



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월07일
(11) 등록번호 10-2803161
(24) 등록일자 2025년04월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/28 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/28 (2013.01)
A61P 3/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7019115
- (22) 출원일자(국제) 2018년12월04일
심사청구일자 2021년12월03일
- (85) 번역문제출일자 2020년07월02일
- (65) 공개번호 10-2020-0096798
- (43) 공개일자 2020년08월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/083551
- (87) 국제공개번호 WO 2019/110619
국제공개일자 2019년06월13일
- (30) 우선권주장
62/594,184 2017년12월04일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
The Lancet, Gastroenterology & Hepatology,
2(12), 869-876, 2017.

- (73) 특허권자
알렉시온 파마 인터내셔널 오퍼레이션즈 리미티드
아일랜드 15 더블린 블랜차즈타운 로드 노쓰 킬리
지 비즈니스 앤드 테크놀러지 파크
- (72) 발명자
바르트마르, 칼
스웨덴 111 43 스톡홀름 쿡스가탄 3 윌슨 테라퓨
틱스 에이비 내
바이스, 칼-하인츠
스웨덴 111 43 스톡홀름 쿡스가탄 3 윌슨 테라퓨
틱스 에이비 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 22 항

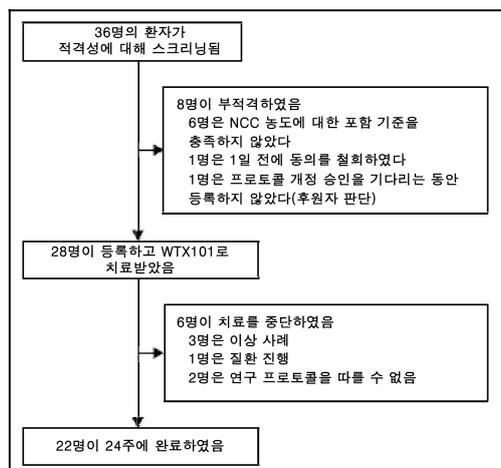
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 윌슨병을 치료하기 위한 비스-콜린 테트라티오폴리브레이트

(57) 요약

비스-콜린 테트라티오폴리브레이트 요법으로 윌슨병을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 명시된 기준을 충족하는 보정된 NCC, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 헤모글로빈, 혈소판, 또는 호중구 수준을 나타내는 환자에 15 mg 또는 30 내지 90 mg의 비스-콜린 테트라티오폴리브레이트를 1일 1회 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 비스-콜린 테트라티오폴리브레이트의 1일 용량을 감소 또는 증가시키거나 또는 치료를 일정 기간 동안 중단함으로써 치료를 변형시키는 단계를 포함할 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

셀스키, 미카엘

스웨덴 111 43 스톡홀름 쿡스가탄 3 윌슨 테라퓨틱
스 에이비 내

아스카리, 프레데릭

스웨덴 111 43 스톡홀름 쿡스가탄 3 윌슨 테라퓨틱
스 에이비 내

출론코우스카, 안나

스웨덴 111 43 스톡홀름 쿡스가탄 3 윌슨 테라퓨틱
스 에이비 내

페렌시, 페테르

스웨덴 111 43 스톡홀름 쿡스가탄 3 윌슨 테라퓨틱
스 에이비 내

헤데라, 페테르

스웨덴 111 43 스톡홀름 쿡스가탄 3 윌슨 테라퓨틱
스 에이비 내

알라, 아프타브

스웨덴 111 43 스톡홀름 쿡스가탄 3 윌슨 테라퓨틱
스 에이비 내

(30) 우선권주장

62/646,553 2018년03월22일 미국(US)

62/655,568 2018년04월10일 미국(US)

62/669,095 2018년05월09일 미국(US)

62/741,313 2018년10월04일 미국(US)

62/750,595 2018년10월25일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

윌슨병의 치료를 필요로 하는 환자에서 윌슨병을 치료하는 데 사용하기 위한, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 15 mg의 양으로 1일 1회 투여되고, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 금식 상태에서 환자에 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 2

윌슨병의 치료를 필요로 하는 환자에서 윌슨병을 치료하는 데 사용하기 위한, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 15 mg의 양으로 격일 1회 투여되고, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 금식 상태에서 환자에 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 3

환자에서 윌슨병을 치료하는 데 사용하기 위한, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 금식 상태에서 상기 환자에게 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트가 지연-방출 투여 형태로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 투여 형태가 정제 또는 캡슐인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 투여 형태가 정제인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 정제가 장용성 코팅된 정제인, 약제학적 조성물.

청구항 8

윌슨병의 치료를 필요로 하는 환자에서 윌슨병을 치료하는 데 사용하기 위한, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 매일 30 내지 90 mg 투여되고, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 금식 상태에서 환자에 투여되며, 여기서 상기 환자는 하기 중 하나 이상을 갖는, 약제학적 조성물:

- a) 80 IU/mL 미만의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준;
- b) 8g/dL 초과인 헤모글로빈;
- c) 30,000/ μ L 초과인 혈소판; 및
- d) 10^3 / μ L 초과인 호중구.

청구항 9

제8항에 있어서, 30 mg, 45 mg, 또는 60 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트가 매일 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 10

윌슨병을 치료하는 데 사용하기 위한, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기서 환자가:

- (1) 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준의 적어도 2배의 ALT 수준,
 - (2) 정상 상한치(ULN)의 적어도 2배의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준,
 - (3) 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 헤모글로빈 수준의 70% 이하의 헤모글로빈 수준,
 - (4) 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 혈소판 수준의 70% 이하의 혈소판 수준, 또는
 - (5) 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 호중구 수준의 70% 이하의 호중구 수준
- 을 나타내는 경우 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여가 변형되고,

비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 용량이 감소되며,

환자가 1일 1회 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 감소되거나;

환자가 1일 1회 30 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나;

환자가 1일 1회 45 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 30 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나;

환자가 1일 1회 60 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 45 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나;

환자가 1일 1회 75 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 60 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 또는

환자가 1일 1회 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 75 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되며,

여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 금식 상태에서 환자에 투여되는,

약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 환자가 정상 상한치(ULN)의 적어도 2배의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준을 나타내는 경우 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여가 변형되고, 여기서 상기 ULN은 30-45 IU/mL이거나, 상기 ULN은 34 IU/mL이거나, 또는 상기 ULN은 40 IU/mL인, 약제학적 조성물.

청구항 12

윌슨병이 있는 환자를 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물이며, 상기 환자는 비정상적인 검사 결과를 나타내고, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는

(a) 하루에 15 내지 90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 제1 용량 수준으로 제1 기간 동안, 이어서

(b) 상기 제1 용량 수준보다 하루에 적어도 15 mg 적은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 제2 용량 수준으로 제2 기간 동안

상기 환자에게 투여되고, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 금식 상태에서 환자에 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

- (i) 상기 제1 용량 수준이 하루에 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하고 상기 제2 용량 수준이 이틀에 15 mg 미만의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하거나;
 - (ii) 상기 제1 용량 수준이 하루에 30 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하고 상기 제2 용량 수준이 하루에 15 mg 미만의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하거나;
 - (iii) 상기 제1 용량 수준이 하루에 45 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하고 상기 제2 용량 수준이 하루에 30 mg 미만의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하거나;
 - (iv) 상기 제1 용량 수준이 하루에 60 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하고 상기 제2 용량 수준이 하루에 45 mg 미만의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하거나;
 - (v) 상기 제1 용량 수준이 하루에 75 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하고 상기 제2 용량 수준이 하루에 60 mg 미만의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하거나; 또는
 - (vi) 상기 제1 용량 수준이 하루에 90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하고 상기 제2 용량 수준이 하루에 75 mg 미만의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는,
- 약제학적 조성물.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 비정상적인 검사 결과가:

- (i) (1) 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 측정된 기준점 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)의 적어도 2배 또는 (2) 68 IU/mL 초과인 ALT 수준;
 - (ii) (1) 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 측정된 기준점 헤모글로빈 수준의 70% 이하 또는 (2) 정상 헤모글로빈 수준의 70% 이하의 헤모글로빈 수준;
 - (iii) (1) 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 측정된 기준점 혈소판 수준의 70% 이하 또는 (2) 정상 혈소판 수준의 70% 이하의 혈소판 수준; 또는
 - (iv) (1) 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 측정된 기준점 호중구 수준의 70% 이하 또는 (2) 정상 호중구 수준의 70% 이하의 호중구 수준
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 비정상적인 검사 결과가:

- (1) 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 측정된 기준점 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)의 적어도 5배의 ALT 수준,
 - 여기서 (c) 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 측정된 기준점 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)의 2배 미만의 ALT 수준을 나타낼 때까지 단계 (a)와 단계 (b) 사이의 제3 기간 동안 치료가 중단됨; 또는
- (2) 적어도 200 IU/mL의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준,
 - 여기서 (c) 상기 환자가 68 IU/mL 미만의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준을 나타낼 때까지 단계 (a)와 단계 (b) 사이의 제3 기간 동안 치료가 중단됨; 또는
- (3) 출혈이 없을 때 8 g/dL 미만의 헤모글로빈 수준,
 - 여기서 (c) 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 측정된 헤모글로빈 수준과 동등한 헤모글로빈 수준을 나타낼 때까지 단계 (a)와 단계 (b) 사이의 제3 기간 동안 치료가 중단됨; 또는
- (4) 30,000 μ L 미만의 혈소판 수준,
 - 여기서 (c) 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 측정된 혈소판 수준과 동등한 혈

소관 수준을 나타낼 때까지 단계 (a)와 단계 (b) 사이의 제3 기간 동안 치료가 중단됨; 또는

(5) $1.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 미만의 호중구 수준,

여기서 (c) 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 측정된 호중구 수준과 동등한 호중구 수준을 나타낼 때까지 단계 (a)와 단계 (b) 사이의 제3 기간 동안 치료가 중단됨

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 제2 용량이 하루에 15 mg이거나, 또는 상기 제2 용량이 격일에 15 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 환자에 대해 하기 중 적어도 하나를 측정하는 것을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

- a) 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준;
- b) 헤모글로빈 수준;
- c) 혈소판 수준; 및
- d) 호중구 수준.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 신경학적 악화를 나타내는 경우 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여가 변형되고, 여기서 상기 환자는 20 미만의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 측정된 기준점 UWDRS 파트 III 점수를 나타내고; 상기 신경학적 악화는 상기 기준점 UWDRS 파트 III 점수에 비해 UWDRS 파트 III 점수에서 적어도 4점의 증가를 포함하고,

- a) 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트가 중단되고;
- b) 상기 환자가 더이상 신경학적 악화를 나타내지 않은 후, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는:

상기 환자가 1일 1회 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 투여되거나;

상기 환자가 1일 1회 30 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 투여되거나;

상기 환자가 1일 1회 45 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 15 또는 30 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 투여되거나;

상기 환자가 1일 1회 60 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 30 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 투여되거나;

상기 환자가 1일 1회 75 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 30 내지 45 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 투여되거나; 또는

상기 환자가 1일 1회 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 45 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 투여되는.

약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 환자가 총 떨림; 총 보행; 근긴장이상; 사지 민첩성 및 협응; 및 경직으로부터 선택된 월슨병의 하나 이상의 표현형을 나타내는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 환자가 총 떨림 또는 사지 민첩성 및 협응 또는 둘 다를 나타내며, 임의적으로

- a) 총 떨림 표현형이 안정 떨림; 머리 떨림; 팔 - 체위 떨림 및 날개짓 떨림; 체위 떨림 - 다리; 및 턱 떨림으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고;
- b) 총 보행 표현형이 의자에서 일어나기; 체위 - 몸통 근긴장이상, 자세의 운동실조, 및 파킨슨증; 보행 - 다리 근긴장이상, 운동실조, 및 파킨슨증으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고;
- c) 근긴장이상 표현형이 경구하악 근긴장이상; 경부 근긴장이상; 팔 및 손 근긴장이상; 몸통 근긴장이상; 및 보행 -다리 근긴장이상으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고;
- d) 사지 민첩성 및 협응 표현형이 손가락 두드리기; 빠른 반복 손동작; 필기; 지비 검사; 및 다리 민첩성으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고;
- e) 경직 표현형이 팔, 다리, 및 목으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고,

임의적으로

- a) 총 떨림 표현형이 30-45의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고;
- b) 총 보행 표현형이 20-32의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고;
- c) 근긴장이상 표현형이 15-28의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고;
- d) 사지 민첩성 및 협응 표현형이 20-36의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고;
- e) 경직 표현형이 10-20의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 환자가 필기, 다리 민첩성, 및 이의 조합으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 신경학적 소견을 나타내며, 임의적으로 상기 환자가 2-4의 UWDRS 파트 III에 따른 필기에 대한 점수; 2-8의 UWDRS 파트 III에 따른 다리 민첩성에 대한 점수; 또는 4-12의 UWDRS 파트 III에 따른 필기 및 다리 민첩성에 대한 점수를 나타내는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 환자가 조성물의 투여 후 UWDRS 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견에서 개선을 나타내며, 임의적으로 상기 환자가 하기 중 하나 이상의 UWDRS 파트 III 점수에서 감소를 나타내고/거나:

- a) 총 떨림 표현형에 대해 5-25;
- b) 총 보행 표현형에 대해 5-20;
- c) 근긴장이상 표현형에 대해 5-15;
- d) 사지 민첩성 및 협응 표현형에 대해 5-20; 및
- e) 경직 표현형에 대해 5-15,

임의적으로 상기 환자가 1-3의 필기에 대한 UWDRS 파트 III 점수에서 감소; 1-6의 다리 민첩성에 대한 UWDRS 파트 III 점수에서 감소; 2-9의 필기 및 다리 민첩성에 대한 UWDRS 파트 III 점수에서 감소; 조음장애(언어능력)에 대한 UWDRS 파트 III 점수에서 감소를 나타내고/거나,

임의적으로 상기 환자가 조성물의 투여 후 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 II에 따른 윌슨병의 하나 이상의

장애 소견에서의 개선을 나타내는,
약제학적 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 12월 4일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/594,184호; 2018년 3월 22일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/646,553호; 2018년 4월 10일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/655,568호; 2018년 5월 9일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/669,095호; 2018년 10월 4일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/741,313호; 및 2018년 10월 25일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/750,595호에 대한 우선권을 주장하며, 각각은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 윌슨병(WD)은 손상된 구리(Cu) 대사의 상염색체 열성 장애이다. ATP7B 유전자에서의 돌연변이는 Cu-수송체 ATPase2의 생산 부족을 초래하며, 세룰로플라스민 내로 Cu 혼입 손상, Cu의 담즙 배설 손상, 유리 및 알루미늄-결합된 Cu 증가, 및 간, 뇌, 및 다른 조직에서 Cu 축적으로 이어져, 기관 손상 및 기능장애를 초래한다. WD의 유병률은 30,000명 중 1명으로 추정되며, 미국에서는 대략 10,000명 및 유럽 연합에서는 대략 15,000명에 상응한다.

[0004] WD의 전형적인 임상 체시는 청소년기에서 성인기 초기까지 있다. 유전자 스크리닝 및 유전자형-표현형 상관관계는 다수의 연관된 ATP7B 돌연변이에 의해 복잡하며; WD가 있는 대부분의 개인은 복합 이형접합체이다. WD의 초기 징후 및 증상은 주로 간(~40%), 신경학적(~40%), 또는 정신과적(~20%)이지만, 환자는 종종 조합된 간 및 신경정신과적 질환이 발생한다. 치료되지 않거나 또는 부적절하게 치료된 환자는 진행성 이환율을 갖고, 사망률은 보통 비대상성 간경화증 및 간부전에 이차적이다. 간 이식은 WD-연관된 급성 간부전에 대한 유일한 효과적인 요법이며; WD와 연관된 사망의 다른 원인은 간 악성종양 및 심한 영양실조를 동반한 신경학적 악화를 포함한다.

[0005] 간은 인간에서 주요 Cu 저장 기관 중 하나를 나타낸다. 건강한 사람에서, 세포내 Cu 항상성은 엄격하게 조절된다. 구리는 Cu 수송체 1(CTR1)에 의해 세포 내로 혼입된 다음, CTR1에서 Cu 샤페론 예컨대 산화방지제 1, 시토크롬 c 옥시다제, 및 슈퍼옥사이드 디스무타제에 대한 Cu 샤페론으로 수송된다. 샤페론을 수반하는 구리는 특이적 Cu-필요 효소로 전달된다. 과량의 Cu가 나타나는 경우, 과잉 Cu는 메탈로티오네인(MT)내의 풍부한 시스템인 잔기에 의해 Cu 티올레이트 가교를 통해 1가 Cu(Cu+)로서 MT에 결합되며, 이에 따라 산화환원 전위의 감소를 통해 Cu의 해독으로 이어진다.

[0006] WD 환자에서, Cu의 배설은 ATPase2 결핍으로 인해 손상된다. 이는 주로 간 및 뇌 뿐만 아니라 다른 기관에서도 Cu의 축적을 초래한다. MT의 완충 용량 내에서, MT는 Cu에 단단히 결합하기 때문에 Cu의 명백한 독성이 존재하지 않는다. 그러나, MT의 Cu 완충 용량을 넘어서면, 유리 Cu 이온이 나타나고 이 과도한 양의 유리 세포내 Cu는 친산화제 특성을 촉발시켜, 결과적으로 임상 소견과 함께 조직/기관 손상의 위험 증가로 이어진다. WD에서 Cu의 독성은 Cu 과부하로 인해 MT에 단단히 결합되지 않은 유리 또는 느슨하게 결합된 Cu에 의해 매개되는 것으로 가정된다.

[0007] WD의 치료 목표는 ATPase2 결핍에 의해 야기된 손상된 Cu 배설에 대한 보상에 초점을 둔다. WD에 대한 현재 치료는 일반적인 킬레이트 요법인 D-페니실라민(CUPRIMINE®, Valeant Pharmaceuticals, DEPEN®, Meda Pharmaceuticals) 및 트리엔틴(SYPRINE®, Aton Pharma, Inc.)이며, 이는 Cu를 비특이적으로 킬레이트화하고 소변의 Cu 배설을 촉진한다. 게다가, Cu의 식이 섭취를 차단하는 아연(Zn)은 주로 유지 치료에 사용된다. 아연은 위장관(GI)에서 MT의 유도에 의해 Cu의 흡수를 손상시킨다.

[0008] WD 진단시 신경학적 증상이 있는 환자에서의 질환 제어는 특히 관심 영역이다. 신경학적 증상을 제시하는 환자의 3분의 1 초과가 킬레이터로 4년 치료 후 개선을 보이지 않는다. 신경학적 체시로 킬레이트화 요법에 반응하지 않는 것은 신경계에 대한 비가역적인 손상을 반영할 수 있다. 또한, 최근 연구에서, 환자의 대략 50%가 Cu-조절제에 대한 수년간의 요법에도 불구하고 잔류 신경학적 증상을 보였다. 치료 시작시 신경학적 증상의 악화는 페니실라민 및 트리엔틴으로 시작한 환자의 대략 25%에서 보고된 바 있으며, 그러한 환자 중 최대 50%는 결코 회복되지 않는다. 이 "역설적" 신경학적 악화의 이면에 있는 메커니즘은 간으로부터 Cu를 동원하여 혈액 내 Cu 상승으로 이어지고 중추신경계가 신경학적 악화를 야기하는 것으로 여겨진다. 이 이론은 비임상 데이터에 의해 지지받는다.

[0009] WD를 치료하기 위해 현재 이용가능한 약물은 이상 사례 및 치료 실패로 인해 치료 중단률이 높다. 그들의 이상

사레 프로파일 및 복잡한 투약 레지멘은 평생 치료를 필요로 하는 WD와 같은 질환에서 주요 관심사인 불량한 치료 순응도 및 높은 치료 실패율로 이어진다.

[0010] 암모늄 염 형태의 테트라티오몰리브데이트는 심지어 단일 용량 후에도 Cu 제어 및 간 기능 개선을 제공하는 것으로 입증되었다. 테트라티오몰리브데이트-기반 치료에 대한 임상 및 비임상 안전성 및 독성 검사 대부분은 양이온성 반대이온으로서 암모늄을 사용하여 수행되었다.

[0011] 경구로 투여된 활성제의 약물 흡수는 활성제가 투여되기 전 또는 후에 섭취된 음식에 의해 영향을 받을 수 있다. 음식은 여러 메커니즘을 통해 약물 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 음식은 위장관에서 활성제 또는 약제학적 제형과 상호작용하거나, 담즙 흐름을 자극하거나, 위장관 pH를 변화시키거나, 내장 혈류를 증가시키거나, 또는 위 배출을 지연시킴으로써 흡수에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 활성제의 생체이용률은 활성제의 투여 전 약 2시간 이내 또는 투여 약 1시간 후에 음식의 섭취에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0012] 그럼에도 불구하고, 다시, 특정한 활성제 또는 약제학적 제형이 음식 효과를 나타낼지 여부를 예측하는 것은 어렵다. 더욱이, 존재하는 경우에도, 활성제 또는 약제학적 제형에 대한 음식 효과는 금식(fasted) 상태 하에 동등한 용량의 투여와 비교하여 섭식(fed) 상태에서 생체이용률의 증가 또는 감소를 초래할 수 있다. 실질적인 음식 효과(즉, 용량 투여 전 또는 후에 음식 섭취는 금식 상태에서 투여에 비해 약물 흡수에서 실질적인 증가 또는 감소를 야기함)가 있는 경우에, 섭식 상태에서 투여된 약제학적 제형은 금식 상태 하에 투여된 동일한 약제학적 제형과 생물학적 동등성이 아니다.

[0013] 이러한 생물학적 증가성의 결여는 엄청난 임상 결과를 보일 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물을 음식과 함께 투여하는 것은 활성제의 위험하게 높은 약물 혈장 수준을 제공하여 임상 역효과를 초래할 수 있다. 대안적으로, 금식 상태 하에 약제학적 조성물을 투여하는 것은 효과적인 용량을 제공할 수 있지만, 조성물을 음식과 함께 투여하는 것은 섭식 용량이 효과적이지 않도록 하는 준-치료 약물 혈장 수준을 제공할 수 있다.

[0014] 따라서, 현재 이용가능한 치료와 연관된 부작용 없이, Cu 대사를 개선시키고, 독성 유리 Cu를 감소시키고, 환자의 증상을 개선시키기 위해 정상 Cu 수준을 유지하는데 효과적인 윌슨병을 치료하는 방법을 개발할 필요가 있다.

배경기술이 개시된 선행기술문헌 목록

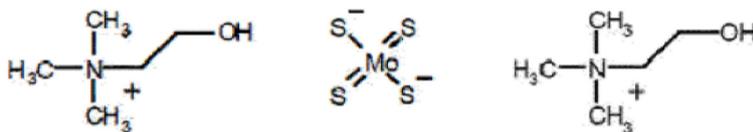
- 선행문헌 1: Weiss, K. H., 등. "WTX101 in patients newly diagnosed with Wilson disease: final results of a global, prospective phase 2 trial." *Journal of Hepatology* 1.66 (2017): S88.

- 선행문헌 2: Schilsky, Michael L., 등. "An Ongoing Extension of a Phase 2 Study of WTX101 in Newly Diagnosed Wilson Disease Patients." *Hepatology*. Vol. 66. 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY, 2017

- 선행문헌 3: 국제공개공보 WO 2007/084818 A2

발명의 내용

[0015] 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 요법으로 윌슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 하기 구조를 갖는다:



[0016]

[0017] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 1일 1회 또는 매일 1회 투여함으로써 환자에서 윌슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 30 내지 90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 매일 투여함으로써 환자에서 윌슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가의 구현예에서, 본 개시내용은 30 내지 90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 매일 투여함으로써 환자에서 윌슨병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 이때 환자는 하기 중 하나 이상을 갖는다: 2.3 μm/L 초과 NCC_{보정}, 80 IU/mL 미만의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준, 8g/dL 초과 헤모글로빈, 30,000/μL 초과 혈소판,

또는 $1,000/\mu\text{L}$ 또는 $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ 초과인 호중구.

- [0018] 일부 구현예에서 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량을 감소시키거나 또는 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량을 증가시킴으로써 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 윌슨병이 있는 환자에 대한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여를 변형시키는 방법에 관한 것이다.
- [0019] 일 측면에서, 본 개시내용은 임의적으로 치료를 일정 기간 동안 중단하는 것을 포함하여, 비정상적인 검사 결과를 나타내는 환자에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량을 감소 또는 증가시키는 방법을 추가로 제공한다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 환자에서 윌슨병을 치료하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 약제학적 투여량 단위의 적어도 3개의 세트; 및 사용 설명서를 포함하는, 윌슨병을 치료하기 위한 키트를 제공한다.
- [0021] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 금식 상태에서 투여하는 단계를 포함하는 윌슨병의 치료를 필요로 하는 환자에서 윌슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 장용성 코팅된 제형으로 투여된다.
- [0022] 또한 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 약 24주 이상, 약 36주 이상, 약 48주 이상, 약 60주 이상, 약 72주 이상, 약 84주 이상, 약 92주 이상, 약 120주 이상, 약 132주 이상, 또는 약 144주 이상 동안 투여하는 단계를 포함하는 윌슨병의 치료를 필요로 하는 환자에서 윌슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0023] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 윌슨병의 치료를 필요로 하는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특정한 구현예에서, 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물은 1일 1회 투약에 적합하다. 추가의 구현예에서, 약제학적 조성물은 격일 1회 투약에 적합하다. 또한 추가의 구현예에서, 약제학적 조성물은 지연-방출 약제학적 조성물이다. 또한 추가의 구현예에서, 약제학적 조성물은 정제 또는 캡슐 형태이다. 심지어 추가의 구현예에서, 약제학적 조성물은 정제 형태이다. 특정한 구현예에서, 약제학적 조성물은 장용성 코팅된 정제 형태이다.
- [0024] 본 개시내용의 특정 구현예에서, 환자는 투여 전에 측정된 환자의 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 과 비교하여 투여 24주 후에 측정된 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 에서 감소, 예컨대 투여 전에 측정된 환자의 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 과 비교하여 투여 24주 후에 측정된 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 에서 20%, 35%, 50%, 또는 75% 감소를 나타낸다.
- [0025] 본 개시내용의 특정한 구현예에서, 환자는 투여 전에 측정된 환자의 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 과 비교하여 투여 48주 후에 측정된 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 에서 감소, 예컨대 투여 전에 측정된 환자의 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 과 비교하여 투여 48주 후에 측정된 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 에서 20%, 35%, 50%, 또는 75% 감소를 나타낸다.
- [0026] 본 개시내용의 특정한 구현예에서, 환자는 투여 전에 측정된 환자의 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 과 비교하여 투여 72주 후에 측정된 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 에서 감소, 예컨대 투여 전에 측정된 환자의 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 과 비교하여 투여 72주 후에 측정된 $\text{NCC}_{\text{보정}}$ 에서 20%, 35%, 50%, 또는 75% 감소를 나타낸다.
- [0027] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 윌슨병의 치료를 필요로 하는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 30, 45, 60, 75, 또는 90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트가 매일 투여되고 환자는 하기 중 하나 이상을 갖는다:
 - [0028] a) $2.3 \mu\text{m/L}$ 초과인 $\text{NCC}_{\text{보정}}$;
 - [0029] b) 80 IU/mL 미만의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준;
 - [0030] c) 8g/dL 초과인 헤모글로빈;
 - [0031] d) $30,000/\mu\text{L}$ 초과인 혈소판; 또는
 - [0032] e) $10^3/\mu\text{L}$ 초과인 호중구.

