(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0116961
(43) 공개일자 2023년08월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/438 (2006.01) *A61P 5/00* (2006.01)
G01N 33/74 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/438 (2019.05)
A61P 5/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7025351(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년09월21일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7011483
원출원일자(국제) 2016년09월21일
심사청구일자 2022년04월11일
(85) 번역문제출일자 2023년07월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/052800
(87) 국제공개번호 WO 2017/053373
국제공개일자 2017년03월30일
(30) 우선권주장
62/221,191 2015년09월21일 미국(US)
62/289,221 2016년01월30일 미국(US)

(71) 출원인
암모네트 파마 엘엘씨
미국 버지니아 23113 미들로디언 세일즈 릿지 코트 3606
(72) 발명자
토너 마이클
미국 버지니아주 22903 샬롯테스빌 펜달 테라스 906
(74) 대리인
김진희, 김태홍

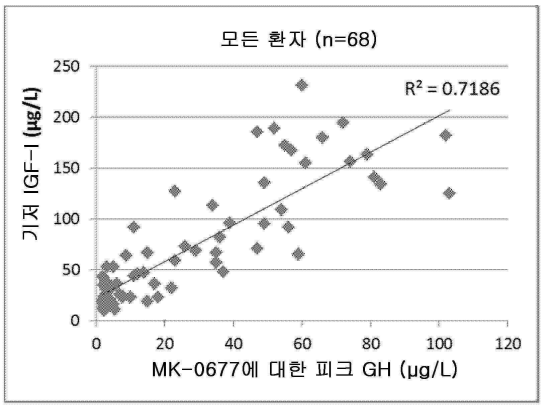
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **성장 호르몬 결핍의 검출 및 치료**

(57) 요 약

성장 호르몬(GH) 결핍(GHD)을 검출하기 위해 MK-0677을 사용하는 새로운 경구 방법이 본원에 기재된다. 또한 기능성 시상하부-뇌하수체 GH 축을 갖는 소아에서 성장 호르몬(GH) 결핍(GHD)을 치료하는 방법이 기재된다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
G01N 33/74 (2013.01)
G01N 2333/65 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 MK-0677을 저신장 및 rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 것으로 알려진 소아에게 투여하는 단계를 포함하는, 소아에서 성장 호르몬 결핍(GHD)의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 단일 경구 0.8 mg/kg/d 용량의 MK-0677이 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, MK-0677을 포함하는 미니 정제가 경구 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 미니 정제가 2 mg의 MK-0677을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 소아 GHD가 치료되는 것인 치료 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 경구 투여 단계는 하나 이상의 MK-0677 미니 정제를 분배할 수 있는 장치의 도움으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 7

a 치료진단 시험을 사용하여 저신장을 갖는 것으로 알려진 소아를 GHD에 대해 시험하는 단계; 및,

b 저신장 및 rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 것으로 밝혀진 소아에게 치료적 유효량의 MK-0677을 경구 투여하는 단계

를 포함하는, 소아에서 GHD의 치료 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 단일 경구 0.8 mg/kg/d 용량의 MK-0677이 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, MK-0677을 포함하는 미니 정제가 경구 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 미니 정제가 2 mg의 MK-0677을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 11

제7항에 있어서, 경구 투여 단계는 하나 이상의 MK-0677 미니 정제를 분배할 수 있는 장치의 도움으로 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 12

제7항에 있어서, 소아 GHD가 치료되는 것인 치료 방법.

청구항 13

제7항에 있어서, 치료진단 시험이,

(i.) 단일 경구 용량의 MK-0677에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L에 대해 시험하는 단계; 및,

(ii.) >30ng/mL의 기저 혈청 IGF-I에 대해 시험하는 단계

를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 단일 경구 0.8 mg/kg/d 용량의 MK-0677이 단계 (i)에서 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 15

(i.) 단일 경구 용량의 MK-0677에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L에 대해 환자를 시험하는 단계; 및,

(ii.) >30ng/mL의 기저 혈청 IGF-I에 대해 환자를 시험하는 단계

를 포함하는, 치료진단 시험.

청구항 16

제15항에 있어서, 피크 혈청에 대한 시험이,

a 단일 경구 용량의 MK-0677을 환자에게 투여하는 단계; 및,

b MK-0677을 투여한 후 달성된 GH 혈청 수준을 시험하여 환자의 피크 혈청 GH 수준을 결정하는 단계

를 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 환자에서 성장 호르몬(GH) 결핍(GHD)을 검출하기 위하여 MK-0677을 사용하는 새로운 경구 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 기능성 시상하부-뇌하수체 GH 축을 갖는 소아에서 성장 호르몬(GH) 결핍(GHD)을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 성장 호르몬(GH)은 GH 및 인슐린 유사 성장 인자-1(IGF-1)의 상승 작용을 통해 세포 증식 및 분화를 자극하는 동화성 뇌하수체 전엽 호르몬이다. 생체내에서, GH의 생합성 및 분비는 성장 호르몬 방출 호르몬(GHRH) 및 소마토스타틴(SST)의 균형에 의해 조절된다. GH 분비는 또한 시상하부 및 뇌하수체 모두에서 피드백 제어 기전에 영향을 받는다. GH 분비는 어린 시절 동안 정상적인 골격 성장에 중요하며, 최대 분비는 사춘기 동안에 일어난다. 소아에서 GH의 분비 결핍은 저신장, 지연된 성장 속도, 및 지연된 골 성숙을 초래한다.

[0003] 저신장 소아 중 3%의 하위집단은 성장 호르몬 결핍(GHD)이며, 소아 3700명 내지 4000명당 약 1명의 유병률을 갖는다. 현재 GH 결핍(GHD)은 저성장 및 저신장 및 골 연령의 지연에 기초하여 어린이에서 처음으로 진단된다. 이후, 상기 진단은 GH 분비의 자극 시험을 수행함으로써 확인된다. 이러한 표준 자극 시험은 인슐린 유도 저혈당증, 아르기닌 주입, 글루카곤 피하 투여, 또는 레보-도파(levo-dopa) 또는 클로니딘의 경구 투여를 포함한다. 인슐린 유도 저혈당증이 가장 신뢰할 만한 것으로 간주되지만, 시험에 걸리는 2시간 동안 의사가 소아를 감독할 필요가 있으며, 또한 인슐린 유도 저혈당증(REFS) 동안 보고된 2건의 사망을 포함하는 부작용이 발생하였다. 이러한 이유 때문에, 인슐린 유도 저혈당증은 소아 내분비전문의에 의해 사용되지 않으며 다른 시험이 사용된다. 글루카곤 시험이 아마도 가장 신뢰할만하지만, 신뢰성을 향상시키기 위해, 2가지 시험이 일반적으로 수행된다. 최근에 성장 호르몬 분비촉진제 수용체(GHS-R) 작용제가 사용되었고, 이들은 신뢰할만한 장점을 갖지만 GH 결핍을 정의하는 피크 GH 반응이 잘 규명되지 않고 있다. 현재의 시험보다 사용하기 쉽고, 안전하고/하거나 신뢰할만한 GHD 시험을 개발하는 것이 유익할 것이다.

[0004] 이부타모렌 메실레이트(MK-0677)는 특정 경구 활성 성장 호르몬 분비촉진제로서 머크 연구소(Merck Research Laboratories(Merck))에서 개발되었다. 머크는 1996-98년에 다양한 정도의 저신장 및 성장 호르몬 결핍(GHD)을 갖는 소아의 IIb기 연구를 수행하였다. 이들은 소아에게 위약 또는 성장 호르몬 분비촉진제 수용체 작용제 MK-

0677 중 하나 또는 rhGH(재조합 호르몬 성장 호르몬)를 처리하였다. MK-0677은 호르몬 그렐린인 성장 호르몬 분비촉진제 수용체에 대한 현재 인식된 천연 리간드의 효과를 모방한다. 이론적 설명은 MK0677의 경구 요법이 저신장 소아에서 성장을 효과적으로 가속화할지 여부를 결정하는 것이었다.

[0005] IIb기 연구에서, 24명의 소아에게 0.8 mg/kg/d MK-0677이 처리되었다. 이들 소아는 3.4±1.7 cm/y(센티미터/년)의 기저 성장률을 가지고 있었고, 이는 6개월에 6.8±2.0 cm/y로 증가하였고 3.4±2.1 cm/y의 유의한 성장률 변화가 있었다. 이것은 0.4 ± 2.1의 기저선 및 6개월에 3.5±2.0의 성장 속도 표준 편차(SD)(또는 표준 편차-또한 SD)로도 표현될 수 있다. 반면, 위약으로 처리된 22명의 소아의 그룹은 4.2±1.8 cm/y의 기저 성장률 및 6개월에 4.6±1.4 cm/년을 가지고 있었고, 0.4±2.3 cm/y의 통계학적으로 유의하지 않은 성장률 변화가 있었다. 생활 연령에 대한 성장 속도 SD의 변화는 위약의 경우 0.4±2.1이었고 0.8 mg/kg/d의 용량으로 6개월 후 MK-0677의 처리의 경우 3.5±2.0이었다. 이후, 위약으로 처리된 22명의 소아 중 20명에게 표준 성장 호르몬(GH) 치료(rhGH의 매일 피하 주사, 0.043 mg/kg/일)를 처리하였다. 이들은 기저(즉, 위약 처리의 6개월)에서 0.3±2.2에서 7.6±5.6으로 생활 연령에 대한 성장 속도 SD 스코어의 증가를 나타내었다. 성장 속도 SD의 증가가 MK-0677 처리의 경우보다 GH에서 2배 더 높았으므로, 프로젝트는 중단되었는데, MK-0677이 덜 효과적이며 표준 GH 요법보다 경쟁력이 없다고 간주되었기 때문이다.

