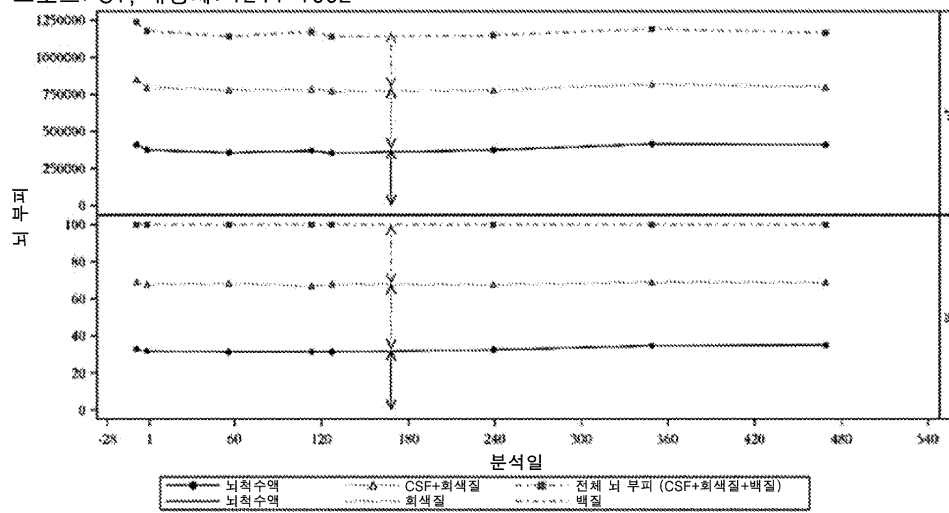
분석일 1은 첫 번째 주입 날짜이다.
값은 2명의 관독자의 평균이다.