[0033] 특정한 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 알려진 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준의 적어도 2배의 ALT 수준을 나타낼 때 감소된다. 특정 구현예에서, 환자가 1일 1회 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 감소되거나; 환자가 1일 1회 30 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 45 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 30 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 60 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 45 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 75 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 60 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 또는 환자가 1일 1회 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 75 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소된다.

[0034] 추가의 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 정상 상한치(ULN)의 적어도 2배 최소 2배의 알려진 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준을 나타낼 때 감소된다. 또한 추가의 구현예에서, 환자가 1일 1회 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 감소되거나; 환자가 1일 1회 30 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 45 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 30 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 60 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 45 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 75 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 60 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 또는 환자가 1일 1회 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 75 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소된다. 또한 추가의 구현예에서, ULN은 30-45 IU/mL이다. 보다 특정한 구현예에서, ULN은 34 IU/mL이다. 또한 보다 특정한 구현예에서, ULN은 40 IU/mL이다.

[0035] 특정한 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 헤모글로빈 수준의 70% 이하의 헤모글로빈 수준을 나타낼 때 감소된다. 특정 구현예에서, 환자가 1일 1회 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 감소되거나; 환자가 1일 1회 30 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 45 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 30 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 60 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 45 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 75 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 60 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 또는 환자가 1일 1회 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 75 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소된다.

[0036] 특정한 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 혈소판 수준의 70% 이하의 혈소판 수치를 나타낼 때 감소된다. 특정 구현예에서, 환자가 1일 1회 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 감소되거나; 환자가 1일 1회 30 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 45 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 30 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 60 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 45 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소된다.

회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 75 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 60 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 또는 환자가 1일 1회 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 75 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소된다.

[0037] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 호중구 수준의 70% 이하의 호중구 수준을 나타낼 때 감소된다. 특정 구현예에서, 환자가 1일 1회 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 감소되거나; 환자가 1일 1회 30 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 45 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 30 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 60 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 45 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 환자가 1일 1회 75 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 60 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소되거나; 또는 환자가 1일 1회 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 용량은 75 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회로 감소된다.

[0038] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준의 5배 초과인 ALT 수준을 나타낼 때 중단되고, 일단 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 수준의 2배 미만의 ALT 수준을 나타내면, 치료는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 격일 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 재개되거나, 또는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 1일 1회 15 내지 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 매일로 재개된다.

[0039] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 200 IU/ml 초과인 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준을 나타낼 때 중단되고, 일단 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 수준의 2배 미만의 ALT 수준을 나타내면, 치료는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 격일 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 재개되거나, 또는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 1일 1회 15 내지 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 매일로 재개된다.

[0040] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 8 g/dL 미만의 헤모글로빈 수준을 나타낼 때 중단되고, 일단 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 것과 동등한 헤모글로빈 수준을 나타내면, 치료는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 격일 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 재개되거나, 또는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 1일 1회 15 내지 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 매일로 재개된다.

[0041] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 30,000 μ L 미만의 혈소판 수준을 나타낼 때 중단되고, 일단 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타낸 것과 동등한 혈소판 수준을 나타내면, 치료는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 격일 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 재개되거나, 또는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 1일 1회 15 내지 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 매일로 재개된다.

- [0042] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 율슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 $1.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ 미만의 호중구 수준을 나타낼 때 중단되고, 일단 상기 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 시작할 때 나타난 것과 동등한 호중구 수준을 나타내면, 치료는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 격일 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 재개되거나, 또는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 1일 1회 15 내지 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 매일로 재개된다.
- [0043] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 율슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 2.4 mg/dL 초과와 빌리루빈 수준 및 120 IU/mL 초과와 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준을 나타낼 때 중단되고, 일단 상기 환자가 정상 상한치 미만의 빌리루빈 수준을 나타내면, 치료는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 격일 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 재개되거나, 또는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 1일 1회 15 내지 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 매일로 재개된다.
- [0044] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 환자에서 율슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 환자가 빌리루빈에 대해 정상 상한치의 2배 초과와 빌리루빈 수준 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)에 대해 ULN의 3배 초과와 ALT 수준을 나타낼 때 중단되고, 일단 상기 환자가 정상 상한치 미만의 빌리루빈 수준을 나타내면, 치료는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 격일 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일로 재개되거나, 또는 환자가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하기 전에 1일 1회 15 내지 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 매일로 재개된다.
- [0045] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 환자에서 율슨병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물은 본원에 개시된 임의의 조성물에 따라 정의된다. 일부 구현예에서, 조성물은 본원에 개시된 임의의 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 환자는 본원에 개시된 바와 같이 정의된다.
- [0046] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 율슨병을 치료하는데 사용하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 약제학적 조성물에 관한 것이며 여기서 조성물은 음식 상태에서 투여된다. 추가의 구현예에서 약제학적 조성물은 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함한다. 또한 추가의 구현예에서 약제학적 조성물은 장용성 코팅된 정제이다.
- [0047] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 율슨병이 있는 환자에게 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 투여하는 단계 및 율슨병이 있는 환자에 대해 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 변형시키는 단계를 포함하는 율슨병을 치료하는 상기 방법에 관한 것이며 여기서 환자는 간경변이 있다.
- [0048] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 율슨병이 있는 환자에게 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 투여하는 단계 및 율슨병이 있는 환자에 대해 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 변형시키는 단계를 포함하는 율슨병을 치료하는 상기 방법에 관한 것이며 여기서 환자는 간경변이 없다.
- [0049] 특정한 구현예에서, 본 개시내용은 율슨병이 있는 환자에게 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 투여하는 단계 및 율슨병이 있는 환자에 대해 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 변형시키는 단계를 포함하는 율슨병을 치료하는 상기 방법에 관한 것이며, 여기서 환자는 총 떨림; 총 보행; 근긴장이상; 사지 민첩성 및 협응; 및 경직으로부터 선택된 율슨병의 하나 이상의 표현형을 나타내며; 바람직하게는 여기서 환자는 총 떨림 또는 사지 민첩성 및 협응 또는 둘 다를 나타낸다. 추가의 구현예에서, a) 총 떨림 표현형은 안정 떨림; 머리 떨림; 팔 - 체위 떨림 및 날개짓 떨림; 체위 떨림 - 다리; 및 턱 떨림으로부터 선택된 통합 율슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 율슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고; b) 총 보행 표현형은 의자에서 일어나기; 체위 - 몸통 근긴장이상, 자세의 운동실조, 및 파킨슨증; 보행 - 다리 근긴장이상, 운동실조, 및 파킨슨증으로부터 선택된 통합 율슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 율슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고; c) 근긴

장이상 표현형은 경구하악 근긴장이상; 경부 근긴장이상; 팔 및 손 근긴장이상; 몸통 근긴장이상; 및 보행 - 다리 근긴장이상으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고; d) 사지 민첩성 및 협응 표현형은 손가락 두드리기; 빠른 반복 손동작; 필기; 지비 검사 (finger-to-nose test); 및 다리 민첩성으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 소견을 포함하고; e) 경직 표현형은 팔, 다리, 및 목으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함한다.

[0050] 또한 추가의 구현예에서, a) 총 떨림 표현형은 30-45의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고; b) 총 보행 표현형은 20-32의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고; c) 근긴장이상 표현형은 15-28의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고; d) 사지 민첩성 및 협응 표현형은 20-36의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고; e) 경직 표현형은 10-20의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 한다.

[0051] 특정한 구현예에서, 본 개시내용은 윌슨병이 있는 환자에게 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 투여하는 단계 및 윌슨병이 있는 환자에 대해 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 변형시키는 단계를 포함하는 윌슨병을 치료하는 상기 방법에 관한 것이며, 여기서 환자는 필기, 다리 민첩성, 및 이의 조합으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 신경학적 소견을 나타낸다. 추가의 구현예에서, 환자는 2-4의 UWDRS 파트 III에 따른 필기에 대한 점수; 2-8의 UWDRS 파트 III에 따른 다리 민첩성에 대한 점수; 또는 4-12의 UWDRS 파트 III에 따른 필기 및 다리 민첩성에 대한 점수를 나타낸다. 또한 추가의 구현예에서, 환자는 조성물의 투여 후 UWDRS 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견에서 개선을 나타낸다. 또한 추가의 구현예에서 환자는 a) 총 떨림 표현형에 대해 5-25; b) 총 보행 표현형에 대해 5-20; c) 근긴장이상 표현형에 대해 5-15; d) 사지 민첩성 및 협응 표현형에 대해 5-20; 및 e) 경직 표현형에 대해 5-15 중 하나 이상의 UWDRS 파트 III 점수에서 감소를 나타낸다.

[0052] 또한 다른 구현예에서, 환자는 1-3의 필기에 대한 UWDRS 파트 III 점수에서 감소; 1-6의 다리 민첩성에 대한 UWDRS 파트 III 점수에서 감소; 및 2-9의 필기 및 다리 민첩성에 대한 UWDRS 파트 III 점수에서 감소 중 하나 이상을 나타낸다.

[0053] 특정한 구현예에서, 본 개시내용은 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 제공하며 여기서 환자는 총 떨림; 총 보행; 근긴장이상; 사지 민첩성 및 협응; 및 경직으로부터 선택된 윌슨병의 하나 이상의 표현형을 나타내며; 바람직하게는 여기서 환자는 총 떨림 또는 사지 민첩성 및 협응 또는 둘 다는 나타낸다. 추가의 구현예에서, a) 총 떨림 표현형은 안정 떨림; 머리 떨림; 팔 - 체위 떨림 및 날개짓 떨림; 체위 떨림 - 다리; 및 턱 떨림으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고; b) 총 보행 표현형은 의자에서 일어나기; 체위 - 몸통 근긴장이상, 자세의 운동실조, 및 파킨슨증; 보행 - 다리 근긴장이상, 운동실조, 및 파킨슨증으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고; c) 근긴장이상 표현형은 경구하악 근긴장이상; 경부 근긴장이상; 팔 및 손 근긴장이상; 몸통 근긴장이상; 및 보행 - 다리 근긴장이상으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고; d) 사지 민첩성 및 협응 표현형은 손가락 두드리기; 빠른 반복 손동작; 필기; 지비 검사; 및 다리 민첩성으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함하고; e) 경직 표현형은 팔, 다리, 및 목으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견을 포함한다.

[0054] 추가의 구현예에서, a) 총 떨림 표현형은 30-45의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고; b) 총 보행 표현형은 20-32의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고; c) 근긴장이상 표현형은 15-28의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고; d) 사지 민첩성 및 협응 표현형은 20-36의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 하고; e) 경직 표현형은 10-20의 UWDRS 파트 III 점수를 특징으로 한다.

[0055] 특정한 구현예에서, 본 개시내용은 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 제공하며 여기서 환자는 필기, 다리 민첩성, 및 이의 조합으로부터 선택된 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III에 따른 윌슨병의 신경학적 소견을 나타낸다. 추가의 구현예에서, 환자는 2-4의 UWDRS 파트 III에 따른 필기에 대한 점수; 2-8의 UWDRS 파트 III에 따른 다리 민첩성에 대한 점수; 또는 4-12의 UWDRS 파트 III에 따른 필기 및 다리 민첩성에 대한 점수를 나타낸다. 또한 추가의 구현예에서, 환자는 조성물의 투여 후 UWDRS 파트 III에 따른 윌슨병의 하나 이상의 신경학적 소견에서 개선을 나타낸다. 또한 추가의 구현예에서 환자는 a) 총 떨림 표현형에 대해 5-25; b) 총 보행 표현형에 대해 5-20; c) 근긴장이상 표현형에 대해 5-15; d) 사지 민첩성 및

협응 표현형에 대해 5-20; 및 e) 경직 표현형에 대해 5-15 중 하나 이상의 UWDRS 파트 III 점수에서 감소를 나타낸다.

[0056] 또한 다른 구현예에서, 환자는 1-3의 필기에 대한 UWDRS 파트 III 점수에서 감소; 1-6의 다리 민첩성에 대한 UWDRS 파트 III 점수에서 감소; 및 2-9의 필기 및 다리 민첩성에 대한 UWDRS 파트 III 점수에서 감소 중 하나 이상을 나타낸다.

[0057] 특정한 구현예에서, 본 개시내용은 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 제공하며 여기서 환자는 간경변이 있다.

[0058] 특정한 구현예에서, 본 개시내용은 윌슨병을 치료하는데 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 제공하며 여기서 환자는 간경변이 없다.

[0059] 추가적인 측면 및 구현예는 하기 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0060] 도 1은 시험 프로파일을 도시한다.

도 2는 시간 경과에 따른 NCC_{보정} 농도의 변화를 도시한다. 기준점으로부터의 변화는 각각의 시점에서 19 내지 25명 환자에 대한 최소 제곱 평균(SE)이다. 1명의 환자는 23주에 치료를 중단하였지만, 24주에 대한 값으로 NCC_{보정} 측정의 포함을 위해 명시된 창 내에 있다. p-값은 기준점에 대비된다.

도 3은 시간 경과에 따른 장애 및 신경학적 상태의 변화를 도시한다. 기준점 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS 파트 II) 점수(장애; A) 및 파트 III 점수(신경학적 징후; B)로부터의 변화는 21 내지 28명 환자에 대한 최소 제곱 평균(SE)이다.

도 4는 1일 1회 WTX101 치료에 의한 NCC_{보정} 수준을 도시한다.

도 5는 1일 1회 WTX101 치료에 의한 간 안정성 측정치의 변화를 도시한다.

도 6은 1일 1회 WTX101 치료에 의한 장애 및 신경학적 징후의 변화를 도시한다.

도 7은 필수 및 연장 기간 동안 보고된 이상 사례(AE)의 수를 도시한다.

도 8a-8b는 금식(치료 A) 및 섭식 상태(치료 B) 하에 단일 60 mg(2 x 30 mg) 용량의 WTX101 EC 정제 및 금식 상태(치료 C) 하에 UC + PPI의 투여 후 총 Mo의 평균 ± 표준 오차 혈장 농도를 도시한다. 데이터는 선형 측(도 8a) 및 세미-로그(도 8b)로 플롯팅된다.

도 9는 기준점에서 환자의 적어도 50%가 경험한 UWDRS 신경학적 상태(파트 III) 증상을 도시한다. 데이터는 등록된 집단에서 환자의 백분율로 표시된다(N = 28).

도 10a-10b는 연구 집단에 대한 UWDRS 신경학적 상태(파트 III) 항목 점수를 도시한다. 도 10a는 최대 점수 4인 항목을 제시한다. 도 10a는 최대 점수 8인 항목을 제시한다.

도 11a-11b는 기준점과 24주 사이의 UWDRS 신경학적 상태(파트 III) 항목 점수의 변화가 있는 환자의 수를 도시한다. 데이터는 기준점에서 점수 0인 환자를 포함하여, 주어진 항목에 대한 데이터가 있는 모든 환자로부터의 것이다(각각의 경우에 n = 22). 도 11a는 최대 점수 4인 항목을 제시한다. 도 11a는 최대 점수 8인 항목을 제시한다.

도 12는 연장 연구를 위한 환자 흐름을 도시한다.

도 13은 간경변이 있거나 없는 환자에 대한 NCC_{corr} 수준을 도시한다. WTX101을 받지 않았기 때문에, NCC 수준은 기준점에서 보정되지 않았다. BL, 기준점; LLN, 정상 참고 범위 하한치(0.8 μmol/L); ULN, 정상 참고 범위 상한치(2.3 μmol/L); NCC_{corr}, 테트라티오몰리브데이트-구리-알부민 복합체에서 결합된 구리의 양에 대해 보정된 비-세룰로플라스민 결합된 구리; SEM, 평균의 표준 오차.

도 14는 간경변이 있거나 없는 환자에 대한 ALT 수준을 도시한다. ALT, 알라닌 아미노트랜스퍼라제; BL, 기준점; SEM, 평균의 표준 오차

도 15는 간경변이 있거나 없는 환자에 대한 MELD 점수(간 질환 중증도; 점수 범위, 6-40)를 도시한다. BL, 기

준점; MELD, 말기 간 질환 모델; SEM, 평균의 표준 오차

도 16은 간경변이 있거나 없는 환자에 대한 변형된 Nazer 점수(예후 지수; 점수 범위, 0-20)를 도시한다.

도 17a는 간경변이 있거나 없는 환자에 대한 알부민 수준을 도시한다. **도 17b**는 간경변이 있거나 없는 환자에 대한 국제 표준화 비율을 도시한다. BL, 기준점; INR, 국제 표준화 비율; SEM, 평균의 표준 오차

도 18은 간경변이 있거나 없는 환자에 대한 혈액 응고 시간을 도시한다. BL, 기준점; INR, 국제 표준화 비율; SEM, 평균의 표준 오차

도 19는 파트 II(일상 생활의 환자-보고 활동에 기초한 장애 측정치; 점수 범위, 0-40)(**도 19a**) 및 파트 III(임상 의에 의해 평가된 신경학적 상태 측정치(점수 범위; 0-143)(**도 19b**)에 대한 UWDRS를 도시한다. 점수가 높을수록 상태가 나쁨을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0061] 본 개시내용의 특정 측면은 환자에서 비정상적인 간 기능을 제어하기 위해 15 mg 투여 형태의 비스-몰린 테트라티오몰리브데이트를 투여하거나 또는 비스-몰린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량을 변형시킴으로써 윌슨병의 치료와 연관된 이상 사례를 감소시킬 수 있다는 놀라운 발견에 기초한다. 테트라티오몰리브데이트의 암모늄 염은 일반적으로 예를 들어 하루에 90 내지 220 mg의 더 많은 투여량으로 투여된다. Brewer et al. Initial Therapy of Patients with Wilson's Disease with Tetrathiomolybdate. Arch. Neural. 48:42-47 (1991). 본 개시내용에 따르면, 당업계에 일반적으로 알려진 암모늄 테트라티오몰리브데이트의 투여량과 동일하거나, 또는 유사한 투여량으로 비스-몰린 테트라티오몰리브데이트의 투여는 본 개시내용의 방법이 감소시키는 이상 사례와 연관되어 있다.

[0062] 본 개시내용은 환자가 비스-몰린 테트라티오몰리브데이트로 치료받은 후 비정상적인 검사 결과를 나타낸 환자에게 치료 유효량의 비스-몰린 테트라티오몰리브데이트를 투여하는 방법을 제공한다. 간 기능 이상은 약물-유도된 간 손상(간세포독성)을 나타낼 수 있기 때문에, 이상이 간 손상을 반영하거나 또는 단지 약물을 계속 취하는 동안 시간 경과에 따라 해결될 제한된 독성을 나타내는지 여부를 결정하는 것이 중요하다. 본 개시내용에 따르면, 비정상적인 간 기능을 나타내는 환자조차도 임의적으로 비스-몰린 테트라티오몰리브데이트를 일정 기간 동안 중단한 후, 동일한 용량으로 비스-몰린 테트라티오몰리브데이트를 계속 취하거나, 또는 감소된 용량으로 비스-몰린 테트라티오몰리브데이트를 계속 취할 수 있다. 이러한 투여 레지멘은 약물의 전체 표적 용량에 대한 시간을 최대화하는 이점이 있으며 따라서 유리한 치료 효과에 대한 잠재력이 있다.

[0063] 본 개시내용의 방법은 임의적으로 비스-몰린 테트라티오몰리브데이트를 받은 환자에서 비정상적인 간 기능을 확인하는 단계, 및 감소된 용량의 비스-몰린 테트라티오몰리브데이트를 받은 환자에서 간 검사 결과를 모니터링하는 단계를 포함한다. 본원에 기재된 임의의 방법에서, ALT는 예를 들어 용량 감소 전에 34 IU/mL 또는 64 IU/mL 또는 170 IU/mL 초과 수준으로 상승될 수 있다. 대안적으로, 용량 감소 전에 헤모글로빈이 감소될 수 있거나, 또는 혈소판이 감소될 수 있거나, 또는 호중구가 감소될 수 있다.

[0064] 본 개시내용의 방법은 임의적으로 신체에서 구리 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 신체에서 구리 수준을 측정하는 다양한 수단은 당업계에 알려져 있다. 일 구현예에서, 혈청 또는 혈장 한외여과물 내 유리 구리 농도는 윌슨병의 진단 및 모니터링을 돕기 위해 유도 결합 질량 분석법에 의해 측정된다. 또 다른 구현예에서, 소변 내 유리 농도가 결정된다. 또 다른 구현예에서, 구리의 담즙 분비는 대변 내 구리 농도의 측정에 의해 결정된다. 또 다른 구현예에서, 모발의 구리 함량이 결정된다. 추가의 구현예에서, 유리 혈청 구리의 양은 혈액에서 순환하는 결합되지 않은 구리의 양으로 결정되며, 이는 세룰로플라스민에 의해 결합되지 않은 구리이다. 이것이 간 및 다른 기관에서 자유롭게 축적되는 구리라고 이해될 것이다. 바람직한 구현예에서, 비-세룰로플라스민-결합된 구리 또는 NCC는 유도 결합 질량 분석법 또는 당업계에 알려진 다른 방법에 의해 결정된다. 본원에 기재된 임의의 방법에서, NCC_{보정}은 예를 들어 2.3 μm/L 초과로 상승될 수 있다.

[0065] 건강한 개인에서 상기 언급된 검사 결과 및 수준에 대한 범위는 검사 조건 및 실험실 방법론에 따라 달라질 수 있지만, 일반적으로 건강한 개인은 하기를 나타내는 것으로 알려져 있다: 6-34 U/L, 9-34 U/L, 또는 6-41 U/L 범위의 ALT 수준; 11.6-16.4 g/dL, 13.6-18.0 g/dL, 또는 12.0-16.0 g/dL 범위의 헤모글로빈; 140-400 x 10³/μL 범위의 혈소판; 1.96-7.23 x 10³/μL 범위의 호중구; 및 0.2-1.2 mg/dL 또는 0.10-1.10 mg/dL 범위의 빌리루빈. 윌슨병의 진단 및 치료를 위한 임상 실험실 방법에 대한 추가 정보는 European Association for the

Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease; *J. Hepatology* 56:671-685 (2012)에 제공되며, 그 전문이 본원에 포함된다.

- [0066] 일부 구현예에서 본 개시내용은 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 1일 1회 또는 매일 1회 투여함으로써 환자에서 윌슨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 1일 1회 용량은 단일 용량, 또는 2회 용량, 임의적으로 동일하게 나눈 2회 용량, 또는 3 또는 4 또는 5회 용량의 형태로 주어질 수 있다. 용량은 경구, 정맥내, 근육내 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 방식으로 전달될 수 있다.
- [0067] 일부 구현예에서 본 개시내용은 30 내지 90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 매일 투여함으로써 환자에서 윌슨병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 이때 환자는 하기 중 하나 이상을 갖는다: 2.3 $\mu\text{m/L}$ 초과 NCC_{보정}, 80 IU/mL 미만의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준, 8g/dL 초과 헤모글로빈, 30,000/ μL 초과 혈소판, 또는 1,000/ μL 또는 1×10^3 / μL 초과 호중구. 환자는 2.3 $\mu\text{m/L}$ 초과 NCC_{보정} 및 80 IU/mL 미만의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준, 또는 2.3 $\mu\text{m/L}$ 초과 NCC_{보정} 및 8g/dL 초과 헤모글로빈, 또는 이들 파라미터 중 2개 이상의 임의의 다른 조합을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 파라미터 중 하나 이상이 측정될 수 있다. 구현예에서, NCC_{보정}이 측정된다. 또 다른 구현예에서, 파라미터 중 2개 이상이 측정된다. 또 다른 구현예에서, 모든 파라미터가 측정된다.
- [0068] 일부 구현예에서 본 개시내용은 30 내지 90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 매일 투여함으로써 환자에서 윌슨병을 치료하는 방법에 관한 것이며, 이때 환자는 하기 중 하나 이상을 갖는다: 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 $\mu\text{m/L}$ 초과 NCC_{보정} 또는 NCC_{보정}의 정상 상한치(ULN), 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 IU/mL 미만의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준 또는 ALT의 정상 상한치(ULN)의 2배, 6, 7, 8, 9, 또는 10 g/dL 초과 헤모글로빈, 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 또는 40,000/ μL 초과 혈소판, 또는 0.5×10^3 , 1×10^3 , 1.5×10^3 , 2×10^3 또는 2.5×10^3 / μL 초과 호중구. 특정 구현예에서, 환자는 이들 파라미터 중 2개 이상의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 파라미터 중 하나 이상이 측정될 것이다. 또 다른 구현예에서, NCC_{보정}이 측정된다. 추가의 구현예에서, 파라미터 중 2개 이상이 측정된다. 또한 추가의 구현예에서, 모두 측정된다.
- [0069] 일부 구현예에서 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량을 증가시킴으로써 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 윌슨병이 있는 환자에 대한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여를 변형시키는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 일부 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량은 특정 검사 결과를 나타내는 환자에서 증가된다. 일부 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 15 mg의 증분으로 증가된다. 본 개시내용의 일부 구현예에서 1일 용량은 환자가 하기 중 하나 이상을 가질 때 증가된다: 2.3 $\mu\text{m/L}$ 초과 NCC_{보정}, 80 IU/mL 미만의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준, 8g/dL 초과 헤모글로빈, 30,000/ μL 초과 혈소판, 또는 1,000/ μL 또는 1×10^3 / μL 초과 호중구. 추가의 구현예에서, 용량은 환자가 하기 중 하나 이상을 가질 때 증가된다: 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 $\mu\text{m/L}$ 초과 NCC_{보정} 또는 NCC_{보정}의 정상 상한치(ULN), 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 IU/mL 미만의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준 또는 ALT의 정상 상한치(ULN)의 2배, 6, 7, 8, 9, 또는 10 g/dL 초과 헤모글로빈, 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 또는 40,000/ μL 초과 혈소판, 또는 0.5×10^3 , 1×10^3 , 1.5×10^3 , 2×10^3 , 또는 2.5×10^3 / μL 초과 호중구. 환자는 2.3 $\mu\text{m/L}$ 초과 NCC_{보정} 및 80 IU/mL 미만의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 수준, 또는 2.3 $\mu\text{m/L}$ 초과 NCC_{보정} 및 8g/dL 초과 헤모글로빈, 또는 이들 파라미터 중 2개 이상의 임의의 다른 조합을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 파라미터 중 하나 이상이 측정될 것이다. 구현예에서, NCC_{보정}이 측정된다. 또 다른 구현예에서, 파라미터 중 2개 이상이 측정된다. 또 다른 구현예에서, 모든 파라미터가 측정된다. 특정 구현예에서, 1일 용량은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 15 mg의 증분으로 증가된다. 특정한 구현예에서, 1일 용량은 치료 개시 동안, 전형적으로 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트로 치료의 첫 3, 4, 5, 또는 6개월 동안 증가된다. 본 개시내용의 특정 측면에서, 환자의 용량은 1회 증가된다. 본 개시내용의 추가의 측면에서, 환자의 용량은 2회 증가된다. 또한 본 개시내용의 추가의 측면에서, 환자의 용량은 3회 이상 증가된다.