[0006] 소아에서 저신장(생활 연령에 대한 -2 SD 성장)을 야기하는 GHD는 전 세계적으로 발견되는 장애이다. 저신장을 갖는 성장 호르몬이 결핍된 소아의 치료는 전형적으로 어린 시절의 진단부터 최종 신장에 이르기까지 수년 동안 지속된다. 새로 진단된 소아에서 6개월의 치료 평가로부터 얻은 결과는 GH 결핍의 기저 병인의 차이, 및 치료 시작시의 회복 성장의 패턴 및 속도로 인해 광범위하게 다양할 수 있다. 전형적으로 치료에 대한 새로운 성장 궤도를 확립하기 위해 1년 이상의 치료가 필요하다. 이후, 이들 소아에서 최적 성인 신장에 도달하기 위해 치료가 종종 10년 이상 동안 필요하다. GHD를 갖는 소아는 일반적으로 GH의 매일 피하 주사에 의해 치료되며, 이는 일부, 특히 더 어린 소아에서 고통스럽고, 불편하며, 괴로움을 유발할 수 있다. 이러한 요법이 GHD 환자의 일부 그룹에서 GH와 유사한 효능을 갖는 것으로 나타날 수 있다면, 비주사 기반 요법, 예컨대 1일 1회 경구 치료를 개발하기 위한 치료 용이성, 환자 편의성, 장기간 순응성 측면에서 유익할 것이다.

발명의 내용

[0007] 일 양태에서, 본 발명은 GHD를 시험하기 위한 신규한 방법을 제공한다.

[0008] 일 양태에서, 본 발명은 충분한 GH 분비 잠재성을 갖는 소아에서 GHD를 치료하는 신규한 방법을 제공한다.

[0009] 일 양태에서, 본 발명은 rhGH 치료와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 소아에서 GHD를 치료하는 신규한 방법을 제공한다.

[0010] 또 다른 양태에서, 본 발명은 충분한 GH 분비 잠재성에 대해 환자를 시험하고 확인하는 신규한 방법을 제공한다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 발명은 rhGH 치료와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 환자를 시험하고 확인하는 신규한 방법을 제공한다.

[0012] 하기 상세한 설명에서 명백해질 이들 및 다른 양태는 MK-0677이 GHD를 시험하는데 사용될 수 있을 뿐만 아니라 GHD를 갖는 소아의 특정 하위집단을 치료하는데 사용될 수 있다는 본 발명자들의 발견에 의해 달성되었다.

도면의 간단한 설명

[0013] **도 1**은 환자에게 6개월 동안 GH(0.3 mg/kg/주; ~0.043 mg/kg/일 피하 주사)(N=20) 및 MK-0677(0.8 mg/kg/일)을 매일 1회 경구 치료(N=24) 후 성장 속도를 나타낸다. 전체 환자 그룹에서 rhGH에 대한 반응은 MK-0677보다 우수하다.

도 2는 기저 IGF-I을 MK-0677에 대한 급성 GH 반응과 비교한다. 기저 IGF-I 및 MK-0677에 대한 급성 GH 반응 사이에서 밀접한 상관관계가 관찰된다(R^2= 0.7186). 표준 유발 진단 시험에 대한 기저 IGF-I 및 급성 GH 반응 사이에서 관찰된 약한 상관관계는 나타나지 않는다(R^2= 0.3316).

도 3A 및 **3B**는 각각 GH 또는 MK-0677이 제공된, rhGH 환자와 비교하여 MK-0677 0.8 mg/k/일에 대한 반응으로 저성장 잠재성(저)(하기에 정의됨) 및 동등한 성장 잠재성(동등)을 갖는 환자에게 수득된 성장 속도를 각각 나타낸다. **도 3A 및 도 3B**는 6개월 동안 MK-0677 처리 후의 성장 속도가 동등 환자 그룹에서 GH 처리와 동일하다

는 것을 나타낸다.

도 4A 및 **4B**는 모든 환자(**도 4A**) 및 동등 환자(**도 4B**)에서 GH 및 MK-0677에 대한 반응을 비교한다. 전체 환자 그룹에서 GH에 대한 반응은 MK-0677보다 우수하다. 반면, 동등 환자 그룹에서 MK-0677에 대한 반응은 GH와 동일하다.

도 5A 및 **5B**는 저 및 동등 환자에서 GH 및 MK-0677에 대한 반응을 비교한다. 저 환자는 GH에 매우 민감하다. 동등 환자는 GH에 대해 더 작은 반응을 갖는다. 저 성장 잠재성 환자는 MK-0677에 대해 불충분한 성장 반응을 나타낸다. 반면, 동등 성장 잠재성 환자는 MK-0677에 대해 성장 반응을 나타내며, 이는 GH와 유의하게 상이하지 않다(P=0.125).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명의 일 양태에서, 신규 시험이 2가지 목적으로 개발되었다:

[0015] (i.) 의사를 필요로 하기보다는 임상 간호사에 의해 수행될 수 있는 GHD를 확립하기 위한 간단하고, 신뢰할 만하며, 쉽게 수행되는 시험을 제공하기 위해; 및,

[0016] (ii.) 매일 피하(sc) 재조합 GH(rhGH) 주사와 마찬가지로 매일 1회 경구 MK-0677 요법에 대해 동등한 성장 속도 증가를 가질 GHD 소아를 확인하기 위해.

[0017] 상기 기재된 MK-0677 IIb기 연구에서, 모든 GHD 소아는 머크에 의해 함께 그룹화되었다. 그러나, 특징의 분석은 이들 환자가 GHD의 중증도 및 성장 속도에서 광범위한 변화를 나타내었음을 보여주었다. 이러한 데이터를 GHD의 중증도뿐만 아니라 MK-0677 투여에 대한 GH 반응으로 반응하는 능력을 고려하여 재분석하였을 때, 우리는 MK-0677 경구 치료에 대한 하위집단 소아의 성장 반응이 놀랍게도 GH(즉, rhGH)의 주사에 대한 이들의 반응과 유사하였음을 발견하였다. 피크 GH를 > 5 μg/L로 증가시키지 못하는 능력에 의해 확인되고/되거나 < 30 μg/L의 기저 IGF-I를 갖는 것에 의해 확인된 바와 같은 중증 GH 결핍된 소아는 외인성 GH 요법에 대한 반응으로 성장 속도가 증가한 반면; MK-0677로 처리된 소아는 덜 반응하였다. 그러나, rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성 그룹의 소아(MK-0677의 단일 용량에 대한 ≥5 μg/L의 급성 피크 GH 반응 및 >30 μg/L의 기저 혈청 IGF-I)(동등 환자 그룹)는 외인성 GH 주사 및 MK-0677의 매일 경구 용량 모두에 대해 동등한 성장 반응으로 반응하였다. 주사를 피함으로써, MK-0677의 매일 1회 경구 투여는 GH 주사에 비해 치료 방법으로서 많은 이점을 가질 것이며, 훨씬 더 쉽고 더 큰 환자 순응을 가능하게 할 것이다. 순응이 임의의 치료의 중요한 요소이므로, MK-0677 대 GH(경구 대 주사)의 치료 용이성은 성장 속도의 측면에서 유사한 효능을 고려할 때 의사가 GH 주사에 우선하여 경구 MK-0677의 장기 치료를 선택할 수 있게 할 것이다.

[0018] 심각한 GH 결핍은 혈청 IGF-I의 낮은 수준과 관련이 있다. 혈청 IGF-1은 성장 호르몬 작용의 바이오마커이며, 순환하는 혈청 IGF-1의 80%가 간에서 생산된다. 기저선에서, 기저 혈청 IGF-1 및 표준 자극 시험(클로니딘, 인슐린, 아르기닌, 글루카곤, 및 L-Dopa)에 대한 피크 반응 사이의 관계는 r^2=0.3인 반면, 기저 혈청 IGF-1 대 MK-0677에 대한 피크 GH 반응의 관계는 r^2=0.7이었고, 이는 MK-0677 시험이 표준 시험보다 내인성 성장 호르몬 분비의 더 좋은 지표라는 것을 입증한다. 또한, 어떤 컷 오프가 표준 시험에 사용되는지 여부에 따라, MK-0677에 대한 반응은 증가한다. MK-0677 투여 시험(MK-0677의 단일 용량) 동안 측정된 피크 혈청 GH는 견고하다. ≥5 μg/L의 피크 GH의 존재는 시상하부-뇌하수체 GH 축이 MK-0677에 의해 자극될 수 있음을 나타내며, 이는 환자가 GH 분비 잠재성을 갖는 것으로 규명한다. GH 결핍은 시상하부-뇌하수체 GH 축이 손상되어 MK-0677 투여에 반응하지 않는 심각한 결핍과 관련될 수 있다. 대안적으로 시상하부-뇌하수체 GH 축의 기능부전은 환자가 정상 성장을 지속하기에 충분한 GH를 분비할 수 없게 할 수 있다. 이러한 환자에서, MK-0677 시험은 이들이 완전히 결핍되는지 또는 이들이 불충분한 GH 분비를 갖는지 결정할 것이고, 축이 MK-0677에 반응하는 것을 나타내는 GH 반응을 일으킬 수 있다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 MK-0677을 저신장 및 충분한 GH 분비 잠재성을 갖는 것으로 알려진 소아에게 투여하는 단계를 포함하는, 소아에서 성장 호르몬 결핍(GHD)을 치료하는 신규한 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 소아는 성장 지연을 갖는 것으로 알려져 있다.