도면 8a

코호트: C1, 대상체: 1244-1001

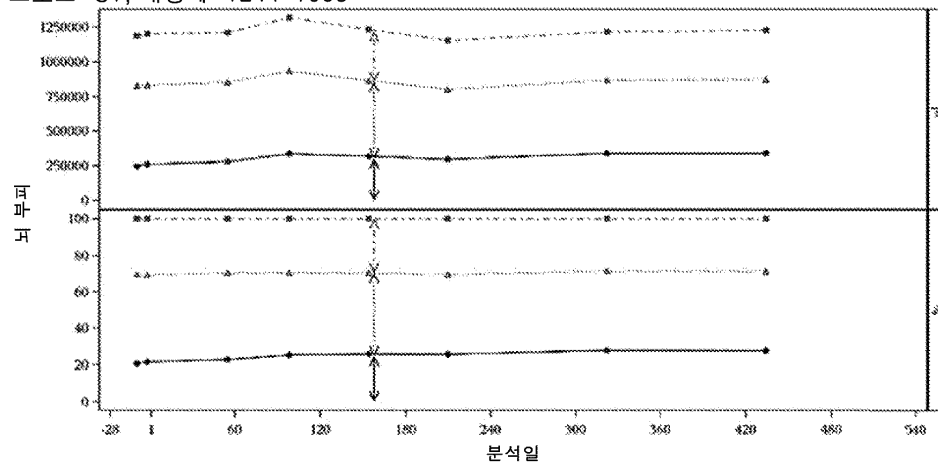


코호트: C1, 대상체: 1244-1002

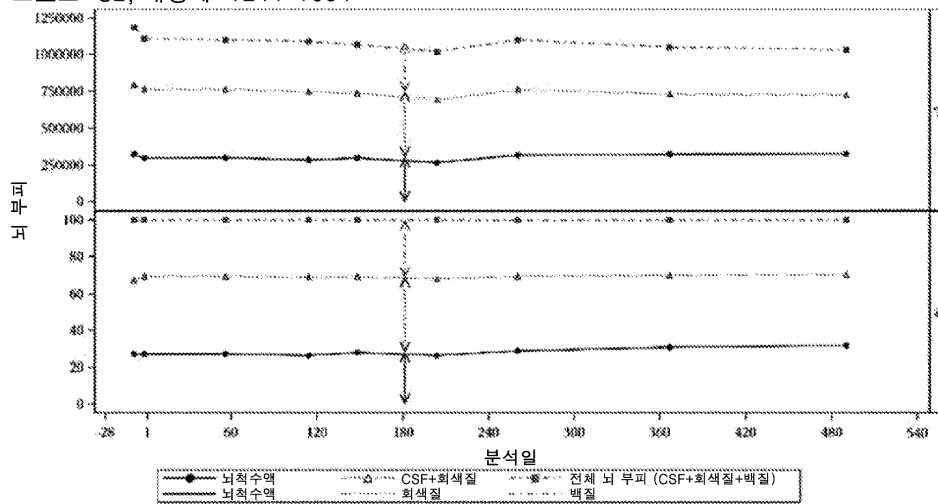


도면 8b

코호트: C1, 대상체: 1244-1003

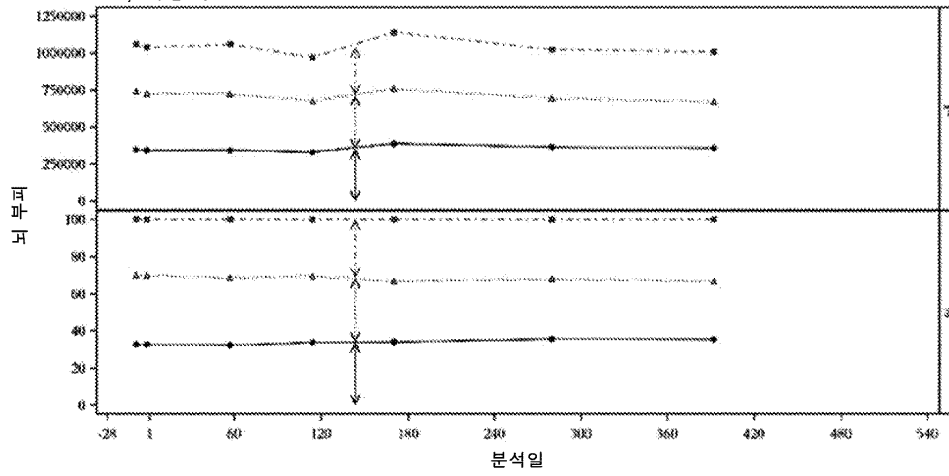


코호트: C2, 대상체: 1244-1004

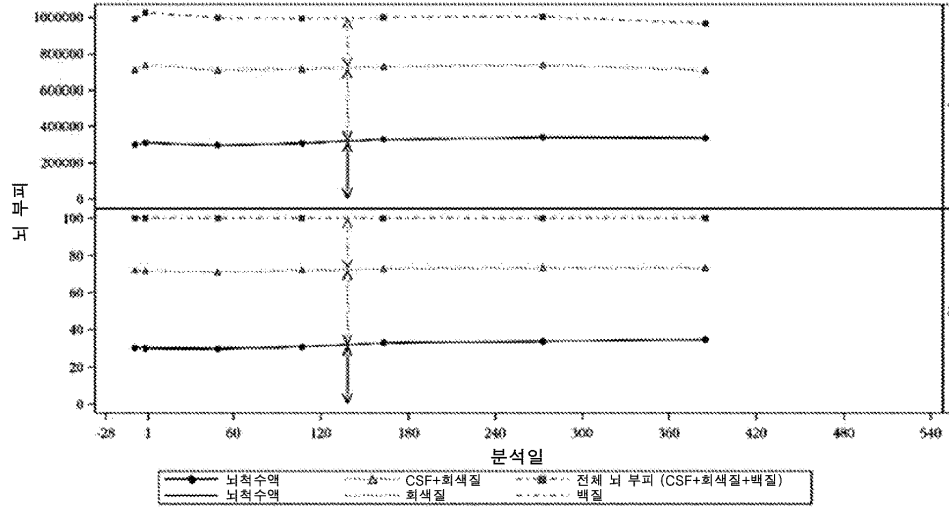


도면8c

코호트: C3, 대상체: 1244-1008

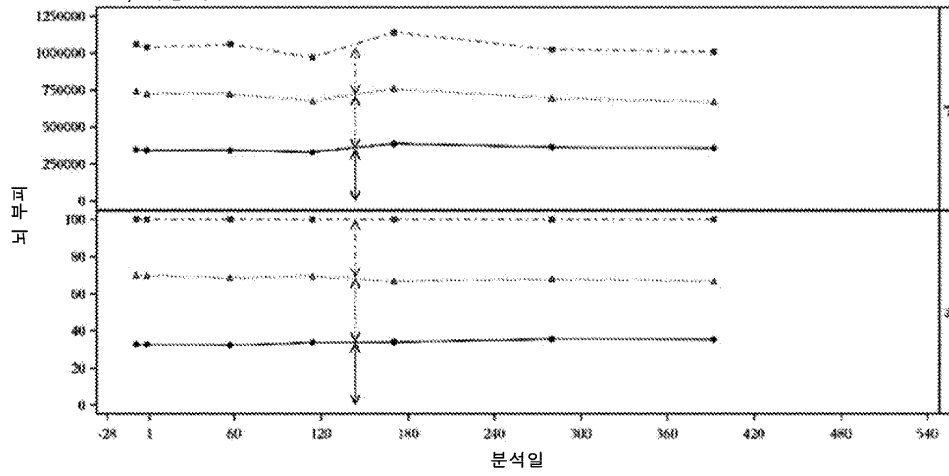


코호트: C3, 대상체: 1244-1009

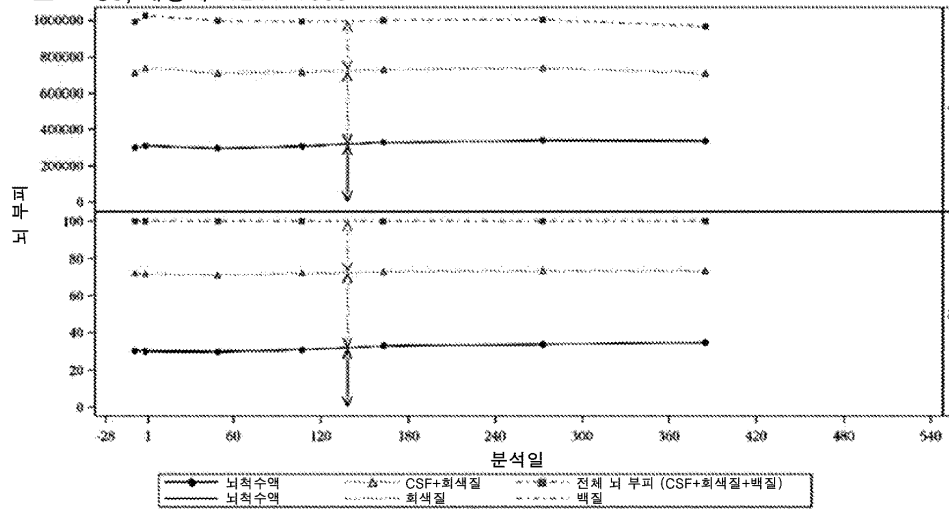


도면8d

코호트: C3, 대상체: 1244-1008

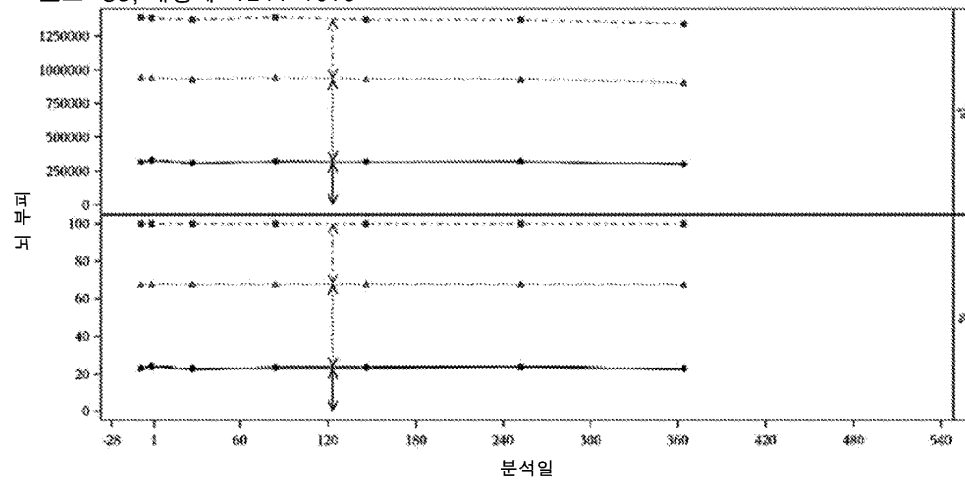


코호트: C3, 대상체: 1244-1009

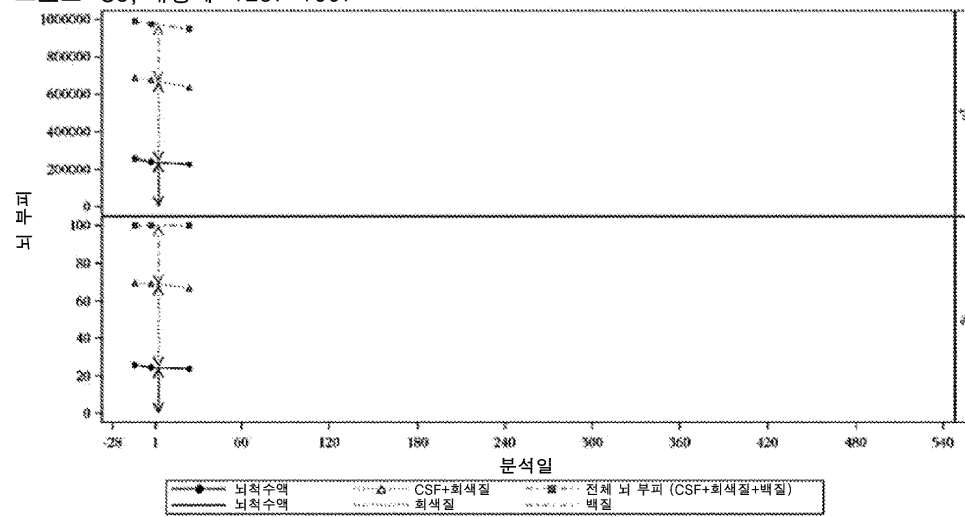


도면 8e

코호트: C3, 대상체: 1244-1010

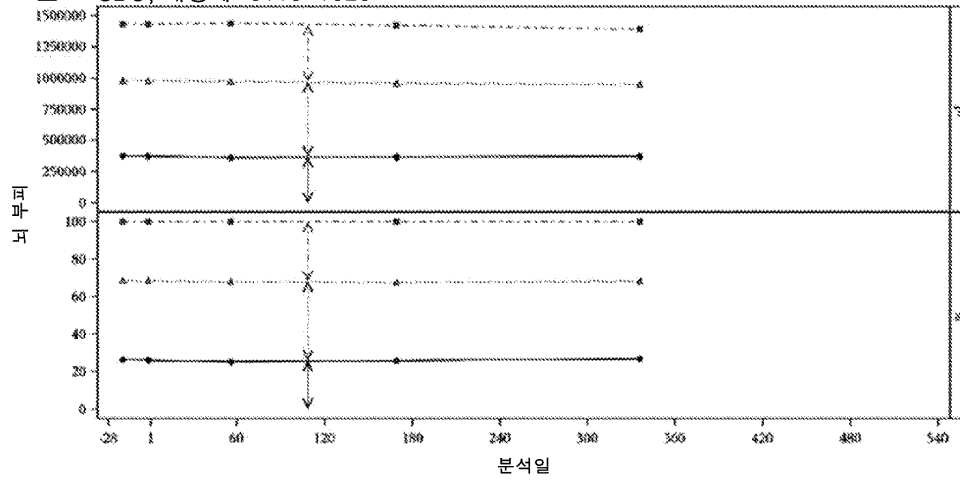


코호트: C3, 대상체: 1287-1007

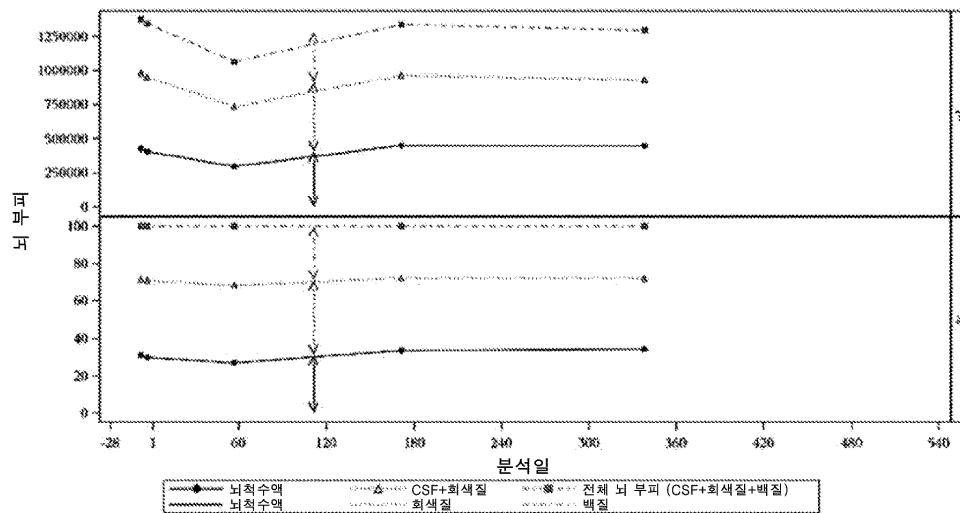


도면 8f

코호트: SDO, 대상체: 0119-1020

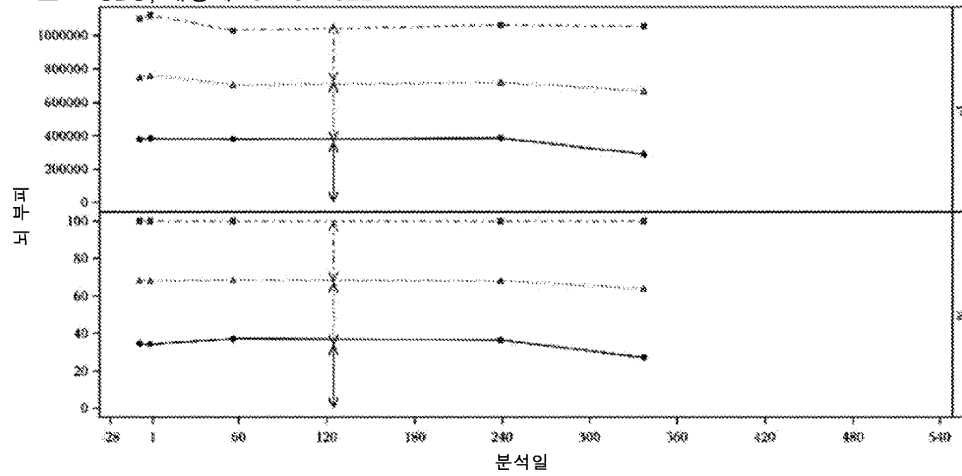


코호트: SDO, 대상체: 0146-1021

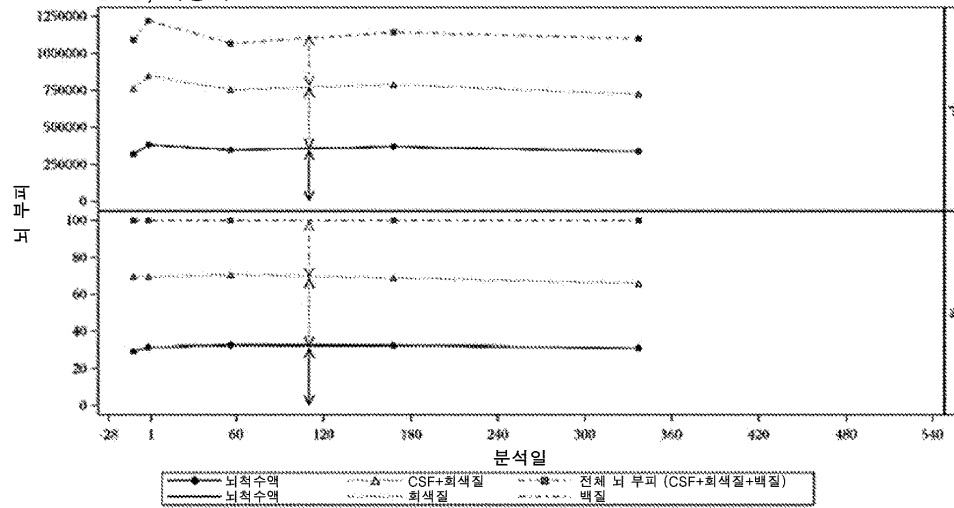


도면 8g

코호트: SDO, 대상체: 0146-1022

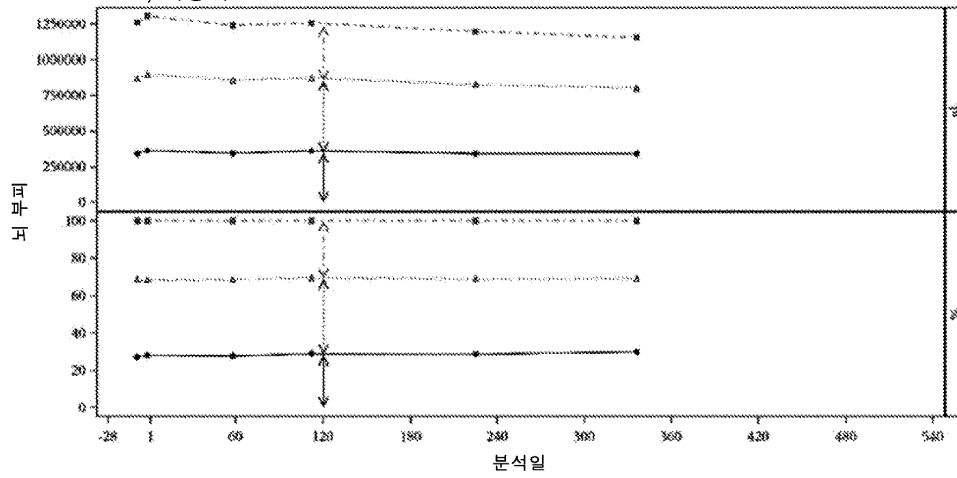


코호트: SDO, 대상체: 0146-1023

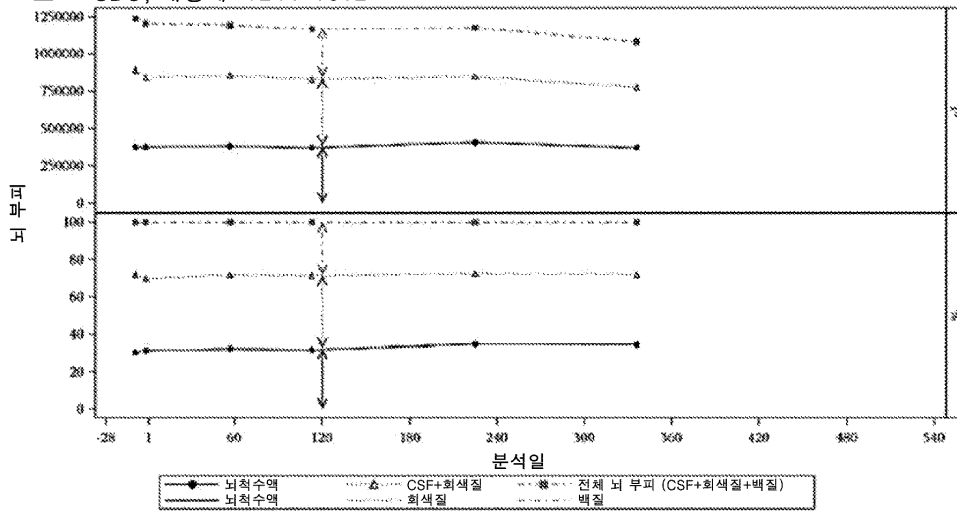


도면 8h

코호트: SDO, 대상체: 1244-1011

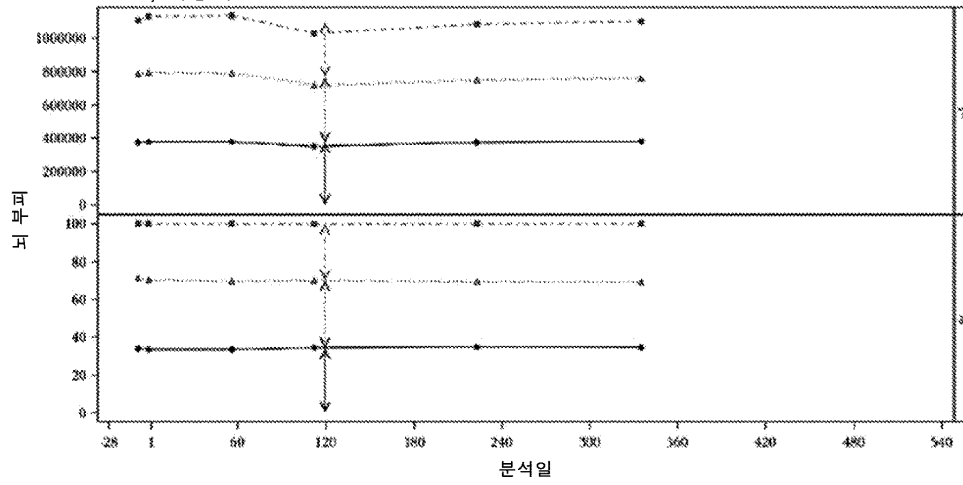


코호트: SDO, 대상체: 1244-1012

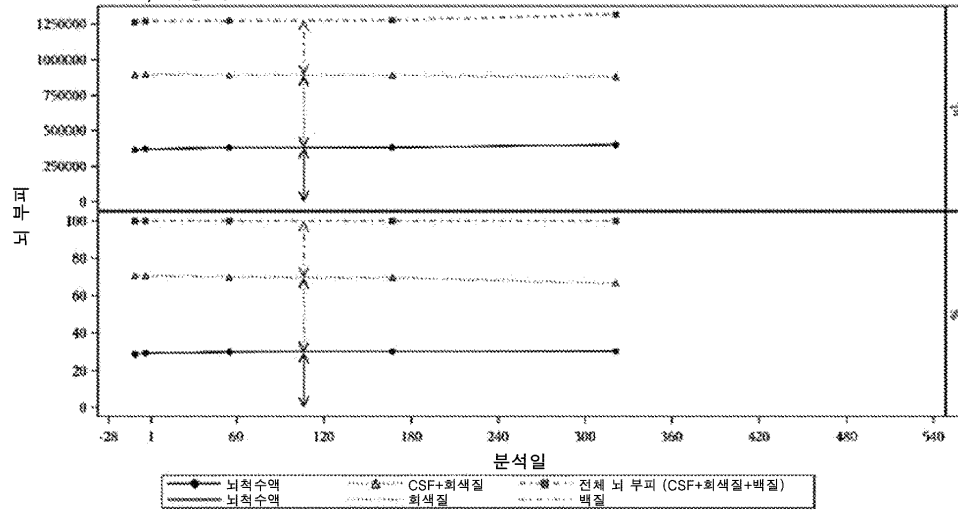


도면8i

코호트: SDO, 대상체: 1244-1017

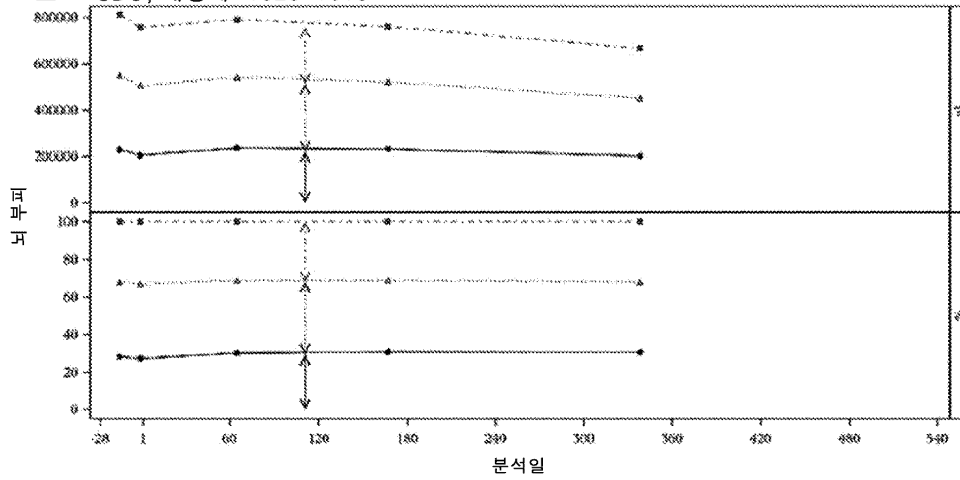


코호트: SDO, 대상체: 1244-1024

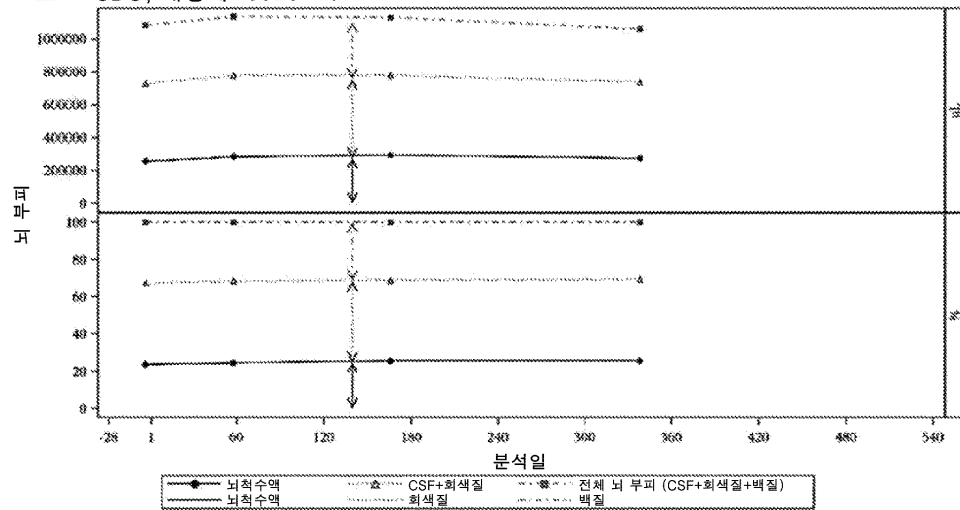


도면8j

코호트: SDO, 대상체: 1323-1013

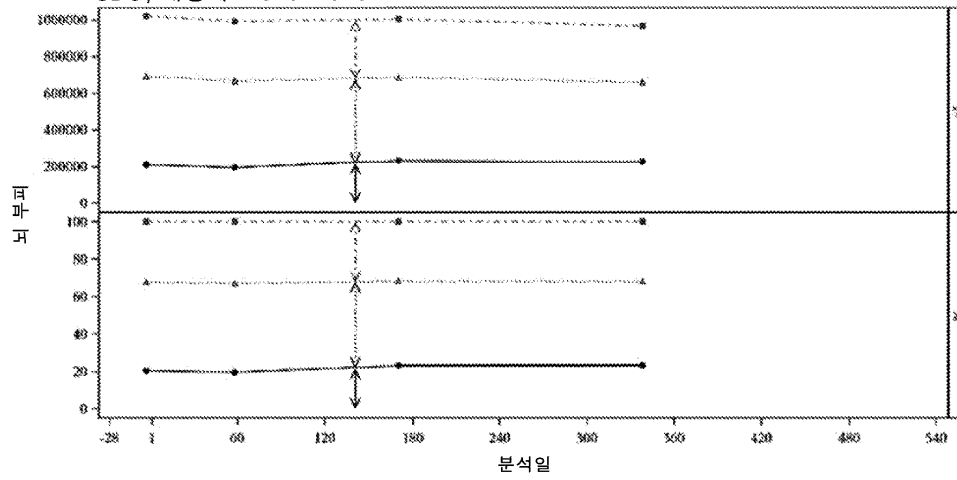