- [0070] 일부 구현예에서 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량을 감소시킴으로써 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 치료를 받는 월슨병이 있는 환자에 대한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여를 변형시키는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 15 mg의 증분으로 감소된다. 일 구현예에서, 1일 용량은 격일에 용량을 투여함으로써 감소된다. 또 다른 구현예에서, 1일 용량은 환자가 하루에 평균 7.5 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받도록 격일에 15 mg을 투여함으로써 감소된다.
- [0071] 일 측면에서, 본 개시내용은 비정상적인 검사 결과를 나타내는 환자에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량을 감소시키는 방법을 추가로 제공한다. 본 개시내용의 특정 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 투여는 환자가 특정 비정상적인 검사 결과를 나타낼 때 일시적으로 중단되고, 환자가 개선된 검사 결과를 나타낼 때 임의적으로 더 낮은 용량으로 재개된다. 일 구현예에서 검사는 간 기능 검사이다. 당업계에 알려진 임의의 간 기능 검사가 이용될 수 있다. 구현예에서, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 또는 빌리루빈 수준이 사용된다. 일 구현예에서 검사는 장기간 과도한 탈구리화가 혈구감소증으로 이어짐으로써 야기되는 골수 저해 검사이다. 구현예에서, 헤모글로빈 수준, 혈소판 수준, 또는 호중구 수준이 검사로 사용될 수 있다. 구현예에서, 2개 이상의 검사의 검사 결과가 사용된다. 구현예에서, 여러 검사가 사용된다. 특정한 구현예에서, 용량은 2회 연속 검사 결과가 비정상적일 때 감소된다.
- [0072] 특정 구현예에서, 비정상적인 검사 결과를 나타내는 환자에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 15 mg씩 감소되어, 비정상적인 검사 결과 전에 1일에 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받는 환자의 용량이 격일에 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트로 감소될 수 있고, 비정상적인 검사 결과 전에 1일에 30 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받는 환자의 용량이 1일에 15 mg으로 감소될 수 있고, 비정상적인 검사 결과 전에 1일에 45 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받는 환자의 용량이 1일에 30 mg로 감소될 수 있고, 비정상적인 검사 결과 전에 1일에 60 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받는 환자의 용량이 1일에 45 mg으로 감소될 수 있고, 비정상적인 검사 결과 전에 1일에 75 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받는 환자의 용량이 1일에 60 mg으로 감소될 수 있고, 비정상적인 검사 결과 전에 1일에 90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받는 환자의 용량이 1일에 75 mg으로 감소될 수 있도록 한다. 다른 구현예에서, 비정상적인 검사 결과를 나타내는 환자에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 절반으로 감소된다. 또한 다른 구현예에서, 비정상적인 검사 결과 전에 1일에 30-90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받는 비정상적인 검사 결과를 나타내는 환자에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량은 1일에 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트로 감소되고, 비정상적인 검사 결과 전에 1일에 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받는 비정상적인 검사 결과를 나타내는 환자에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량은 격일에 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트로 감소된다.
- [0073] 특정한 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 투여는 환자가 특정 비정상적인 검사 결과를 나타낼 때 일시적으로 중단되고 검사 결과가 특정한 임계치를 충족할 때 재개된다. 특정 구현예에서 투약은 2회 연속 검사 결과가 비정상적일 때 중단된다. 추가의 구현예에서, 투약은 2회 연속 검사 결과가 특정한 임계치를 충족할 때 재개된다. 특정 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 중단 전 수준으로 재개된다. 추가의 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 상기 기재된 바와 같이 감소된 투여량 수준으로 재개된다. 본 개시내용의 또한 추가의 구현예에서, 1일 용량은 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트로 재개된다. 본 개시내용의 또한 추가의 구현예에서, 1일 용량은 환자가 비정상적인 검사 결과 전에 1일에 30-90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트로 재개된다. 본 개시내용의 심지어 추가의 구현예에서, 용량은 환자가 비정상적인 검사 결과 전에 1일에 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우 격일에 15 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트로 재개된다.
- [0074] 비정상적인 검사 결과는 간 기능 또는 골수 기능이 정상이라고 하는 설정된 임계치 초과 또는 미만에 의해 정의될 수 있다. 임의적인 측면에서, 정상 상한치(ULN)는 검사 결과에 대해 정의된다. 임의적인 측면에서, 투약은 환자가 2회 연속 비정상적인 검사 결과를 나타낼 때 변형된다. 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 투여는 ULN 초과, 또는 ULN의 2배, 또는 ULN의 3배, 또는 ULN의 4배, 또는 ULN의 5배, 또는 ULN의 임의의 배수의 검사 결과로 인해, 또는 ULN의 1, 2, 3, 4, 또는 5배 사이의 ULN의 임의의 분수 배수 초과와 간 기능 검사로 인해 변형될 수 있다. 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 매일 투여는 검사 결과가 ULN의 2 내지 5배일 때 감소된다. 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 매일 투여는 검사 결과가 ULN의 5배 초과일 때 중단된다. 또 다른 구현예에서, 간 기능 검사는 ALT이다. 임의적으로, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 투여는 ALT가 ULN의 2배 미만일 때 재개된다. 임의적으로, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은

ALT가 ULN의 2배 미만일 때 더 낮은 투여량으로 재개된다. 일 구현예에서, ALT의 ULN 및 정상 하한치(LLN)는 사용되는 특정한 검정에 따른다. 일 구현예에서, ALT의 ULN은 30-45 IU/mL 또는 30-33 IU/mL 또는 33-36 IU/mL 또는 36-39 IU/mL 또는 39-42 IU/mL 또는 42-45 IU/mL이다. 구현예에서, ALT의 ULN은 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 또는 45 IU/mL, 또는 사이의 임의의 분수이다. 또 다른 구현예에서, ALT의 ULN은 34 IU/mL이다. 또 다른 구현예에서, ALT의 ULN은 40 IU/mL이다.

[0075] 또 다른 임의적인 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량은 간 결과가 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 투여를 시작하기 전에 수행된 검사의 기준점 측정 미만으로 감소할 때 변형된다. 임의적으로, 이 기준점은 환자 특이적이다. 임의적으로, 이 기준점은 의학적 판단에 의해 결정된다. 임의적으로, 이 기준점은 임상 시험 결과에 의해 결정된다. 임의적으로, 투약은 환자가 2회 연속 비정상적인 검사 결과를 나타낼 때 변형된다. 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량을 변형시키기 위한 임계치는 기준점의 50% 또는 60% 또는 70% 또는 80% 또는 90% 또는 사이의 임의의 백분율이다. 또 다른 구현예에서, 임계치는 기준점의 65% 또는 70% 또는 75%이다. 구현예에서, 임계치는 기준점의 70%이다. 임의적인 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량은 환자의 헤모글로빈 수준이 해당 환자에 대한 기준점 헤모글로빈의 70% 미만일 때 변형된다. 다른 임의적인 측면에서, 임계치는 기준점 혈소판의 70% 또는 기준점 호중구의 70%이다.

[0076] 추가의 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량은 환자의 헤모글로빈 수준이 6, 7, 8, 9, 또는 10 g/dL 미만일 때 감소되거나 또는 일시적으로 중단된다. 또한 추가의 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량은 환자의 헤모글로빈 수준이 8 g/dL 미만일 때 감소되거나 또는 일시적으로 중단된다. 또 다른 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량은 혈소판이 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 또는 40,000/ μ L 미만일 때 감소되거나 또는 일시적으로 중단된다. 또한 또 다른 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량은 혈소판이 30,000/ μ L 미만일 때 감소되거나 또는 일시적으로 중단된다. 또한 또 다른 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량은 호중구가 0.5×10^3 , 1×10^3 , 1.5×10^3 , 2×10^3 또는 2.5×10^3 / μ L 미만일 때 감소되거나 또는 일시적으로 중단된다. 또한 또 다른 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량은 호중구가 1×10^3 / μ L 미만일 때 감소되거나 또는 일시적으로 중단된다. 임의적으로, 투약은 환자가 2회 연속 비정상적인 검사 결과를 나타낼 때 변형된다.

[0077] 특정한 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량이 일시적으로 중단될 때, 투약은 환자가 하기 중 하나 이상을 나타낼 때 재개된다: 6, 7, 8, 9, 또는 10 g/dL 이상의 헤모글로빈 수준; 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 또는 40,000/ μ L 이상의 혈소판; 및/또는 0.5×10^3 , 1×10^3 , 1.5×10^3 , 2×10^3 또는 2.5×10^3 / μ L 이상의 호중구. 추가의 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량이 일시적으로 중단될 때, 투약은 환자가 하기 중 하나 이상을 나타낼 때 재개된다: 8 g/dL 이상의 헤모글로빈 수준; 30,000/ μ L 이상의 혈소판; 및/또는 1×10^3 / μ L 이상의 호중구. 추가의 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량이 일시적으로 중단될 때, 투약은 환자가 헤모글로빈, 혈소판, 또는 호중구 중 하나 이상의 기준점 수준을 나타낼 때 재개된다.

[0078] 당업자는 간 기능 또는 골수 저해 검사의 이러한 상술이 비제한적인 것으로 의도됨을 이해할 것이다. 간 기능 또는 골수 저해에 대한 다른 검사가 수행될 수 있다. 현재 개시된 간 기능 검사 대신에 간 기능 또는 골수 저해에 대한 새로운 검사가 개발 및 사용될 수 있다.

[0079] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 신경학적 악화를 나타내는 환자에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 1일 용량을 감소시키는 방법을 추가로 제공한다. 구현예에서, 신경학적 악화는 UWDRS 파트 III 점수를 사용하여 평가된다. 구현예에서, 기준점 UWDRS 파트 III은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 투여 전에 결정된다. 구현예에서, 신경학적 악화는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8점의 기준점 대비 UWDRS 파트 III 점수의 증가로 정의된다. 또 다른 구현예에서, 신경학적 악화는 4, 5 또는 6의 기준점 대비 UWDRS 파트 III 점수의 증가로 정의된다. 또 다른 구현예에서, 신경학적 악화는 기준점 UWDRS 파트 III이 20 미만이었을 때 4의 기준점 대비 UWDRS 파트 III 점수의 증가로 정의된다. 또 다른 구현예에서, 신경학적 악화는 기준점 UWDRS 파트 III이 20 이상이었을 때 6의 기준점 대비 UWDRS 파트 III 점수의 증가로 정의된다. 임의적인 측면에서, 변형은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 중단하는 것을 포함한다. 임의적인 측면에서, 변형은 상기 환자가 더이상 신경학적 악화를 나타내지 않은 후, 변형된 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 투여하는 것을 포함한다. 특정 측면에서, 상기 환자의 UWDRS 파트 III 점수가 안정화된 것으로 결정되었을 때 환자는 더이상 신경학적 악화를 나타내지 않는다. 일 구현예에서, 변형된 용량은 감소된 용량이다. 일부 구현예에서, 변형된 용량은 환자가 신경

학적 악화를 나타내기 전에 투여된 1일 용량의 절반이다. 다른 구현예에서, 변형된 용량은 환자가 신경학적 악화를 나타내기 전에 투여된 1일 용량보다 적으며, 예컨대 환자가 신경학적 악화를 나타내기 전에 투여된 1일 용량보다 15 mg 적다. 일부 구현예에서, 환자가 1일 1회 15 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 격일; 환자가 1일 1회 30 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 15 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회; 환자가 1일 1회 45 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 15 내지 30 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회; 환자가 1일 1회 60 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 30 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회; 환자가 1일 1회 75 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 30 내지 45 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회; 또는 환자가 1일 1회 90 mg 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 받은 경우, 45 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1일 1회.

[0080] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 용량을 고정된 증분만큼 증가 또는 감소시키는 것에 관한 것이다. 구현예에서, 상기 방법은 환자에게 하루에 약 15 내지 90 mg의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 제1 용량 수준을 일정 기간 동안 투여한 후, 제1 용량 수준에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 양보다 하루에 적어도 약 15 mg 적은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 제2 용량 수준을 제2 기간 동안 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 제2 용량 수준은 격일에 15 mg이다. 용량 수준 및 1일 용량은 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 용량 수준은 하루 중 상이한 시간 또는 동일한 시간에 주어질 수 있다. 1, 2, 3, 4, 5회, 또는 그 이상의 용량을 포함할 수 있다. 용량은 임의적으로 단일 정제 또는 2개의 정제일 수 있다. 임의적으로 용량은 정제, 캡슐, 또는 다른 알약으로 제공될 수 있다. 임의적으로도 용량은 액체 형태일 수 있다.

[0081] 일부 구현예에서, 제1 용량 수준은 15 mg 또는 30 mg 또는 45 mg 또는 60 mg 또는 75 mg 또는 90 mg이다. 임의적인 측면에서, 제1 용량 수준은 90 mg 초과일 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 용량 수준은 15 mg 또는 30 mg 또는 45 mg 또는 60 mg 또는 75 mg 또는 90 mg이다. 임의적인 측면에서, 제2 용량 수준은 90 mg 초과일 수 있다. 당업자는 이러한 용량 수준 목록이 비제한적임을 이해할 것이다. 임의적으로, 용량은 대상체의 체중에 기초하여 조정될 수 있다. 임의적으로, 용량은 약물의 생체이용률을 측정함으로써 예컨대 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 투여 후 테트라티오몰리브데이트의 혈청 농도를 측정함으로써 조정될 수 있다. 임의적으로, 용량은 환자의 혈청에서 구리를 측정함으로써 조정될 수 있다. 임의적으로, 용량은 NCC_{보정}을 측정함으로써 조정될 수 있다.

[0082] 구현예에서, 제1 용량 수준은 90 mg이고 제2 용량 수준은 15 mg이다. 구현예에서, 제1 용량 수준은 90 mg이고 제2 용량 수준은 75 mg이다. 다른 구현예에서 제1 용량 수준은 90 mg 또는 75 mg 또는 60 mg 또는 45 mg이고 제2 용량 수준은 제1 용량 수준 보다 15 mg 적다. 또 다른 구현예에서, 제2 용량 수준은 제1 용량 수준보다 30 mg 적다. 다른 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트로 치료는 제1 용량 수준과 제2 용량 수준 사이에서 중단된다. 구현예에서, 치료는 비정상적인 검사 결과 후에 중단된다. 구현예에서, 제2 용량 수준으로 치료는 환자가 비정상적인 검사 결과를 나타내지 않은 후에 발생한다.

[0083] 또 다른 측면에서 본 개시내용은 환자에서 윌슨병을 치료하기 위한 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 특정 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 제7,189,865호에 제공되며, 그 전문이 참조로 포함된다. 약제학적 조성물은 일반적으로 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd edition (2012)에 의해 기재된다.

[0084] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 및 제2 약제학적으로 활성 성분을 포함한다. 구현예에서 제2 약제학적으로 활성 성분은 아연이다. 아연은 아연 아세테이트 또는 아연 술파이트로 제공될 수 있다. 구현예에서 제2 약제학적으로 활성 성분은 비스-콜린 염 이외의 테트라티오몰리브데이트 염이다. 임의적으로, 제2 약제학적으로 활성 성분은 암모늄 테트라티오몰리브데이트이다. 또 다른 구현예에서 제2 약제학적으로 활성 성분은 구리 킬레이트이다. 임의적인 구현예에서, 제2 약제학적으로 활성 성분은 2,3,2-테트라민 또는 D-페니실라민이다.

[0085] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 테트라티오몰리브데이트의 비스-콜린 염 이외의 테트라티오몰리브데이트의 염에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 테트라티오몰리브데이트 염은 테트라티오몰리브데이트의 염 및 임의의 약제학적으로 허용되는 반대이온이다. 예시적인 반대이온은, 비제한적으로, 암모늄, 콜린, 및 아세틸콜린을 포함한다. 반대이온은, 예를 들어, 양으로 하전된 유기산일 수 있다. 투약은 염의 분자량에 따라 조정된다.

- [0086] 또 다른 측면에서 본 개시내용은 약제학적 투여량 단위의 적어도 3개의 세트; 및 사용 설명서를 포함하는, 율스 병을 치료하는 키트를 제공한다. 구현예에서, 키트는 7-일 또는 30-일 또는 90-일 치료 과정 동안 충분한 정제와 함께 사용 설명서를 포함한다. 구현예에서, 사용 설명서는 매일 투여되는 약제학적 투여량 단위 또는 약제학적 투여량 단위의 분수 단위의 수를 증가 또는 감소시키기 위한 간 기능 검사 및 입체치를 나타낸다. 구현예에서, 키트는 아연 정제를 추가로 포함한다. 구현예에서, 키트는 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 이외의 구리 킬레이터를 추가로 포함한다. 또 다른 측면에서 본 개시내용은 본 개시내용의 임의의 방법에서 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서 본 개시내용은 본 개시내용의 임의의 방법에서 사용하기 위한 약물의 제조에서 사용하기 위한 조성물을 제공한다.
- [0087] 경구 투여를 위해, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체 예컨대 결합제(예를 들어 예비겔화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스 등), 충전제(예를 들어 락토스, 미정질 셀룰로스, 칼슘 포스페이트 등), 윤활제(예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 활석, 실리카 등), 붕해제(예를 들어 감자 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트 등), 습윤제(예를 들어 나트륨 라우릴술페이트) 등과 함께 통상적인 수단에 의해 제조된, 고체 투여형의 형태, 예를 들어, 정제(연하성 및 저장성 형태 둘 다), 캡슐 또는 젤라틴 캡슐(gelcap)의 형태를 취할 수 있다. 이러한 정제는 또한 당업계에 널리 알려진 방법에 의해 코팅될 수 있다.
- [0088] 투여되는 용량은 환자의 연령, 체중 및 상태, 뿐만 아니라 투여 경로, 투여 형태 및 레지멘 및 원하는 결과에 따라 조정될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에 투여되는 용량은 원하는 종료점에 도달할 때까지 적정된다.
- [0089] 상기 기재된 조성물은 상기 기재된 바와 같은 투여 형태로 단일 용량 또는 1일 1 내지 4회의 분할된 용량으로 투여될 수 있다.
- [0090] 예를 들어, 총 중량이 약 2 내지 10000 mg이고, 상기 기재된 범위의 활성 물질 중 하나 또는 둘 다를 함유하며, 나머지가 허용되는 약제학적 관행에 따라 다른 물질의 생리학적으로 허용되는 담체인 다양한 크기의 정제, 캡슐 및 당의정을 포함한 투여량 단위가 제조될 수 있다. 물론, 이들 정제는 분할 용량을 제공하기 위해 점수화될 수 있다. 젤라틴 캡슐은 유사하게 제형화될 수 있다.
- [0091] 일부 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 분할가능한 투여량 단위의 형태로 동일한 투여량 단위로 제공된다. 예를 들어, 일부 구현예에서 점수화된 정제는 투여량 단위를 제공할 수 있다. 의사 또는 다른 의료 전문가의 지시 하에, 대상체는 투여량 단위의 1개 부분을 취하도록 지시받을 수 있으며, 여기서 1개 부분은 주어진 간격 동안 원하는 투여량 수준을 제공할 것이다. 다음 간격에서, 환자는 투여량 단위의 2개 이상의 부분을 취하도록 지시받을 수 있으며 여기서 2개 이상의 부분은 해당 간격 동안 원하는 투여량 수준을 제공할 것이다.
- [0092] 액체 제형은 또한 원하는 투여량을 1 내지 4 티스푼으로 제공하기 위해 약제학적 투여에 허용되는 통상적인 액체 비히클 중에 활성 물질의 하나 또는 조합을 용해시키거나 또는 현탁시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0093] 이러한 제형은 하루에 1 내지 4회 용량의 레지멘으로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0094] 본 개시내용의 특정 측면은 섭식 상태에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 투여하는 것이 금식 상태 하에 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트를 투여하는 것과 비교하여 흡수시 60% 내지 75% 감소를 초래한다는 놀라운 발견에 기초한다. 본 개시내용의 일 측면에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 율스병을 앓고 있는 환자에게 금식 상태에서 투여된다. 다른 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 밤새 금식 후에 투여된다. 또한 다른 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8시간 금식 후, 공복에 투여된다. 특정 구현예에서, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 장용성 코팅된 제형으로 투여된다.
- [0095] 본원에 기재된 모든 특징(임의의 수반된 청구범위, 요약서 및 도면 포함), 및/또는 이렇게 개시된 임의의 방법의 모든 단계는, 이러한 특징 및/또는 단계 중 적어도 일부가 상호 배타적인 경우의 조합을 제외하고, 임의의 조합으로 임의의 상기 측면과 조합될 수 있다. 구체적으로, 본원에 기재된 임의의 활성제 및 조성물은 기재된 임의의 치료 방법에 사용될 수 있다. 임의의 및 모든 이러한 조합은 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 명시적으로 예상된다.
- [0096] 본원에 사용된 바와 같이, 하기 용어는 하기 의미를 가질 것이다:
- [0097] "비스-콜린 테트라티오몰리브데이트"는 테트라티오몰리브데이트의 비스-콜린 염 또는 이의 약제학적 조성물을

지칭한다. 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트는 또한 콜린 테트라티오몰리브데이트 또는 ATN-224 또는 WTX101 또는 WTX-101 또는 DECUPRATETM으로도 알려져 있다. "WD"는 율슨병을 지칭한다.

- [0098] "QOD" 또는 "quaque altera die"는 격일에 치료제의 투여를 지칭하며, 예를 들어 15 mg QOD는 당업계에서 격일에 15 mg 용량의 투여를 나타내는 것으로 이해된다. "QD" 또는 "quaque die"는 1일 1회 치료제의 투여를 지칭하며, 예를 들어 15 mg QD는 당업계에서 1일 1회 15 mg 용량의 투여를 나타내는 것으로 이해된다. "SoC"는 표준 치료를 지칭한다.
- [0099] "연속 검사 결과" 또는 "연속 비정상적인 검사 결과"는 2개의 상이한 시점에서 수행된 동일한 파라미터의 2개 이상의 측정 결과를 지칭한다. 특정 구현예에서, 상기 측정은 1주 간격으로 수행된다. 다른 구현예에서, 상기 측정은 2주 간격으로 수행된다.
- [0100] "비-세룰로플라스민-결합된 구리" 또는 "NCC"는 혈청 내 유리 구리의 농도를 지칭한다. 혈장에서, 구리는 세룰로플라스민에 결합되거나, 또는 다른 혈장 단백질, 예컨대 알부민 또는 더 작은 순환 펩티드에 더 느슨하게 결합된다. 세룰로플라스민에 결합되지 않은 느슨하게 결합된 구리(즉 비-세룰로플라스민 결합된 구리, 또는 NCC)는 때때로 "유리" 구리로 지칭된다. 건강한 상황에서(즉, 율슨병이 없는 경우), 일반적으로 총 혈장 구리의 70% 초과가 세룰로플라스민에 결합된다. 율슨병으로 인해, 세룰로플라스민 결합된 구리 수준은 전형적으로 율슨병에서 낮으며 율슨병 환자에서 관찰된 전반적으로 낮은 총 혈장 구리 수준을 설명할 수 있다. 그러나, 유리(즉, 비-세룰로플라스민-결합된) 구리가 총 혈청 구리 수준에서 세룰로플라스민 구리를 빼서 계산될 때, 이는 보통 정상 상한치(> 15 mg/dL) 초과로 상승하는 것으로 밝혀졌다. 치료되지 않은 율슨병 환자에서, NCC 수준은 전형적으로 25 μg/dL 초과이다. NCC 수준(μg/dL)을 계산하기 위해, 세룰로플라스민(mg/dL)에 3을 곱한 다음; 이 값을 총 혈청 구리 수준(μg/dL)에서 뺀다.
- [0101] "NCC_{보정}" 또는 "NCC_{corr}"은 NCC가 테트라티오몰리브데이트-구리-알부민 복합체에 함유된 구리에 대해 보정된 것을 지칭한다. NCC_{corr}을 결정하는 예시적인 방법은 Weiss et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2:869-876 (2017)에 제공되며, 그 전문이 본 개시내용에 포함된다. 세룰로플라스민 내로 구리 혼입의 메커니즘은 Hellman et al. *J. Bio. Chem.* 48:46632-38 (2002)에 기재되어 있다.
- [0102] "말기 간 질환 모델" 또는 "MELD"는 만성 간 질환의 중증도를 평가하기 위한 점수화 시스템을 지칭한다. MELD는 혈청 빌리루빈, 혈청 크레아티닌에 대한 대상체의 값, 및 프로트롬빈 시간 대 예측 생존에 대한 국제 표준화 비율(INR)을 사용한다. 다음 식에 따라 계산된다: MELD = 3.78xln[혈청 빌리루빈(mg/dL)] + 11.2xln[INR] + 9.57xln[혈청 크레아티닌(mg/dL)] + 6.43
- [0103] "변형된 Nazer 점수"는 간 상태의 평가를 지칭하며 5개의 실험실 파라미터: 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 국제 표준화 비율, 빌리루빈, 알부민, 및 백혈구 수치의 복합물로 이루어진다. 점수 총 범위는 0 내지 20이며, 값이 작을수록 개선을 나타낸다.
- [0104] "섬유화-4 지수/순간 탄성측정법" 또는 "FIB-4 지수"는 표준 생화학 값(ALT, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 및 혈소판 수치) 및 연령에 기초하여 간 섬유화를 예측하는데 사용되는 식을 지칭한다.
- [0105] "순간 탄성측정법"은 초음파검사(sonogram)를 활용하여 간을 통해 음파의 속도를 결정함으로써, 간에서의 간 섬유화 또는 지방 침착 정도를 평가하는 비-침습적 영상화 방법을 지칭한다.
- [0106] "세룰로플라스민"은 인간에서 CP 유전자에 의해 암호화된 페록시다제 효소를 지칭한다. 세룰로플라스민은 혈액에서 주요한 구리-운반 단백질이며, 또한 철 대사에서 중요한 역할을 한다.
- [0107] "총 구리 및 총 몰리브덴" 또는 "총 Cu 및 총 Mo 분석"은 환자의 혈청 내 구리의 총 농도 및 몰리브덴(Mo)의 총 농도의 측정을 지칭한다.
- [0108] "중분화 프로파일링"은 크기 배제 크로마토그래피를 사용한 Mo, Cu, 및 단백질 복합체 프로파일링을 지칭한다.
- [0109] "통합 율슨병 등급 척도" 또는 "UWDRS"는 일반적으로 3가지 운동 장애 증후군: a. 근긴장이상, b. 운동실조, 및 c. 파킨슨 증후군으로 나눌 수 있는 WD의 신경학적 소견을 평가하도록 설계된 임상 등급 척도를 지칭한다. UWDRS는 3가지 파트: UWDRS 파트 I(의식, 항목 1), UWDRS 파트 II(1일 활동 항목[장애]의 이력 검토, 항목 2 내지 11), 및 UWDRS 파트 III(신경학적 조사, 항목 12 내지 34)를 포함한다. UWDRS 파트 I 및 파트 III은 전형적으로 신경과 전문의에 의해 평가된다. UWDRS 파트 II는 전형적으로 대상체 또는 가족에 의해 보고된다. UWDRS는 Czlonkowska A et al. *Neural Neurochir Pol* 41:1-12 (2007)에 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 본

개시내용에 포함된다.