[0020] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 MK-0677을 저신장 및 rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 것으로 알려진 소아에게 투여하는 단계를 포함하는, 소아에서 GHD를 치료하는 신규한 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 소아는 성장 지연을 갖는 것으로 알려져 있다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 소아에서 GHD를 치료하는 신규한 방법을 제공한다:

[0022] a 소아를 저신장에 대해 시험하는 단계;

[0023] b 치료진단 시험을 사용하여 GHD에 대해 시험하는 단계; 및,

[0024] c 저신장 및 rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 것으로 밝혀진 소아에게 치료적 유효량의 MK-0677을 경구 투여하는 단계.

[0025] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 소아에서 GHD를 치료하는 신규한 방법을 제공한다:

[0026] a 치료진단 시험을 사용하여 저신장을 갖는 것으로 알려진 소아를 GHD에 대해 시험하는 단계; 및,

[0027] b rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 것으로 밝혀진 소아에게 치료적 유효량의 MK-0677을 경구 투여하는 단계.

[0028] 또 다른 양태에서, 치료진단 시험은 하기를 포함한다:

[0029] (i.) 단일 경구 용량의 MK-0677에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L에 대해 시험하는 단계; 및,

[0030] (ii.) >30ng/mL의 기저 혈청 IGF-I에 대해 시험하는 단계.

[0031] 또 다른 양태에서, 치료진단 시험은 또한 하기를 포함한다:

[0032] (iii.) 표준 유발 시험에 대한 반응으로 <10 μg/L의 피크 혈청 GH에 대하여 시험하는 단계.

[0033] 대안적으로, 시험은 표준 유발 시험에 대한 <7μg/L의 피크 혈청 GH 수준에 대한 것이다.

[0034] 또 다른 양태에서, 소아 GHD가 치료된다.

[0035] 또 다른 양태에서, MK-0677을 포함하는 미니 정제가 경구 투여된다.

[0036] 또 다른 양태에서, 미니 정제의 수는 체중 기반의 투여가 가능하도록 조절될 수 있다.

[0037] 또 다른 양태에서, 경구 투여는, 또한 적어도 하나의 MK-0677 미니 정제를 분배할 수 있는 장치의 도움으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0038] 또 다른 양태에서, 장치는 또한 하기 중 적어도 하나를 수행할 수 있다:

[0039] a 환자 또는 간병인에게 약물이 투여될 때를 상기시키는 것;

[0040] b 처방된 수의 미니 환제를 분배하는 것;

[0041] c 미니 환제가 분배된 날짜와 시간을 기록하는 것;

[0042] d 의사와 원격 접속하는 것;

[0043] e 의사에 의해 또는 의사의 승인을 통해 투여량을 설정하는 것; 및,

[0044] f 환자가 분배된 환제의 수를 바꾸지 못하도록 충분히 안전한 것.

[0045] 또 다른 양태에서, 장치는 투여량이 의사에 의해 또는 의사의 승인을 통해 원격으로(예컨대, 인터넷에 무선 또는 유선 접속을 통해) 설정되게 할 수 있다.

[0046] 일부 환자, 특히 소아에서, 시상하부-뇌하수체 성장 호르몬 축은 온전하며, 추가 자극은 성장을 증가시킬 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 표준 GHD 징후(예컨대, 소아 GHD) 이외의 징후를 치료하는 것에 관한 것이다.

[0047] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 소아 징후를 치료하는 신규한 방법을 제공한다:

[0048] a 치료진단 시험을 사용하여 소아를 GHD에 대해 시험하는 단계; 및,

[0049] b rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 것으로 밝혀진 소아에게 치료적 유효량의 MK-0677을 경구 투여하는 단계;

[0050] 여기서, 소아 징후는 하기로부터 선택된다:

[0051] (i) 2세까지 정상적인 성장 곡선을 따라잡지 못한 부당경량아(small-for-gestational-age)로 태어난 유아;

[0052] (ii) 터너 증후군;

[0053] (iii) SHOX 유전자 결핍;

[0054] (iv) 누난 증후군;

[0055] (v) 만성 신장 부전; 및,

[0056] (vi) 특발성 저신장;

[0057] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 소아에서 GHD를 치료하는 신규한 방법을 제공한다:

[0058] (i.) 저신장(및 선택적으로 성장 지연)을 갖는 소아를 시험하여 그가 충분한 GH 분비 잠재성을 갖는지 결정하는 단계;

[0059] (ii.) 충분한 GH 분비 잠재성을 갖는 것으로 밝혀지면 소아에게 치료적 유효량의 MK-0677을 투여하는 단계.

[0060] 또 다른 양태에서, 소아는 하기를 포함하는 방법에 의해 충분한 GH 분비 잠재성에 대해 시험된다:

[0061] (i.) 표준 유발 시험에 대한 반응으로 <10 μg/L의 피크 혈청 GH에 대해 시험하는 단계; 및,

[0062] (ii.) 단일 경구 용량의 MK-0677에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L에 대해 시험하는 단계.

[0063] 표준 유발 시험에 대한 이러한 컷오프 값은 일반적으로 허용된 현재의 지침에 기초하며, 잘 검증된 임상 분석에 좌우된다. 대안적으로, 시험은 표준 유발 시험에 대한 <7μg/L의 피크 피크 혈청 GH 수준에 대한 것이다.

[0064] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 소아에서 GHD를 치료하는 신규한 방법을 제공한다:

[0065] (i.) 저신장(및 선택적으로 성장 지연)을 갖는 소아를 시험하여 그가 rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는지 결정하는 단계;

[0066] (ii.) rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 것으로 밝혀지면, 소아에게 치료적 유효량의 MK-0677을 투여하는 단계.

[0067] 또 다른 양태에서, 소아는 하기를 포함하는 방법에 의해 rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성에 대해 시험된다:

[0068] (i.) 단일 경구 용량의 MK-0677에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L에 대해 시험하는 단계; 및,

[0069] (ii.) >30 μg/L의 기저 혈청 IGF-I에 대해 시험하는 단계.

[0070] 이러한 컷오프 값은 일반적으로 허용된 현재의 지침에 기초하며, 잘 검증된 임상 분석의 사용에 좌우된다.

[0071] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 소아를 시험하여 그가 사춘기 전인지 결정하는 단계 및 소아가 상기 언급된 발견에 추가하여 사춘기 전인 것으로 밝혀지면 투여를 계속하는 단계를 추가로 포함한다.

[0072] 또 다른 양태에서, 방법은 소아를 시험하여 그가 사춘기인지 결정하는 단계 및 소아가 상기 언급된 발견에 추가하여 사춘기인 것으로 밝혀지면 투여를 계속하는 단계를 추가로 포함한다.

[0073] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 환자가 MK-0677의 요법에 대해 반응할지 여부를 결정하기 위한 신규한 치료진단 시험을 제공한다:

[0074] (i.) 단일 경구 용량의 MK-0677에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L에 대해 환자를 시험하는 단계; 및,

[0075] (ii.) >30ng/mL의 기저 혈청 IGF-I에 대해 환자를 시험하는 단계;

[0076] 여기서, (i) 및 (ii)를 만족하는 환자는 MK-0677의 요법에 반응하는 것으로 간주된다.

[0077] 또 다른 양태에서, 피크 혈청에 대한 시험은 하기를 포함한다:

[0078] a. 단일 경구 용량의 MK-0677을 환자에게 투여하는 단계; 및,

[0079] b. MK-0677을 투여한 후 달성된 GH 혈청 수준을 시험하여 환자의 피크 혈청 GH 수준을 결정하는 단계.

[0080] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 환자가 MK-0677의 요법에 반응할지 여부를 결정하기 위한 신규한 치료진단 시험을 제공한다:

[0081] (i.) 단일 경구 용량의 MK-0677에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L에 대해 환자를 시험하는 단계;

[0082] 여기서, (i)를 만족하는 환자는 MK-0677의 요법에 반응하는 것으로 간주된다.

[0083] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, 성장 호르몬 결핍을 진단하기 위한 신규한 치료진단 시험을 제공한다:

[0084] (i.) 단일 경구 용량의 MK-0677에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L에 대해 환자를 시험하는 단계;

[0085] 여기서, (i)를 만족하는 환자는 성장 호르몬이 결핍된 것으로 간주된다.

[0086] 또 다른 양태에서, 본 발명은 저신장 및 충분한 GH 분비 잠재성을 갖는 것으로 알려진 소아에게 치료적 유효량의 MK-0677을 투여하는 단계를 포함하는, 소아에서 성장 호르몬 불충분(GHI)을 치료하는 신규한 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 소아는 성장 지연을 갖는 것으로 알려져 있다.

[0087] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 저신장 및 rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 것으로 알려진 소아에게 치료적 유효량의 MK-0677을 투여하는 단계를 포함하는 소아에서 GHI를 치료하는 신규한 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 소아는 성장 지연을 갖는 것으로 알려져 있다.

[0088] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, GHI를 진단하기 위한 신규한 치료진단 시험을 제공한다:

[0089] (i.) 단일 경구 용량의 MK-0677에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L에 대해 환자를 시험하는 단계; 및,

[0090] (ii.) >30ng/mL의 기저 혈청 IGF-I에 대해 환자를 시험하는 단계;

[0091] 여기서, (i) 및 (ii)를 만족하는 환자는 성장 호르몬이 불충분한 것으로 간주된다.