코호트: SDO, 대상체: 0323-1014

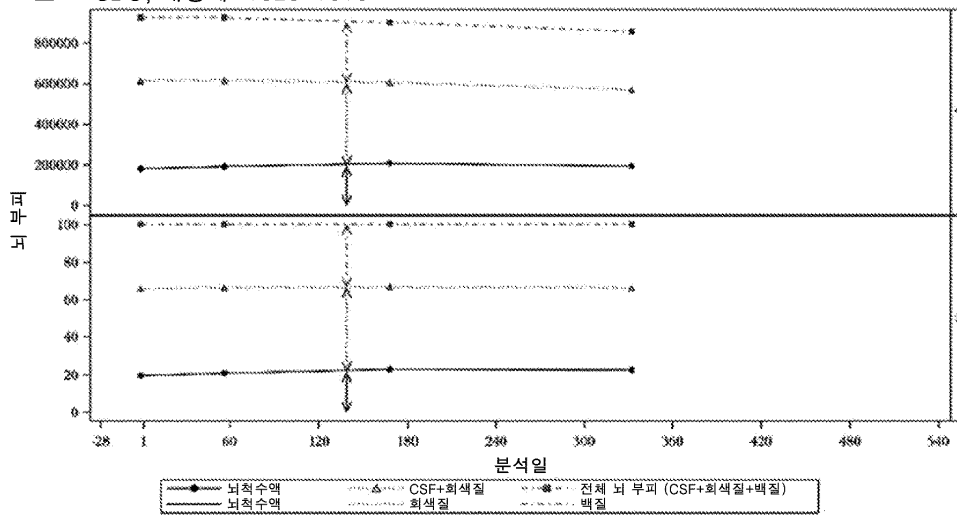


도면 8k

코호트: SDO, 대상체: 1323-1015

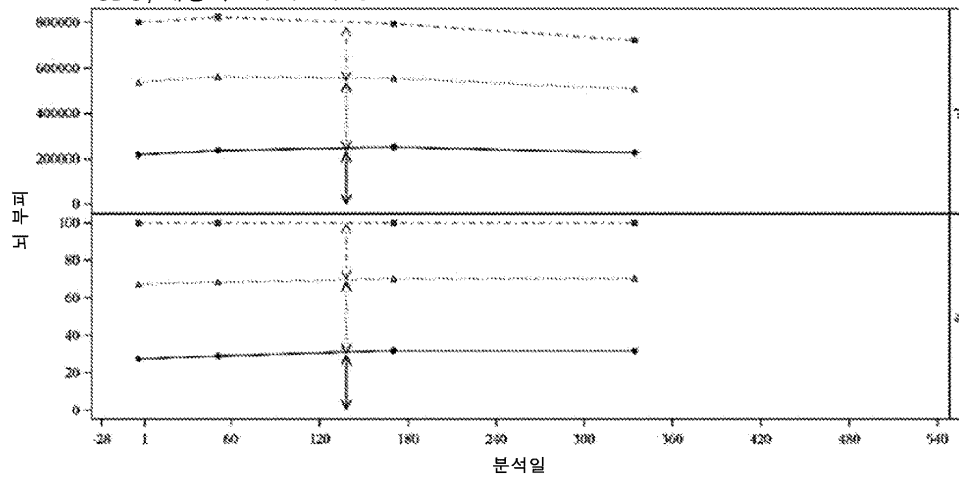


코호트: SDO, 대상체: 1323-1016

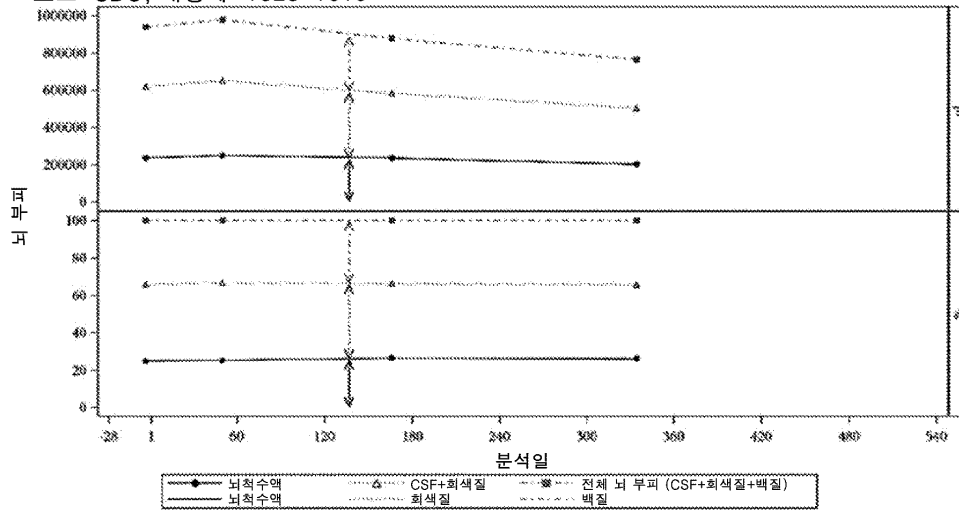


도면81

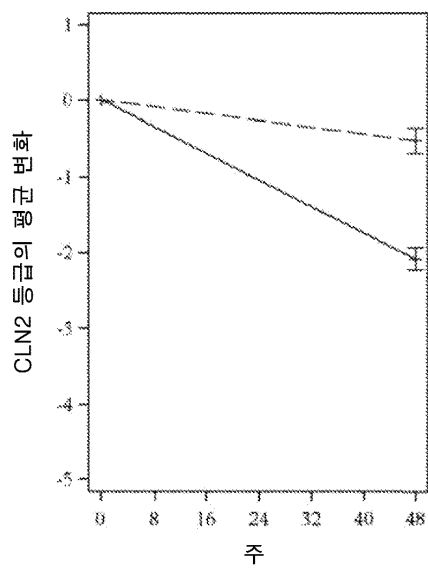
코호트: SDO, 대상체: 1323-1018



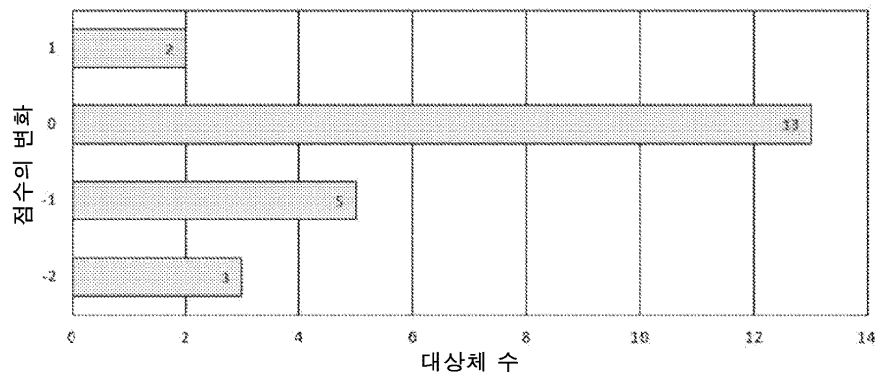
코호트: SDO, 대상체: 1323-1019



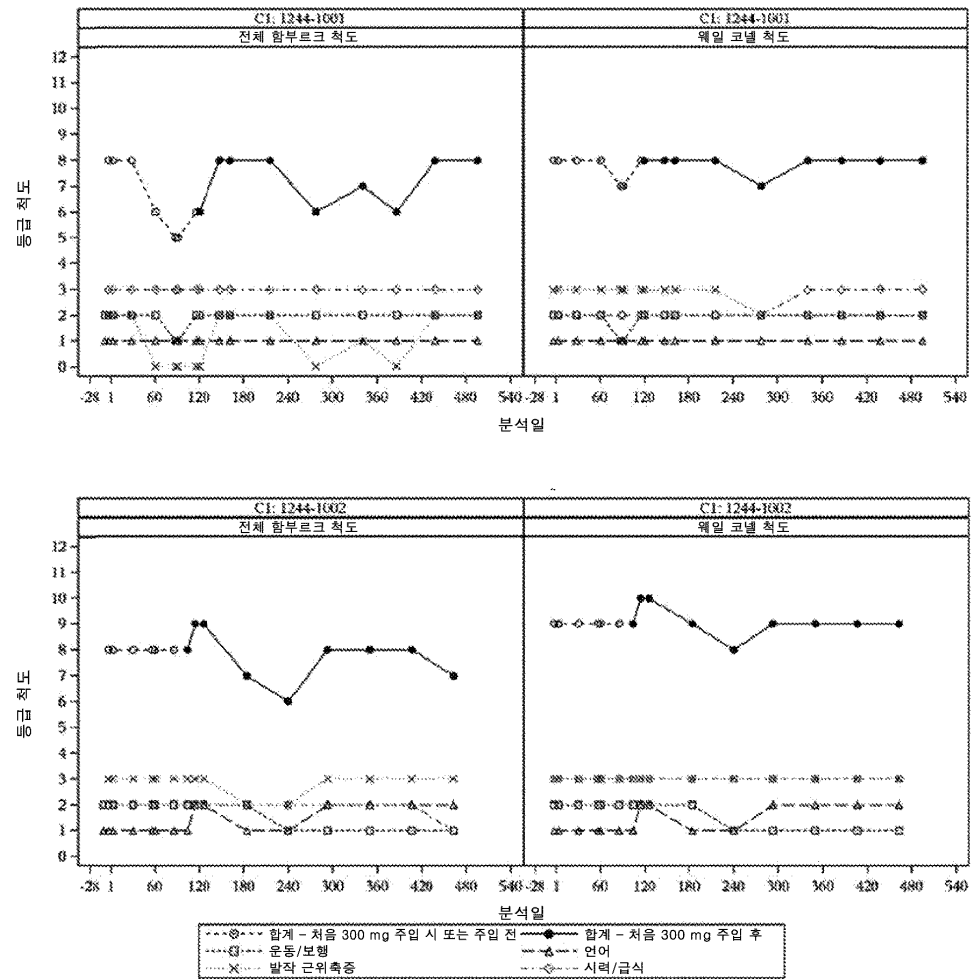
도면9a



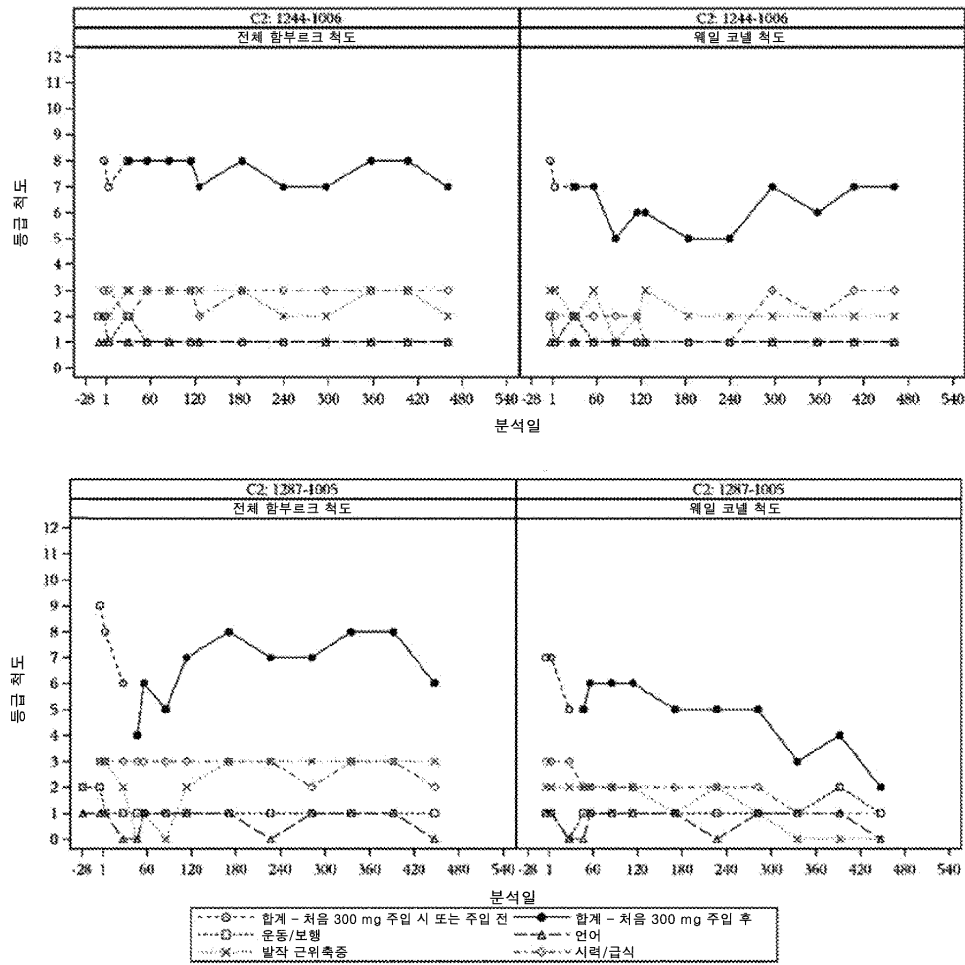
도면9b



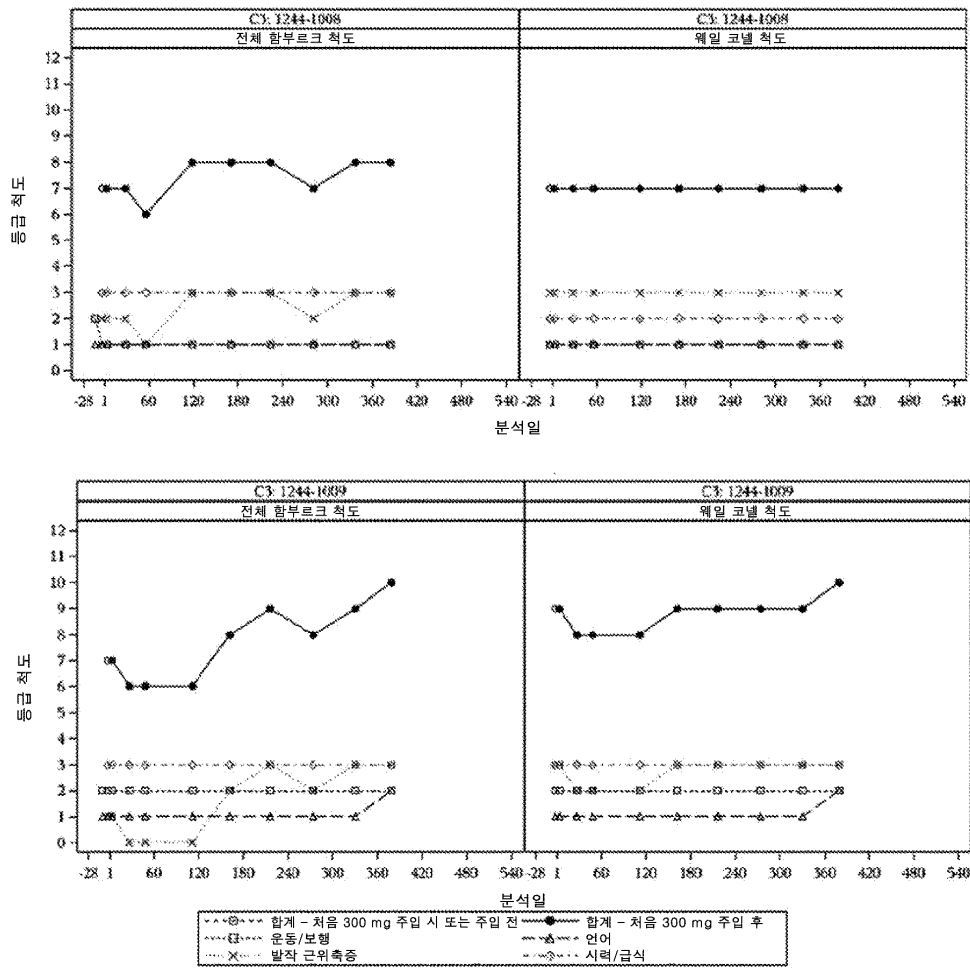
도면10a



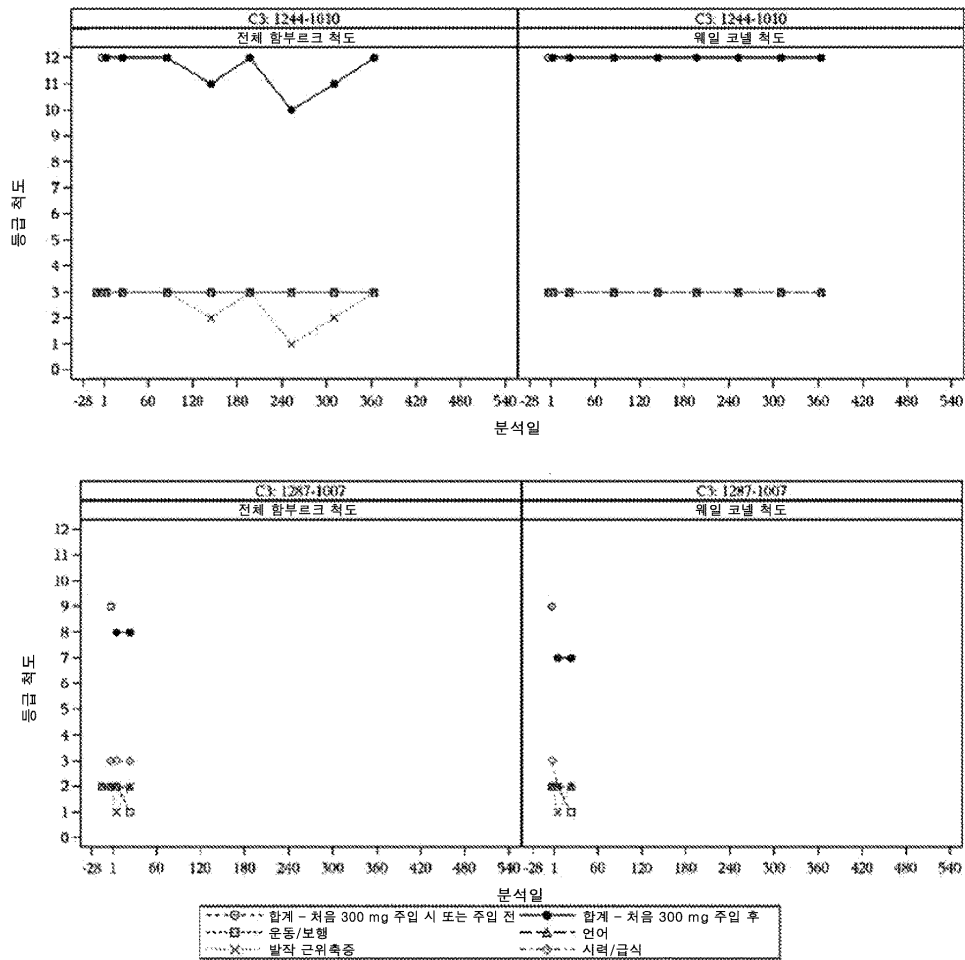
도면10c



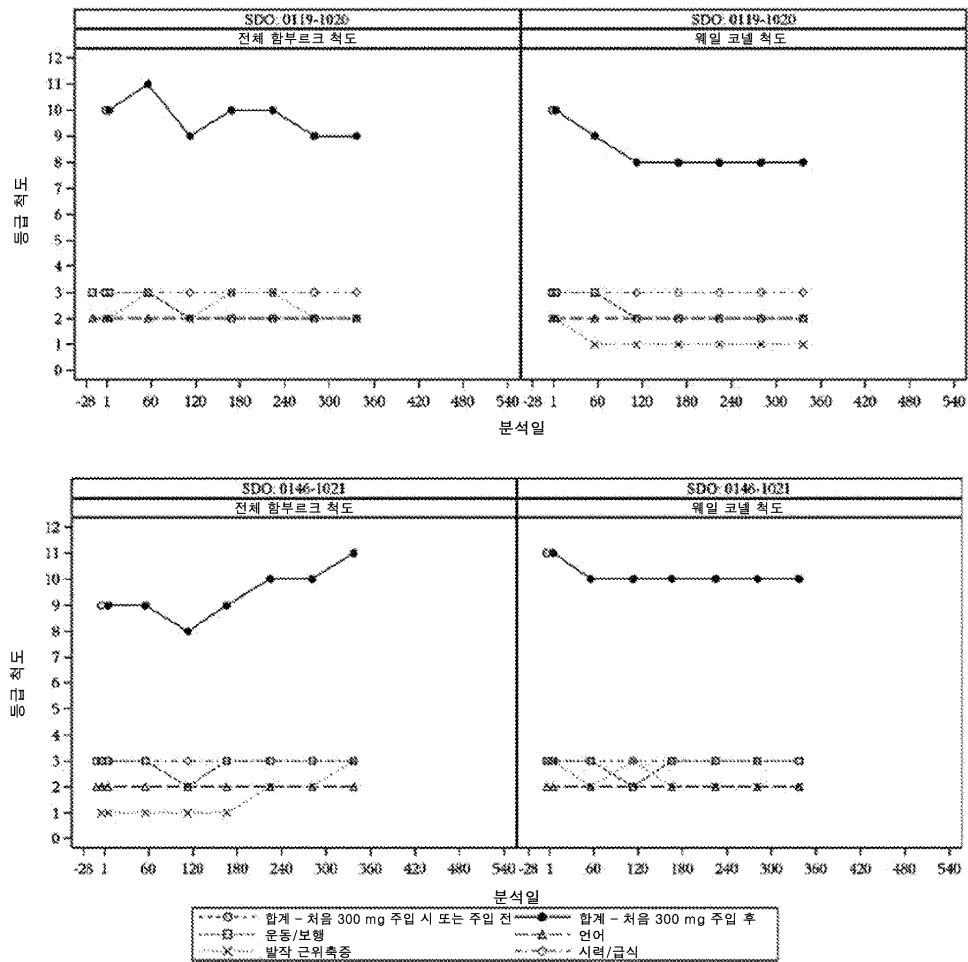
도면10d



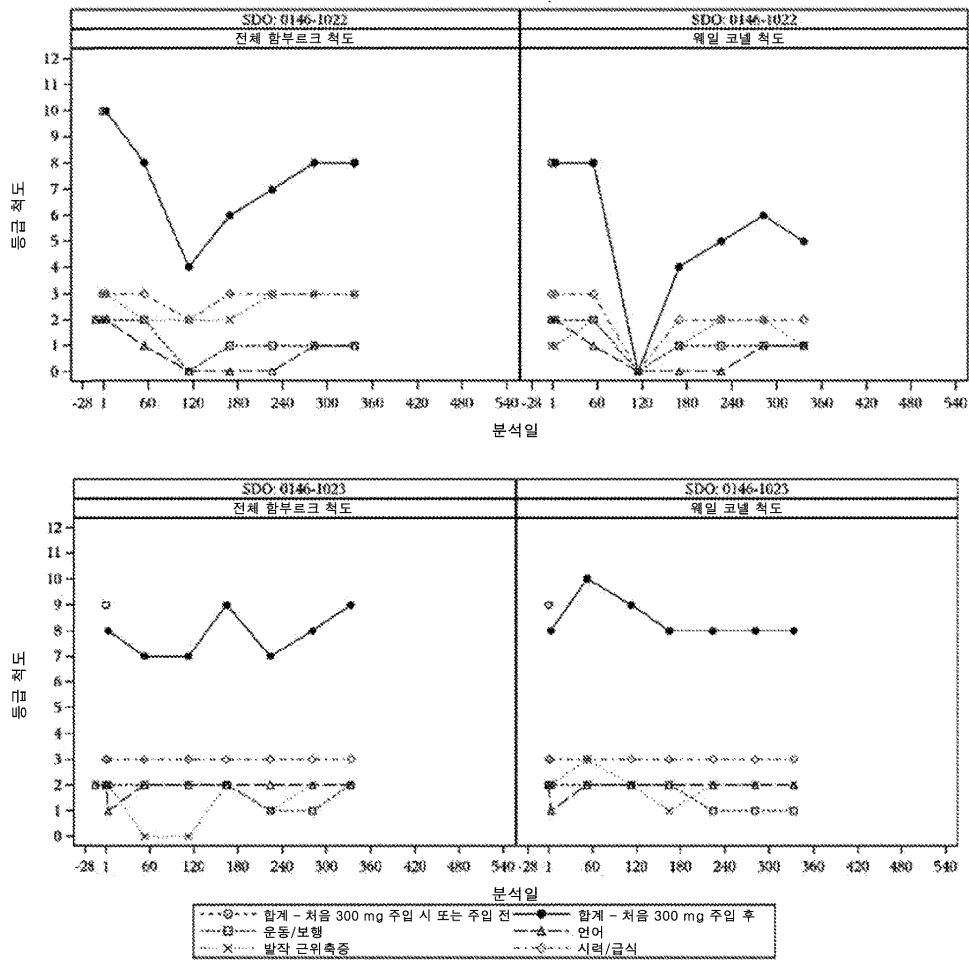
도면10e



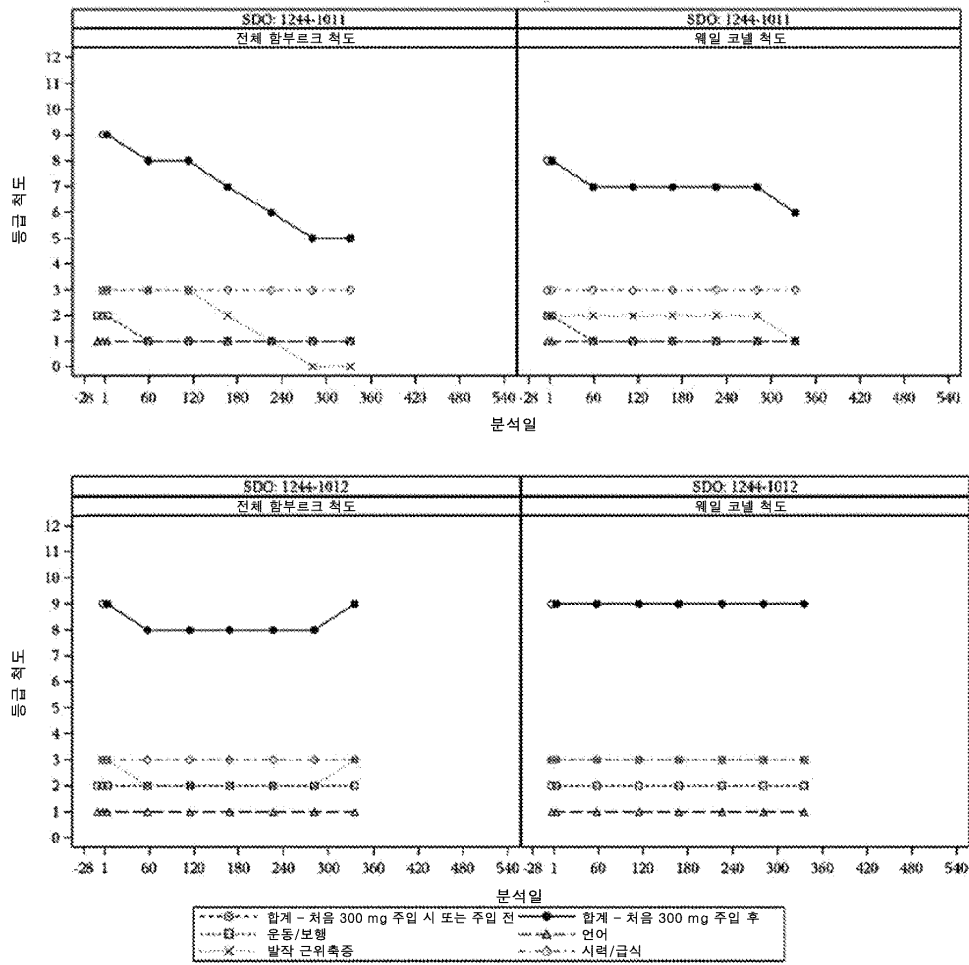
도면10f



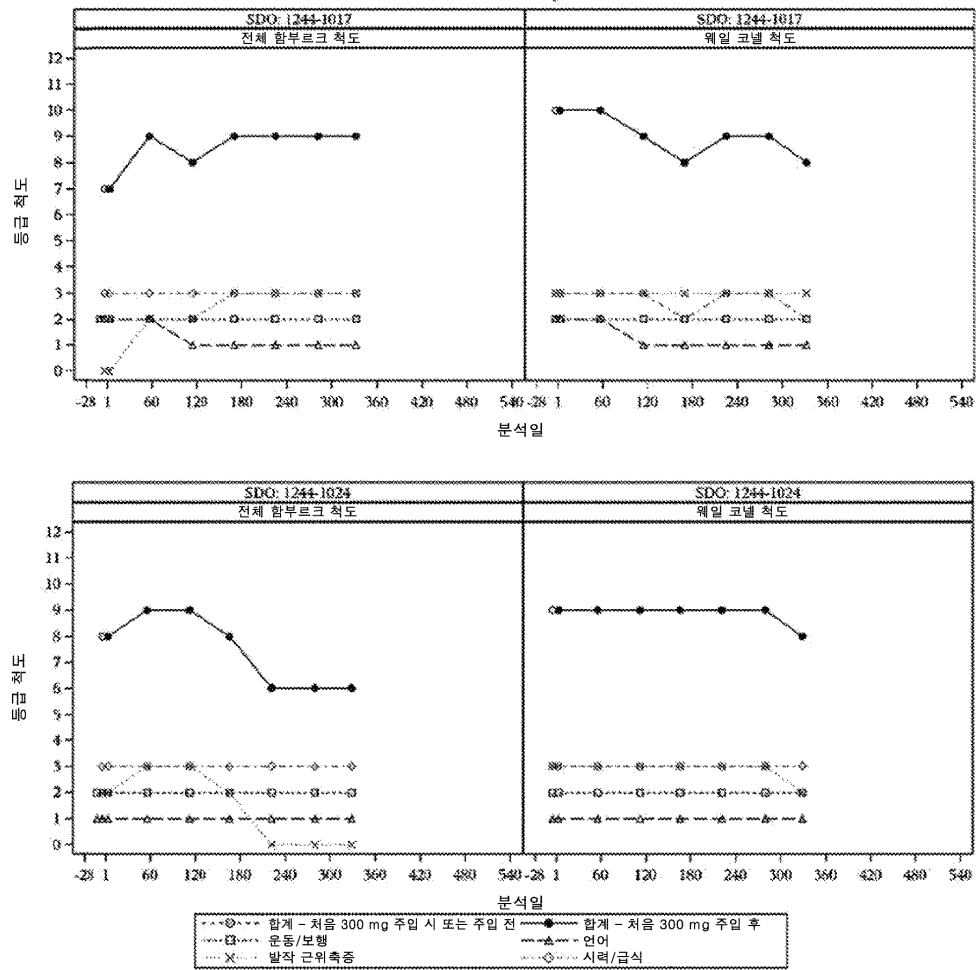
도면 10g



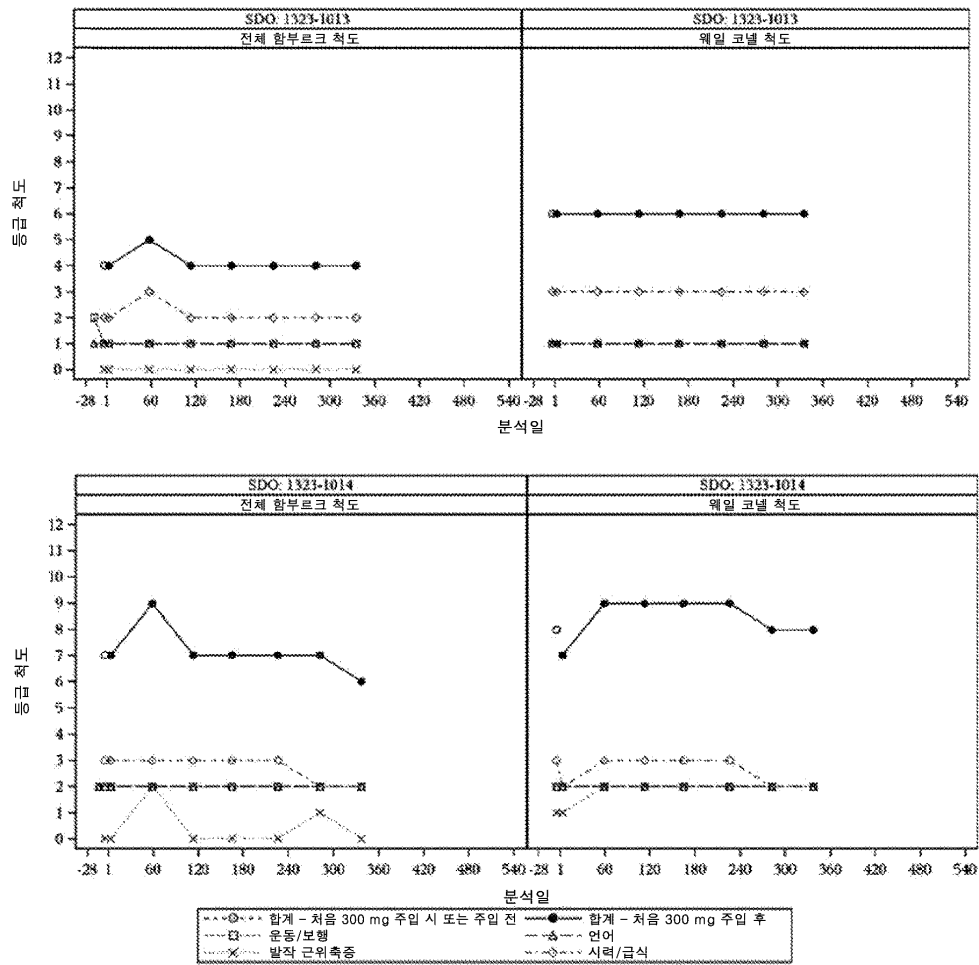
도면10h



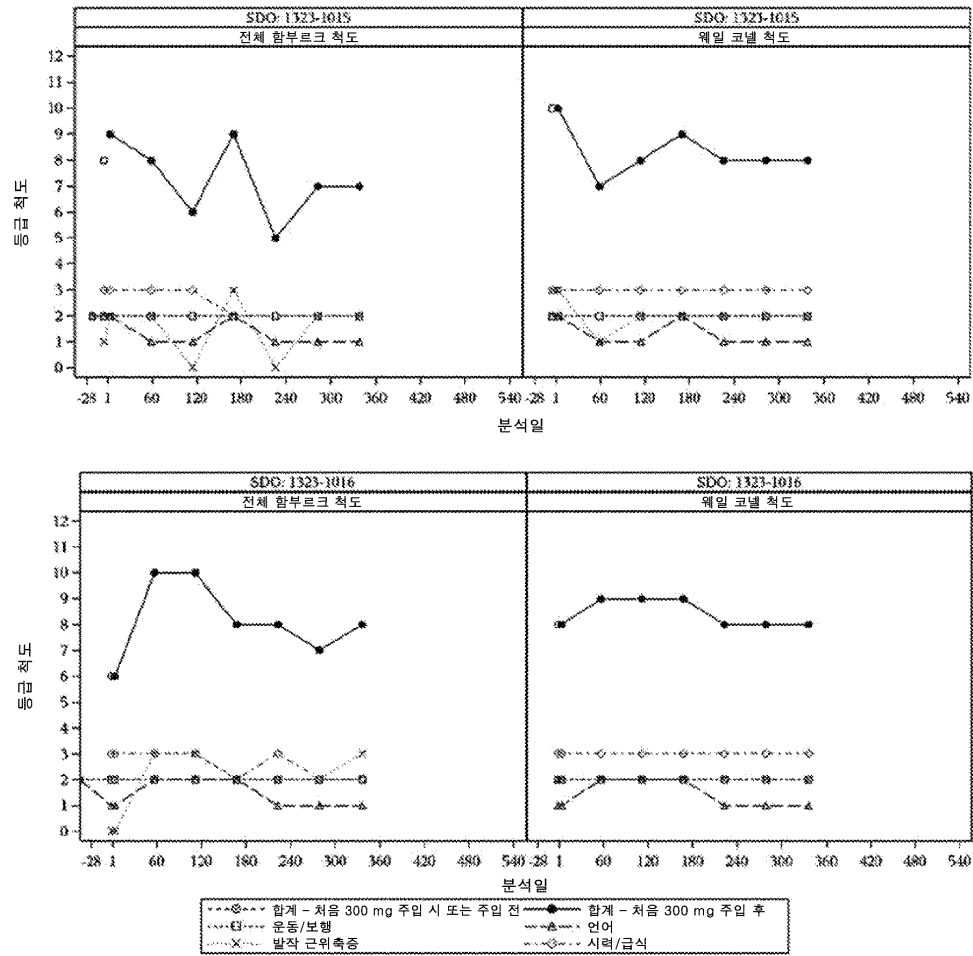
도면10i



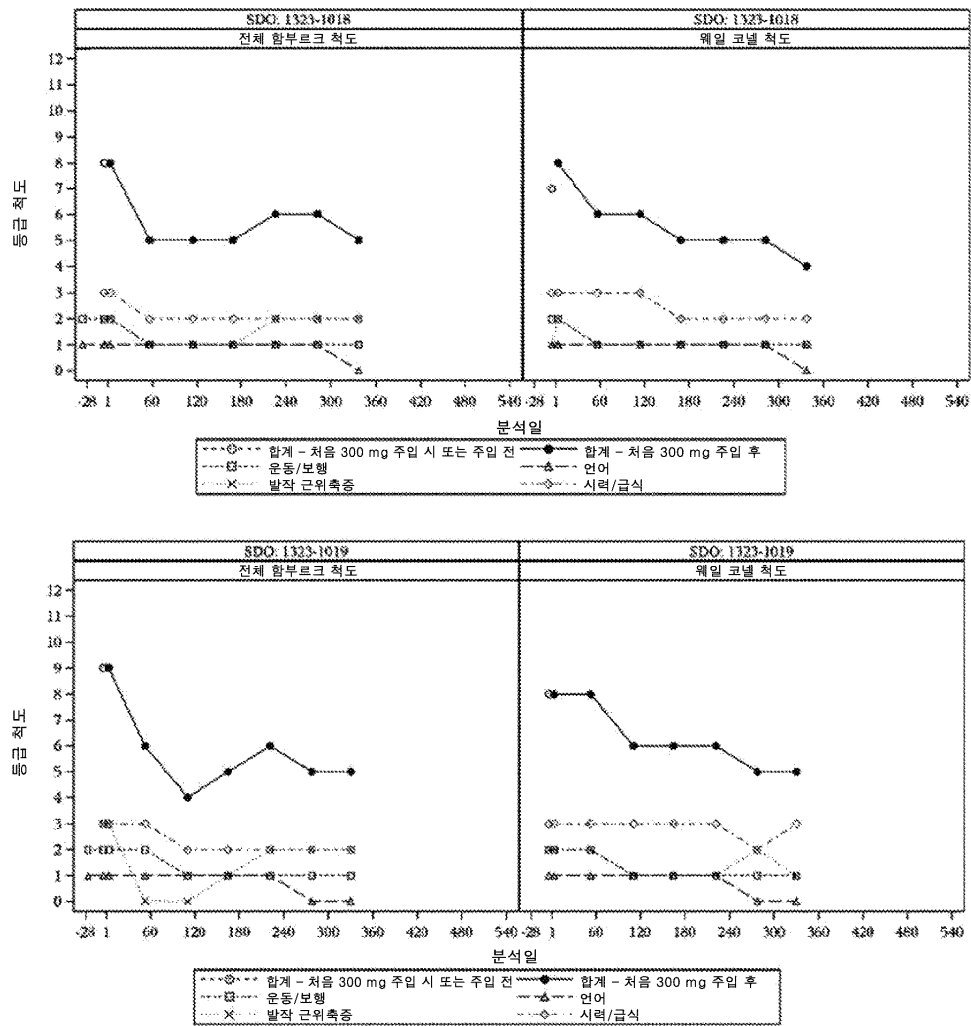
도면10j



도면10k



도면101



도면11a

평가 및 사례	스크리닝 ^a	기준선/첫 주입		96주의 치료 기간	연구 완료/ 조기 종료	장치 안정성 후속 조치	안전성 후속 조치
	(ICV 수술 ≤21일 이전)	첫번째 투약 ≤2일 이전	첫 주사 방문 (1~6일)	매 2주 미다 방문 (±3일)	마지막 투약에 근접 (+3일)	장치 제거 후 4주 (±3일)	마지막 투약 6개월 ± 1주 후
사전 동의/승인 ^a	X	ICV 수술 후 예외 (14-28 일)					
CLN2 유전자형 ^a	X ^b						
TPP1 활성 (건조된 혈반) ^a	X						
비디오 촬영을 통한 CLN2 질환 등급 척도 ^c	X		X	Q12W	X		
연구 진입 기준 확인	X						
ECG, 12-리드 ^d			X	Q24W	X		X
EEG, 표준 각성 ^e			X	Q24W			
뇌내 MRI ^f	X		X	Q24W	X		