- [0110] "전반적 임상 인상-중증도 척도" 또는 "CGI-S"는 임상외가 동일한 진단을 받은 대상체에 대한 임상외의 과거 경험과 비교하여, 평가 시점에 대상체의 질병의 중증도를 평가하도록 요구하는 7-점 척도를 지칭한다. 총 임상 경험을 고려하여, 대상체는 다음과 같이 평가 시점의 질병 중증도에 대해 평가된다: 1, 정상, 전혀 아프지 않음; 2, 경계선상으로 아픔; 3, 약간 아픔; 4, 보통 정도로 아픔; 5, 현저하게 아픔; 6, 심하게 아픔; 또는 7, 매우 아픔.
- [0111] "전반적 임상 인상-개선 척도" 또는 "CGI-I"는 임상외가 대상체의 질환이 개입 개시시 기준점 상태에 비해 얼마나 개선 또는 악화되었는지를 평가하도록 요구하는 7-점 척도를 지칭하며 다음과 같이 평가된다: 1, 매우 개선됨; 2, 많이 개선됨; 3, 최소로 개선됨; 4, 변화 없음; 5, 최소로 악화됨; 6, 많이 악화됨; 또는 7, 매우 악화됨.
- [0112] "간편 정신상태 평정 척도-24" 또는 "BPRS-24"는 평가자가 정신과적 소견의 중증도를 측정하도록 하는 24-항목 기구를 지칭한다. BPRS-24는 24가지 정신과적 증상을 평가한다. 정신과적 증상의 존재 및 중증도는 1(존재하지 않음) 내지 7(매우 심함) 범위의 Likert 척도로 평가된다. BPRS-24는 훈련된 의사에 의해 수행될 수 있다.
- [0113] "EuroQoL 5 관점" 또는 "EQ-5D"는 EQ-5D-5L 기술적 시스템 및 EQ 시각적 아날로그 척도로 이루어진 검사를 지칭한다. 기술적 시스템은 5가지 관점(이동성, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편감, 및 불안감/우울증)을 포함하며 각각은 5가지 수준의 중증도(문제 없음/경미한 문제/보통 정도 문제/심각한 문제/극심한 문제)를 갖는다. EQ-5D-5L 기술적 시스템에서 점수화를 위해, 응답자는 5가지 관점 각각에서 가장 적절한 진술에 대해 상자에 체크 표시(십자 표시)함으로써 자신의 건강 상태를 나타내도록 요청받는다. 이 판단은 해당 관점에 대해 선택된 수준을 나타내는 1자리 숫자로 나타난다. 5가지 관점에 대한 숫자는 응답자의 건강 상태를 설명하는 5자리 숫자로 조합될 수 있다.
- [0114] "약물에 대한 치료 만족도 조사문항" 또는 "TSQM-9"는 대상체가 받는 약물에 대한 전반적인 만족 또는 불만족 수준을 평가하기 위해 사용되는 점수를 지칭한다. 이 복합 척도는 TSQM-9 설문조사에서 2가지 항목으로 구성된다: 이 약물에 관한 좋은 점이 나쁜 점보다 많으면 얼마나 만족하는가? 모든 점을 고려하여, 이 약물에 얼마나 만족하거나 불만족하는가?
- [0115] "3가지 가장 다루기 힘든 증상"은 대상체의 3가지 가장 다루기 힘든 증상을 지칭한다. 각각의 대상체, 또는 대상체 및 간병인은 그들의 3가지 가장 다루기 힘든 증상을 확인하고, 이들 증상이 일상 생활의 활동에 미치는 영향과 함께 서면 양식으로 문서화된다. 3가지 가장 다루기 힘든 증상은 실현가능하고 적절한 경우, 동의하는 대상체로부터 비디오테이프를 통해 기록된다.
- [0116] "25F 보행 시간 검사"는 25 걸음 보행 시간에 기초한 정량적 이동성 및 다리 기능 수행 검사를 지칭한다. 대상체는 명확하게 표시된 25-걸음 코스의 한쪽 끝을 향하고 가능한 한 빠르지만 안전하게 25 걸음을 걷도록 지시받는다. 시간은 시작 지시의 개시에서 대상체가 25 걸음 표시에 도달할 때 종료로 계산된다. 대상체가 동일한 거리를 걸어도 돌아가게 함으로써 그 임무는 즉시 다시 관리된다. 25F 보행 시간 검사에 대한 점수화는 2회 시험의 평균이다. 대상체는 이 임무를 수행할 때 보조 장치를 사용할 수 있다.
- [0117] "9-홀 페그 검사" 또는 "9-HPT"는 상지 기능의 간편하고 표준화된 정량적 검사를 지칭한다. 우세 및 비-우세 손 둘 다 2회 검사된다. 대상체는 9개의 페그를 보유하는 작고 얇은 용기 및 9개의 빈 구멍을 함유하는 목재 및 플라스틱 블록이 장착된 테이블에 앉는다. 스톱워치를 시작할 때 시작을 명령하면, 대상체는 9개의 페그를 한 번에 1개씩 가능한 한 빨리 집어서, 9개의 구멍에 넣고, 페그가 구멍에 들어가면, 한 번에 1개씩 가능한 한 빨리 다시 제거하여, 얇은 용기 내에 내려놓는다. 우세 손으로 2회 연속 시험을 수행한 후 즉시 비-우세 손으로 2회 연속 시험을 수행한다. 9-HPT에 대한 점수는 4회 시험의 평균이다.
- [0118] "비-언어적 스트루프 간섭 검사"는 계획을 세우고 지식을 적용하고 판단하는 능력인 집행 기능의 효과적인 측정을 지칭한다. 심리학에서, 스트루프 효과는 임무의 반응 시간에서 간섭을 나타낸다. 이 검사 동안 언어적 의사소통은 없다. 검사는 몸짓 및 전시를 사용하여, 비-언어적 지시로 진행된다.
- [0119] "숫자 외우기 검사"는 숫자 순서 및 숫자 외우기 순서의 순방향 및 역순(역방향) 기억에 대해 측정된 검사를 지칭한다. 숫자 순서는 2자리 길이로 시작하는 것으로 제시되고 2회 시험은 목록 길이로 증가하여 제시된다. 검사는 대상체가 1개 순서 길이로 시험을 정확하게 보고하지 못하거나 또는 최대 목록 길이에 도달했을 때(9자리, 8개 역방향) 중단된다.

- [0120] "이상 사례"는 약제학적 제품이 투여된 임상 조사 대상체에서 임의의 원치않은 의학적 출현을 지칭하며, 이 치료와 반드시 인과 관계를 가질 필요는 없다. 따라서 이상 사례는 조사용 의약품과 관련이 있든 없든, 조사용 의약품의 사용과 일시적으로 연관된 임의의 불리한 및/또는 의도하지 않은 징후(비정상적인 실험실 결과 포함), 증상, 또는 질환일 수 있다. 임상적으로 유의한 비정상적인 실험실 또는 신경학적 검사 결과를 포함한 다른 검사 결과는 이상 사례로 보고된다. 당업자는 비정상적인 실험실 결과 또는 다른 비정상적인 평가가 임상적으로 유의한지 여부를 결정하는데 있어서 자신의 의학적 및 과학적 판단을 행사할 것이다. 오류인 것으로 결정된 임의의 비정상적인 검사는 이상 사례로 보고할 필요가 없다.
- [0121] 모든 이상 사례의 중증도는 이상 사례에 대한 공통 용어 기준(CTCAE)에 따라 등급화된다. 이들 기준은 <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>에서 확인할 수 있다. 그러한 이상 사례가 CTCAE에 열거되지 않은 경우, 다음의 등급화 시스템이 사용된다: 경증(CTCAE 등급 1): 징후/증상을 인식하지만, 용이하게 견딜 수 있고 대상체의 일상 활동을 방해하지 않는, 일시적 증상. 중등증(CTCAE 등급 2): 대상체의 일상 활동을 방해하지만, 여전히 허용되는 뚜렷한 징후/증상. 중증(CTCAE 등급 3): 대상체의 일상 활동에 상당한 간섭을 야기하며, 허용되지 않는 정상적인 생활을 하지 못하게 만드는 징후/증상. 생명 위협(CTCAE 등급 4): 생명을 위협하거나 또는 장애를 초래하는 이상 사례. 사망(CTCAE 등급 5): 사망-관련 이상 사례.
- [0122] "이상 (약물) 반응"은 임의의 용량과 관련된 의약품에 대한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응이 이상 약물 반응으로 간주되어야 함을 지칭한다. 의약품에 대한 "반응"은 의약품과 이상 사례 사이의 인과 관계가 적어도 합리적인 가능성이 있다는 것, 즉 관계를 제외할 수 없음을 의미한다.
- [0123] "예기치 않은 이상 약물 반응"은 적용가능한 제품 정보와 일치하지 않는 성질 또는 중증도인, 부작용을 지칭한다.
- [0124] "약리학적 특성"은 약물의 흡수, 분포, 대사, 및 배설이 고려되어야 함을 지칭한다.
- [0125] "특별한 관심이 있는 이상 사례"는 심각하든 심각하지 않든 연구 약물 요법의 개시 후 진행중인 신경학적 증상의 임의의 새로운 신경학적 증상 또는 임상적으로 상당한 악화가 AESI로 지정되는 것을 지칭한다.
- [0126] "심각한 이상 사례"는 다음의 임의의 결과를 초래하는 이상 사례 또는 부작용을 지칭한다: 사망 또는 입원 또는 기존 입원의 연장이 필요한 생명을 위협하는 이상 사례, 지속적 또는 상당한 장애/무능력 또는 정상적인 생활 기능을 수행하는 능력의 실질적인 파괴, 선천적 기형/선천적 결손증, 또는 중요한 의학적 사건.
- [0127] 이상 사례 또는 부작용은 검사자 또는 후원자의 관점에서 대상체가 사망 위험에 즉시 처할 경우 "생명을 위협하는" 것으로 간주된다. 더 심각한 형태로 발생하면 사망을 야기할 수 있는 사례는 포함되지 않는다.
- [0128] 적어도 하룻 밤 동안 머물러야 하는 임의의 병원 입원은 입원환자 입원으로 간주될 것이다. 병원 입원 없이 응급실 방문은 이 기준 하에 SAE로 기록되지 않을 것이며, 사전 동의서에 서명하기 전에 예정된 또는 계획된 절차에 대한 입원도 아닐 것이다. 그러나, 예정 수술 동안 발생하는 예기치 않은 합병증 및/또는 입원 연장은 이상 사례로 기록되고 심각성에 대해 평가되어야 한다. 사회적 또는 상황상 이유로 병원 입원(즉, 병원을 방문하기에 너무 먼 곳에 살아서 머무를 곳이 없는 경우)은 입원환자 입원으로 간주되지 않는다.
- [0129] 사망을 초래하지 않거나, 생명을 위협하거나, 또는 입원을 필요로 할 수 있는 중요한 의학적 사건은, 적절한 의학적 판단에 따라, 대상체를 위태롭게 할 수 있고 상기 열거된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의학적 또는 외과적 개입을 필요로 할 수 있을 때 SAE로 간주될 수 있다. 이러한 의학적 사건의 예는 응급실 또는 가정에서 집중 치료가 필요한 알레르기성 기관지 경련, 또는 입원환자 입원을 초래하지 않는 혈액병 또는 혈액이형성증, 또는 약물 의존성 발달을 포함한다.
- [0130] "의학적 이력"은 이전 및 동시에 사용되는 약물, 유의하게 간주되는 이전 및 현재 진단, 상태, 및 수술, 담배, 알콜, 및 약물 사용에 대한 정보를 지칭한다.
- [0131] "임상 실험실 평가" 또는 "임상 실험실 측정"은 화학, 혈액학, 응고물, 및 소변검사(현미경 사용)를 포함한다.
- [0132] "심전도 파라미터"는 심박수, RR 간격, PR 간격, QRS 폭, 및 QT 간격을 지칭한다.
- [0133] "생명 징후"는 심박수, 혈압, 호흡수, 체온, 및 체중을 지칭한다.
- [0134] "신체 검사"는 다음의 평가를 지칭한다: 일반적인 외모, 호흡기, 심혈관, 복부, 피부, 머리 및 목(귀, 눈, 코, 및 목구멍 포함), 림프절, 갑상선, 및 근육력(척추 및 사지 포함) 시스템. 통합 윌슨병 등급 척도 파트 III은

이 연구에서 사용된 신경학적 검사이다.

[0135] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "점수"는 검정 결과의 상대적인 값, 수준, 강도, 또는 정도를 지칭한다. 이는 당업자에 의해 또는 알고리즘을 사용하거나, 때때로 알려진 분석물을 갖는 샘플을 사용하거나, 임의적으로 알려진 분석물의 알려진 농도 또는 역가를 갖는 샘플을 사용함으로써 인공적으로 생성될 수 있다. 이는 당업자에 의해 수동으로 할당되거나 식 또는 알고리즘으로 생성된 수일 수 있다. 또한 기호, 예를 들어, "-", "+", 또는 "++"일 수 있다. 점수는 식 또는 알고리즘으로 계산하여 생성될 수 있거나, 또는 검정 결과의 육안 검사, 측정, 또는 추정에 의해 할당될 수 있다. 알려진 분석물의 알려진 농도 또는 역가를 갖는 샘플을 사용할 때, 이러한 샘플은 회석 및 회석되지 않은 조건에서 검정될 수 있고, 점수 범위 또는 점수의 표준 곡선이 생성될 수 있으며, 이는 일부 구현예에서 동일한 검정을 사용하여 동일한 분석물에 대해 검정된 알려지지 않은 샘플의 점수를 할당 또는 추정하는데 사용될 수 있다.

[0136] **실시예**

[0137] **실시예 1: 율슨병이 있는 환자에서의 비스-콜린 테트라티오플리브레이트: 개방형(open-label) 다기관 2 상 연구.**

[0138] **배경**

[0139] 율슨병은 간, 뇌, 및 다른 조직에 구리가 축적되는 유전 질환이다. 요법은 효능, 안전성 문제, 및 다수의 1일 투약에 의해 제한되었다. 비스-콜린 테트라티오플리브레이트(WTX101)는 간 세포내 구리를 표적화하고 알부민과 3분체 복합체를 형성하고 담즙의 구리 배설을 증가시킴으로써 혈장 비-세룰로플라스민-결합된 구리(NCC)를 감소시키는 경구 혁신 신약 구리-단백질-응집 분자이다. WTX101의 효능 및 안전성은 율슨병이 있는 환자의 초기 또는 조기 치료에서 평가되었다.

[0140] **방법**

[0141] 이 개방형 2 상 연구는 미국 및 유럽의 11개 병원에서 수행하였다. 치료받지 않았거나 킬레이터 또는 아연으로 24개월 이하로 치료받았고, Leipzig 점수가 4 이상이고, NCC 농도가 정상 참고 범위 하한치($\geq 0.8 \mu\text{mol/L}$)를 초과하는 율슨병이 있는 환자(≥ 18 세)가 등록하였다. 적절한 환자는 첫 4-8주 동안 기준점 NCC 농도를 기준으로 15-60 mg/일의 시작 용량으로 WTX101 단일요법을 받았으며, 최대 24주까지 나머지 주 동안 반응-유도된 개별화된 투약을 받았다. 조사자, 다른 병원 직원, 및 환자는 치료의 정체성을 알고 있었다. 1차 종료점은 24주에 테트라티오플리브레이트-구리-알부민 복합체(NCC_{보정})에서 구리에 대해 보정된 기준점 NCC 농도의 변화였으며, 치료 성공은 정규화된 NCC_{보정}($\leq 2.3 \mu\text{mol/L}$ [정상 상한치])의 달성 또는 유지 또는 24주에 기준점으로부터 NCC_{보정}에서 적어도 25% 감소의 달성으로 정의된다. 이 연구는 ClinicalTrials.gov에 번호 NCT02273596으로 등록된다.

[0142] **결과**

[0143] 28명의 환자가 등록하여 WTX101을 받았으며; 22명(79%)의 환자가 최대 24주까지 연구를 완료하였다. 24주에, 28명의 환자 중 20명(71%, 95% CI 51.3-86.8; $p < 0.0001$)이 치료 성공 기준을 충족하였다: WTX101로 치료된 16명(57%)은 정규화된 NCC_{보정} 농도를 달성 또는 유지하였고 4명(14%)은 기준점 NCC_{보정}으로부터 적어도 25% 감소가 있었다. 평균 NCC_{보정}은 기준점에서 24주까지 72% 감소하였다(최소 제공 평균 차이 $-2.4 \mu\text{mol/L}$ [SE 0.4], 95% CI -3.2 내지 -1.6 ; $p < 0.0001$). 놀랍게도, 역설적인 약물-관련 신경학적 악화 사례는 기록되지 않았다. 간 기능은 모든 환자에서 안정하였지만, 빌리루빈 증가 없이, 무증상 알라닌 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 또는 γ -글루타밀트랜스퍼라제의 가역적 농도 증가가 적어도 30 mg/일 WTX101을 받은 28명의 환자 중 11명(39%)에서 발생하였다. 11건의 심각한 이상 사례가 7명(25%)의 환자에서 보고되었으며, 정신과적 장애(4명의 환자에서 6건), 보행 장애(1건), 상승된 간 아미노트랜스퍼라제(2명의 환자에서 2건, 환자 1명은 무과립구증이 있음), 및 신경학적 기능 저하(1건, 인과 관계를 제외할 수 없지만 자연적인 질환 진행으로 인한 가능성이 있음)를 포함하였다. 정신과적 장애 및 보행 장애로 분류된 7건의 심각한 이상 사례는 연구 약물과 관련될 가능성이 없는 것으로 평가되었지만, 나머지 4건은 관련될 가능성이 있거나 아마도 관련되었다.

[0144] **해석**

[0145] 결과는 WTX101이 독특한 작용 방식으로 율슨병에 대한 유망한 새로운 치료 접근법일 수 있음을 나타냈다. WTX101은 1일 1회 용량 및 유리한 안전성 프로파일을 고려하여, 이러한 쇠약 상태 환자의 치료를 개선할 수 있

다.

[0146] 도입

[0147] 윌슨병은 간, 뇌, 및 다른 조직에서 구리 축적으로 이어지는 손상된 구리 수송의 상염색체 열성 장애이다. 이 질환은 구리-수송 ATPase를 암호화하는 ATP7B 유전자 내 돌연변이에 의해 야기된다. 감소된 ATP7B 기능은 세포 로플라스민 내로 구리 혼입 감소 및 손상된 담즙 구리 배설로 이어진다. 윌슨병은 30000명 중 약 1명에게 영향을 미치지만, 유병률은 집단에 따라 다르고, 과소진단이 유의할 수 있다. 임상 제시는 폭넓게 상이하고, 간 질환의 형태, 신경학적 및 정신과적 소견, 및 Kayser-Fleischer 각막 고리를 포함한다. 비정상적인 실험실 결과는 혈장 내 유리 비-세룰로플라스민-결합된-구리(NCC)의 농도 증가 및 낮은 농도의 순환 셀룰로플라스민을 포함한다.

[0148] 진단받지 않고 치료받지 않은 채로 있는 경우, 윌슨병은 보편적으로 치명적이다. 구리 농도를 감소시키기 위해 수십년 전에 승인된 경우 치료는 구리의 소변 배설을 증가시키는 킬레이터(페니실라민 및 트리엔틴), 또는 위장관 구리 흡수를 억제하는 아연을 포함한다.

[0149] 이러한 치료를 사용한 진향적 연구는 거의 수행되지 않았으며, 투약 레지멘의 효능, 안전성, 및 간편성과 관련하여 충족되지 않은 상당한 요구가 있다. 더욱이, 페니실라민 또는 트리엔틴으로 치료를 개시하는 신경학적 제시가 있는 환자는 새로운 신경학적 징후의 빠른 출현 또는 기존 신경학적 징후의 악화와 함께, 신경학적 질환의 역설적인 조기 악화가 있을 수 있으며, 이는 뚜렷한 장애로 이어진다. 임상 연구에서, 킬레이터 개시 후 조기 악화에 의해 영향을 받은 신경학적 윌슨병이 있는 환자의 비율은 19% 내지 35% 범위이다. 조기 신경학적 악화는 비가역적이고 유리 구리의 빠른 대사로 인할 것일 수 있다.

[0150] 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트(WTX101)는 윌슨병에 대한 1일 1회 단일요법으로 조사중인 경구 혁신 신약 구리-단백질-결합 분자이다. 약물의 이전 형태인 암모늄 테트라티오몰리브데이트는 임상 연구에서 구리 농도를 빠르게 제어하였지만; 정기 사용에는 너무 불안정하다. 비스-콜린 모이어티는 안정성이 개선되었으므로 주요한 진전이고, 다른 이용가능한 치료와 달리, WTX101은 간세포에서 직접 세포내 활성을 갖는 것으로 보이며, 이는 과량의 구리에 결합하여 담즙 구리 배설을 촉진한다. WTX101은 또한 유리 혈장 구리에 빠르게 결합하여, 테트라티오몰리브데이트와 구리 및 알부민의 안정한 3분체 복합체를 생성한다.

[0151] 방법

[0152] 개방형 2 상 연구를 11개 병원에서 수행하였다. 적격환자는 18세 이상이며, Leipzig 점수 4 이상을 달성한 윌슨병 진단을 받았다. 등록시, 환자는 윌슨병에 대한 이전 치료를 받지 않았거나 또는 24개월 이하 동안 킬레이터화 또는 아연으로 치료를 받았으며, NCC 농도는 정상 참고 범위 하한치($\geq 0.8 \mu\text{mol/L}$)를 초과하였다. 비대상성 간경화증이 있거나, MELD 점수가 11 초과이거나, 변형된 Nazer 점수(개정된 King의 점수)가 6 초과인 환자는 제외하였다.

[0153] 프로토콜 및 모든 개정안은 지역 기관 검토 위원회 및 윤리 위원회의 승인을 받았다. 연구 수행은 독립적인 데이터 및 안전성 모니터링 위원회에 의해 모니터링되었다. 모든 참가자는 헬싱키 조약에 따라 서면 동의서를 제공하였다.

[0154] 조사자, 다른 병원 직원, 환자, 및 연구 후원자는 치료의 정체성을 알고 있었다. 이전에 치료된 환자는 WTX101 개시 전에 48-시간 세척 기간을 가졌다. 환자는 첫 4-8주 동안 기준점 NCC 농도에 기초하여 15-60 mg/일의 WTX101의 시작 용량을 받았으며, 이후 나머지 24주에 걸쳐 반응-유도된 개별화된 투약을 받았다. WTX101의 투약은 처음에는 1일 2회였지만, 조기 프로토콜 개정안은 1일 1회 투약을 시행하였다(조사자에 의해 적절한 것으로 간주되는 경우).

[0155] 120 mg/일을 받은 환자에서 높은 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 농도 후, 용량 레지멘을 개정하여 최대 용량을 300 mg/일에서 60 mg/일로 감소시켰다.

[0156] 연구 책임자의 재량에 따라, WTX101의 용량은 임상 화학 및 혈액학, 임상 평가, 안전성, 및 NCC 농도를 포함한 다양한 요인에 기초하여 미리 정의된 증분에 의해 조정될 수 있다. 상향-적정을 단계별로 수행하였으며, 각각의 증가는 이전 용량의 2배로 제한되었고, NCC가 정상 범위 이내 또는 미만인 경우 허용되지 않았다. 용량은 정상 범위를 적어도 2-5배 초과한 ALT 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 농도, 기준점 헤모글로빈에서 30% 이상 감소, 또는 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 III(윌슨병에 대해 구체적으로 개발된 승인되고 검증된 정량적 신경학적 점수화 시스템)에 기초한 신경학적 징후에서 4점 이상의 증가가 2회 연속 보고된 후 일

시적으로 감소 또는 중단하였다.