[0092] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는, GHI를 진단하기 위한 신규한 치료진단 시험을 제공한다:

[0093] (i.) 단일 경구 용량의 MK-0677에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L에 대해 환자를 시험하는 단계;

[0094] 여기서, (i)을 만족하는 환자는 성장 호르몬이 불충분한 것으로 간주된다.

[0095] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 GHI를 치료하는 신규한 방법을 제공한다:

[0096] (i.) 2 mg의 MK-0677를 포함하는 미니 정제를 매일 1회 경구 투여하는 단계;

[0097] 여기서 미니 정제로서 매일 1회 경구 투여된 MK-0677은 rhGH와 같이 MK-0677 요법과 동등한 성장 잠재성을 갖는 것으로 판단되는 성장 호르몬 불충분을 갖는 소아의 저신장의 치료에서 매일 재조합 인간 성장 호르몬 주사와 비교하여 동일하게 효과적이다. 이러한 소아는 2 mg MK-0677을 포함하는 미니 정제로 투여된 이부타모렌의 단일 0.8 mg/kg 체중 용량 후 >30 μg/L의 치료전 혈청 IGF-I 및 > 5 μg/L의 피크 혈청 성장 호르몬의 발견에 의해 확인된다.

[0098] 충분하고/하거나 동등한 GH 분비 잠재성에 대한 시험은 경구 MK-0677 요법뿐만 아니라 표준 매일 GH 치료에 반응하는 소아의 집단을 확인하는 외래환자 시험이다.

[0099] 또 다른 양태에서, 본 발명은 요법에서의 용도를 위한 MK-0677을 제공한다.

[0100] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 언급된 징후의 치료를 위한 약물의 제조를 위한 본 발명의 용도를 제공한다.

[0101] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 언급된 징후의 치료에서의 용도를 위한 MK-0677인 활성 작용을 포함하는 신규한 조성물을 제공한다.

[0102] 환자는 소아 또는 성인인 인간 환자를 지칭한다. 예는 소아, 사춘기 전 소아, 사춘기 소아, 및 성인을 포함한다.

[0103] 또 다른 양태에서, 소아는 성장 지연을 갖는 것으로 알려져 있다.

[0104] 또 다른 양태에서, 소아는 사춘기 전이다.

[0105] 또 다른 양태에서, 소아는 사춘기이다.

[0106] **GH에 대한 시험**: 대상의 피크 GH 혈청 수준은 널리 공지된 유발 시험을 사용하여 측정될 수 있다.

[0107] **유발 시험:** 유발 시험은 널리 공지되어 있으며, 클로니딘 시험, 인슐린 시험, 아르기닌 시험, 글루카곤 시험, 및 레보도파(L-dopa) 시험을 포함한다(하기 실시예 4 참고). 이러한 시험에서, 관심있는 제제가 환자(투여량은

전형적으로 체중에 기반하여 설정됨)에게 투여되고, 피크 GH 분비를 결정하기 위해 충분한 혈액 샘플(예컨대, 투여 전 및 투여 후 t=15, 30, 60, 및 120분)이 채혈된다. 혈액 샘플은 많은 널리 알려진 GH 분석 중 하나(예컨대, GH 면역방사측정(IRMA) 분석)를 사용하여 GH에 대해 분석될 수 있다. 인슐린 시험에서 혈당이 또한 측정된다.

[0108] **MK-0677를 이용한 GH 분비에 대한 시험:** 단일 경구 용량의 MK-0677을 환자에게 투여하고, 피크 GH 분비를 측정하기 위해 충분한 혈액 샘플을 투여 전후에 취한다(예컨대, 투여전 15분 및 투여후 t=0, 30, 60, 90, 및 120분). 투여된 MK-0677의 양은 0.8 mg/kg이다. 일 측면에서, 시험되는 환자는 밤새 단식할 것이다(물을 제외한 모든 음식 및 음료의 절제).

[0109] **치료전 혈청 IGF-I의 수준에 대한 시험:** 치료전 혈청 IGF-I의 수준은 외인성 GH 또는 MK-0677로 치료하기 전에 결정된 환자의 IGF-I 수준이다.

[0110] **소아**: 4세를 초과하는 남성 또는 여성.

[0111] **성인**: 성장이 완료되고 그로일리히(Grulich) 및 파일(Pyle) 아틀라스(atlas)에 기초한 X선에 의해 유합된 골단(fused epiphyses)을 갖는 남성 또는 여성.

[0112] **사춘기 전**: 여성 소아의 경우 <8세 및 남성 소아의 경우 <9세의 골 연령을 갖는 소아. 골 연령은 그로일리히 및 파일의 아틀라스 매칭 방법 또는 태너(Tanner) 및 화이트하우스(Whitehouse)의 포인트 스코어링 시스템과 같은 널리 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 골 연령의 다른 예는 여성의 경우 <7 및 남성의 경우 <8를 포함한다.

[0113] **사춘기**: 태너 척도(Tanner staging)에 의해 임상적으로 평가되는 사춘기를 거치기 시작한 소아. 태너 척도 1은 사춘기 전이고, 사춘기가 끝날 때(태너 척도 4)까지의 지나간 모든 것이 사춘기로 간주된다.

[0114] **저신장:** 소아의 신장이 그의 생활 연령에 대해 2.3 백분위수(생활 연령에 대해(~ -2 SD 신장) 미만인 경우. 다른 예는 그의 생활 연령에 대해 5번째, 4번째, 3번째, 2번째, 및 1번째 백분위수 미만인 것을 포함한다.

[0115] **성장 지연 또는 저성장 속도:** 적어도 6개월 기간 동안 기록된 바와 같이, 연령 및 성별에 대해 25번째 백분위수 미만의 성장 속도. 다른 예는 적어도 6개월 기간 동안 기록된 바와 같이, 연령 및 성별에 대해 24번째, 23번째, 22번째, 21번째, 20번째, 19번째, 18번째, 17번째, 16번째, 15번째, 14번째, 13번째, 12번째, 11번째, 10번째, 9번째, 8번째, 7번째, 6번째, 5번째, 4번째, 3번째, 2번째, 및 1번째 백분위수 미만인 것을 포함한다.

[0116] **충분한 GH 분비 잠재성**: 환자가 하기를 갖는 경우 충분한 GH 분비 잠재성을 갖는 것으로 간주된다:

[0117] (i.) 표준 유발 시험에 대한 반응으로 <10 μg/L(또는 <7 μg/L)의 피크 GH를 갖고;

[0118] (ii.) MK-0677의 단일 용량(예컨대, 0.8 mg/kg)에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L를 갖는 경우.

[0119] **rhGH과 비교하여 동등한 성장 잠재성:** 환자가 하기를 갖는 경우 rhGH의 만성 피하 주사와 비교하여 동등한 성장 잠재성(rhGH와 비교하여 동등한 성장 잠재성)을 갖는 것으로 간주된다:

[0120] (i.) MK-0677의 단일 용량(예컨대, 0.8 mg/kg)에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≥5 μg/L을 갖고;

[0121] (ii.) >30 μg/L의 기저 혈청 IGF-I를 갖는 경우.

[0122] MK-0677의 단일 용량에 대한 반응으로 피크 혈청 GH의 다른 예는 ≥5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 및 125 μg/L을 포함한다.

[0123] **저 GH 분비 잠재성:** 환자가 단일 경구 용량의 MK-0677(0.8 mg/kg)에 대한 반응으로 피크 혈청 GH ≤5 μg/L를 나타내면, 저 GH 분비 잠재성(또는 중증 GH 결핍)(저)을 갖는 것으로 분류된다.

[0124] 또 다른 양태에서, 0.8 mg/kg/d의 MK-0677이 투여된다. 투여된 MK-0677의 양의 다른 예는 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 및 2.0 mg/kg/d 및 이 범위 내의 분할된 용량을 포함한다. 투여된 MK-0677의 양의 추가의 예는 적어도 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 및 2.0 mg/kg/d 및 이 범위 내의 임의의 분할된 용량을 포함한다.

[0125] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 시험에서, 단일 경구 용량의 MK-0677은 단일 0.8 mg/kg 경구 용량이다. 시험을 위해 투여된 MK-0677의 양의 다른 예는 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 및 2.0 mg/kg/d 및 이 범위 내의 분할된 용량을 포함한다. 투여된 MK-0677의 양의 추가의 예는 적어도 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 및 2.0 mg/kg/d 및 이 범위 내의 임의의 분할된 용량을 포함한다.

[0126] 또 다른 양태에서, MK-0677은 미니 정제의 형태로 경구로 제공된다. 예에서, 미니 정제는 2 mg의 MK-0677을 포함한다. 또 다른 예에서, 미니 정제는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 내지 20 mg의 MK-0677을 포함한다. 또 다른 예에서, 미니 정제는 2 mg의 MK-0677로 본질적으로 구성된다. 또 다른 예에서, 미니 정제는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 내지 20 mg의 MK-0677로 본질적으로 구성된다.

[0127] MK-0677 미니 정제는 기계적으로 분배될 수 있는(예컨대, 복수의 정제를 함유하는 카트리지로부터) 작은 정제이다. 일 양태에서, 미니 정제의 가장 큰 치수(예컨대, 높이, 폭 또는 깊이)는 약 1, 2, 3, 4 내지 5 mm이다. 다른 예는 약 2, 3 내지 4 mm의 가장 큰 치수를 포함한다. 추가의 예에서, 미니 정제의 가장 큰 치수는 약 3 mm이다.