CSF (세 포 수, 단백질, 포도당) ^g				D1, D6 Q2W	X		
장치 개통성/감염 ^h				D1, D6 Q2W			
연구 약물 투여			D1	Q2W			
진화 후속조치				매 방문마다 입원환자 퇴원 후 48시간 이내			
바이오마커를 위한 CSF/플라즈마			D1	Q24W	X		
면역원성 CSF/혈청 ⁱ			X	Q12W		X (혈청 단독)	X (혈청 단독)
활력 징후 ^a			D1, D2	Q2W	X	X	X
완전한 신체 검사 ^j	X		X	Q24W	X		X
간단한 신체 검사 ^k				D1, D6 Q2W		X	
신경학적 검사 ^l			X	Q12W	X	X	
임상 실험실용 혈액/소변 검사 ^m			X	D2 Q4W	X	X	X
수정된 통합 배튼 질환 등급 척도 불수의 운동 척도			X	Q12W			
수정된 통합 배튼 질환 등급 척도 발작 목록			X	Q12W			
광 간섭 단층 촬영			X	Q12W			
영양아 삶의 질 설문지 ⁿ			X	Q12W			
PedsQL ^o			X	Q12W			
EQ-5D-5L			X	Q12W			
Denver II 개발 척도 ^p			X	Q12W	X		
CLN2-특이적 QoL 설문지	X		X	Q12W	X		
안과 평가			X	Q48W	X		
임신 검사	X						
진행중인 발작 이력을 포함한 부작용 ^q	X		지속적인 모니터링				
병용 약제	X		지속적인 모니터링				

기준 값은 수술 후 적어도 14일 및 수술 후 28일 이내에 발생하는 첫 번째 주입 2일 이전에 기록될 것이다.

그 후, 연구 방문은 첫 번째 주입 날짜로부터 2주 ±3일마다 있을 것이다. 대상체가 이 연구에서 조기에 중단된 경우 조기 종료 방문은 3일 이내에 일정이 잡혀야 한다.

^a 연구 절차를 시작하기 전에 서면 동의를 받아야 한다. 모든 선별 절차는 ICV 이식 수술 ≤21일 이전에 완료해야 한다.

^b TPP1 효소 활성에 의해 결정된 CLN2 질환의 진단은 선별단계에서 제공되어야 한다. 유전자형 정보의 이용 가능 여부에 관계없이 선별단계에서 CLN2 유전자 분석을 위해 혈액을 수집한다.

^c 모든 CLN2 질병 규모 평가는 비디오로 촬영될 것이다. CLN2 평가는 MRI, 혈액 및 CSF 샘플링보다 선행되어야 한다. CLN2 척도 평가는 BMN 190 주입을 위한 전처리 전에 수행되어야 한다.

^d 심박수, 리듬, 간격, 축, 전도 결합 및 해부학적 이상을 포함한 표준 12-리드 ECG가 기록될 것이다. ECG는 주입 종료 후 15(±5)분 이내에 수행될 것이다.

^e 각 시점에서, 주입 전 48시간 이내에 표준 각성 뇌파 기록 (EEG)을 기록할 것이다.