- [0157] 혈장 총 구리 및 셀룰로플라스민 농도에 대한 값을 사용하여, 총 구리 농도(유도 결합 혈장 질량 분석법으로 결정됨)에서 셀룰로플라스민에 결합된 구리의 양을 빼서 NCC를 계산하였다. 이어서 WTX101 처리 후 테트라티오몰리브데이트-구리-알부민 복합체 중 결합된 구리의 양을 빼서 NCC 측정을 보정하였는데, 이는 반응성 독성 구리 풀의 일부가 아니기 때문이다. 보정 방법은 3분체 복합체에서 구리 대 몰리브덴의 평균 몰비를 사용하였으며, 이는 NCC와 혈장 몰리브덴 농도 사이의 관계를 사용하여 결정하고 2가지 독립적인 방법에 의해 확인하였다. NCC 보정 방법은 무작위 선택된 검사 및 검증 샘플을 사용하여 검증하였다.
- [0158] 1차 종료점은 기준점에서 24주까지 NCC_{보정}의 변화였으며, 이는 테트라티오몰리브데이트-구리-알부민 복합체(NCC_{보정})에 함유된 구리에 대해 보정된 NCC 농도로 측정하였다. 치료 성공은 NCC_{보정}의 정규화된 농도($\leq 2 \cdot 3 \mu\text{mol/L}$ [정상 상한치])의 달성 또는 유지 또는 기준점에서 24주까지 NCC_{보정}에서 적어도 25% 감소의 달성으로 정의하였다.
- [0159] 2차 종료점은 안전성 및 내약성, NCC_{보정} 수준 임상 신경학적 질환의 정규화, 간 기능, 임상 증상, 건강-관련 삶의 질(HRQoL), 정신과적 상태, 및 약동학 및 교환가능한 구리, 중분화 프로파일링, 및 소변의 구리에 대한 변화 및 시간이었다. 정신과적 상태, 약동학 데이터, 및 구리 종료점을 또한 측정하였다. 신경학적 질환은 UWDRS 파트 II에 따라 측정된 환자-보고 장애, 및 또한 UWDRS 파트 III에 따라 측정된 훈련된-평가자-평가 신경학적 상태로 평가하였다. 국제 표준화 비율(INR) 및 알부민 농도를 모니터링하여 간 합성 기능을 평가하였다. 추가적으로, 변형된 Nazer 점수(빌리루빈, INR, AST, 알부민, 및 백혈구 수치에 기초함) 및, 사후 분석에서, MELD 점수(빌리루빈, 크레아티닌, INR, 및 간 질환 원인에 기초함)에 의하여 간 기능의 변화를 평가하였다. HRQoL은 EuroQoL 5 관점 시각적 아날로그 척도(EQ VAS)로 측정하였다.
- [0160] 조사자에 의해 결정된 연구 약물과 관련하여, 발병, 지속시간, 심각성, 및 중증도에 대해 이상 사례(AE) 데이터를 수집하였다.
- [0161] 계획된 등록은 30명의 환자였으며, 적어도 15명의 환자는 킬레이터 또는 아연으로 제한된(≤ 90 일) 이전 치료를 받았을 것으로 예상되었다. 연구 목표는 주로 기술적 통계를 제시하는 것이었으므로, 공식적인 능력 계산은 수행하지 않았다. 구리 농도 및 점수의 변화는 시간 경과에 따라 기술적 통계로 요약하였다. 고정-효과 항을 사용한 혼합-모델 반복-측정 분석을 클리닉 방문에 적용하였고, 참가자간 오차를 모델링하기 위해 공간 능력 공분산 구조를 적용하였다. 공간 능력 공분산 구조는 참가자간 상관관계가 반복 측정치 사이의 시간 거리가 증가함에 따라 붕괴된다고 가정하기 때문에 선택하였다. SAS(버전 9.3)를 활용하여 시간 경과에 따라 최소 제곱 평균의 변화, 및 연관된 95% CI, SE, 및 양측 p 값을 제공하였다.
- [0162] 28명의 환자가 등록하여 WTX101로 치료받았으며; 22명(79%)의 환자는 최대 24주까지 연구를 완료하였다(도 1). 기준점에서, 15명(54%)의 환자는 여성이었고 평균 연령은 $34 \cdot 1$ 세였으며(SD $11 \cdot 86$) 18 내지 64세 범위였다. 9명(32%)의 환자는 윌슨병에 대한 이전 치료를 받지 않았다. 9명(32%)의 환자는 28일 미만 동안 치료받았고, 10명(36%)의 환자는 28일 내지 2년(중앙값 100일 [범위 7-714]) 동안 치료받았다. 대부분의 환자는 등록시 다양한 정도의 신경학적 징후를 가졌으며, 가장 흔히 조음장애(19 [68%]), 체위 떨림(18 [64%]), 손상된 반복 손동작(18 [64%]), 및 비정상적인 보행(17 [61%])과 함께, 주로 운동실조에 의해 구동된 비정상적인 보행(12 [43%])을 가졌다. 기준점에서 평균 UWDRS 파트 III 점수는 22.8(SD 21.0; 범위 0-83)이었으며 3명(11%)의 환자만이 0(신경학적 이상 없음)을 기록하였다. 기준점에서, 13명(46%)의 환자는 의학적 이력(7명의 환자) 또는 AST-대-혈소판 비율 지수의 추정치(6명의 환자)에 기초하여 간경화증을 가졌다. 14명(50%)의 환자는 연구 진입시 26건의 간 검사 이상을 가졌다(12명 ALT, 9명 AST, 1명 빌리루빈, 및 4명 INR). 이들 이상 중, 24건은 정상 상한치의 1-2배 이내였고 2건은 정상 상한치의 3-5배 이내였다.
- [0163] 24주에, 또는 조기 중단한 환자가 받은 마지막 용량에서, 1일 용량은 6명(21%)의 환자에 대해 15 mg, 13명(46%)의 환자에 대해 30 mg, 및 9명(32%)의 환자에 대해 60 mg이었다. 연구에서 WTX101의 총 투약의 80% 초과가 1일 1회였다.
- [0164] WTX101로 치료는 NCC_{보정}에서 빠른 개선과 연관되어 있어서, 평균 NCC_{보정} 농도가 12주까지 정상 상한치 미만이 되도록 하였다(도 2). 24주에, 28명의 환자 중 20명(71%, 95% CI 51·3-86·8; $p < 0 \cdot 0001$)이 치료 성공을 달성하였다: 16명(57%)은 정규화된 NCC_{보정} 농도를 달성 또는 유지하였고 4명(14%)은 기준점으로부터 NCC_{보정}에서 적어도 25%의 감소를 가졌다. 전반적으로, 평균 NCC_{보정}은 기준점에서 24주까지 72% 감소하였다(최소 제곱 평균 차

이 $-2.4 \mu\text{mol/L}$ [SE 0.4], 95% CI -3.2 내지 -1.6 ; $p < 0.0001$; 표 1, 도 2).

[0165] 표 1: 1차 및 2차 종료점에서 기준점에서 24주까지의 변화

	기준점		24주		기준점으로부터 변화 (SE, 95% CI)*	p 값
	n	평균(SD)	n	평균(SD)†		
NCC _{보정} ($\mu\text{mol/L}$)	25	3.6(2.1)	23	0.9(1.0)	-2.4 (0.4, -3.2 내지 -1.6)	<0.0001
UWDRS 파트 II 점수	28	6.6(10.0)	21	4.1(8.2)	-3.7 (0.9, -5.5 내지 1.8)	0.0003
UWDRS 파트 III 점수	28	22.8(21.0)	21	16.6(17.7)	-8.7 (1.9, -12.5 내지 -5.0)	<0.0001
알부민(g/L)	28	39.2(5.4)	23	40.9(3.2)	2.3 (0.5, 1.26 내지 3.42)	<0.0001
INR	27	1.11(0.16)	22	1.06(0.08)	-0.05 (0.01, -0.08 내지 -0.002)	0.0010
빌리루빈(mg/dL)	28	0.51(0.29)	23	0.49(0.27)	0.02 (0.03, -0.05 내지 0.08)	0.6352
ALT(U/L)	28	42.6(32.8)	23	36.8(18.7)	48.4 (13.6, 21.38 내지 75.48)	0.0006
AST(U/L)	28	36.6(27.6)	23	28.2(9.9)	3.8 (3.4, -2.89 내지 10.59)	0.2590
GGT(U/L)	28	70.1(64.0)	23	97.5(77.7)	60.7 (19.1, 22.79 내지 98.62)	0.0020
혈소판($1 \times 10^9/L$)	28	155.5(72.5)	23	147.9(63.2)	2.3 (3.4, -4.38 내지 8.95)	0.4975
MELD 점수‡	27	7.7(1.9)	21	7.2(1.8)	-0.5 (0.2, -0.86 내지 -0.08)	0.0180
변형된 Nazer 점수	28	1.4(1.0)	21	1.1(0.6)	-0.4 (0.2, -0.91 내지 0.08)	0.0960
EQVAS	28	65.9(23.0)	23	74.3(16.9)	9.2 (2.9, 3.36 내지 14.98)	0.0024

*기준점에서 수집된 모든 환자 데이터 및 24주까지 포함하여 이후 모든 방문을 사용한 혼합-모델 반복-측정 분석에 기초함. †누락 데이터 또는 중단된 환자로부터의 데이터를 포함하지 않는 관찰-사례 기준에 대한 절대 평균 값; 1명의 환자는 23주에 중단하였지만 24주 값으로 혈장 측정 및 EQVAS 점수의 포함을 위해 명시된 창 내에 있음. ‡사후 분석.

[0166]

[0167]

표 1의 데이터는 누락 데이터 또는 중단된 환자에 대한 데이터를 포함하지 않는 관찰-사례 기준에 대한 절대 평균 값이다. NCC_{보정}은 테트라티오몰리브데이트-구리-알부민 복합체에서 구리에 대해 보정된 비-세룰로플라스민 구리 수준을 지칭한다. UWDRS는 통합 윌슨병 등급 척도를 지칭한다. INR은 국제 표준화 비율을 지칭한다. ALT는 알라닌 아미노트랜스퍼라제를 지칭한다. AST는 아스퍼르테이트 아미노트랜스퍼라제를 지칭한다. GGT는 γ -글루타미트랜스퍼라제를 지칭한다. EQVAS는 EuroQoL 시각적 아날로그 척도를 지칭한다.

[0168]

질환-관련 장애는 WTX101의 치료 후 유의하게 개선되었다(표 1, 도 3). 평균 UWDRS 파트 II 점수는 기준점에서 6.6 (SD 10.0)에서 24주에서 4.1 (8.2)로 개선되었다(표 1, 도 3a). UWDRS 파트 II 점수는 12명(57%)의 환자에서 적어도 1점 개선되었고 9명(43%)의 환자에서 변하지 않았으며; 기존 신경학적 질환에 대한 추가의 저하로 인해 21주에서 치료 중단된 환자를 제외하고는 악화가 보고된 환자는 없었다.

[0169]

UWDRS 파트 III에 대한 평균 점수는 기준점에서 22.8 (21.0)에서 24주에서 16.6 (17.7)으로 유의하게 개선되었다(표 1, 도 3b). UWDRS 파트 III 점수는 14명(67%)의 환자에서 4점 이상 개선되었고 24주에서 5명(24%)의 환자에서 안정화되었다(기준점의 3점 이내). 2명(10%)의 환자에서 5점까지 악화가 있었다: 1명의 환자는 연구 동안 16 내지 27의 변동으로 기준점에서 19를 기록하였고, 제2 환자는 기준점에서 3 및 18 및 24주에서 8을 기록하였으며; 장애는 이들 환자 전반에 걸쳐 0으로 평가하였다. 놀랍게도, 연구 약물에 기인한 역설적인 신경학적 악화의 사례는 치료 개시 후 12주 동안 기록되지 않았다.

[0170]

기준점에서 24주까지 INR 및 알부민의 개선이 통계적으로 유의할지라도, 이들은 수치적으로 작았으며, 이는 안정한 간 기능을 나타낸다(표 1). MELD 및 변형된 Nazer 점수에 의해 추정된 간 상태는 또한 연구 전반에 걸쳐 크게 변하지 않았다(표 1).

[0171] 임상 개선은 유의하게 증가된 평균 EQ VAS 점수를 반영하였다(표 1).

[0172] WTX101로 치료는 일반적으로 널리 용인되었으며 대부분의 이상 사례는 경도 또는 중등도 강도였다(표 2에 요약됨). 본 발명자들은, 빌리루빈 증가 없이, 30 mg/일 이상으로 WTX101을 받은 28명의 환자 중 11명(39%)의 간 기능 검사에서, 증가된 효소 농도, 주로 ALT, AST, 또는 γ -글루타미르티르랜스퍼라제를 기록하였다. 이러한 증가는 보통 4-10주 후에 발생하였고, 대부분 경도 또는 중등도, 모두 무증상이었으며, 용량 조정 또는 최대 6주의 치료 중단 후 1-2주 이내에 정규화되었다. 이러한 11명의 환자에서 중앙값 피크 ALT는 197 U/L(범위 101-1341)로, 기준점으로부터 7·2-배 증가하였다. 기준점으로부터 14·3배 내지 29·3배 ALT 증가가 있는 3명(11%)의 환자는 치료를 중단하였다. 두번째로 높은 ALT 신호(615 U/L)는 120 mg/일로 WTX101을 받은 첫 등록 환자 중 1명에서 발생하였다. 이후에 프로토콜에 따른 용량 레지멘은 최대 용량을 60 mg/일로 낮추도록 개정하였다. 가장 두드러진 ALT 신호(1341 U/L)를 갖는 환자는 WTX101 30 mg/일을 받았고 등록 전에 이전 페니실라민 치료로 인해 ALT 상승(피크 400 U/L)을 가졌다. 증가된 ALT 농도로 인해 약물이 중단된 3명의 환자에서, 간 검사의 비정상적인 결과는 가역적이었고 빌리루빈의 현저한 증가와 연관되지 않았다.

[0173] 표 2: 치료 도중 이상 사례 및 심각한 이상 사례

	환자 수(%)
적어도 하나의 치료-유발 이상 사례를 보고한 환자	17(61%)
ALT 증가됨	8(29%)
GGT 증가됨	8(29%)
AST 증가됨	7(25%)
간 효소 증가됨	4(14%)
혈액 알칼리성 포스파타제 증가됨	3(11%)
두통	2(7%)
떨림	2(7%)
메스꺼움	2(7%)
건조한 피부	2(7%)
백혈구 감소	2(7%)
적어도 하나의 치료-유발 심각한 이상 사례를 보고한 환자	7(25%)
정신병적 장애	1(4%)
이상 행동	1(4%)
적응 장애	1(4%)
정동 장애	1(4%)
조증	1(4%)
인격 장애	1(4%)
ALT 증가됨	1(4%)
간 효소 증가됨(ALT 또는 AST에서 심한 증가)	1(4%)
보행 장애	1(4%)
무과립구증	1(4%)
신경학적 기능 저하	1(4%)

[0174]

[0175] 적어도 2명의 환자에서 조사자에 의해 보고된 치료-유발 이상 사례 및 모든 치료-유발 심각한 이상 사례가 열거된다. 환자는 하나 초과의 이상 사례 또는 심각한 이상 사례가 있을 수 있다. 정신과적 장애 및 보행 장애로 분류된 7개의 심각한 이상 사례는 연구 약물과 관련될 가능성이 없는 것으로 평가된 반면, 나머지 4건의 사례는 관련될 가능성이 있거나 또는 아마도 관련되었다. 적응 장애는 1명의 환자에서 보고된 다음, 6주 후에 급성 상황 장애의 악화로 기록되었다(여기서는 1건의 심각한 이상 사례로 열거됨). 다른 환자에서, 조증은 24-주 연구 동안 3-주 기간 이내에 2회 별개의 경우에 보고되었다(여기서는 1건의 심각한 이상 사례로 열거됨). ALT는 알라닌 아미노트랜스퍼라제를 지칭한다. GGT는 γ -글루타미르티르랜스퍼라제를 지칭한다. AST = 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제.

[0176] 2명(7%)의 환자는 백혈구 감소가 있었고 1명(4%)은 아마도 연구 약물과 관련될 가능성이 있거나, 또는 명확하게 관련된 것으로 보고된 혈소판 감소가 있었지만; 용량 조정 후에 모두 회복되었다. 연구 치료와 관련된 위장관 또는 피부 이상 사례가 보고된 환자는 거의 없었다(표 2).

[0177] 7명(25%)의 환자에서 11건의 심각한 이상 사례가 보고되었다: 정신과적 장애(4명의 환자에서 6건), 상승된 간 아미노트랜스퍼라제(2명의 환자에서 2건, 1명은 무과립구증이 있음), 보행 장애(1건), 및 신경학적 기능 저하(1건; 표 2). 정신과적 심각한 이상 사례 및 보행 장애는 기존 신경학적 또는 정신과적 질환 소견으로 인해 연구 약물과 관련이 멀거나 또는 관련되지 않을 가능성이 있는 것으로 평가된 반면, 다른 4건의 이상 사례는 치료와 관련될 가능성이 있거나 또는 아마도 관련되었다.

[0178] 등록 전에 신경학적 악화가 있던 이전에 치료된 1명의 환자는 연구 치료에도 불구하고, 12주 후에 신경학적 저하가 추가로 있었고, 기준점으로부터 UWDRS 파트 II에서 3-점 증가 및 UWDRS 파트 III에서 11-점 증가로 인해 21주에 중단하였다. 신경학적 저하는 인과 관계를 배제할 수 없지만, 아마도 자연 질환 진행으로 인해 평가하였다. 조사자는 정신과적 또는 행동적 증상으로 인해 프로토콜을 따를 수 없었기 때문에 2명(7%)의 환자에 대한 치료를 중단하였다. 이들 환자의 UWDRS 파트 III 점수는 개선되거나 또는 변하지 않았다.

[0179] 논의

[0180] 결과는 WTX101이 대략 3개월 후 유의한 NCC_{보정} 감소와 함께 빠른 구리 제어를 유도하고, 대부분의 환자에서 신경학적 증상 및 기능의 유의한 조기 개선을 동반하였음을 제시한다. 이 연구는 윌슨병이 있는 환자에서 수행된 최초의 다국적 전향적 시험이었으며 투여 및 투약에서의 유의한 이점과 함께, 새로운 경구 약물인 WTX101로 치료를 평가하는 것을 목표로 하였다.

[0181] 이전에 이용가능한 치료는 윌슨병이 있는 환자에서 임상 개선을 제시하는데 수년이 걸릴 수 있다. 간 기능은 제시대로 간 질환 또는 보상된 간경변이 있는 대부분의 환자에서 이전 치료 레지벤의 1-2년에 걸쳐 정규화될 수 있지만, 신경학적 질환이 있는 환자에서 증상 개선은 더 느렸고 간 기능만큼 종종 개선 또는 해결되지 않을 수 있다. 임의의 특정한 이론에 구속되지 않으면서, WTX101로 관찰된 빠른 생화학 및 임상 개선은 아마도 혈장 내 독성 유리 구리의 농도를 낮추는 신규한 구리-특이적 및 직접적 간 작용 메커니즘과 관련될 가능성이 있다. 신경학적 증상이 제시된 환자의 치료는 특히 도전과제였는데, 수년간의 킬레이트화 요법 후에도 제시대로 신경학적 질환이 있는 환자의 약 절반에서 여전히 잔류 징후가 있기 때문이다. 더욱이, 표준 킬레이터로 치료 개시 후에도 신경학적 윌슨병이 있는 환자에서 역설적인 조기 신경학적 악화가 관찰될 수 있고, 신경학적 결핍은 환자의 3분의 1 내지 절반에서 비가역적일 수 있다. Litwin과 동료들의 연구에서, 조기 신경학적 악화는 페니실라민으로 치료된 신경학적 윌슨병이 있는 42명의 환자 중 12명(29%)에서 관찰되었으며, 개시로부터 신경학적 악화까지의 평균 시간은 2·3개월이다. Litwin et al. Early neurological worsening in patients with Wilson's disease. *J. Neural Sci* 355:162-67 (2015). 잠재적으로, CNS에 재분배할 수 없는 불활성 및 큰 단백질 복합체에서 구리에 대한 WTX101의 결합은 치료 첫 12주 이내에 조기 신경학적 악화의 명백한 부재에 대한 책임이 있을 수 있다. 하나의 가능성은 이전에 치료된 환자가 후속 WTX101 치료로 신경학적 악화가 관찰되지 않을 정도로 충분히 오랜 기간 동안 킬레이트화 요법을 받았을 수 있다는 것이지만; 치료-미접촉(naive) 환자에서 조기 신경학적 악화 사례는 기록되지 않았다. 등록 전에 신경학적 악화가 있는 이전에 치료된 1명의 환자(<28일의 아연)는, 용량 증가에도 불구하고, WTX101에 대한 부적절한 임상 반응으로 인해, 추가의 신경학적 저하를 보였으며, 연구 치료는 21주에 중단하였다. 신경학적 저하는 자연 질환 진행으로 인한 가능성이 있다고 평가되었지만, 인과 관계는 제외할 수 없었다. 21주에 중단한 환자 이외에도, 2명의 다른 참가자가 신경학적 또는 정신과적 이유로 WTX101로의 치료를 중단하였다. 신경학적, 정신과적, 또는 신경학적 및 정신과적 소견 둘 다의 조합은 윌슨병이 있는 환자에서 빈번하게 발생하며 이들 2명의 참가자가 연구 절차를 따르지 못하게 된 책임이 있었다. 기존 정신과적 상태는 또한 연구 동안 여러 병원 입원을 필요로 하였으며, 이는 정의에 의해 심각한 이상 사례로 문서로 기록되었다. 실제로, 11건의 보고된 심각한 이상 사례 중 8건이 사실상 신경학적 또는 정신과적이며 5명의 환자에서 발생하였다.

[0182] 합성 간 기능은 INR 및 알부민 농도에 대한 결과에 의해 제시된 바와 같이, 24-주 연구에 걸쳐 WTX101로 안정적인 것으로 나타났다. 이 결과는 간경변의 증거가 있는지 여부에 상관없이, 모든 환자에서 주목되었다. 참고로, 간 질환 단계와는 관계 없이, 본 연구에서 환자의 39%에서 간 기능 검사의 가역적 증가가 관찰되었다. 증가는 30 mg/일 이상으로 개시 후 4-10주에 발생하였으며, 대부분 경증 또는 중등증이었다. 상승이 있는 환자는 간 질환과 관련하여 모두 무증상이었다. 간 기능 검사 결과는 용량 조정 또는 치료 중단 후 1-2 주 이내에 정규화되었다. 약물을 중단한 환자를 포함하여, 간 기능 검사 결과 증가된 환자에서 빌리루빈은 눈에 띄게 증가하지 않았으며, 이는 약물-유도된 심각한 간 손상의 부재를 나타낸다. 암모늄 테트라티오몰리브데이트로 치료된 윌슨병이 있는 환자에서 유사한 용량-의존적 조기 가역적 아미노트랜스퍼라제 증가가 발생하였으며, 이는 또한 용량 감소 또는 치료 중단에 대한 반응이었다. 그러나, 간 질환 또는 1차 담즙 간경변이 없는 환자에서 테트라티오몰리브데이트의 사용에 대해 유사한 간 검사 이상은 보고되지 않았으며, 이는 관찰된 효과가 윌슨병에 특이적임을 시사한다. WTX101 치료에 반응하여 증가된 간 효소 수준에 대한 하나의 메커니즘은 그의 구리-조절 활성과 관련될 수 있는데, 메탈로티오테인을 포함한 간의 풀로부터 구리의 제거가 간의 아미노트랜스퍼라제에서 이후 일시적인 증가로 이어지도록 한다. 그러나, 정확한 메커니즘은 아직 해명되어야 한다.

[0183] 윌슨병에 대한 이전에 이용가능한 치료는 빈번하게 치료 중단 및 변화로 이어지는 다른 잠재적으로 심각한 이상

사례를 겪었다. 후향적 연구에서, 킬레이터에 대해 환자의 32%, 및 아연에 대해 환자의 11%가 이상 사례로 인해 치료를 중단하였다. 페니실라민은 발연 및 발진과 같은 조기 민감성 반응, 및 다양한 피부 반응, 및 루푸르-유사 증후군 및 신독성을 포함한 후기 반응과 연관이 있다. 위장관 이상 사례는 아연 치료로 빈번하게 보고되었으며; 아연으로 치료된 어린이의 40%는 폴란드 코호트에서 위장관 이상 사례가 있었다. Wiemicka et al., *Gastrointestinal side effects in children with Wilson's disease treated with zinc sulphate. World J Gastroenterol* 19:4356-62 (2013). 본 연구에서, 2명의 환자는 각각 연구 치료와 관련된 것으로 간주된 메스꺼움 또는 건조한 피부를 보고하였지만, 이들은 일반적으로 경증 또는 중등증이었고, 중단으로 이어지지 않았다. 6명의 환자는 연구 치료를 중단하였다. 이러한 중단은 월슨병이 있는 증상성 환자의 만성 생활-제한 특성을 반영하며, 대부분 등록된 환자는 다양한 정도의 신경학적 또는 정신과적 소견이 있고, 초기 투약 레지멘이 개정되어야 하는 탐색적 접근법을 반영한다.

[0184] 월슨병에 대해 이전에 이용가능한 치료는 다수의 1일 용량, 1일 최대 4회로 처방되었고, 음식 없이 복용해야 하였다. 연구는 현재 요법으로 치료된 환자의 최대 45%에서 장기간 순응이 불량하거나 문제가 있음을 시사한다. 평생 요법을 준수하지 않으면 증상 재발 및 간 질환의 진행, 또는 신경학적 또는 정신과적 증상으로 이어질 수 있지만, 기간 내 개별 변동성이 있다. WTX101로 1일 1회 경구 투약이 가능하며, 치료에 대한 개선된 순응 및 더 우수한 환자 결과로 이어질 수 있다.

[0185] 고아병에서 2 상 시험에 대한 샘플 크기가 충분할지라도, 임상적으로 이질적 질환에서 결과를 평가할 때는 비교적 작다. 그러나, 모든 결과는 적용된 평가 파라미터에 상관없이 일치하였으며, 이는 연구된 집단에서 WTX101의 전반적인 유익한 효과를 지지한다. MELD 점수가 증가된 비대상성 간 질환이 있는 환자는 제외되었다. 희귀 질환과 연관된 등록의 어려움으로 인해, 및 월슨병이 종종 진단 후 매우 신속하게 치료되므로 치료-미접촉 및 이전에 치료된 환자의 혼합 집단이 필요하였다. 본 연구에서 이러한 집단의 포함은 또한 이전에 킬레이트화 요법 또는 아연을 받았던 환자에서 WTX101 효과의 평가를 허용하였다. 시험은 제어되지 않았고 개방형이었다. 내부 제어가 바람직할 수 있지만, 이는 희귀 질환에 대한 조기 약물 개발에서 항상 실현가능한 것이 아니다. 그러나, 구리 제어 및 간 기능을 포함하여 편향되기 쉽지 않은 결과의 개선이 있었다. 시험은 비교적 짧은 기간 동안이었지만, WTX101의 장기간 안전성 및 효능을 추가로 조사하기 위한 확장 연구가 진행 중이다.

[0186] 결론적으로, WTX101 치료는 월슨병이 있는 환자에서 유리 구리를 급격하게 낮추며, 이 구리 제어는 24주에 걸쳐 감소된 장애, 개선된 신경학적 상태, 및 안정한 간 기능과 연관되었다. 용량 조절에 따라, WTX101은 음식 효과 없이 간편한 1일 1회 경구 투약 레지멘으로 유리한 안전성 프로파일을 제시하였다. 따라서 WTX101은 여러 미충족 임상 요구를 해결할 수 있는 잠재력을 가졌다.