[0128] 또 다른 양태에서, 치료는 6개월 초과 동안 유지된다. 다른 예는 적어도 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24개월 동안의 치료를 포함한다. 추가의 예는 적어도 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5년 동안의 치료 또는 성장 잠재성이 소진될 때까지의 치료를 포함한다.

[0129] 또 다른 양태에서, 치료될 소아는 성장 호르몬으로 치료받은 적이 없다(naive).

[0130] 또 다른 양태에서, 치료될 소아는 상기에서 확인된 바와 같은 충분한 GH 분비 잠재성의 기준을 만족하면 중단된 이전의 GH 치료를 받았을 수 있다.

[0131] 또 다른 예에서, 소아가 성장이 완료될 때 GH 결핍된 것으로 나타나면, 성년기 내내 정상 GH 분비를 유지하도록 MK-0677의 치료가 계속될 수 있다.

[0132] 또 다른 양태에서, 0.8 mg/kg의 MK-0677의 급성 경구 용량 후 GH 수준은 엔도크린 사이언시즈(Endocrine Sciences)에서 수행된 방사면역분석에서 ≥5 μg/mL이다.

[0133] 본 발명은 그의 정신 또는 본질적인 특성을 벗어나지 않고 다른 특정한 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 양태의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 구현예는 추가의 구현예를 설명하기 위해 임의의 다른 구현예 또는 구현예들과 함께 취해질 수 있는 것으로 이해된다. 또한 구현예의 각각의 개별적인 요소는 그 자신의 독립적인 구현예로서 개별적으로 취해지고자 하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 구현예의 임의의 요소는 추가 구현예를 기술하기 위해 임의의 구현예로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되는 것으로 여겨진다.

[0134] **실시예**

[0135] **실시예 1**

[0136] **소아 GH 결핍에서 치료 연구**: MK-0677이 소아 GHD를 치료하는데 사용될 수 있는지 결정하기 위해 IIb기 연구를 진행하였다. MK-0677을 하기 프로토콜에 따라 위약 및 rhGH 주사와 비교하였다. 골 연령을 그로일리히 및 파일의 아틀라스 매칭(atlas matching) 방법을 사용하여 결정하였다.

[0137] **프로토콜**: 매일 1회 경구 수크로스 제제 용액의 6개월.

[0138] 위약 n=22

[0139] 6개월에 rhGH로 전환됨 n=20

[0140] MK-0677(0.4 mg/kg/d) n=22

[0141] MK-0677(0.8 mg/kg/d) n=24

[0142] **표 1: GHD 소아의 일반 집단에 대한 MK-0677의 결과.**

[0143]

델타 성장 속도*	위약 (n=22)	위약 후 GH 0.3 mg/kg/주 n=20)	MK-0677 0.4 mg/kg/d (n=22)	MK-0677 0.8 mg/kg/d (n=22)	P-값
생활 연령 (CA)	0.4 (2.1)				
생물학적 연령 (BA)	0.4 (1.8)				
CA			2.6 (1.7)		0.0004
CA				3.5 (2.0)	<.0001
CA	0.3 (2.2)**	7.6 (5.6)			<0.001
BA			2.6 (1.5)		<.0001
BA				3.3 (1.8)	<.0001
BA	0.2 (1.8)**	6.2 (3.4)			<0.001

[0144] *델타 성장 속도는 괄호 안의 오차와 함께 표준 편차로 제공된다.

[0145] **위약 후 GH(rhGH), n=20의 경우.

[0146] **표 2: MK-0677 0.8 mg/kg/일의 급성 용량에 대한 반응으로 성장 호르몬 분비에 기초한 환자의 특성**

[0147]

	모두	저 잠재성	고 잠재성	P 값
MK-0677에 대한 피크 GH		≤5 μg/L	≥5 μg/L	
대상의 수	73	24	49	
MK-0677에 대한 피크 GH	32 ± 3.5	3.0 ± 1.0	43 ± 30	≤ 0.0001
유발 시험에 대한 피크 GH	5.3 ± 3.5	1.9 ± 1.4	6.7 ± 2.4	≤ 0.0001
기저 IGF-I μg/L	73 ± 59	25 ± 13	96 ± 59	≤ 0.0001

[0148] **MK-0677에 대한 피크 GH:** MK-0677에 대한 피크 성장 호르몬은 MK-0677의 단일 투여량(0.8 mg/kg)을 투여한 다음, MK-0677 투여량으로부터 비롯되는 피크 GH를 측정함으로써 결정된다.

[0149] **저 잠재성:** 저 GH 분비 잠재성(본 발명으로부터 제외됨).

[0150] **고 잠재성:** 충분한 GH 분비 잠재성(본 발명에 포함됨).

[0151] **Prov. 시험:** 유발 시험.

[0152] **기저 IGF-I**(인슐린 유사 성장 인자)**:** 혈청 측정에 의해, 예컨대, 면역분석 또는 액체 크로마토그래피 질량 크로마토그래피에 의해 결정될 수 있음.

[0153] 표 3A는 MK-0677(0.8 mg/kg/d) 또는 위약/rhGH 0.3 mg/kg/주 중 하나로 처리된 저 GH 분비 잠재성(MK-0677에 대한 피크 GH ≤5 μg/L)을 가진 환자의 기저 특징을 나타낸다(6개월 동안 위약을 받은 다음 rhGH로 전환한 24명의 소아 중 5명이 저 GH 분비 잠재성을 가지고 있었음). CA에 대한 성장 속도 SD에 기초하여, MK-0677(0.8 mg/kg/일)로 처리된 환자는 위약/GH 처리된 그룹보다 성장 지연이 더 컸다. 그러나, 골 연령에 대해 보정된 경우, 이들은 유사하였다.

[0154] **표 3A: 이후에 MK-0677 또는 위약 후 rhGH로 처리된 저 GH 분비 잠재성(MK-0677에 대한 피크 GH ≤5 μg/L)을 갖는 소아에 대한 기저 데이터**

[0155]

기저	MK-0677 (0.8 mg/kg/d)	위약	P-값
	(N=9)	(N=5)	
생활 연령	8.9 (1.8)	8.9 (4.2)	0.968
MK-0677에 대한 피크 GH 반응	3.2 (1.3)	2.9 (0.6)	0.894*
유발 시험에 대한 피크 GH 반응	2.4 (2.2)	1.7 (0.7)	0.840*
골 연령의 지연 (DBA/CA)	-2.5 (1.8)	-5.0 (3.6)	0.105
IGF-I	26.9 (12.4)	20.4 (12.3)	0.366
생활 연령 (CA)에 대한 IGF-I SD	-5.6 (1.6)	-6.8 (2.9)	0.323
골 연령 (BA)에 대한 IGF-I SD	-4.1 (1.6)	-3.6 (1.2)	0.529
성장 속도 (HV)	3.2 (0.9)	4.5 (1.9)	0.102
CA에 대한 성장 속도 SD	-2.8 (1.1)	-0.8 (1.8)	0.020
BA에 대한 성장 속도 SD	-3.1 (0.9)	-2.4 (1.2)	0.261

[0156] * 비모수 시험을 가리킴.

[0157] 표 3B는 저 GH 분비 잠재성을 갖는 환자의 경우, GH 주사에 대한 반응이 경구 투여된 MK-0677에 대한 반응보다 우수하다는 것을 나타낸다.

[0158] **표 3B: 저 GH 분비 잠재성을 갖는 환자에 대한 MK-0677 대 GH에 대한 반응**

	MK-0677 (0.8 mg/kg/d) (N=9)	GH (0.3 mg/kg/wk) (N=5)	P-값
CA에 대한 성장 속도 SD *	2.9 (2.5)	15.1 (5.1)	0.001
BA에 대한 성장 속도 SD *	2.6 (2.4)	10.0 (2.2)	0.002
델타 성장 속도 (cm/년)	2.3 (2.0)	12.3 (4.4)	0.0878

[0159]

[0160] * 시험은 분산의 이질성으로 인해 로그 규모에서 수행되었음.

[0161] 표 4A는 MK-0677(0.8 mg/kg/d) 또는 위약/rhGH 0.3 mg/kg/주로 처리된 충분한 GH 분비 잠재성(MK-0677에 대한 피크 GH ≥5 μg/L)을 갖는 환자의 기저 특징을 나타낸다(6개월 동안 위약을 받은 다음 rhGH로 전환된 24명의 소아 중 15명이 충분한 GH 분비 잠재성을 가지고 있었음).

[0162] **표 4A: 이후에 MK-0677 또는 위약 후 rhGH로 처리된 충분한 GH 분비 잠재성(MK-0677에 대한 피크 GH ≥5 μg/L)을 갖는 소아에 대한 기저 데이터.**

기저	MK-0677(0.8 mg/kg/d)	위약	P-값
	(N=15)	(N=15)	
생활 연령	8.5 (2.1)	8.2 (2.4)	0.739
MK-0677에 대한 피크 GH 반응	41.3 (27.8)	39.2 (28.8)	0.852*
유발 시험에 대한 피크 GH 반응	6.6 (2.4)	6.9 (2.1)	0.779
골 연령의 지연 (DBA/CA)	-2.0 (1.3)	-1.9 (1.2)	0.925
IGF-I	101.9 (55.9)	76.9 (48.0)	0.199
생활 연령 (CA)에 대한 IGF-I SD	-1.8 (1.8)	-2.6 (2.2)	0.264
골 연령 (BA)에 대한 IGF-I SD	-1.0 (1.5)	-1.8 (1.6)	0.183
성장 속도 (HV)	4.2 (0.8)	4.4 (1.5)	0.809
CA에 대한 성장 속도 SD	**-1.7 (0.9)**	**-1.7 (1.5)**	**0.915**
BA에 대한 성장 속도 SD	**-1.9 (0.8)**	**-1.9 (1.4)**	**0.887**

[0163]

[0164] * 비모수 시험을 가리킴.