^f ICV 접근 장치의 적절한 계획과 배치를 보장하기 위해 수술 전에 두개골 MRI 검사를 수행할 것이다. MRI는 혈액 및 CSF 샘플링보다 먼저 수행되어야 한다. 이 평가에는 ±4주의 기간이 허용되며 예약된 주입과 동시에 스캔을 수행할 수 있다.

^g CSF(각별, 단백질 및 포도당이 있는 세 포 수에 대해)는 모든 주입 전 30(±5)분 이내에(또는 조기 종료 방문 1주일 이내에) 수집될 것이다. 첫 번째 주입 동안, CSF(세 포 수, 단백질 및 포도당용)는 주입(1일차) 전 30(±5)분 이내에 수집될 것이다.

^h 각 주입 전에 두피 또는 주변 부위의 감염 징후 또는 부종에 대해 징지 및 징지의 수술 위치를 관찰해야 한다.

도면11b

- ¹ 혈액(혈청) 샘플은 TAB 테스트를 위해 수집되고 CSF 샘플은 TAB 및 NAB 테스트를 위해 첫 주입 전(기준선 또는 주입 1주 전), 그 후 12주마다 그리고 연구 완료 방문 시에 수집될 것이다. 혈액(혈청) 샘플은 장치 안전 추적 및 안전 추적 방문에서 TAB 테스트를 위해 수집될 것이다. 수집은 주입보다 먼저 이루어져야 한다. NAB는 기준선에서 CSF에서 테스트될 것이고 TAB가 CSF에서 양성인 후속 시점에서만 테스트된다. 기준선 샘플은 추가 실험실 작업이 필요한 이후 과민 반응의 경우 기준선 총 그리고 약물 특이적 IgE 수준을 얻는 데 사용될 것이다(아래 참고 q에 설명됨).
- ² 최초 투여 시, 활력 징후(SBP, DBP, 심박수, 호흡수, 체온)를 주입 시작(또는 재시동) 전 30(±5)분 이내, 주입 중 매 30(±5)분마다 주입 종료 후 0.5 및 1시간(±5분), 방전될 때까지 4시간(±15분)마다 측정될 것이다. 각 후속 주입에 대해, 활력 징후는 주입 시작 전 30(±5)분 이내에, 주입 중 매 60(±5)분마다, 주입 종료 후 1 및 4시간(±5분)에 측정될 것이다.
- ³ 완전하고 간단한 신체 검사와 신경학적 검사에 대한 자세한 내용은 섹션 9.7.3에 제공된다.
- ⁴ 임상 실험실 평가를 위한 검체 수집은 주입 전에 이루어져야 한다.
- ⁵ QOL 평가는 MRI, 주입 및 기타 절차보다 선행되어야 한다. 대상체의 적절한 연령에 대한 PedsQL 부모 보고서.
- ⁶ Denver II 척도 평가는 MRI 및 샘플링보다 선행되어야 한다.
- ⁷ 서명된 ICF에서 연구 약물의 첫 번째 용량까지 연구 의무 절차와 관련된 SAE만 보고된다. ICV 장치 이식에서 모든 장치 관련 이벤트가 보고된다. 모든 AE 및 SAE는 연구 190-203에서 연구 약물의 첫 번째 투약부터 시작하여 연구 약물의 마지막 투여 또는 조기 종료 방문 후 6개월까지 기록될 것이다. 안전 추적 방문은 연구 약물의 마지막 투여 또는 조기 종료 후 6개월 이내에 수행될 것이다. 이 6개월 기간 내에 다른 BioMarin 후원 연구 또는 등록에서 연구 약물을 받기 시작한 대상체에 대해 6개월 안전 추적 방문이 면제될 것이다.