[0187] **실시예 2: 월슨병에서 WTX101의 장기간 효능 및 안전성: 2 상 연구의 진행중인 연장으로부터의 데이터.**

[0188] 실시예 1에서, 경구 1일 1회 WTX101 단일요법은 NCC를 신속하게 낮추고 제어하였으며, 24주 후에 WD가 있는 환자에서 조기 약물-유도된 신경학적 악화 및 간 기능의 안정화 없이, 장애 및 신경학적 상태를 개선시켰다. 2 상 연구의 진행중인 연장 기간으로부터의 72-주 효능 및 안전성 데이터는 WD에서 WTX101로의 장기간 질환 제어에 대한 최초의 전향적 보고서를 나타낸다.

[0189] 실시예 1은 ≥ 4 의 Leipzig 점수에 의해 확립된 WD로 진단받은 28명의 성인에서 수행된 개방형 다기관 단일군 2 상 시험이었다. 포함하려면, NCC 수준은 정상 참고 범위 하한치($\geq 0.8 \mu\text{M}$)를 초과하여야 한다. 참가자들은 WD에 대한 이전 치료가 없거나($n=9$) 또는 킬레이트화 또는 아연으로 ≤ 24 개월의 이전 치료(<28 일, $n=9$; 28일 내지 2년, $n=10$)를 받았다. 참가자들은 NCC 수준, 임상 평가, 및 안전성 기준에 기초하여 15 내지 120 mg/일의 개별화된 용량으로 반응-유도 투약 레지멘을 사용하여 24주 동안 WTX101을 받았다.

[0190] 다음 파라미터에 대해 연장 기간의 첫 72주로부터 데이터를 수집하였다: (a) 테트라티오몰리브데이트-구리-알부민 복합체(NCC_{보정})에 함유된 결합된 구리에 대해 보정된, NCC 수준; (b) 표준 실험실 측정치를 사용하고 또한 말기 간 질환 모델(MELD) 점수(빌리루빈, 크레아티닌 및 국제 표준화 비율 [INR]에 기초함)에 의해 측정된, 간 상태; (c) 통합 월슨병 등급 척도(UWDRS) 파트 II를 사용한 환자-보고 장애, 및 UWDRS 파트 III를 사용한 신경학적 상태; 및 (d) 안전성은 하기 제시된다.

[0191] 필수 연구의 기준점에서, 환자의 46%는 의학적 이력($n=7$)에 기초하거나 또는 AST 대 혈소판 비율 지수의 추정치($n=6$)에 의해 간의 간경변이 있었다. 24주에, 또는 조기 중단된 환자가 받은 마지막 용량에서, 1일 복용량은 6명에 대해 15 mg, 13명의 환자에 대해 30 mg, 및 9명의 환자에 대해 60 mg이었다. 초기 24-주 필수 연구를 완료한 모든 22명의 환자가 이 실시예에 기재된 연장 기간에 참여하였다.

[0192] 20명의 환자가 72주까지 치료를 완료하였다. 1명의 환자는 임신을 원했기 때문에 치료가 중단되었다. 1명의 환자는 진행중인 치료에도 불구하고 진행성 질환 과정으로 인해 연구 절차를 준수할 수 없었다.

[0193] 표 3. 필수 및 연장 기간의 기준점에서 참가자의 인구통계 및 특징.

특징	필수 기간의 기준점 (0주) N=28	연장 기간의 시작 (24주) N=22
평균 연령(범위), 세	34.1(18-64)	36.5(18-64)
여성 성별, n(%)	15(54)	12(55)
NCC _{보정} , μM	3.6 ± 0.4	0.9 ± 0.2
UWDRS 파트 II 점수	6.6 ± 1.9	4.1 ± 1.8
UWDRS 파트 III 점수	22.8 ± 4.0	16.6 ± 3.9
MELD 점수	7.7 ± 0.4	7.2 ± 0.4
ALT, U/L	42.6 ± 6.2	36.8 ± 3.9
알부민, g/L	39.2 ± 1.0	40.9 ± 0.7
INR 1	.11 ± 0.0	1.06 ± 0.0

[0194] 언급되지 않는 한 평균 ± 표준 오차

[0195]

[0196] **혈장 내 유리 구리 수준**

[0197] 기준점(3.6 [0.4] μM)에서 평가된 상승된 평균(SEM) NCC_{보정}은 24주(0.9 [0.2] μM)에 감소 및 제어되었고 72주(0.5 [0.2] μM)에 제어된 상태로 유지되었다(도 4).

[0198] **간 기능**

[0199] 평균 INR, 알부민, ALT 수준, 및 MELD 점수는 24주 내지 72주에 개선되거나 변하지 않은 것으로 나타났으며, 이는 간 기능의 안정성을 나타낸다(도 5).

[0200] 24주까지 환자의 39%(≥30 mg/일)에서 관찰된(실시에 1), 용량 조정을 필요로 하는 가역적 ALT 상승은 연장에서 관찰되지 않았다.

[0201] 환자는 24 내지 72주 사이에 평균 UWDRS 장애 점수 및 신경학적 징후 점수의 지속적인 개선을 나타내었다(도 6).

[0202] WTX101은 일반적으로 72주의 치료에 걸쳐 널리 용인되었다. 전반적으로, 보고된 이상 사례(AE) 및 심각한 AE(SAE)의 수는 1-24주에서 25-72주까지 약 50% 감소하였다(도 7, 표 4). 24 내지 72주 사이에, AE의 89%는 경증 또는 중등증이었으며, 89%는 요법과 관련이 없거나 또는 관련될 가능성이 없는 것으로 간주되었다.

[0203] 기준점에서, 낮은 혈소판(56%) 및 호중구(32%) 계수가 공통적이었으며, 추적 관찰 전반에 걸쳐 유사한 보고가 있었다. 대부분의 경우는 낮은 NCC 수준이 동반되지 않았으며 구리 결핍을 반영할 가능성이 없었다. 추적 관찰 기간에 걸쳐, 낮은 헤모글로빈은 드물었다: 측정치의 5.2%는 정상 범위 미만으로 떨어졌고 7명의 환자는 일부 시점에서 낮은 헤모글로빈을 가졌지만 측정치가 100 g/L 미만인 것은 없었다. 2명의 대상체는 경증 빈혈 및 낮은 NCC 수준이 동반된 호중구 감소증의 증거가 있었으며, 잠재적으로 각각 36주 및 72주에 구리 결핍과 일치 하였으며; 둘 다 용량 감소에 신속하게 응답하였다.

[0204] 표 4. 필수 및 연장 기간 동안 SAE

조사자에 의해 보고된 바람직한 기간별 SAE가 ≥1인 환자의 수	WTX101	조사자가 고려한 연구 약물과의 관계
기준점 내지 24주	7명의 환자에서 11건	
정신병적 장애	1	관련 없음
이상 행동	1	관련 없음
적응 장애	1	관련 없음
정동 장애	1	관련 없음
조증	1	가능성 없음
인격 장애	1	가능성 없음
ALT 증가됨	1	가능함
간 효소 증가됨 (심각한 ALT/AST 상승)	1	개연성 있음
보행 장애	1	가능성 없음
무과립구증	1	개연성 있음
신경학적 기능 저하	1	가능함 (질환 진행으로 인해 가능함)
24주 후	5명의 환자에서 6건	
조증(38주)	1	가능성 없음
급성 하부 요통(37주)	1	관련 없음
WD의 악화*(46주)	1	가능함 (질환 진행으로 인해 가능함)
호중구 감소증†(36주)	1	가능함
현기증‡(113주)	1	가능함
의식 상실‡(113주)	1	가능함

*진행성 질환 과정이 있는 1명의 환자는 진행중인 치료에도 불구하고 신경정신과적 악화를 경험하였다. SAE가 WD 진행으로 인해 가능한 것으로 평가되었지만, 인과 관계를 제외할 수 없었고 조사자는 SAE가 연구 약물과 관련될 가능성이 있는 것으로 간주하였으며, 용량은 유지되었다.

†등급 1 호중구 감소증은 용량 감소로 정규화됨.

‡1명의 환자는 약간 어지러움, 현기증을 느낀 다음 실신하였고 밤새 입원하였다(원인 불명).

[0205]

[0206] 우리 구리 수준에서의 초기 개선, 및 간 및 신경학적 상태는 24주 및 72주 사이에 WTX101로 보존되거나 추가로 개선되었으며, 이는 1일 1회 WTX101이 WD에서 장기간 질환 제어를 제공함을 입증한다. WTX101은 24주의 치료가 지나면 WD가 있는 환자에서 널리 용인된다. 이러한 결과는, 간편한 투약 레지멘과 함께, WTX101이 WD의 치료에서 여러 미충족 요구를 해결함을 나타낸다.

[0207] 실시예 3: 최대 60개월의 확장 단계로 18세 이상의 윌슨병 대상체에서 표준 치료 대비 48주 동안 투여된 WTX101의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 3 상 무작위 평가자-맹검 다기관 연구.

[0208] 연구 설계 요약

[0209] SoC와 비교하여, 48주 동안 투여된 개별화된 WTX101 투약 레지멘의 효능 및 안전성을 평가하는 무작위 평가자-맹검 다기관 연구는 18세 이상의 WD 대상체에서 수행될 것이다.

[0210] 대략 102명의 대상체가 대략 5 내지 10개의 북미 지역과 전 세계 나머지 15 내지 25개의 지역에 등록될 것이다.

[0211] >28일 동안 SoC 요법(즉, 페니실라민 또는 트리엔틴을 사용한 킬레이트화 요법, Zn 요법, 또는 킬레이트화 및 Zn 요법 둘 다의 조합)을 받았거나(코호트 1), 또는 치료 미접촉이거나 또는 ≤28일 동안 SoC 요법(즉, 페니실라민 또는 트리엔틴을 사용한 킬레이트화 요법, Zn 요법, 또는 킬레이트화 및 Zn 요법 둘 다의 조합)을 받은(코호트 2) 적격한 대상체는 WTX101 또는 SoC로 치료(코호트 1에서 지속적인 요법 또는 코호트 2에서 지속적 또는 초기 요법)에 대해 2:1 비율로 무작위화될 것이다. 무작위화는 이전 SoC 요법에 의해 계층화될 것이다.

[0212] 모든 포함을 충족하고 제외 기준이 없는 대상체가 연구에 등록되어 외래환자로 연구될 것이다. WTX101을 받도록 무작위화된 이전에 치료된 대상체는 WTX101로 치료를 개시하기 직전에 이전 SoC 요법의 ≥48-시간 세척을 진행하도록 요구받을 것이다. WTX101에 무작위화된 적격한 대상체는 경구 투여용 지연-방출 정제로 WTX101을 15 mg 격일(QOD) 내지 60 mg QD 범위의 용량으로 받을 것이다. 최대 90 mg QD의 최대 용량이 의학적 모니터(Medical Monitor)에 따라 하기 기준을 충족하는 경우에만 논의 및 합의되어야 한다: NCC^{보정}은 >정상 상한치

(ULN)이고; 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)는 $<2 \times \text{ULN}$ 이고; 혈액학적 파라미터(헤모글로빈, 혈소판, 및 호중구)는 표 1에 따라 용량 변형을 필요로 하는 임계치를 초과하여 유지된다. 효능 및 안전성 평가는 예정된 방문에서 수행될 것이지만, 이상 사례 및 수반 약물은 연구 전체에 걸쳐 지속적으로 모니터링될 것이다.

- [0213] 방문 계획은 스크리닝 방문, 등록 방문, 치료 단계, 및 연구 종료(EOS)(또는 조기 종료[ET]) 방문으로 이루어질 것이다. 방문 일정은 하기 요약된다.
- [0214] 스크리닝 방문은 등록 방문(제1일) 전 28일 이내에 발생할 것이다. 제1일 방문 후, 전화 평가는 제1주, 제2주, 제30주, 및 제42주(각각 제8일, 제15일, 제211일, 및 제295일)에 발생한 후 제4주, 제6주, 제8주, 제12주, 제18주, 제24주, 제36주, 및 제48주(각각 제29일, 제43일, 제57일, 제85일, 제127일, 제169일, 제253일, 및 제337일)에 연구 방문이 발생할 것이다.
- [0215] 48-주 치료 기간을 완료한 대상체는 WTX101의 치료 효과의 장기간 안전성 및 내구성을 평가하기 위해 연구의 연장 단계에 참여할 기회를 제공받을 것이다. 대상체가 이 연장 단계에 참여하기를 선택하지 않는 경우, 지역 의사의 지침 하에 WD에 대한 SoC로의 전환에 있어서 도움받을 것이다.
- [0216] EOS 방문은 연장 단계에 들어가지 않은 대상체에 대해서만 제52주(제365일)에 수행될 것이다. 연장 단계에 들어가지 않은 각각의 대상체의 경우, 주요 연구 단계는 제1일에 치료 개시 후 대략 52주(~365일)에 종료될 것이다(48주 치료와 최종 투약일로부터 4주 후 EOS 방문). 연장 단계에 들어가는 각각의 대상체의 경우, 주요 연구 단계는 제1일에 치료 개시 후 대략 48주(제337일)에 종료될 것이다.
- [0217] **개별 대상체에 대한 용량 변형**
- [0218] WTX101 투약의 일시적 중단 또는 용량 증가의 제한에 대한 특정 기준은 표 5에 상세히 기재된다.

[0219] 표 5: 개별 용량 변형

검사	결과	상태	WTX101 투약을 통한 조치	안전성 모니터링에서의 변화 ^a	재투여 ^{b,c}
ALT	기준점으로부터 >5 x 증가	기준점에서 정상 범위를 초과하는 ALT	일시적 중단	반복 검사를 준비하기 위해 48시간 내에 대상체와 접촉 매주 반복 검사	ALT가 기준점으로부터 <2 x 증가했을 때 15 mg QD
	>5 x ULN	기준점에서 정상 범위 내의 ALT	일시적 중단	반복 검사를 준비하기 위해 48시간 내에 대상체와 접촉 매주 반복 검사	ALT가 <2 x ULN일 때 15 mg QD
	기준점으로부터 >2 x 증가	기준점에서 정상 범위를 초과하는 ALT	상향-걱정이 발생한 경우 이전 용량 수준으로 용량 감소 또는 15 mg QD일 경우 15 mg QOD로 용량 감소. 이상이 해결될 때까지 추가의 용량 증가 없음	매주 반복 검사	해당사항 없음.
	>2 x ULN	기준점에서 정상 범위를 초과하는 ALT	상향-걱정이 발생한 경우 이전 용량 수준으로 용량 감소 또는 15 mg QD일 경우 15 mg QOD로 용량 감소. 이상이 해결될 때까지 추가의 용량 증가 없음	매주 반복 검사	해당사항 없음.
헤모글로빈	출혈이 없을 때 <8 g/dL	없음	일시적 중단	매주 반복 검사	Hgb 및 다른 heme 파라미터(호중구

[0220]

	기준점으로부터 >30% 감소	없음	상향-적정이 발생한 경우 이전 용량 수준으로 용량 감소 또는 15 mg QD일 경우 15 mg QOD로 용량 감소. 이상이 해결될 때까지 추가의 용량 증가 없음	매주 반복 검사	및 혈소판)가 기준점 수준일 때 15 mg QD. 해당사항 없음.
혈소판	<30,000 μ L	없음	일시적 중단	매주 반복 검사	Hgb 및 다른 heme 파라미터(호중구 및 혈소판)가 기준점 수준일 때 15 mg QD.
	기준점으로부터 >30% 감소	기준점에서 정상 범위 미만의 혈소판	상향-적정이 발생한 경우 이전 용량 수준으로 용량 감소 또는 15 mg QD일 경우 15 mg QOD로 용량 감소. 이상이 해결될 때까지 추가의 용량 증가 없음	매주 반복 검사	해당사항 없음.
호중구	<1.0 x 10 ³ / μ	없음	일시적 중단	매주 반복 검사	Hgb 및 다른 heme 파라미터(호중구 및 혈소판)가 기준점 수준일 때 15 mg QD.
	기준점으로부터 >30% 감소	기준점에서 정상 범위 미만의	상향-적정이 발생한 경우 이전 용량	매주 반복 검사	해당사항 없음.

[0221]

		호중구	수준으로 용량 감소 또는 15 mg QD일 경우 15 mg QOD로 용량 감소. 이상이 해결될 때까지 추가의 용량 증가 없음		
빌리루빈	>2 x ULN 및 ALT >3 x ULN	없음	일시적 중단	매주 반복 검사	빌리루빈이 ULN 미만일 때 15 mg QD.
UWDRS 파트 III 신경학적 조사	기준점이 <20일 경우 ≥4 점 증가, 기준점이 ≥20일 경우 ≥6 점 증가, 또는 신경학적 악화의 임상적으로 유의한 징후	2개 이상의 시점, 또는 명확한 악화 패턴	일시적 중단	매주 반복 UWDRS 검사	UWDRS가 2회 연속 평가에 의해 입증된 바와 같이 증가 없이 안정화될 때 및 의학적 모니터로의 논의 후 이전 용량의 50%.
<p>a. 안전성 모니터링의 변화의 경우, 실험실 파라미터에 대한 매주 반복 검사는 이 기간 동안 정기 연구 방문이 예정되지 않은 경우 가정 보건 간호가가 완료할 수 있다.</p> <p>b. 최대 3회 재투여가 허용될 것이다.</p> <p>c. 재투여의 경우, 15 mg QOD를 받은 환자는 15 mg QOD 용량으로 재투여되어야 한다.</p> <p>ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제; Heme = 혈액학적; Hgb = 헤모글로빈; QD = 1일 1회; QOD = 격일마다; ULN = 정상 하한치; UWDRS = 통합 윌슨병 등급 척도.</p>					

[0222]

[0223]

특정 시험실 파라미터 또는 UWDRS 파트 III의 독성 또는 악화와 일치하는 미리 지정된 파라미터에 대한 2회 연속 결과(즉, 2회 연속 연구 방문에서 수득됨)는 용량 변형 기준에 적용하기 위해 수득되어야 한다. 매주 반복 검사는 결과가 기준점으로 돌아오거나 또는 정상 범위 한계 내에 도달할 때까지 계속될 것이다. 그런 다음 검사는 2주 후에 반복될 것이다. 결과가 기준점 또는 정상 범위 한계에서 유지되면, 프로토콜별 일정 시기가 재개시될 것이다.

[0224]

연구 기간

[0225]

각각의 대상체에 대하여, 주요 연구 단계는 연구 제1일에 치료 개시 후 대략 52주(~365일)에 종료될 것이다(대상체가 연장 단계에 들어가지 않은 경우, 48주 치료와 마지막 투약일로부터 4주 후 발생하는 EOS 방문). 48-주 치료 기간을 완료한 대상체는 WTX101의 장기간 안전성 및 효능을 평가하기 위해 연장 단계에 참여할 기회를 제공받을 것이다. 대상체가 연장 단계에 참여하지 않기로 선택한 경우, 그들의 지역 의사의 지침 하에 WD에 대한 SoC로의 전환을 도움받을 것이다.

[0226]

방문 일정 이외의 추가의 임상 평가가 조사자에 의해 필요하다고 간주되거나, 또는 대상체가 용량 변형 기준을 충족한다면, 예정되지 않은 방문이 발생할 수 있다. 추가적으로, 신경학적 악화의 징후 또는 증상에 의해 입증된 바와 같이, 명확한 신경학적 악화가 있다면, 조사자의 재량에 따라 추가적인 신경학적 평가가 수행될 것이다.

[0227]

WTX101-301에서 48-주 기간의 무작위 치료를 완료한 모든 대상체는 그들이 WTX101 요법을 받을 최대 60-개월 개방형 연장 단계에 참여할 기회를 제공받을 것이다. 연장 단계의 목적은 WTX101의 내구성을 평가하고 장기간 안전성 및 효능을 확립하는 것이다. 대상체는 단지 WTX101이 각각의 국가 내에서 상업적으로 이용가능할 때까지 연장 단계를 유지할 자격이 있다.

[0228]

치료 그룹

[0229]

대상체는 15 mg QOD 내지 60 mg QD의 WTX101 또는 SoC 요법으로 치료될 것이다. 대상체는 2개 코호트 중 1개로 무작위화될 것이다: 코호트 1 - 킬레이트화 또는 Zn 요법 또는 킬레이트화 및 Zn 요법 둘 다의 조합으로 >28일 동안 치료된 대상체, 또는 코호트 2 - 치료 미접촉이거나 또는 킬레이트화 또는 Zn 요법 또는 킬레이트화 및 Zn 요법 둘 다의 조합으로 ≤28일 동안 이전에 치료된 대상체.

[0230]

투약의 이론적 근거

[0231]

WTX101의 용량은, 적절한 경우, 프로토콜 명시된 지침에 기초하여, 개별 대상체에서 조정될 것이다. WTX101 용

량 변형에 대한 상세한 투약 지침은 표 5에 요약된다.

- [0232] WTX101 시작 용량은 모든 대상체에 대해 15 mg QD이다. 4주 후, 후속 WTX101 투약이 개별화될 것이다. 투약 지침은 임상 화학 및 혈액학, 임상 평가, 안전성, 및 NCC_{보정}을 포함한 다양한 요인에 기초한다.
- [0233] 용량 증가는 NCC/NCC_{보정}에 의해 측정된 바와 같이, 대상체의 임상 상태 및 유리 혈액 Cu 수준을 고려하여, 질환이 적절하게 제어되지 않고, 용량 변형 기준이 적용되지 않은 경우 적어도 4주 간격으로 15 mg 증분으로 연구 책임자의 재량에 따라 가능하다. 용량 증가 후, 대상체는 4-주 기간 동안 2주마다 이상 사례 및 실험실 평가에 대해 모니터링될 것이다. 이 기간 동안 정규 연구 방문이 예정되지 않은 경우, 가정 보건 간호사가 이들 평가를 완료할 수 있다.
- [0234] NCC_{보정} 수준이 정상 범위(<2.3 μmol/L) 내로 떨어졌고, 대상체의 임상 상태가 2회 연속 평가에 대해 안정적이거나 또는 개선될 때, WTX101 투여량은 연구 책임자의 재량에 따라 유지되거나 또는 감소될 수 있다. 과다-치료를 피하기 위해, 용량은 다음과 같은 지침으로 연구 책임자의 재량에 따라 언제든지 감소될 수 있다: 대상체의 임상 상태가 과다-치료가 가능함을 나타내고/내거나 NCC/NCC_{보정} 값이 정상 범위 미만인 경우. 그러나, 용량 조정에 대한 기준으로 NCC_{보정}의 사용은 임의적이며, 이는 전 세계 연구에서 지역 전체에 걸쳐 상이한 임상 관행을 반영한다. 임의의 용량 변형 기준이 충족된 경우 용량을 낮추거나 중단해야 한다.
- [0235] **연구 약물 투여**
- [0236] WTX101은 경구 투여용 15 mg의 비스-몰린 테트라티오폴리브테이트를 함유하는 정제로 제공될 것이다. WTX101은 15 mg QOD 내지 60 mg QD 범위의 용량으로 투여될 것이다. 의학적 모니터에 따라 하기 기준을 충족할 경우에만 최대 90 mg QD의 최대 용량이 논의 및 합의되어야 한다: NCC_{보정}은 >ULN이고; ALT는 <2 x ULN이고; 혈액학적 파라미터(헤모글로빈, 혈소판, 및 호중구)는 표 1에 따라 용량 변형이 필요한 임계치를 초과하여 유지된다.
- [0237] WTX101은 금식 상태(식사 1시간 전 또는 2시간 후)에서, 48-주 치료 기간 QD 또는 QOD(아침에 투여됨) 동안 투여될 것이다. 추가적으로, WTX101 투여에 대한 상세한 내용은 하기에 포함된다.
- [0238] 개별화된 WTX101 투약은 다음의 파라미터에 기초하여 연구 전반에 걸쳐 활용될 것이다: 임상 기준: 간 및 신경학적 상태에 기초한 용량-적정; NCC_{보정}: WTX101 TPC에 결합된 Cu의 양에 대해 조정된 NCC 수준에 기초하여 지시된 용량-적정; 및 안전성 모니터링: 용량 변형 기준은 Cu 저하, 간 검사, 및 신경학적 검사의 인식된 혈액학적 효과에 대한 정기적으로 예정된 평가에 기초한다.
- [0239] WTX101 용량은 또한 용량 감소가 필요한 이상 사례가 발생하면 낮출 수 있다. 특정 사례와 연관된 투약 지침은 용량 변형 기준에서 제공되며(표 5); 다른 사례에 대한 용량 감소는 의학적 모니터와 협력하여 사례별로 지역 연구 책임자(또는 하위 조사자, 해당하는 경우)에 의해 취급될 것이다.
- [0240] 모든 대상체에서, WTX101은 첫 4주 동안 계속해서 제1일에 15 mg QD 시작 용량으로 투여될 것이다. 4주 후, NCC/NCC_{보정}에 의해 측정된 바와 같이, 대상체의 임상 상태 및 유리 혈액 Cu 수준을 고려하여, 질환이 적절하게 제어되지 않고, 용량 변형 기준이 적용되지 않은 경우, 연구 책임자의 재량에 따라 30 mg QD까지 상황-적정이 수행될 수 있다. 추가의 용량 증가는 동일한 상기 언급된 기준에 따라 적어도 4주 간격으로 15 mg 증분으로 연구 책임자의 재량에 따라 가능하다.
- [0241] NCC_{보정} 수준이 정상 범위(<2.3 μmol/L) 내로 떨어졌고/졌거나, 대상체의 임상 상태가 2회 연속 평가에 대해 안정적이거나 또는 개선될 때, WTX101 투여량은 연구 책임자의 재량에 따라 유지되거나 또는 감소될 수 있다. 과다-치료를 피하기 위해, 용량은 다음과 같은 지침으로 연구 책임자의 재량에 따라 언제든지 감소될 수 있다: 대상체의 임상 상태가 과다-치료가 가능함을 나타내고/내거나 NCC/NCC_{보정} 값이 정상 범위 미만인 경우. 그러나, 용량 조정에 대한 기준으로 NCC_{보정}의 사용은 임의적이며, 이는 전 세계 연구에서 지역 전체에 걸쳐 상이한 임상 관행을 반영한다. 임의의 용량 변형 기준이 충족된 경우 용량을 낮추거나 중단해야 한다.
- [0242] 예상되는 최대 용량은 60 mg QD이지만, 의학적 모니터와 협력하여 사례별로 더 높은 용량이 고려될 수 있다. 의학적 모니터에 따라 하기 기준을 충족할 경우에만 최대 90 mg QD의 최대 용량이 논의 및 합의되어야 한다: NCC_{보정}은 >ULN이고; ALT는 <2 x ULN이고; 혈액학적 파라미터(헤모글로빈, 혈소판, 및 호중구)는 표 5에 따라 용량 변형이 필요한 임계치를 초과하여 유지된다.