[0165] 표 4B는 충분한 GH 분비 잠재성을 갖는 환자의 경우, MK-0677에 대한 반응이 GH 주사보다 낮긴 하지만 GH와 대등하고 통계학적으로 차이가 없었음을 보여준다. 이는 MK-0677이 충분한 GH 분비 잠재성을 갖는 GHD 환자에서 효과적인 성장 촉진 요법이라는 것을 입증한다

[0166] **표 4B: 충분한 GH 분비 잠재성을 갖는 환자에 대한 MK-0677 대 GH에 대한 성장 반응**

	MK-0677(0.8 mg/kg/d) (N=15)	GH 0.3 (mg/kg/wk) (N=15)	P-값
CA에 대한 성장 속도 SD	3.8 (1.7)	5.1 (2.8)	0.125
BA에 대한 성장 속도 SD	3.8 (1.3)	4.9 (2.6)	0.151
델타 성장 속도 (cm/년)	3.4 (1.4)	4.9 (2.9)	0.0878

[0167]

[0168] 표 5A는 MK-0677(0.8 mg/kg/d) 또는 위약/rhGH 0.3 mg/kg/주로 처리된 저성장 잠재성(MK-0677에 대한 피크 GH ≤5 μg/L)을 갖는 환자의 기저 특징을 나타낸다(6개월 동안 위약을 받은 다음 rhGH로 전환된 24명의 소아 중 9명은 저성장 잠재성을 가지고 있었음).

[0169] **표 5A: 저 잠재성 성장을 갖는 소아에서 GH 대 MK-0677에 대한 증가된 반응 (도 5A 및 5B 참고)**

[0170]

기저	MK-0677 0.8 mg/kg (N=10)	위약 (N=9)	P-값
연령	8.8 (1.8)	8.3 (3.8)	0.715
MK-0677에 대한 피크 GH 반응	3.6 (1.7)	6.7 (5.9)	0.205*
피크 GH 반응 유발/자극 시험	2.6 (2.1)	3.2 (2.1)	0.287*
골 연령의 지연 (DBA/CA)	-2.5 (1.7)	-4.0 (3.0)	0.191
IGF-I	26.8 (11.7)	19.9 (9.5)	0.178
생활 연령 (CA)에 대한 IGF-I SDS	-5.4 (1.5)	-6.2 (2.5)	0.44
골 연령 (BA)에 대한 IGF-I SDS	-4.0 (1.6)	-3.7 (1.1)	0.645
성장 속도 (HV)	3.2 (0.9)	4.2 (2.1)	0.188
CA에 대한 성장 속도 SDS	-2.7 (1.0)	-1.5 (2.1)	0.123
BA에 대한 성장 속도 SDS	-3.1 (0.9)	-2.6 (1.4)	0.413
치료 6개월 후	**MK-677 0.8 mg/kg (N=10)**	**GH ~42 μg/kg/일 (N=9)**	**P-값**
성장 속도 (cm/년)	5.8 (2.2)	14.0 (4.1)	0.0002

[0171] * 비모수 시험을 가리킴.

[0172] 표 5B는 MK-0677(0.8 mg/kg/d) 또는 위약/rhGH 0.3 mg/kg/주로 처리된 고성장 잠재성(MK-0677에 대한 피크 GH ≤5 μg/L)을 갖는 환자의 기저 특징을 나타낸다(6개월 동안 위약을 받은 다음, rhGH로 전환된 24명의 소아 중 11명이 고성장 잠재성을 가지고 있었음).

[0173] **표 5B: 동등한 성장 잠재성을 갖는 소아에서 GH 및 MK-0677에 대한 유사한 성장 반응(도 5A 및 5B 참고)**

[0174]

기저	MK-0677 0.8 mg/kg (N=14)	위약 (N=13)	P-값
연령	8.6 (2.2)	8.4 (2.1)	0.848
MK-0677에 대한 피크 GH 반응	43.7 (27.1)	51.2 (25.3)	0.465
피크 GH 반응 유발/자극 시험	6.9 (2.3)	7.7 (1.8)	0.286
골 연령의 지연 (DBA/CA)	-2.0 (1.3)	-1.8 (0.9)	0.671
IGF-I	107.4 (53.8)	101.7 (42.4)	0.765
생활 연령 (CA)에 대한 IGF-I SDS	-1.6 (1.8)	-1.4 (0.9)	0.781
골 연령 (BA)에 대한 IGF-I SDS	-0.8 (1.4)	-0.9 (0.9)	0.949
성장 속도 (HV)	4.3 (0.8)	4.4 (1.0)	0.452*
CA에 대한 성장 속도 SDS	-1.7 (0.9)	-1.5 (1.0)	0.597
BA에 대한 성장 속도 SDS	-1.8 (0.8)	-1.8 (1.1)	0.862
치료 6개월 후	**MK-677 0.8 mg/kg (N=14)**	**GH ~42 μg/kg/일 (N=11)**	**P-값**
치료 6개월 후	MK-0677 0.8 mg/kg (N=14)	GH ~42 μg/kg/일 (N=11)	P-값
성장 속도 (cm/년)	7.6 (1.3)	8.8 (1.8)	0.125

[0175] * 비모수 시험을 나타냄.

[0176] 표 6A-6E는 rhGH(0.3 mg/kg/주; ~42 μg/kg/매일 피하 주사)와 비교하여 0.8 mg/kg/매일 경구 또는 0.4 mg/kg/매일 경구 MK-0677 중 하나로 처리된 동등 성장 잠재성 소아에 대한 성장 속도를 나타낸다. 저성장 잠재성 환자는 이전에 기재된 rhGH 시험과 비교하여 동등한 성장 잠재성(동등)을 만족하지 않는 환자이다. 값은 평균(SD)이다.

[0177] **표 6A: 조합된 성장 속도 저 및 동등, 6개월 MK 0.8mg/kg/일 대 6개월 GH(0.3 mg/kg/주)**

[0178]

	MK-677 0.8 mg/kg (N=24)	GH (N=20)	P-값
성장 속도	6.9 (1.9)	11.1 (4.0)	<.0001

[0179] **표 6B: 조합된 성장 속도 저 및 동등, 6개월 MK 0.8mg/kg/일 대 6개월 위약**

[0180]

	MK-677 0.8 mg/kg (N=24)	위약 (N=22)	P-값
성장 속도	6.9 (1.9)	4.5 (1.4)	<.0001

[0181] **표 6C: 조합된 성장 속도 저 및 동등, 6개월 MK 0.4mg/kg/일 대 6개월 위약**

[0182]

	MK-677 0.4 mg/kg (N=22)	위약 (N=22)	P-값
성장 속도	6.0 (1.9)	4.5 (1.4)	0.0046

[0183] **표 6D: 조합된 성장 속도 저 및 동등, 6개월 MK 0.4mg/kg/일 대 6개월 MK 0.8mg/kg/일**

[0184]

	MK-677 0.4 mg/kg (N=22)	MK-677 0.8 mg/kg (N=24)	P-값
성장 속도	6.0 (1.9)	6.9 (1.9)	0.1325

[0185] **표 6E: 조합된 성장 속도 저 및 동등, 대응표본(Paired) T 검정 6개월 위약 대 6개월 GH (22명의 소아 중 20명은 6개월 후 추가 6개월 동안 rhGH로 전환되었음).**

[0186]

	위약 (6개월)	GH (12개월)	P-값
성장 속도	4.48 (1.44) (N=22)	11.14 (3.96) (N=20)	<.0001

[0187] 표 7A-7C는 rhGH(동등)와 비교하여 동등한 성장 잠재성을 갖는 저성장 잠재성 환자(저)에 대한 성장 속도를 비교한다. 값은 평균 (SD)이다.

[0188] **표 7A: 성장 속도 동등 대 저, 6개월 MK 0.4mg/kg/일**

[0189]

	동등 (N=12)	저 (N=10)	P-값
성장 속도	6.2 (1.8)	5.8 (2.1)	0.6923*

[0190] * 비모수 시험이 사용되었음을 가리킴.

[0191] **표 7B: 성장 속도 동등 대 저, 6개월 MK 0.8mg/kg/일**

[0192]

	동등 (N=14)	저 (N=10)	P-값
성장 속도	7.6 (1.3)	5.8 (2.2)	0.0154

[0193] **표 7C: 성장 속도 동등 대 저, 6개월 rhGH**

[0194]

	동등 (N=11)	저 (N=9)	P-값
성장 속도	8.8 (1.8)	14.0 (4.1)	0.0003*

[0195] * 비모수 시험이 사용되었음을 가리킴.

[0196] MK-0677를 이용하는 경우 저 그룹에서의 성장 속도가 동등 그룹보다 더 낮다는 점에 유의한다. 반면, GH를 이용한 경우 성장 속도는 동등 그룹보다 저 그룹에서 더 크다(도 5A 및 5B 참고). 이는 rhGH로 치료된 소아에서 중증 GH 결핍된 소아에서 GH 대체에 대한 더 큰 민감도에 의해 설명된다. 0.8 mg/kg/일 경구 MK-0677 치료된 소아에서, 저성장 잠재성 소아는 외인성 rhGH 주사와 비교하여 동일한 성장 속도를 유지하는데 충분한 내인성 GH를 분비할 수 없는 반면, 동등한 성장 잠재성 환자에서 이들은 매일 외인성 rhGH 주사와 동일한 성장 반응을 생성하는데 충분한 내인성 GH를 분비할 수 있다.