- ⁸ 아나필락시스 반응, 심각한 과민 반응 또는 중증 과민 반응(3등급 이상의 과민 반응으로 정의됨)이 의심되는 경우, C4, 혈청 트립타제 및 총 IgE를 평가하기 위해 사건 발생 1시간 이내에 혈액 샘플을 수집하고; 약물 특이적 IgE를 평가하려면 사건 발생 후 8시간 이내에(또는 다음 주입 전) 혈액 샘플을 채취해야 한다.
- ⁹ ICV 배치 후 퇴원할 때 대상체와 간병인은 잠재적인 장치 합병증의 징후와 증상에 대한 서면 정보와 장치 평가를 위해 현장으로 돌아갈 시기에 대한 지침을 제공받을 것이다.
- ¹⁰ 연구 완료 방문(97주차) 또는 조기 종료 방문 후, ICV 접근 장치를 제거하기 위한 조치를 취해야 한다. 대상체가 이 연구에 참여한 후 BMN 190을 계속 받으려는 경우(예: 상용 제품, 레지스트리 사용 또는 다른 BMN 190 연구를 통해) 장치를 제거할 필요가 없다. 장치 제거는 연구 약물의 마지막 투여 후 4주 이내에 이루어져야 한다. ICV 평가 장치 제거 후 4주(±3일) 이내에 장치 제거 안전성 후속 방문이 수행될 것이다.

도면12

참부리크 LINCL 척도 (Oyle, 2012b, ANK AmJ Neuropsychol.)		웨이코넬 LINCL 척도 (Scheidt, 2002, Am J Med Genet.)	
운동		보행	
3	지극히 정상적인 보행	3	지극히 정상적인 보행
2	비정상적인 보행: 독립적으로 10걸음 이상 빈번한 넘어짐, 명백한 서투름	2	비정상적인 보행: 독립적으로 10걸음 이상 빈번한 넘어짐, 명백한 서투름
1	도움 보행 또는 단지 엉금엉금	1	도움 보행 또는 단지 엉금엉금
0	이동 불능, 주로 누워있음	0	이동 불능, 주로 누워있음
언어		언어	
3	지극히 정상	3	지극히 정상
2	눈에 띄게 비정상적이 됨 (개인 최대치 보다 나쁨)	2	눈에 띄게 비정상적이 됨 (개인 최대치 보다 나쁨)
1	간신히 이해할 수 있음	1	간신히 이해할 수 있음
0	이해할 수 없거나 말이 없음	0	이해할 수 없거나 말이 없음
시력		근위축증	
3	명백히 정상, 원하는 물체를 집을	3	위축증, 움직임, 바빈스키가 없음
2	물체를 집는데 조절이 안됨	2	1개의 경우 (위축증/움직임/바빈스키)
1	빛에 반응함	1	2개의 경우 (위축증/움직임/바빈스키)
0	시각적인 자극에 반응 없음	0	모두 나타남
발작 (grand mal)		금식	
3	12주 동안 발작이 없음	3	12주 동안 발작이 없음
2	12주 동안 1 내지 2회 발작	2	경미한 삼킨 장애
1	12주 동안 3회 발작	1	중증도의 삼킨 장애
0	12주 동안 >3회 발작	0	섭취관-의존적