- [0243] 측정의 정확성을 위해, 다음의 파라미터를 따른다. 에스트로겐은 답즙 Cu 배설을 방해할 수 있다. 비타민 E는 WD 치료 레지멘에서 보조 요법으로 사용되었다. 대상체는 Cu, Zn, 또는 Mo를 함유하는 비타민 및/또는 미네랄을 사용하지 않아야 한다. 가돌리늄- 및 요오드-함유 조영제는 Mo에 대한 검사를 방해하는 것으로 알려져 있다. 가돌리늄- 및 요오드-함유 조영제는 Mo 검사 전 96시간 내에 사용되지 않도록 요청된다. 바륨-함유 조영제는 Cu에 대한 검사를 방해하는 것으로 알려져 있다. 바륨-함유 조영제는 Cu 검사 전 96시간 내에 사용되지 않도록 요청된다. 대상체는 연구 기간 전체에 걸쳐 Cu 함량이 높은 음식 및 음료 섭취를 피해야 한다.
- [0244] 무작위화 및 세척 후(해당하는 경우), 대상체는 방문 및 절차를 위해 복귀할 것이다: 제1주 내지 제30주 방문 및 제42주 방문은 예정된 시간의 ±3일 내에 발생할 것이며; 제36주 및 제48주 방문은 예정된 시간의 ±7일 내에 발생할 것이다.
- [0245] **효능 평가**
- [0246] 1차 효능 평가는 기준점(제1일)에서 48주까지 NCC 수준의 퍼센트 변화로 측정된, 유리 Cu의 제어일 것이다. WTX101-치료된 대상체의 경우, NCC 수준은 WTX101 3분체 복합체(TPC)에 결합된 Cu의 양에 대해 보정될 것이다.
- [0247] 2차 효능 평가는 다음을 포함한다: MELD 점수를 사용한 간 상태; UWDRS 파트 II를 사용한 장애; UWDRS 파트 III를 사용한 신경학적 상태; 전반적 임상 인상 척도(척도 항목 1 및 2)를 사용한 임상 상태; 및 NCC 응답자 비율.
- [0248] 3차 효능 평가는 다음을 포함한다: 각각의 대상체의 3가지 가장 다루기 힘든 증상의 개별화된 평가; FIB-4 지수 및 순간 탄성측정법을 사용한 간 섬유화; 변형된 Nazer 점수를 사용한 간 상태; BPRS-24를 사용한 정신과적 증상; 및 EQ-5D 및 TSQM-9를 사용한 QoL/PRO 종료점 측정치. 탐색적 효능 평가는 하기를 포함한다:
- [0249] 혈장의 총 Cu, 유리 Cu, PUF-Cu, 및 Cu 중분화의 탐색적 측정치를 사용한 Cu 제어 평가; Mo 혈장 수준 평가; 24-시간 소변의 Cu 및 소변의 Mo 평가; 25F 보행 시간 검사 평가; 9-HPT 평가; 비-언어적 스트루프 간섭 검사 평가; 및 숫자 외우기 검사 평가.
- [0250] **통계**
- [0251] 모든 통계 분석은 당업계에 인식된 절차에 따라 수행될 것이다. 효능 및 안전성 데이터를 평가하는데 사용되는 통계 방법의 일반적인 설명은 하기에 요약된다. 통계 분석은 미국 노스캐롤라이나주 캐리 소재의 SAS Institute의 SAS®, 버전 9.3 이상을 사용하여 수행될 것이다.
- [0252] 1차 종료점은 기준점에서 48주까지 NCC 수준의 퍼센트 변화로 평가된 Cu 제어이며; WTX101-치료된 대상체의 경우, NCC 수준은 WTX101 TPC에 결합된 Cu의 양에 대해 보정될 것이다.
- [0253] NCC 수준에서 기준점으로부터의 백분율 변화는 코호트 및 이전 SoC 요법에 의해 계층화된 혼합 모델 반복 측정(MMRM) 분석을 사용하여 분석될 것이다. 제4주, 제8주, 제12주, 제24주, 제36주, 및 제48주에 기준점으로부터의 변화가 포함될 것이다. 제한된 최대 가능성 추정치 사용될 것이다. 모델은 코호트 및 이전 SoC 요법에 의해 계층화될 것이다. 데이터를 보다 정규화하기 위해, NCC는 분석 전에 로그 변환될 수 있다. 고정-효과 항은 무작위화된 치료(WTX101 또는 SoC), 방문 상호작용에 의한 방문 및 무작위화된 치료, 및 공변량으로서 기준점 NCC 수준에 대해 포함될 것이다. 방문 상호작용에 의한 치료는 유의성에 상관없이 모델에 남아있을 것이다. 비정형 공분산 행렬을 사용하여 대상체간 오차를 모델링할 것이고 Kenward-Roger 근사치를 사용하여 자유도를 추정할 것이다. 비정형 공분산 구조의 적합도가 수렴되지 않으면, 수렴에 도달할 때까지 하기 공분산 구조를 순서대로 시도할 것이다: 이질성에 따른 테플리츠(toeplitz), 이질성에 따른 자기회귀, 테플리츠, 및 자기회귀. 주요 관심 대조는 제48주에 WTX101 대 SoC-치료된 대상체 사이에 있을 것이다. 48주에 NCC 수준의 평균 퍼센트 변화에서 무작위화된 치료 사이의 차이에 대한 모델-기반 추정치는, 양측 95% 신뢰 구간(CI) 및 p-값과 함께 제공될 것이다. 양측 95% CI 하한이 -15%의 차이를 제외한다면, 비-열등성은 SoC와 관련하여 WTX101에 대한 전반적인 연구 집단에서 결론내릴 것이고; 양측 95% CI 하한이 0%의 차이를 제외한다면, 우월성은 SoC에 비해 WTX101에 대한 전반적인 연구 집단에서 결론내릴 것이다. 기준점으로부터의 최소-제곱(LS) 평균 변화 및 이른 시점(즉, 제4주, 제8주, 제12주, 제24주, 및 제36주)에서 연관된 표준 오차(SE)가 추출되고 시간 경과에 따라 군에 의해 그래프로 제시될 것이다.
- [0254] 코호트 1 내에서 1차 종료점의 지지적 분석은 분석이 더이상 호코트에 대해 계층화되지 않을 것을 제외하고 전반적인 집단 분석에 대해 기재된 것을 반영할 것이다.
- [0255] NCC 수준에서 기준점으로부터의 백분율 변화는 MMRM 분석을 사용하여 기술적으로 분석될 것이며; 무작위화된 치료군 사이에 이루어진 공식적인 통계 비교는 없을 것이다. 제4주, 제8주, 제12주, 제24주, 제36주, 및 제48주

에 기준점으로부터의 백분율 변화는 코호트 1 대상체의 분석에 대해 기재된 바와 동일한 모델군을 사용하여 추정될 것이다. 주요 관심 산출물은 각각 내에서 제48주에 NCC 수준에서 기준점으로부터 퍼센트 변화에 대한 LS 평균, SE, 및 p-값일 것이다. 군 내의 이른 시점(즉, 제4주, 제8주, 제12주, 제24주, 및 제36주)에서 기준점으로부터의 LS 평균 변화 및 SE가 추출되고 시간 경과에 따라 군에 의해 그래프로 제시될 것이다.

[0256] 2차 효능 종료점은 다음을 포함한다: MELD 점수에 의해 평가된 48주에 간 상태에서 기준점으로부터의 변화; UWDRS 파트 II 점수에서 기준점으로부터 48주까지의 변화; UWDRS 파트 III 점수에서 기준점으로부터 48주까지의 변화; CGI-I 및 CGI-S에서 기준점으로부터 48주까지의 변화; 및 48주에 NCC 응답자 비율.

[0257] 2차 효능 종료점은 제48주에 SoC 대 WTX101-치료된 대상체 사이에 있는 주요 대조로 코호트-계층화된 MMRM 분석을 통해, 1차 종료점과 동일한 방식으로 분석될 것이다. 지지적 비교 분석은 또한 코호트 1 대상체에서 수행될 것이고 군 내의 지지적 기술적 분석은 코호트 2 대상체에서 수행될 것이다. 종료점 b, c, 및 d의 경우, 총 점수가 분석될 것이다.

[0258] NCC 반응은 정규화된 수준의 NCC 또는 NCC_{보정}(0.8 μM 내지 2.3 μM)을 달성 또는 유지하거나 또는 48주에 NCC 또는 NCC_{보정}에서 적어도 25%의 감소에 도달하는 대상체의 비율로 정의된다. WTX101-치료된 대상체의 경우, NCC 수준은 WTX101 TPC에 결합된 Cu의 양에 대해 보정될 것이다.

[0259] 48-주 값이 없는 대상체는 비-응답자로서 간주될 것이다. 이러한 데이터는 무작위화된 치료 및 기준점 NCC 수준에 대한 향으로 코호트-계층화된 로지스틱 회귀를 통해 분석될 것이다. 다시, 지지적 비교 분석은 코호트 1 대상체에서 수행될 것이고 군 내의 지지적 기술적 분석은 코호트 2 대상체에서 수행될 것이다.

[0260] **실시예 4: 음식이 있거나 없이 장용-코팅된 제형 및 음식 없이 양성자 펌프 억제제와 공동-투여된 비-코팅된 제형의 단일 용량 투여 후 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 흡수**

[0261] 혈장 총 Mo 농도의 측정에 기초한 건강한 대상체에서 단일 용량의 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트의 pK(약동학)을 평가하는 단일 기관 개방형 무작위화 3-주기 3-치료 6-순서 교차 연구를 수행하였다. 성인 남성 및 여성 대상체를 대상으로 열 여덟명(18)의 건강한 비흡연자는 도 8a 및 8b에 제시된 연구 도표에 기재된 바와 같은 3-주기 과정에 걸쳐 치료 A, B, 또는 C를 겪었다. 대상체는 한 번에 각각의 치료를 받았다. 대상체를 다음 6가지 치료 순서 중 하나로 무작위하였다: ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, 및 CBA. 모든 연구 약물은 대략 240 mL의 물과 함께 경구로 복용하였다. 대상체는 연구 약물을 분쇄하거나, 쪼개거나, 또는 씹지 말라고 지시받았다.

[0262] **치료 A:** 밤새 금식 후, 제1일 0시에 60 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트(2 x 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 장용성 코팅된(EC) 정제, 30 mg, 표 6 참조).

[0263] **치료 B:** 밤새 금식한 다음, 고지방 아침 식사 시작 30분 후, 제1일 0시에 60 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트(2 x 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 1 EC 정제, 30 mg).

[0264] **치료 C:** 밤새 금식 후 제-5일 내지 제-1일의 아침에 20 mg 오메프라졸(PPI(양성자 펌프 억제제)의 1 x 20 mg 지연-방출 캡슐) QD, 밤새 금식 후 제1일 -1시에 20 mg 오메프라졸 지연-방출 캡슐, 및 제1일 0시에 60 mg 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트(2 x 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 비코팅된(UC) 캡슐, 30 mg. 표 7 참조).

[0265] 표 6

구성요소	품질 표준	기능	조성물(정제 강도 당)	
			10 mg	30 mg
WTX101	자체 개발	활성 물질	10 mg	30 mg
3염기성 칼슘 포스페이트	NF	희석제	81 mg	79.2 mg
나트륨 카르보네이트, 무수	NF	완충제	5.0 mg	6.0 mg
나트륨 전분 글리콜레이트	NF	붕해제	2.0 mg	2.4 mg
마그네슘 스테아레이트	NF	윤활제	2.0 mg	2.4 mg
OPADRY® 완전 필름 코팅 시스템 03K19229 클리어	자체 개발	프리-코트	6.0 mg	7.2 mg
아크릴-EZE 화이트	자체 개발	장용성 코팅	7.7 mg	8.9 mg

[0266]

[0267] 표 7

구성요소	품질 표준	기능	조성물 (캡슐 당)
WTX101	자체 개발	활성 물질	30 mg
무수 2염기성 칼슘 포스페이트	USP	희석제	475 mg
무수 나트륨 카르보네이트	NF	완충제	25 mg
히드록시프로필메틸셀룰로스 캡슐(크기 1)	자체 개발	캡슐	1 캡슐

[0268]

[0269] 연구에 등록하여 완료한 모든 18명의 대상체는 안전성 및 PK 분석에 포함되었다. 그러나, 1명의 대상체는 측정 가능한 투약전 혈장 총 Mo 농도가 상응하는 C_{max} (최대 측정된 혈장 농도)의 > 40%이기 때문에 치료 B에 대한 PK 기술적 통계 및 통계 분석에서 제외되었다. 따라서 PK 분석 집단은 금식하 EC 정제(치료 A) 및 금식하 UC + PPI(치료 C)에 대해 18명의 대상체 및 섭식하 EC 정제(치료 B)에 대해 17명의 대상체로 구성되었다.

[0270] **약동학적 결과**

[0271] 혈장 총 Mo에 대한 PK 파라미터는 다음과 같이 계산하였다:

[0272] AUC_{0-t} : 선형 사다리꼴 방법에 의해 계산된, 시간 0에서 마지막 측정가능한 농도까지, 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적.

[0273] AUC_{0-inf} : 시간 0에서 무한대까지 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적. AUC_{0-inf} 는 AUC_{0-t} 의 합계 + 마지막 측정가능한 혈장 농도 대 소실 속도 상수의 비로 계산된다.

[0274] C_{max} : 지정된 시간 범위에 걸친 최대 측정된 혈장 농도.

[0275] t_{max} : 최대 측정된 혈장 농도의 시간. 최대 값이 1개 초과 시점에서 발생하는 경우, t_{max} 는 이 값을 가진 첫 번째 시점으로 정의되었다.

[0276] λ_z : 혈장 농도 대 시간 곡선의 세미-로그 플롯으로부터 계산된 겉보기 1차 말단 소실 속도 상수. 파라미터는 마지막 비-제로 농도로 시작하여, 말단 로그-선형 단계(즉, 3개 이상의 비-제로 혈장 농도)에서 최대 포인트 수를 사용하여 선형 최소-제곱 회귀 분석에 의해 계산되었다.

[0277] $t_{1/2}$: 겉보기 1차 말단 소실 반감기는 $0.693/\lambda_z$ 로 계산되었다.

[0278] T_{lag} : 흡수 지연 시간

[0279] CL/F: 겉보기 경구 청소율

[0280] V_z/F : 겉보기 경구 부피 분포

[0281] 도 8a 및 8b에 제시된 바와 같이, 총 Mo의 평균± 표준 오차 혈장 농도는 금식하 비코팅된 캡슐(UC) + PPI(치료 C)와 비교하여 금식하 EC 정제(치료 A)의 투여 후 약간 더 낮았다. 그러나, 대상체 사이에 변동성이 있었으며, 18명 중 3명은 EC 정제에 대해 훨씬 더 낮은 농도를 제시하였고, 5명은 평균 데이터와 동일한 패턴을 제시하였으며, 10명은 치료 둘 다에 대해 더 필적하거나 또는 중첩불가능한 농도를 제시하였다.

[0282] 평균 혈장 농도와 일치하여, C_{max} , AUC_{0-t} , 및 AUC_{inf} 에 대한 산술적(표 8) 및 기하학적(표 7) 평균 값은 금식하 UC 캡슐+ PPI(치료 C)보다 금식하 EC 정제(치료 A)에 대해 더 낮았다. GMR은, 연관된 90% CI < 80.00%의 하한 치료, 75.81% 내지 87.16% 범위였으며, 이는 평균 노출 감소를 나타낸다. 중앙값 T_{max} 는 필적한만한 범위로 치료 둘 다에 대해 각각 4.54 및 4.50시간에 필적하였다(표 8).

[0283] 18명의 대상체 중 네(4)명은 금식하 EC 정제의 투여 후 흡수 지연 시간을 가졌으며, 중앙값(범위)은 2.00시간 (2.00 내지 3.00시간)이었다(표 8).

[0284] 음식과 함께 EC 정제(치료 B)의 투여는 평균 혈장 총 Mo 농도의 큰 감소를 초래하였다(도 5). 이는 또한 이 치료에 대해 평가가능한 17명의 대상체 중 2명을 제외하고 모두에서 관찰되었다. C_{max} , AUC_{0-t} , 및 AUC_{inf} 는 25.20% 내지 40.49% 범위의 GMR로, 음식과 함께 EC 정제의 투여 후 더 낮았으며(표 4 및 5), 이는 흡수에서의 실질적인

감소를 나타낸다. 중앙값 T_{max} 는 필적할만한 범위로 음식이 있거나 없는 것에 대해 각각 4.55 및 4.54시간에 필적하였다(표 8). 금식하 EC 정제(치료 A)와 비교하여, 더 많은 대상체(6명의 대상체)가 흡수 지연 시간을 가졌으며 중앙값(범위)은 3.00시간(2.00 내지 5.00시간)으로 증가하였다(표 8).

[0285] 평균 $t_{1/2}$ 은 3가지 치료 모두에 대해 본질적으로 동일하였으며(표 8), 전반적인 평균은 ~48시간 또는 2일이었다. CL/F 및 Vz/F는 또한 2가지 금식 치료에 대해 필적하였지만, 섭식하 EC 정제의 투여 후 더 낮은 생체이용률로 인해, 해당 치료에 대해 더 높다.

[0286] C_{max} , AUC_{0-t} , 및 AUC_{inf} 에 대한 최저 대상체간 변동 계수(BSCV)는 금식하 UC 캡슐 + PPI(치료 C)에 대해 관찰되었으며, 범위는 15.8% 내지 19.1%였다(표 8). 금식하 EC 정제(치료 A)의 투여는 더 높은 BSCV(26.1% 내지 35.2%; 표 8)를 초래하였다. BSCV는 고칼로리/고지방 식사 후 EC 정제가 투여되었을 때, 특히 AUC_{0-t} 및 AUC_{inf} 에 대해 각각 81.5% 및 72.6%로 훨씬 더 높았다(표 8). 금식하 EC 정제와 비교하여, 섭식 상태 하에 EC 정제가 투여되었을 때 AUC에 대한 BSCV는 ~2.2-배 더 높았다.

[0287] 도 8a 및 8b에 도시된 바와 같이, 금식하 UC + PPI(치료 C)와 비교하여 금식하 EC 정제(치료 A)의 투여 후 총 Mo의 평균 ± 표준 오차 혈장 농도에서 약간 감소가 있었다. C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, 및 $AUC_{(inf)}$ 와 관련하여 유사한 경향이 관찰되었다(표 6 및 7). 그럼에도 불구하고, 개별 대상체 데이터의 조사는 일부 개별 대상체에서 유사한 패턴이 관찰되었지만, 대다수는 둘 다 금식 상태 하에 투여되었을 때 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 EC 정제 및 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 UC + PPI에 필적하는 총 Mo 농도-시간 프로파일을 보였음을 나타낸다. 그러나, 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트 섭식하 EC 정제(치료 B)의 투여는 대다수의 대상체 사이에서 일치하는 흡수에서 60% 내지 75% 감소를 초래하였다.

[0288] 표 8: 금식(치료 A) 및 섭식 상태(치료 B) 하에 단일 60 mg(2 x 30 mg) 용량의 WTX101 EC 정제 및 금식 상태 하에 UC + PPI(치료 C)의 투여 후 총 Mo PK 파라미터의 요약

파라미터*	치료		
	금식하 EC 정제	섭식하 EC 정제	금식하 UC + PPI
$T_{1/2}$ (h)	2.00(4) [2.00 - 3.00]	3.00(6) [2.00 - 5.00]	-†
C_{max} (ng/mL)	376 ± 98.0(18)	187 ± 118(17)	442 ± 69.6(18)
T_{max} (h)	4.54(18) [3.00 - 9.53]	4.55(17) [3.52 - 9.51]	4.50(18) [2.99 - 10.0]
$AUC_{(0-t)}$ (h·ng/mL)	16,026 ± 5,635(18)	5,740 ± 4,681(17)	19,809 ± 3,509(18)
$AUC_{(inf)}$ (h·ng/mL)	17,258 ± 5,955(18)	6,973 ± 5,065(15)	21,047 ± 4,022(17)
λ_z (1/h)	0.0140 ± 0.0023(18)	0.0258 ± 0.0303(15)	0.0145 ± 0.0014(17)
$t_{1/2}$ (h)	51.0 ± 8.87(18)	43.5 ± 20.9(15)	48.2 ± 4.86(17)
CL/F(L/h)	0.92 ± 0.51(18)	6.34 ± 11.9(15)	0.66 ± 0.13(17)
Vz/F(L)	66.6 ± 34.0(18)	175 ± 98.1(15)	45.2 ± 8.31(17)

*중앙값(N)[범위]가 보고된 경우 T_{max} 를 제외한 산술적 평균 ± 표준 편차(N)

†파라미터는 이 치료의 임의의 대상체에 대해 추정될 수 없었다.

[0289]

[0290] 표 9: 금식(치료 A) 및 섭식 상태(치료 B) 하에 단일 60 mg(2 x 30 mg) 용량의 WTX101 EC 정제 및 금식 상태 하에 UC+ PPI(치료 C)의 투여 후 총 Mo PK 파라미터의 통계 분석

파라미터	최소 제곱 기하학적 평균		기하학적 평균 비(%)*		대상체간 CV(%)
	검사치	참조치	추정치	90% 신뢰 구간	
금식하 EC 정제 vs. 금식하 UC+PPI					
C _{max}	360.88	436.61	82.65	63.91 → 106.90	47.98
AUC(0-t)	14,790.84	19,511.14	75.81	52.23 → 110.02	73.76
AUC(inf)	15,997.76	18,353.45	87.16	64.59 → 117.63	55.30
섭식하 EC 정제 vs. 금식하 EC 정제					
C _{max}	146.11	360.88	40.49	31.12 → 52.68	47.98
AUC(0-t)	3,726.71	14,790.84	25.20	17.21 → 36.89	73.76
AUC(inf)	5,071.14	15,997.76	31.70	23.12 → 43.47	55.30

* 자연 로그-변환 데이터의 분석에 기초함.

[0291]

[0292]

표 10: 금식(치료 A) 및 섭식 상태(치료 B) 하에 단일 60 mg(2 x 30 mg) 용량의 WTX101 EC 정제 및 금식 상태 하에 UC+PPI(치료 C)의 투여 후 총 Mo C_{max}, AUC_{0-t}, 및 AUC_{inf}의 대상체간 변동 계수의 요약

파라미터*	치료		
	금식하 EC 정제	섭식하 EC 정제	금식하 UC + PPI
C _{max} (ng/mL)	26.1	39.9	15.8
AUC(0-t)(hxng/mL)	35.2	81.5	17.7
AUC(inf)(hxng/mL)	34.5	72.6	19.1

*대상체간 변동 계수(%)

[0293]

[0294]

실시예 5: 윌슨병의 2 상 다기관 개방형 연구에서 WTX101 치료에 의한 신경학적 개선

[0295]

실시예 1에 기재된 2 상 연구 동안 수집된 데이터를 추가로 분석하여 WTX101로 24주 치료 후 특정 신경학적 변화를 특징화하였다.

[0296]

방법

[0297]

WD가 있는 성인 환자(치료 미접촉 또는 킬레이트화 또는 아연 요법 ≤2년)는 24주 동안 반응-유도된 개별 WTX101 투약(15-120 mg 1일 1회)을 받았다. 신경학적 상태의 변화는 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS)를 사용하여 특징화하였다.

[0298]

결과

[0299]

28명의 등록된 환자 중에서, 25명이 신경학적 소견을 보였다. 기준점 평균 UWDRS 파트 II(장애) 및 III(신경학적 상태) 점수는 각각 6.6(SD 10.0; 범위 0-35) 및 22.8(SD 21.0; 범위 0-83)이었다. 24주까지, 평균 [SD] UWDRS 파트 II 점수(4.1 [8.2]; p<0.001) 및 파트 III 점수(16.6 [17.7]; p<0.0001) 둘 다 개선되었다. 시간 경과에 따라 취해진 파트 II 및 III 총 점수 사이에 매우 유의한 예측 관계가 있었다(p<0.0001). 기준점에서 가장 흔한 UWDRS 파트 III 이상은 체위 팔 떨림(71%), 조음장애(68%), 보행(61%) 및 사지 재주 및 협응 척도 항목, 예를 들어 반복 손동작(71%), 손가락 두드리기(57%), 필기(54%) 및 다리 민첩성(54%)이었다. 가장 심하게 영향받은 항목은 필기 및 조음장애였다(평균 [SD] 점수 각각 2.0 [0.8] 및 1.8 [0.9]). 24주에 걸쳐 가장 큰 평균 개선(% 변화)은 필기(51.4%), 다리 민첩성(40.8%), 체위 팔 떨림(39.5%) 및 반복 손동작(35.0%)에 대해 관찰되었다. 총 떨림 또는 사지 재주 및 협응 항목의 그룹화는 유사한 개선(각각 34.2% 및 29.2%)을 입증하였다. WTX101은 일반적으로 널리 용인되었으며 조기 약물-유도된 신경학적 악화는 관찰되지 않았다.

[0300]

결론

[0301]

신경학적 소견은 이러한 WD가 있는 환자 코호트에서 공통적이었다. WTX101 치료는 WD에서 전향적 24-주 2 상 시험에서 장애 및 신경학적 상태를 신속하게 개선하였다. WTX101 치료 후 개선된 신경학적 상태는 환자-보고 장애 감소와 상관관계가 있었다.

[0302]

실시예 6: 윌슨병의 2 상 다기관 개방형 연구에서 WTX101 치료에 의한 신경학적 개선

[0303]

실시예 1의 2 상 연구를 추가로 분석하여 윌슨병(WD) 환자에서 신경학적 소견의 상세한 사항 및 WTX101로 24 주

치료 후 특정 신경학적 변화를 특징화하였다. 이 데이터의 분석은 일반적으로 실시예 5에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0304] 신경학적 소견은 매우 빠르게 장애를 초래할 수 있지만, 이전의 기존 치료는 증상을 항상 완화시키지 못하였으며, 때때로 신경학적 질환의 널리 알려진 역설적인 조기 악화를 야기하고/하거나, 환자에 의해 불량하게 용인되었다. 24-주 2 상 연구(NCT02273596; EudraCT 2014-001703-41)에서 비스-콜린 테트라티오몰리브데이트(WTX101)는 비-세룰로플라스민-결합된 구리(NCC) 수준의 신속한 제어 및 평균 NCC 수준이 12주까지 정상 상한치 미만으로 떨어질 경우 유리한 안전성 프로파일을 제시하였다.