[0197] **실시예 2**

[0198] **성장 호르몬 결핍된 소아에 대한 MK-0677의 투여량**

대상의 체중	MK-0677 용량 0.8 mg/kg/일	2-mg 미니 정제의 수
15 kg 내지 <20 kg	12 mg	6
20 kg 내지 <25 kg	16 mg	8
25 kg 내지 <30 kg	20 mg	10
30 kg 내지 <35 kg	24 mg	12
35 kg 내지 <40 kg	28 mg	14
40 kg 내지 <45 kg	32 mg	16
> 45 kg	36 mg	18

[0199]

[0200] **실시예 3**

[0201] **매일 피하 재조합 주사와 마찬가지로 동등하게 매일 1회 경구 MK-0677 요법과 동등한 성장 속도 증가를 가질 성장 호르몬 결핍된 소아의 확인.**

[0202] **기저 혈청 IGF-1 대 MK-0677(0.8 mg/kg) 경구에 대한 피크 반응:**

[0203] "사실"을 정의하기 위해 사용된 각각의 IGF1(10 차이로 30 내지 100) 컷포인트, 하기 표에서 ROC 곡선하 면적 및 각 기준에 대해 MK-0677(0.8 mg/kg 경구로)의 치료진단 시험에 대한 반응의 컷포인트.

[0204] (i.) ROC 곡선 상의 각 지점으로부터 플롯팅 영역의 상부 좌측 코너까지의 거리(민감도=1 및 1-특이도=0). 컷포인트는 곡선으로부터 이 지점까지의 최소 거리와 관련된 값이다.

[0205] (ii.) 두 번째는 민감도 및 특이도에 동일한 가중치를 부여하고 둘 사이의 절대차를 계산한다. 컷포인트는 민감도 및 특이도 사이의 최소 차이와 관련된 값이다.

[0206] (iii.) 세 번째는 곡선상의 정보를 주지 않는(uninformative) 대각선으로부터 각 지점까지의 거리를 계산하였다. 컷포인트는 이 거리를 최대화하는 값이다. 이것은 유덴 통계이다.

[0207] MK-0677에 의해 자극된 IGF1 및 피크 GH의 순위는 매우 유사하며, 0.82의 스피어만 상관계수를 갖는다.

		MK-0677 자극된 GH 피크에 기초한 컷포인트 컷포인트 선택 기준		
IGF1 μg/L 컷포인트	ROC 곡선하 면적	ROC 지점으로부터 민감도=1, 1-특이도=0 플롯 지점 (ROC 곡선의 상부 좌측 코너)까지의 최소 거리	민감도 빼기 특이도의 절대차의 최소	최대 유덴 지수 (정보를 주지 않는 대각선으로부터 컷포인트까지의 수직 거리)
30	0.8535	7.5	6.9	22
40	0.9251	15	14	23
50	0.9806	17	17	23
60	0.9517	23	22	23
70	0.9351	23	29	23
80	0.9186	26	35	23
90	0.9272	36	36,37	36
100	0.9232	47	47	36

[0208]

[0209] **성장 호르몬 결핍된 소아에서 표준 자극 시험 결과 및 MK-0677 (0.8g/kg)의 치료진단 시험으로부터의 결과:**

[0210] 각각의 ROC 곡선으로부터 최적의 컷포인트를 결정하기 위한 3개의 상이한 기준

[0211] (i.) ROC 곡선 상의 각 지점으로부터 플롯팅 영역의 상부 좌측 코너까지의 거리(민감도=1 및 1-특이도=0). 컷포인트는 곡선으로부터 이 지점까지의 최소 거리와 관련된 값이다.

[0212] (ii.) 두 번째는 민감도 및 특이도에 동일한 가중치를 부여하고 둘 사이의 절대차를 계산한다. 컷포인트는 민감도 및 특이도 사이의 최소 차이와 관련된 값이다.

[0213] (iii.) 세 번째는 곡선 상의 정보를 주지 않는 대각선으로부터 각 지점까지의 거리를 계산하였다. 컷포인트는 이 거리를 최대화하는 값이다. 이것은 유덴 통계이다.

[0214] 3 μg/L의 GH 컷포인트는 7 μg/L의 MK-0677 컷포인트를 사용한다

[0215] 4 μg/L의 GH 컷포인트는 12 μg/L의 MK-0677 컷포인트를 사용한다

[0216] 5 또는 6 μg/L의 GH 컷포인트는 17 μg/L의 MK-0677 컷포인트를 사용한다

[0217] 7 또는 8 μg/L의 GH 컷포인트는 35 μg/L의 MK-0677 컷포인트를 사용한다

[0218]

피크 GH μg/L 자극 컷포인트	ROC 곡선하면적	MK-0677MK-0677 자극된 피크에 기초한 컷포인트 GH 컷포인트 선택 기준		
		ROC 지점으로부터 민감도=1, 1-특이도=0 플롯 지점 (ROC 곡선의 상부 좌측 코너)까지의 최소 거리	민감도 빼기 특이도의 절대차의 최소	최대 유덴 지수 (정보를 주지 않는 대각선으로부터 컷포인트까지의 수직 거리)
3	0.9706	6.9	7.5	6.9
4	0.9777	12	11	12
5	0.9363	17	15	22
6	0.9335	17	17	12, 15, 17, 22
7	0.8932	34	29	15
8	0.8240	35	36	17
9	0.8078	36	37	22
10	0.8958	56	56	56

[0219] **상기 데이터에 기초하여, 환자의 하기 분리가 이뤄질 수 있다.**

[0220] **(i.) 저성장 잠재성:** 성장 호르몬 결핍된 소아가 < 30 μg/L의 이들의 기저 혈청 IGF-1 및/또는 0.8 mg/kg 경구 MK-0677의 단일 용량에 대해 < 5 μg/L의 혈청 GH를 이용한 치료진단 시험에 대한 이들의 반응에 기초하여 분리되었을 때, 이들은 MK-0677에 대해 저성장 잠재성을 가지나 재조합 인간 성장 호르몬에 대해 고성장 잠재성을 갖는 것으로 간주되었다.

[0221] **(ii.) 동등한 성장 잠재성:** 그러나 이들의 기저 혈청 IGF-1이 >30 μg/L이고, 이들의 피크 혈청 GH가 0.8 mg/kg 경구 MK-0677의 단일 용량에 대하여 ≥ 5 μg/L이면, 이들은 매일 재조합 인간 성장 호르몬의 피하 주사와 관련하여 경구 MK-0677(0.8 mg/kg/일)에 대해 동등한(EQUAL) 성장 잠재성을 갖는 것으로 간주된다.

[0222] **실시예 4**

[0223] **치료진단 MK-0677 시험:**

[0224] 대상은 물을 제외한 모든 음식 및 음료로부터 밤새 단식 후 아침에 병원에 보고할 것이다. 카테터는 MK 0677의 투여 대략 1시간 전에 삽입될 것이다. t = -15분 및 t = 0분(대상에게 용량이 투여된 시간)에 2개의 기저 측정값을 취할 것이다. 대상은 경구 투여될 2-mg 정제로서 0.8 mg/kg MK-0677의 용량을 제공받을 것이다. 이후, 혈액 샘플은 t = 30, 60, 90, 120분에 취할 것이다. 또한, t = -15 및 120분에, 혈청 화학 패널을 위해 샘플이 채혈될 것이다. 시험이 끝나면, 카테터가 제거될 것이다. 모든 혈액 샘플은 코어 임상 연구소에 의해 GH, 프로토락틴, 및 코르티솔에 대해 분석될 것이다.

[0225] MK-0677 반응 시험과 표준 GH 유발 시험의 조합에 대해 어떤 데이터도 이용가능하지 않다. 이러한 이유로, MK-0677 유발 시험은 다른 유발 시험과 적어도 3일 이상 분리되어야 한다.

[0226] **표준 성장 호르몬 유발 시험**

[0227] 치료진단 MK-0677 시험 외에도, 환자는 또한 유발 GH 시험을 받아야 한다. 이러한 시험은 공지된 클로니딘 시험, 인슐린 시험, 아르기닌 시험, 글루카곤 시험, 및 레보돕(Levodop(L-dopa)) 시험을 포함한다. 이들 시험을 위한 시험 프로토콜의 예가 하기에 제공된다.

[0228] **클로니딘 시험**

[0229] 카테터는 클로니딘의 투여 적어도 1시간 전에 삽입될 것이다. 2개의 기저 혈액 샘플 중 하나는 t = -15분에, 다른 하나는 클로니딘 용량 바로 전에 수득되어야 한다. 클로니딘은 정제 형태로 환자에게 경구로 제공될 것이다. 20 내지 35 kg의 환자는 100 μg의 용량을 받을 것이다. 35 kg을 초과하는 환자는 200 μg의 용량을 받을 것이다. 이후 혈액 샘플을 t = 30, 60, 90, 및 120분에 취할 것이다. 혈압을 각 혈액 샘플 후에 모니터링할 것이다.

[0230] 클로니딘 시험과 관련된 위험은 가능한 저혈압 부작용 및 졸림을 포함한다.