도면13

ICV 주입에 의한 30, 100, 및 300 mg 1회 용량 이후 세리포나제 알파에 대한 중간값 (범위) PK 파라미터

파라미터	30 mg	100 mg	300 mg
CSF			
N	3 ^a	3	17 ^c
T _{max} , hr	4.50 (4.33, 8.08 ^b)	4.50 (4.42, 4.50)	4.50 (4.25, 5.75 ^d)
C _{max} , µg/mL	208 (186, 269)	665 (646, 5640)	1420 (359, 4380)
AUC ₀₋₄ , µg-hr/mL	1660 (1180, 1950)	5740 (3620, 62700)	9210 (3660, 19000)
AUC _{0-∞} , ng-hr/mL	1810 (1660, 1950) ^a	5740 (3630, 62700)	9290 (3660, 19000)
CL, mL/hr	16.7 (15.4, 18.0) ^a	17.4 (1.59, 27.6)	32.3 (15.8, 81.9)
V _z , mL	286 (151, 420) ^a	296 (11.0, 409)	311 (159, 1920)
t _{1/2} , hr	11.5 (6.81, 16.2) ^a	10.3 (4.79, 11.8)	6.13 (4.13, 16.3)
플라즈마			
N	0 ^f	1 ^f	13 ^{f,g}
T _{max} , hr	NA	24.0	12.0 (4.25, 24.5)
C _{max} , µg/mL	NA	0.357	0.944 (0.176, 3.87)
AUC ₀₋₄ , µg-hr/mL ^e	NA	11.4	11.4 (1.12, 69.9)
AUC _{0-∞} , µg-hr/mL	NA	NA	14.3 ^g
CL, mL/hr	NA	NA	21000 ^g
V _z , mL	NA	NA	356000 ^g
t _{1/2} , hr	NA	NA	11.8 ^g

NA = 해당없음

- ^a CSF t_{1/2}, AUC_{0-∞}, CL, 및 V_z는 1명의 환자에 대한 말기 단계 동안 정량화할 수 있는 샘플이 불충분하여 30 mg 코호트에서 N=2에 대해 보고되었다.
- ^b 이 환자에 대한 CSF T_{max}는 계획된 0.25 hr 투약 후 평가 대신 8.08 hr에서 4 hr 투약 후 수집되었다.
- ^c CSF 샘플은 300 mg 코호트 환자 1/18에 대해 1일차에 수집되지 않았다.
- ^d 이 환자에 대한 CSF T_{max}는 계획된 0.25 hr 투약 후 평가 대신 5.75 hr에서 1.5 hr 투약 후 수집되었다.
- ^e 플라즈마 AUC₀₋₄는 3개 미만의 정량화할 수 있는 농도 시점을 사용하여 추정되었다.
- ^f 플라즈마 샘플은 30 mg의 3/3 환자, 100 mg의 2/3 환자, 300 mg의 5/18 환자에 대해 부적절하게 보관되었다.
- ^g 플라즈마 t_{1/2}, AUC_{0-∞}, CL, 및 V_z는 1명의 환자를 제외하고 말기 단계 동안 불충분한 정량화 샘플로 인해 300 mg 코호트의 거의 모든 환자에 대해 추정되지 않았다.

도면14

ICV 주입에 의한 300 mg QOW 후 세리포나제 알파에 대한 중간값 (범위) PK 파라미터

파라미터	1일	5주	13주
<i>CSF</i>			
N	13 ^a	14	13 ^a
T _{max} , hr	4.50 (4.25, 5.75)	4.25 (3.83, 4.50)	4.25 (4.00, 4.50)
C _{max} , µg/mL	1260 (359, 4380)	1630 (376, 4670)	1390 (1110, 2340)
AUC ₀₋₄ , µg-hr/mL	9290 (3660, 19000)	12400 (4620, 26200)	10500 (7000, 18200)
AUC _{0-∞} , µg-hr/mL	9290 (3660, 19000)	12400 (4620, 26200)	10500 (7000, 18200)
CL, mL/hr	32.3 (15.8, 81.9)	24.2 (11.4, 64.9)	28.7 (16.5, 42.9)
V _{ss} , mL	245 (78.4, 909)	196 (85.4, 665)	186 (131, 257)
V _z , mL	316 (178, 1920)	254 (148, 573)	263 (160, 443)
t _{1/2} , hr	6.15 (5.49, 16.3)	7.35 (3.33, 9.53)	7.65 (5.05, 9.43)
<i>플라즈마</i> ^b			
N	12 ^d	12 ^d	9 ^e
T _{max} , hr	12.0 (4.25, 24.5)	12.0 (7.50, 24.2)	12.3 (4.25, 75.9)
C _{max} , µg/mL	1.28 (0.176, 3.87)	1.92 (0.222, 4.27)	0.962 (0.0295, 2.57)
AUC ₀₋₄ , µg-hr/mL ^c	16.2 (1.12, 69.9)	40.1 (11.1, 78.9)	9.50 (0.239, 51.6)
AUC _{0-∞} , µg-hr/mL	14.3 ^b	NA	NA
CL, mL/hr	21000 ^b	NA	NA
V _z , mL	356000 ^b	NA	NA
t _{1/2} , hr	11.8 ^b	NA	NA

NA = 해당없음

^a CSF 샘플은 1일 및 13 주에 1/14 환자에 대해 수집되지 않았다.

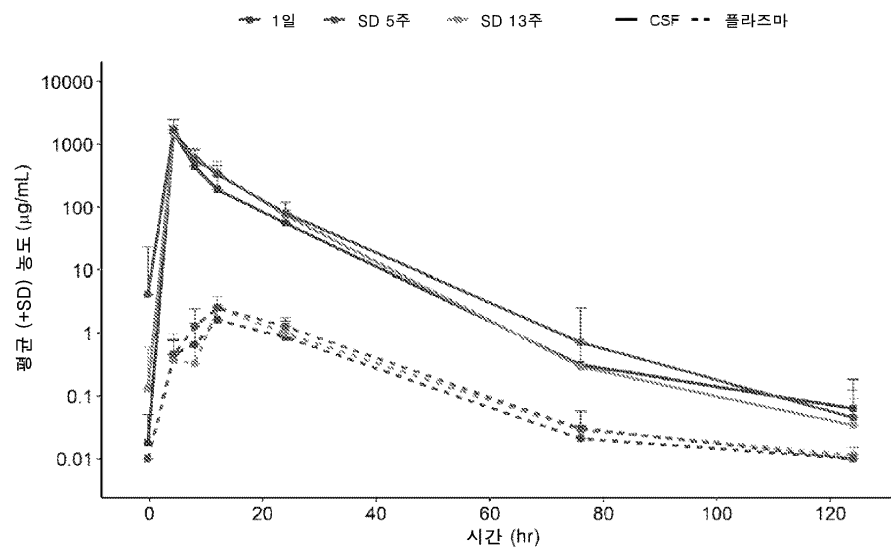
^b 플라즈마 t_{1/2}, AUC_{0-∞}, CL, 및 V_z는 1일째에 1명의 환자를 제외하고 말기 단계 동안 정량화할 수 있는 샘플이 불충분하여 거의 모든 환자에 대해 추정되지 않았다.

^c 플라즈마 AUC₀₋₄는 3개 미만의 정량화할 수 있는 농도 시점을 사용하여 추정되었다.

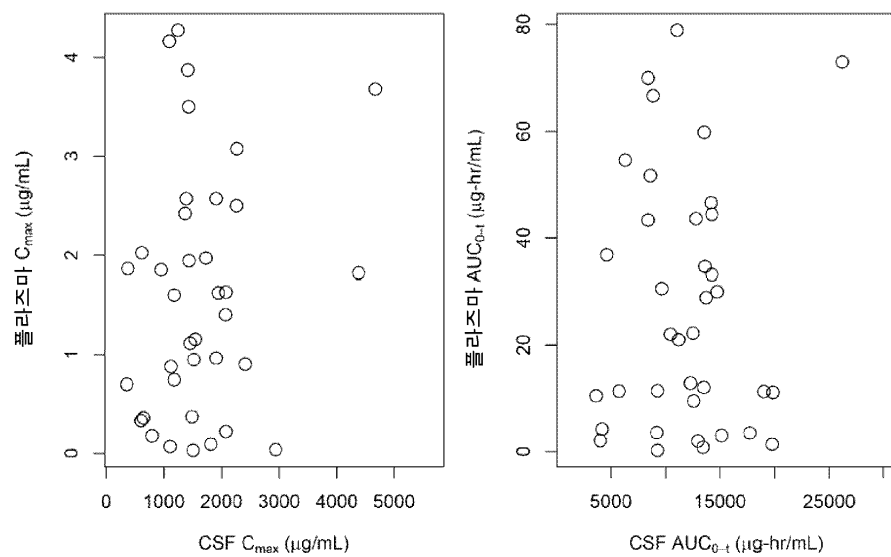
^d 플라즈마 샘플은 1일차 및 5주차에 2/4 환자에 대해 부적절하게 보관되었다.

^e 플라즈마 샘플은 13주차에 5/14 환자에 대해 용해되거나 수집되지 않았다.