[0231] **인슐린 시험**

[0232] 카테터는 인슐린의 투여 적어도 1시간 전에 삽입되어야 한다. 2개의 기저 혈액 샘플 중 하나는 t =-15분에, 다른 하나는 인슐린 용량 바로 전에 수득되어야 한다. 10분의 1 단위 kg의 인슐린이 주사될 것이다. 혈액 샘플은

t = 15, 30, 45, 60, 90, 및 120분에 취해야 한다.

[0233] 인슐린 시험은 혈당 수준이 그의 공복시 값의 적어도 절반으로 감소하는 경우에만 성공적으로 간주될 것이다. 이 시험의 가능한 위험은 심계항진, 떨림, 중증 저혈당증, 발작, 및 일부 경우, 사망을 포함한다. 글루코스 및 글루카곤이 준비되어야 하며, 응급 상황시 주사용으로 이용가능해야 한다. 경험있는 의사가 부작용을 모니터링하기 위해 시험 내내 침대 옆에 있어야 한다. 시험이 끝나면, 환자에게 식사가 즉시 제공되어야 한다.

[0234] **아르기닌 시험**

[0235] 카테터 및 IV는 아르기닌 투여 1시간 전에 삽입되어야 한다. 2개의 기저 혈액 샘플 중 하나는 t = -15분에, 다른 하나는 아르기닌 주사 직전에 취해야 한다. 아르기닌은 0.5 g/kg의 용량으로 제공되어야 하며, 최대 용량은 30 g을 초과하지 않아야 한다. 아르기닌의 정맥내 주사는 시험의 처음 30분 동안 지속적으로 투여되어야 한다. 이후 혈액 샘플은 t = 30, 60, 90, 및 120분에 채혈되어야 한다.

[0236] 이 시험과 관련된 심각한 위험은 없다. 가능한 부작용은 상기된 외모, 메스꺼움, 구토, 무감각, 두통, 및 국소 정맥 자극을 포함한다.

[0237] **글루카곤 시험**

[0238] 카테터는 글루카곤 투여 적어도 1시간 전에 삽입되어야 한다. 기저 혈액 샘플은 t = -15분과 주사 직전에 채혈되어야 한다. 글루카곤은 10 내지 35 kg의 환자에게 1 mL의 용량으로 근육내 주사로서 제공될 것이다. 이후 혈액 샘플은 t = 30, 60, 90, 120, 및 150분에 채혈되어야 한다.

[0239] 이 시험과 관련된 심각한 위험은 없다. 일부 환자에서, 메스꺼움과 구토가 발생할 수 있다.

[0240] **레보도파(L-dopa) 시험**

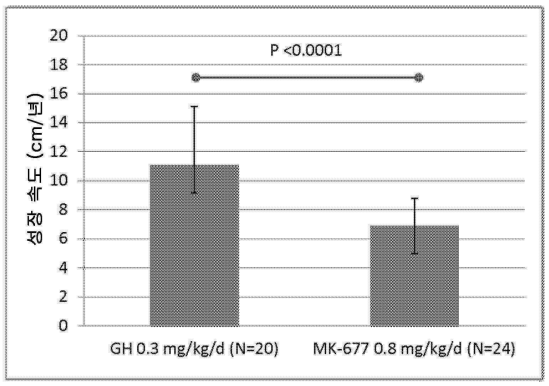
[0241] 카테터는 L-도파의 투여 적어도 1시간 전에 삽입될 것이다. 혈액 샘플은 t = -30 및 -15분 및 투여 직전에 채혈되어야 한다. 15 내지 30 kg의 환자에게 250 mg의 L-도파가 정제 형태로 투여될 것이고, 30 kg을 초과하는 환자에게 500 mg의 L-도파가 정제 형태로 경구 투여될 것이다. 이후 혈액 샘플은 t = 30, 60, 90, 및 120분에 채혈될 것이다.

[0242] 이 시험과 관련된 심각한 위험은 없다. 가능한 부작용은 메스꺼움, 구토, 및 두통을 포함한다.

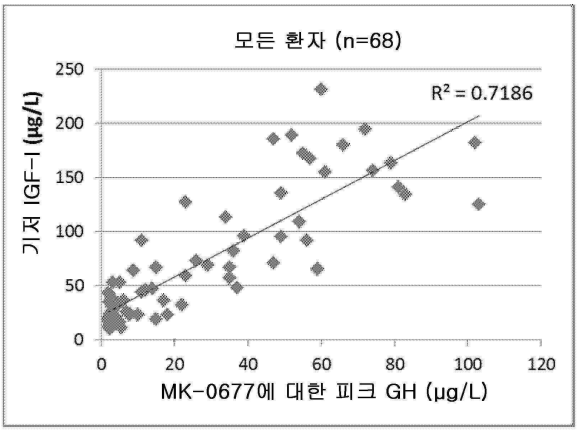
[0243] 본 발명의 다수의 변형 및 변화가 상기 교시에 비추어 가능하다. 따라서, 첨부된 청구항의 범위 내에서, 본 발명은 본원에 구체적으로 기재된 바와 같이 달리 실시될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

도면

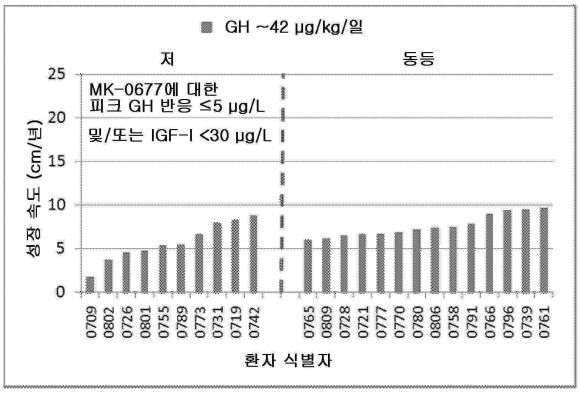
도면1



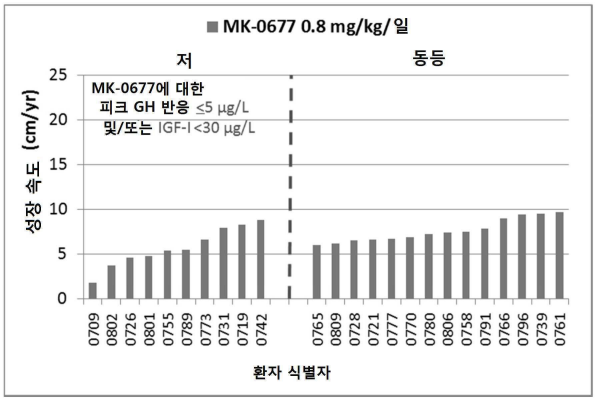
도면2



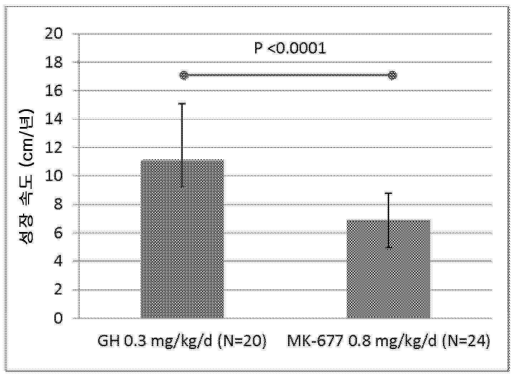
도면3a



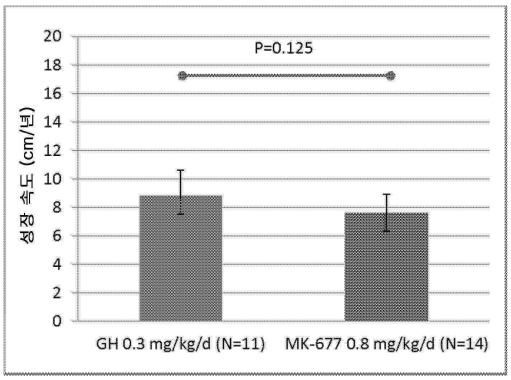
도면3b



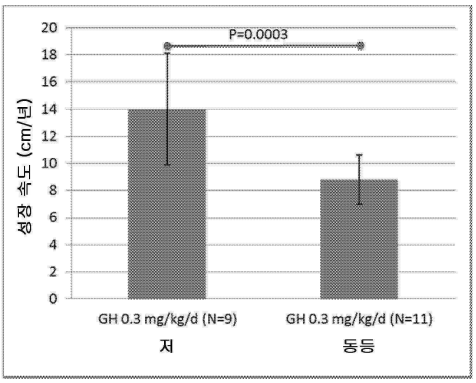
도면4a



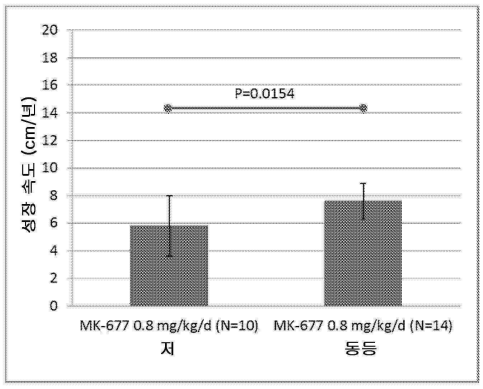
도면4b



도면5a



도면5b


20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
성장 속도 (cm/년)
P=0.0154
MK-677 0.8 mg/kg/d (N=10)
MK-677 0.8 mg/kg/d (N=14)
저
동등