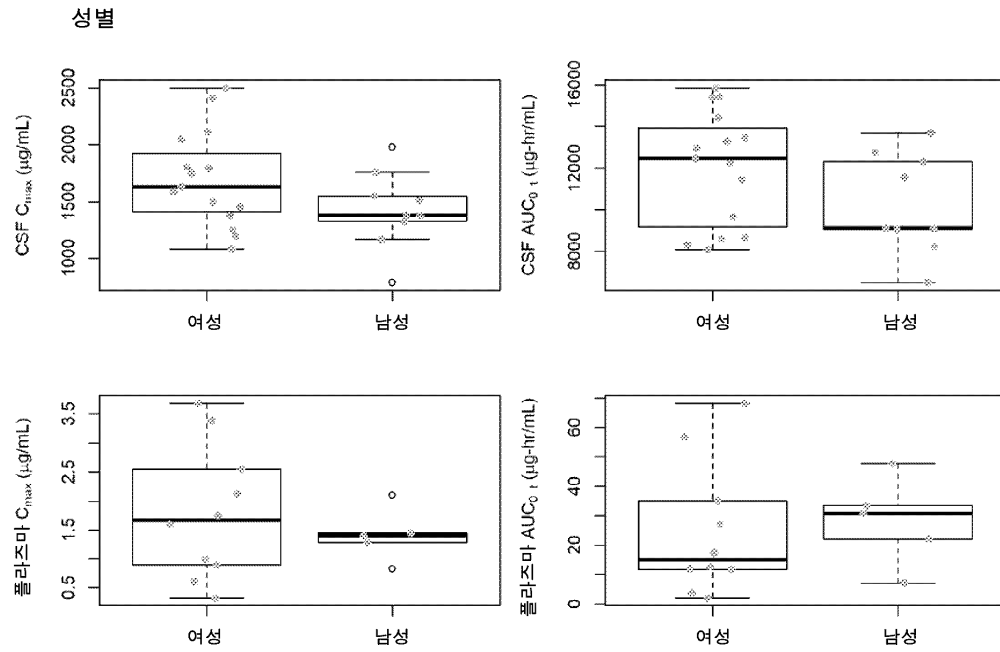
도면15



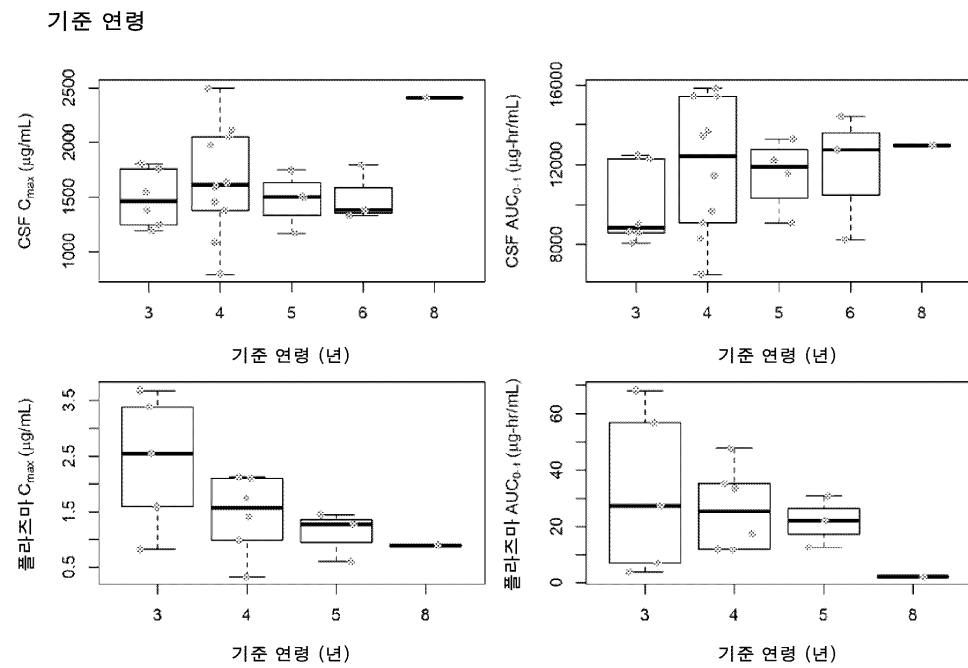
도면16



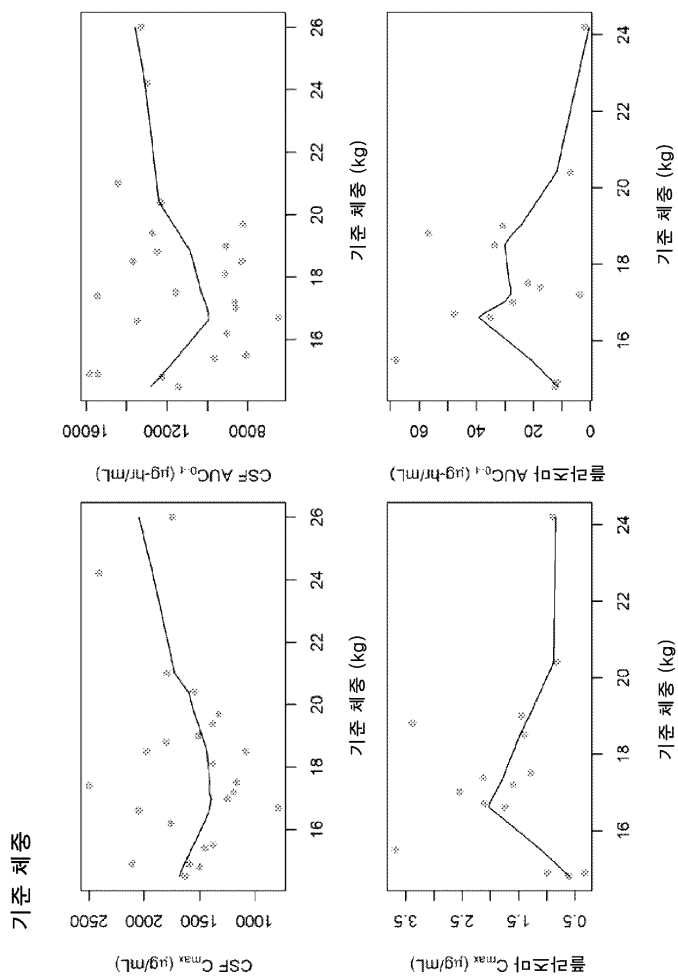
도면17a



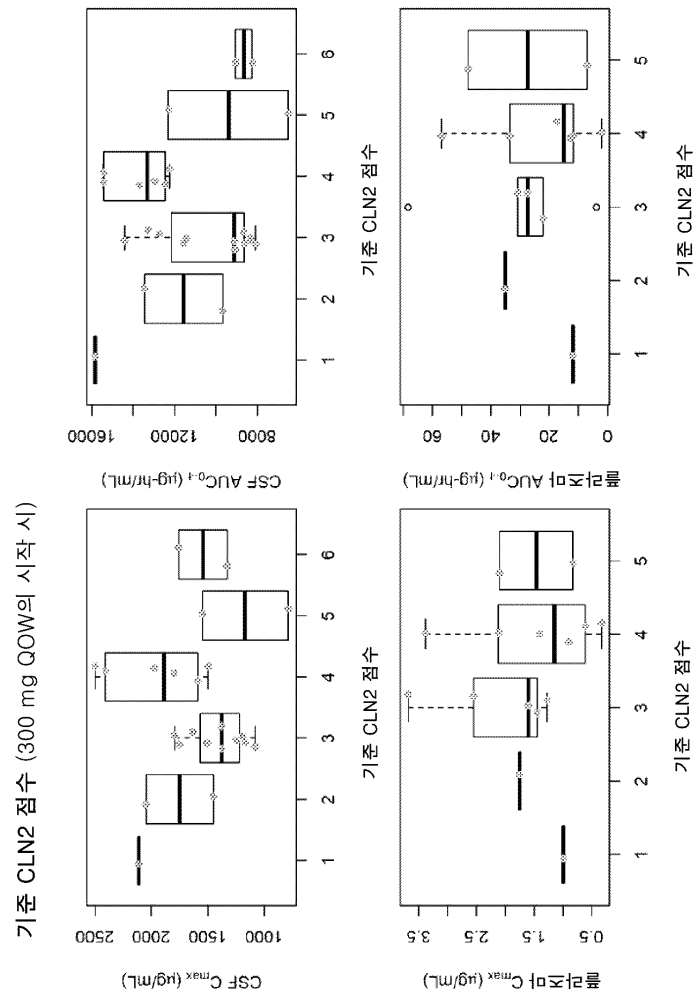
도면17b



도면17c

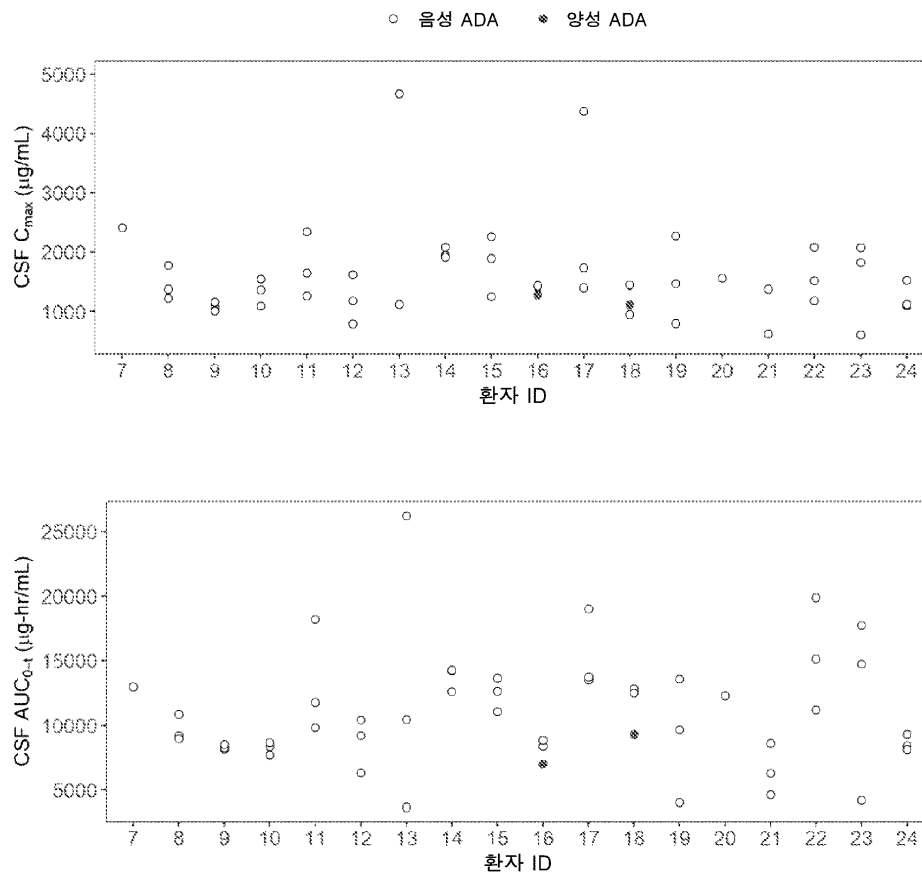


도면17d



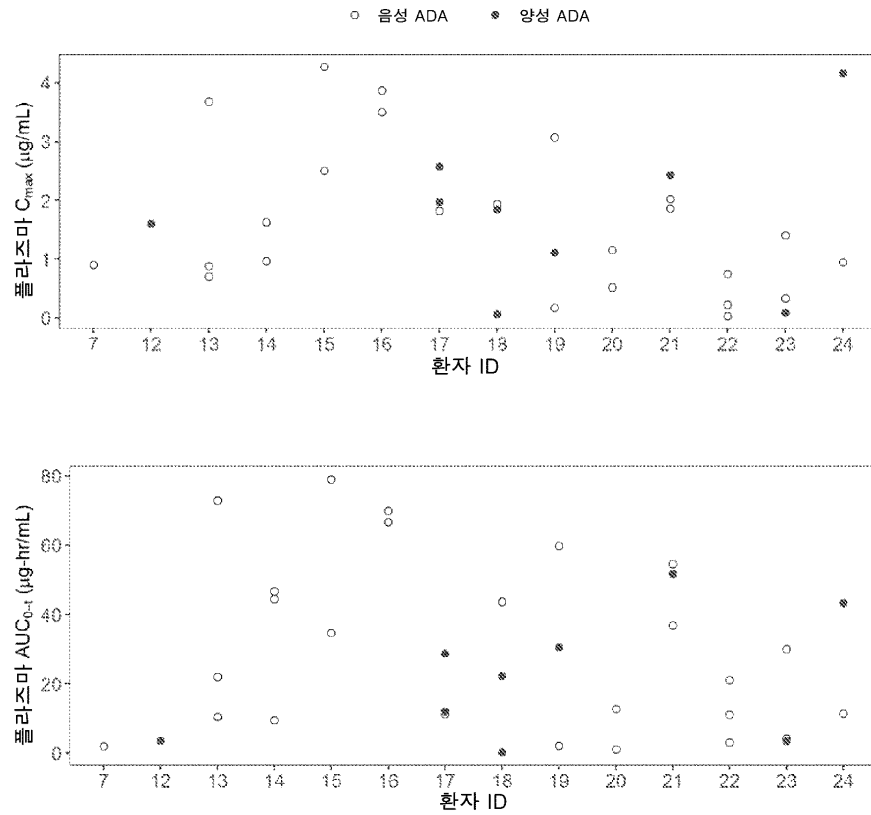
도면18a

CSF에서

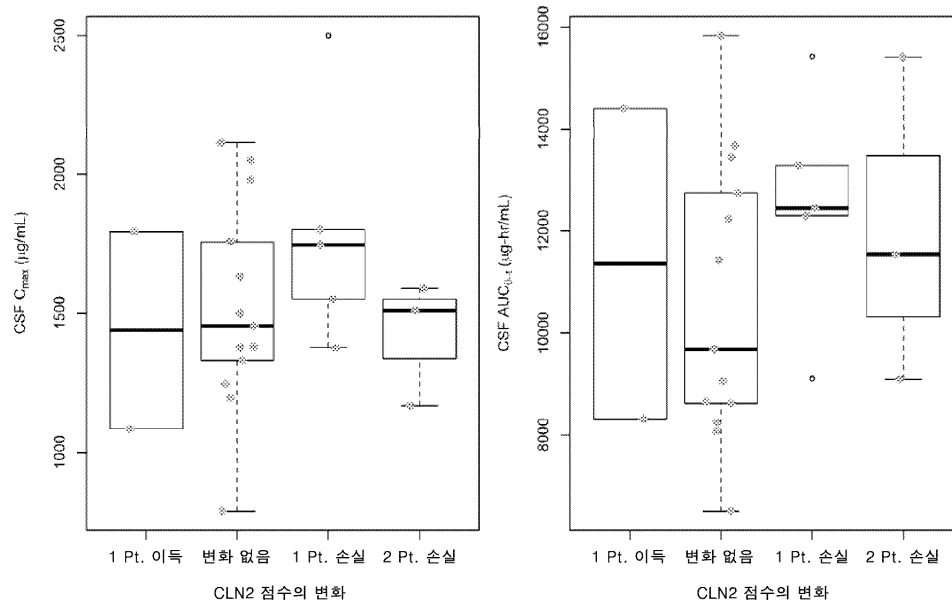


도면18b

플라즈마/혈청에서



도면19



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC.

<120> METHODS FOR TREATING CLN2 DISEASE IN PEDIATRIC SUBJECTS

<130> 30610/54735

<150> US 62/893,535

<151> 2019-08-29

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 544

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly Trp

1 5 10 15

Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr Phe

20 25 30

Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln Ala

35 40 45

Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu Glu

50 55 60

Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr Val

65 70 75 80

Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val Ile

85 90 95

Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu Leu

100 105 110

Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr Glu

115 120 125

Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala Leu

130 135 140

Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His Arg Phe Pro Pro Thr

145 150 155 160

Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val Gly
165 170 175

Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn Leu
180 185 190

Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala Cys
195 200 205

Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln Phe
210 215 220

Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala Arg
225 230 235 240

Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser Leu
245 250 255

Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp Val
260 265 270

Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln Trp
275 280 285

Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr Val
290 295 300

Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln Arg
305 310 315 320

Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu Leu
325 330 335

Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly Arg
340 345 350

His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr Thr
355 360 365

Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu Ile
370 375 380

Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg Pro
385 390 395 400

Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro His

405 410 415
 Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro Asp
 420 425 430
 Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val Pro
 435 440 445
 Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly Gly
 450 455 460
 Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro Pro
 465 470 475 480

Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly Leu
 485 490 495
 Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu Val
 500 505 510
 Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr Gly
 515 520 525
 Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn Pro
 530 535 540

<210> 2

<211> 368

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

65				70				75				80							
Asp	Val	Gln	Tyr	Leu	Met	Ser	Ala	Gly	Ala	Asn	Ile	Ser	Thr	Trp	Val				
				85				90				95							
Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Arg	His	Glu	Gly	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	Gln	Trp				
				100				105				110							
Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Asn	Glu	Ser	Ala	Leu	Pro	His	Val	His	Thr	Val				
				115				120				125							
Ser	Tyr	Gly	Asp	Asp	Glu	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ile	Gln	Arg				
130				135				140											
Val	Asn	Thr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Ala	Ala	Arg	Gly	Leu	Thr	Leu	Leu				
145				150				155				160							
Phe	Ala	Ser	Gly	Asp	Ser	Gly	Ala	Gly	Cys	Trp	Ser	Val	Ser	Gly	Arg				
				165				170				175							
His	Gln	Phe	Arg	Pro	Thr	Phe	Pro	Ala	Ser	Ser	Pro	Tyr	Val	Thr	Thr				
				180				185				190							
Val	Gly	Gly	Thr	Ser	Phe	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	Ile	Thr	Asn	Glu	Ile				
195				200				205											
Val	Asp	Tyr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Asn	Val	Phe	Pro	Arg	Pro				
210				215				220											
Ser	Tyr	Gln	Glu	Glu	Ala	Val	Thr	Lys	Phe	Leu	Ser	Ser	Ser	Pro	His				
225				230				235				240							
Leu	Pro	Pro	Ser	Ser	Tyr	Phe	Asn	Ala	Ser	Gly	Arg	Ala	Tyr	Pro	Asp				
				245				250				255							
Val	Ala	Ala	Leu	Ser	Asp	Gly	Tyr	Trp	Val	Val	Ser	Asn	Arg	Val	Pro				
260				265				270											
Ile	Pro	Trp	Val	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Pro	Val	Phe	Gly	Gly				
275				280				285											
Ile	Leu	Ser	Leu	Ile	Asn	Glu	His	Arg	Ile	Leu	Ser	Gly	Arg	Pro	Pro				
290				295				300											
Leu	Gly	Phe	Leu	Asn	Pro	Arg	Leu	Tyr	Gln	Gln	His	Gly	Ala	Gly	Leu				
				305				310				315				320			

Phe	Asp	Val	Thr	Arg	Gly	Cys	His	Glu	Ser	Cys	Leu	Asp	Glu	Glu	Val
				325					330					335	
Glu	Gly	Gln	Gly	Phe	Cys	Ser	Gly	Pro	Gly	Trp	Asp	Pro	Val	Thr	Gly
				340					345					350	
Trp	Gly	Thr	Pro	Asn	Phe	Pro	Ala	Leu	Leu	Lys	Thr	Leu	Leu	Asn	Pro
				355				360						365	