[0305] 통합 윌슨병 등급 척도(UWDRS)를 사용하여 평가된 신경학적 소견의 분석은 역설적인 조기 악화 없이 증상 개선을 제시하였다. 연구에서 신경학적 소견의 변화는 UWDRS의 파트 III(신경학적 상태)으로부터의 데이터를 사용하여 면밀히 검토하였다. 추가적으로, 이 실시예는 윌슨병의 환자 보고(파트 II)와 임상적으로 평가된(파트 III) 신경학적 소견 사이의 정량적 관계를 탐구한다.

[0306] **방법**

[0307] 윌슨병으로 진단된 성인(≥ 18 세)(Leipzig 점수 ≥ 4)은 그들이 윌슨병에 대한 이전 치료를 받지 않았거나, 또는 ≤ 24 개월 동안 킬레이트화 또는 아연 요법을 받았던 경우를 포함하였으며; 정상 참고 범위 하한치(즉 $\geq 0.8 \mu\text{mol/L}$)를 초과하는 NCC 농도를 가졌다. 환자는 비대상성 간경화증, 말기 간 질환 모델(MELD) 점수 > 11 , 또는 변형된 Nazer 점수(개정된 King의 점수) > 6 을 가진 경우 제외되었다.

[0308] 24-주 2 상 개방형 연구는 유럽 및 미국에서 수행하였다. 첫 4-8주 동안, 환자는 혈장 몰리브덴에 대해 조정된 기준점 NCC 농도에 따라(기준점 제외), WTX101 15-60 mg 1일 1회 받았다. 그 후, 투약은 실험실(혈장 몰리브덴에 대해 조정된 NCC 농도 포함) 및 임상 평가(투여된 최대 1일 용량: 120 mg)에 따라 조정하였다.

[0309] 기준점 및 4, 8, 12, 18, 및 24주에 각각 UWDRS의 파트 II 및 III을 사용하여 장애 및 신경학적 상태를 평가하였다: **장애(파트 II)**: 10-항목 환자-보고 설문조사(총 점수에 대한 범위: 0-40; 점수가 높을수록 장애가 크다는 것을 나타냄). **신경학적 상태(파트 III)**: 23-항목 임상-평가 점수(총 점수에 대한 범위: 0-143; 점수가 높을수록 신경학적 상태가 나쁘다는 것을 나타냄). 데이터(UWDRS 파트 II 및 III에 대한 총 점수, 및 AE)는 결과에서 문맥상 간단하게 요약된다.

[0310] AE를 최소화하면서 최적의 치료 레지멘을 제공하기 위해 신경학적 소견에 대한 치료의 영향을 더 잘 이해하고 정량화하기 위해 장애 및 신경학적 상태 총 점수 사이의 관계를 설명하였다. 다음에 대해 기준점, 24주, 및 기준점에서 24주까지의 변화시 UWDRS 신경학적 상태 점수를 계산하였다: 환자의 적어도 50%가 경험한 임의의 개별 항목; 및 항목 그룹(즉 특정한 환자 표현형을 나타내는 것으로 간주될 수 있는 개별 항목의 집합 [표 11]).

[0311] 표 11. UWDRS 신경학적 항목 그룹의 조성

항목 그룹	그룹에 할당된 개별 신경학적 상태 항목(UWDRS 항목 번호)	총 점수에 대한 범위 ^b
총 떨림	안정 떨림(15); 머리 떨림(16); 팔 - 체위 떨림(21A) 및 날개짓 떨림(21B); 체위 떨림 - 다리(24); 턱 떨림(31)	0-45
총 보행	의자에서 일어나기(27); 체위 - 몸통 근긴장이상(28A ^a), 자세의 운동실조(28B), 및 파킨슨증(28C); 보행 - 다리 근긴장이상(29A ^a), 운동실조(29B), 및 파킨슨증(29C)	0-32
근긴장이상	경구하악 근긴장이상(13A); 경부 근긴장이상(25); 팔 및 손 근긴장이상(26); 몸통 근긴장이상(28A ^a); 보행 - 다리 근긴장이상(29A ^a)	0-28
사지 민첩성 및 협응	손가락 두드리기(18); 빠른 반복 손동작(19); 필기(20); 지비 검사(22); 다리 민첩성(23)	0-36
경직	팔, 다리, 및 목(17)	0-20

^a개별 하위-항목은 1개 그룹에 고유하지 않음; ^b개별 항목에 대한 점수를 합하여 항목 그룹에 대한 총 점수를 제공함.

[0312]

[0313] 혼합-모델 반복-측정 분석을 사용하여 UWDRS 총 점수에 대한 기준점으로부터의 변화에 대해 최소 제곱 평균(표준 오차 [SE], 95% 신뢰 구간 [CI]) 값을 계산하였으며; 양측 p 값을 사용하여 유의성을 평가하였다. 파트 II 및 III에 대한 UWDRS 총 점수 사이의 관계를 조사 및 정량화하기 위해, 모든 연구 방문으로부터 각각의 환자의 점수를 사용하여 무작위 계수 분석을 수행하였다. 다른 결과에 대해 요약 통계를 계산하였다.

[0314] **결과**

[0315] 전체로서, 28명의 환자가 WTX101을 받았다(표 12). 6명의 환자가 치료를 중단하였다. 3명은 비-신경학적 특성의 AE를 경험하였고, 2명은 정신과적 어려움이 있어서 프로토콜을 고수할 수 없었으며, 1명은 질환 진행으로 인해 신경학적 악화가 있었다.

[0316] 표 12. 기준점 특징

	환자(N = 28)
여성, n(%)	15(54)
연령, 세, 평균(SD) [범위]	34.1(11.86) [18-64]
UWDRS 총 점수, 평균(SD)	
파트 II(장애)	6.6(10.0)
파트 III(신경학적 상태)	22.8(21.0)
신경학적 이상 ^a , n(%)	25(89)
윌슨병에 대한 이전 치료, n(%)	
없음	9(32)
28일 미만	9(32)
28일 내지 2년	10(36)

^a기준점에서 UWDRS 파트 III 점수가 ≥1인 환자.

[0317]

[0318] **UWDRS 장애 및 신경학적 상태: 총 점수**

[0319] 평균(SD) 총 점수는 24주에 개선되었다: 장애의 경우 4.1(8.2) 및 신경학적 상태의 경우 16.6(17.7). 두 경우

에서 개선은 유의하였다(기준점으로부터 최소-제공 평균 [SE, 95% CI] 변화): 장애의 경우 -3.7(0.9; -5.5 내지 -1.8; p = 0.0003) 및 신경학적 상태의 경우 -8.7(1.9; -12.5 내지 -5.0; p < 0.0001). UWDRS 파트 II 및 파트 III 총 점수 사이에 유의한 양의 선형 관계가 있었다(p < 0.0001).

[0320] **UWDRS 신경학적 상태: 개별 항목 및 항목 그룹**

[0321] **기준점**

[0322] **개별 항목:** 환자의 적어도 50%에 영향을 미치는 6개의 항목 중, 체위 팔 떨림, 빠른 반복 손동작, 및 조음장애(언어능력)가 가장 흔하였다(도 9). 항목 중에서 최대 가능 점수의 차이를 허용하면(즉 4 또는 8), 필기 및 언어능력이 가장 심하게 영향을 받았다(도 10a 및 10b).

[0323] **항목 그룹:** 떨림은 환자에서 가장 큰 비율로 보고되었고(23명의 환자, 82%), 보행(17명, 61%), 근긴장이상(15명, 54%), 사지 민첩성 및 협응(15명, 54%), 및 경직(12명, 43%)이 이어졌다. 항목 그룹 중에서 최대 가능 점수의 차이를 허용하면(표 11), 경직이 가장 심하게 영향을 받았고(평균 [표준 편차, SD] 점수: 3.5 [2.9]), 떨림(7.4 [7.0]), 근긴장이상(3.9 [4.4]), 보행(4.4 [4.1]), 및 사지 민첩성 및 협응(1.3 [0.5])이 이어졌다.

[0324] **기준점에서 24주까지의 변화**

[0325] **개별 항목:** 기술적 통계에 기초하여, 평균 백분율 개선은 필기 및 다리 민첩성에 대해 가장 컸고(도 11a 및 11b) 점수에서 임의의 악화를 제시한 환자는 거의 없었다(도 12). 2명의 환자는 2-점 악화(손가락 두드리기)를 가졌으며; 모든 다른 악화는 1점 점도였다.

[0326] **항목 그룹:** 떨림(평균 [SD], 34.2% [61.7]) 및 사지 민첩성 및 협응(29.2% [72.2])에 대한 개선은 일반적으로 개별 항목에 대한 것과 유사하였다. 분석에서 22명의 환자 중, 각각 4명 및 3명은 점수에서 임의의 악화를 제시하였다(5건에서 1점, 1건 [떨림]에서 3점 및 1건 [사지 민첩성 및 협응]에서 4점 악화). 경직(26.9% [169.6]), 근긴장이상(15.0% [135.2]), 및 보행(4.2% [77.8])에 대한 전반적인 악화는 각각 4명, 3명, 및 6명의 개인에서 생겼다(경직의 경우 1 내지 8점, 근긴장이상의 경우 2 내지 4점, 및 총 보행의 경우 1 내지 6점 악화).

[0327] **결론**

[0328] 2 상 연구는 WTX101 치료가 윌슨병에서 충족되지 않은 중요한 요구를 해결할 잠재력이 있음을 제시하였다. WTX101 치료 후 개선된 신경학적 상태는 환자-보고 장애 감소와 상관관계가 있었다. WTX101은 장애 감소 및 신경학적 상태 개선과 연관되어 있으며, 널리 용인되었다.

[0329] **실시예 7: 간경변이 있거나 없는 환자의 분석**

[0330] 윌슨병의 사망률은 보통 비대상성 간경화증 및 간부전에 이차적이며; 따라서, 간 기능은 적절한 치료 레지멘을 결정하는데 있어서 중요한 요인이다. 초기 시험의 3-년 연장 단계에서 생성된 48주 데이터로 보충된, 실시예 1의 환자 풀을 사용하여 간경변이 있거나 없는 환자의 결과를 분석하였다. 실시예 1은 초기에 WTX101 15-60 mg/일을 사용한 다음, 반응-유도된 개별화된 투약(최대 투여량, 120 mg/일)을 사용하는 개방형 단일군 24-주 지속 기간 연구였다. 연장 단계는 1일 1회 WTX101의 지속적인 반응-유도된 개별화된 투약을 사용하는 개방형 단일군 3-년 지속기간 연구이다.

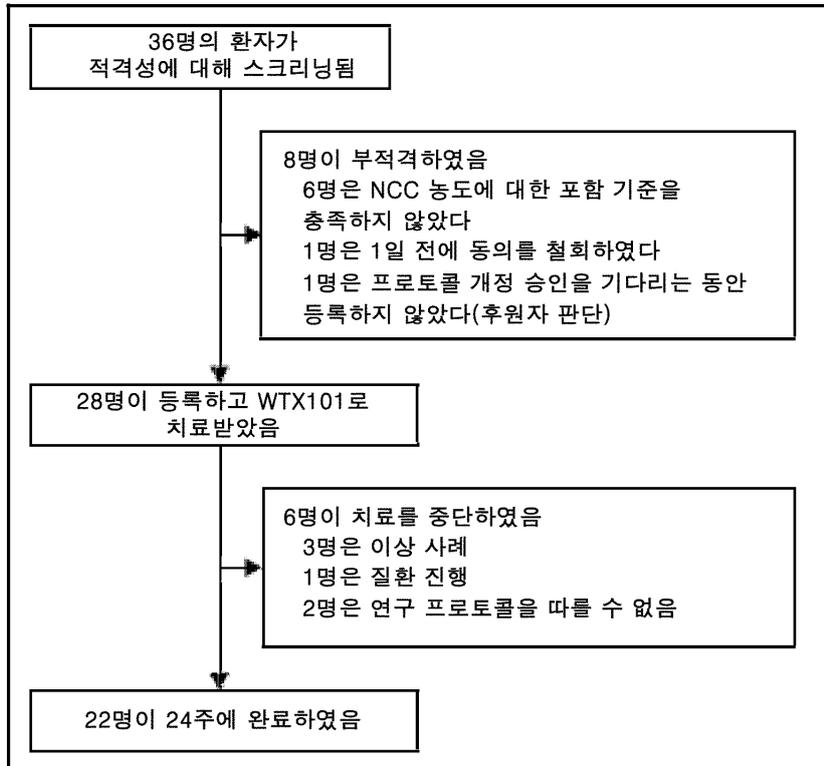
[0331] 이 실시예에 기재된 분석을 위해, 환자를 의학적 이력(생검 또는 영상화)에 기초하거나 또는 AST 대 혈소판 비율 지수(APRI)의 추정치(AST는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제를 지칭함)에 기초하여 간경변이 있는 것으로 특징화하였다. 기준점 인구통계, NCC_{corr} 수준, ALT 수준, MELD 및 변형된 Nazer 점수, 알부민 농도, 국제 표준화 비율(INR), 통합 윌슨병 등급 척도를 사용한 장애 및 신경학적 상태, 및 이상 사례(AE)에 대해 요약 통계를 계산하였다. 간경변이 있는 15명의 환자 중, 13명이 필수 연구를 완료하였으며, 모두 연장 연구를 계속하고 있다. 간경변이 없는 13명의 환자 중, 9명이 필수 연구를 완료하였으며, 모두 연장 연구를 계속하고 있다. 연장 연구에 대한 환자 흐름은 도 12에 도시된다.

[0332] 기준점에서 NCC_{corr} 은 간경변이 있는 환자의 경우 3.6 $\mu\text{mol/L}$ 및 간경변이 없는 환자의 경우 3.7 $\mu\text{mol/L}$ 였다. WTX101은 기준점에서 24주까지, 간경변이 있거나 없는 환자에서 유사한 정도로 NCC_{corr} 수준을 감소시켰고, 24주에 보여진 개선은 48주까지 유지되었다. NCC_{corr} 수준은 도 13에 제시된다.

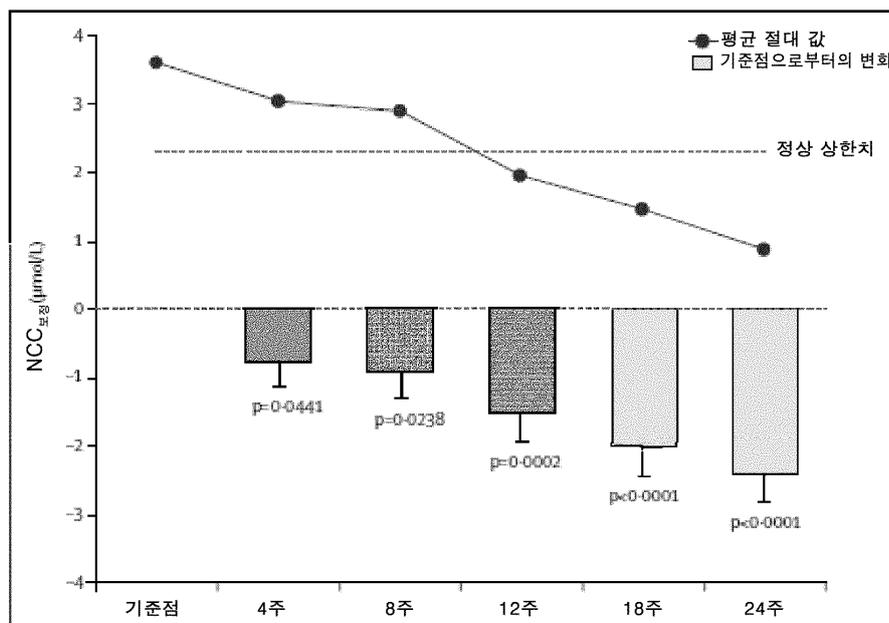
- [0333] 필수 연구에서, 용량 조정을 필요로 하는 ALT 상승은 5명의 간경변이 있는 환자 및 7명의 간경변이 없는 환자에서 발생하였다. ALT 상승은 3명의 간경변이 없는 환자에서 연구 철회와 연관되었다. 필수 연구 동안 ALT 상승은 빌리루빈 수준의 증가를 동반하지 않았다. 24주에서 48주까지, 용량 조정을 필요로 하는 ALT 상승은 발생하지 않았고 ATL 수준은 간경변 상태와 상관없이 안정적이었다. 간경변이 있거나 없는 환자에 대한 ALT 수준은 **도 14**에 제시된다. MELD 점수(간 질환 중증도; 점수 범위, 6-40)(**도 15**) 및 변형된 Nazer 점수(예후 지수; 점수 범위, 0-20)(**도 16**)는 기준점에서 낮았고 필수 연구 및 48주까지 안정적으로 유지되었다.
- [0334] 평균 알부민 농도(**도 17a**) 및 국제 표준화 비율(INR)(**도 17b**)은 간경변이 있거나 없는 환자에서 필수 연구 및 48주까지 안정적이었다. 평균 알부민 농도(**도 17a**) 및 혈액 응고 시간(**도 18**)은 기준점에서 정상 범위 내에 있었다. 이들은 간경변이 있거나 없는 환자에서 필수 연구 및 48주까지 안정적으로 유지되었다. UWDRS를 사용하여 환자-보고 장애 및 인상의-평가 신경학적 상태를 평가하였다. 간경변 상태와 상관없이, 필수 연구 동안 및 48주까지 개선이 발생하였다(**도 19a** 및 **19b**). WTX101의 내약성 프로파일은 간경변이 있거나 없는 환자에 대해 유리하고 유사하였다. 필수 연구 동안, 이상 사례(AE)는 10명의 간경변이 있는 환자 및 12명의 간경변이 없는 환자에서 발생하였다. 가장 흔한 AE는 ALT 및 GGT 수준 증가(각각 3명의 간경변이 있는 환자 및 5명의 간경변이 없는 환자), AST 수준 증가(각각의 그룹에서 4명의 환자), 및 떨림(4명의 간경변이 없는 환자)이었다. 연장 단계 동안, 필수 연구와 비교하여 AE를 경험한 환자가 소수였다(9명의 간경변이 있는 환자 및 6명의 간경변이 없는 환자). 가장 흔한 AE는 요로 감염(4명의 간경변이 있는 환자)이었다. 심각한 이상 사례(SAE)는 0-48주 동안 4명의 간경변이 있는 환자 및 6명의 간경변이 없는 환자에서 발생하였다. 연장 단계 동안, 간경변 그룹에서 2명의 환자가 아마도 WTX101과 관련된 SAE를 경험하였다. 1명의 환자는 호중구 감소증이 있었고 1명의 환자는 간헐적 변성증이 있었다.
- [0335] 이 분석에서, 기준점과 비교하여 WTX101 치료에 의한 구리 수준 제어의 개선은 두 환자 그룹에서 WTX101 치료의 24주에서 48주까지 유지되었다. WTX101을 사용하면, 간 기능은 간경변이 있거나 없는 환자에서 최대 48주까지 안정적이었다. WTX101의 내약성 프로파일은 유리하였고 간경변의 존재에 의해 영향을 받지 않았다. 따라서, WTX101 치료는 치료된 환자가 치료 전에 간경화증이 있든 없든 상관없이, 효과가 지속되며 널리 용인되었다.
- [0336] 당업자는 본원에 게시된 특정한 임계치가 검사 및 검정 방법의 특정한 조건에 따라 다소 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 더욱이, 당업자는 특정 구현예에서 "초과" 또는 "미만"으로 기재된 임계치가 각각 "동일하거나 또는 보다 더 큰" 또는 "동일하거나 또는 보다 더 작은"일 수 있음을 이해할 것이다. 유사하게, 당업자는 특정 구현예에서 "동일하거나 또는 보다 더 큰" 또는 "동일하거나 또는 보다 더 작은"으로 기재된 임계치가 각각 "초과" 또는 "미만"일 수 있음을 이해할 것이다.
- [0337] 상기 상세한 설명은 이해의 명확성만을 위해 주어졌으며 변형은 당업자에게 명백할 것이므로 불필요한 제한이 이해되어서는 안된다.
- [0338] 본 발명이 이의 특정 구현예와 관련하여 기재되었지만, 추가의 변형이 가능하고 본 출원이 일반적으로 본 개시 내용의 원리에 따라 본 발명의 임의의 변경, 용도, 또는 적용을 포괄하도록 의도되며, 본 발명이 속하는 기술분야 내에서 알려지거나 또는 통상적인 관행을 따르고 전술된 필수적인 특징에 적용될 수 있고 첨부된 청구범위의 범위를 따르는 본 개시내용으로부터의 이러한 이탈을 포함함이 이해될 것이다.
- [0339] 본원에 인용된 모든 참고문헌, 논문, 간행물, 특허, 특허 간행물, 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함된다. 그러나, 본원에 인용된 임의의 참고문헌, 논문, 간행물, 특허, 특허 간행물, 및 특허 출원에 대한 언급은 그렇지 않으며, 세계 어느 나라의 공통의 일반적인 지식의 일부로 유효한 선행 기술을 구성한다는 인정 또는 어떤 형태의 제안으로 간주되지 않아야 한다.

도면

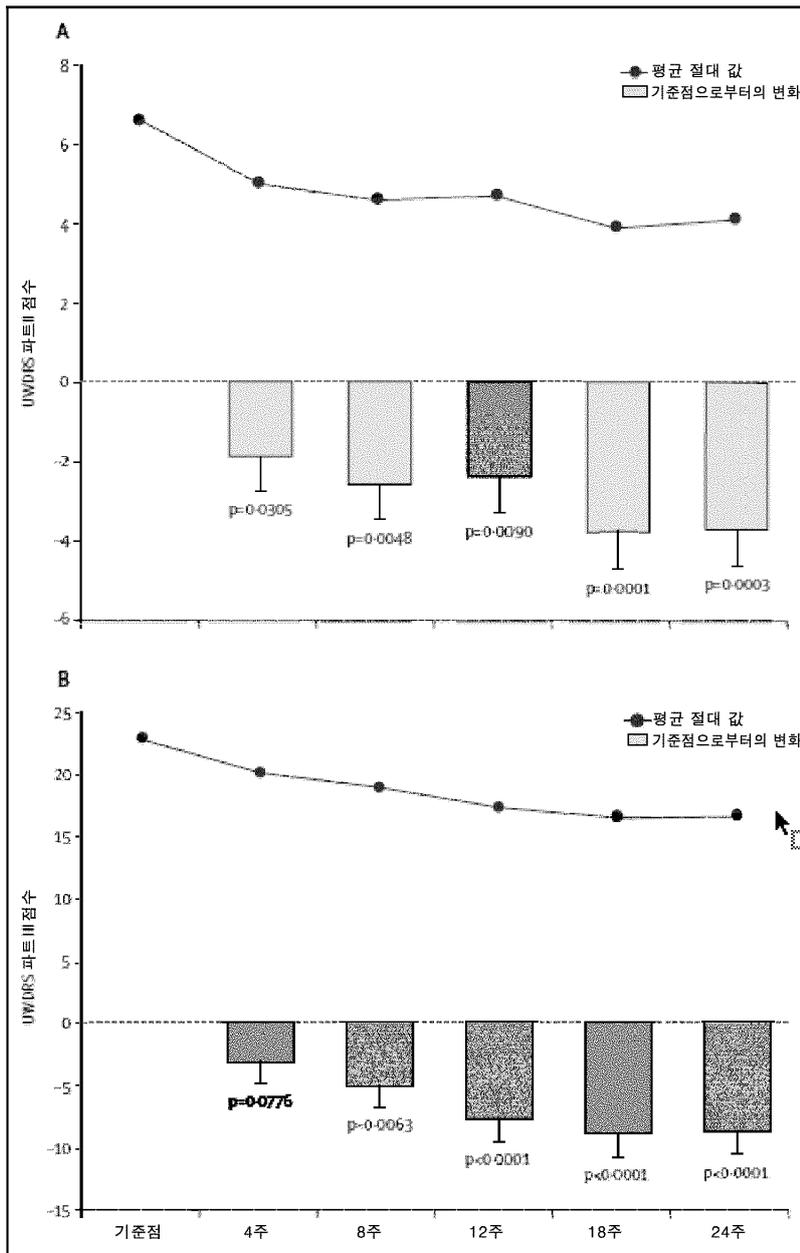
도면1



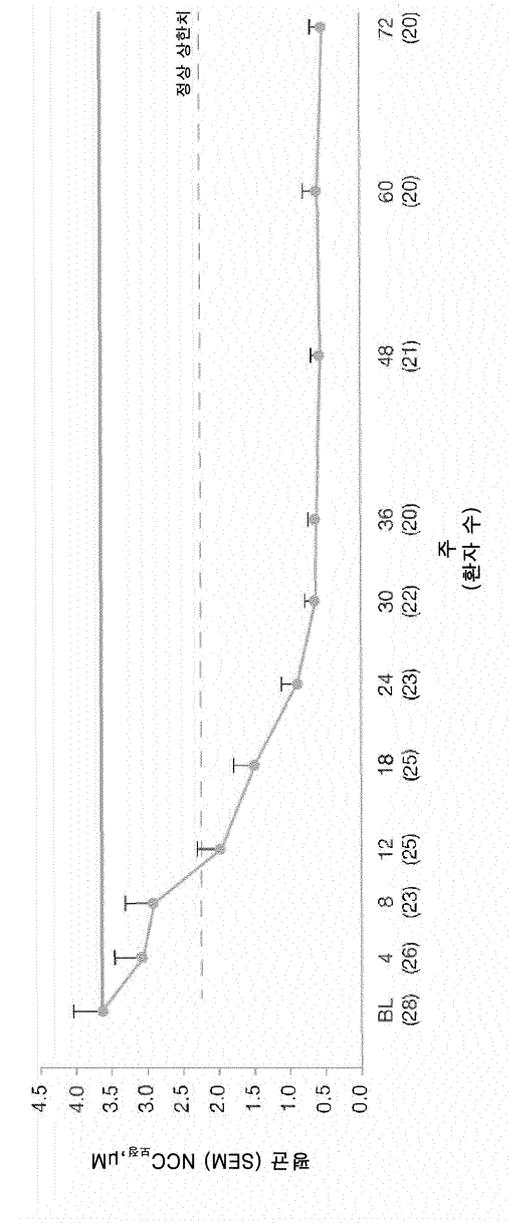
도면2



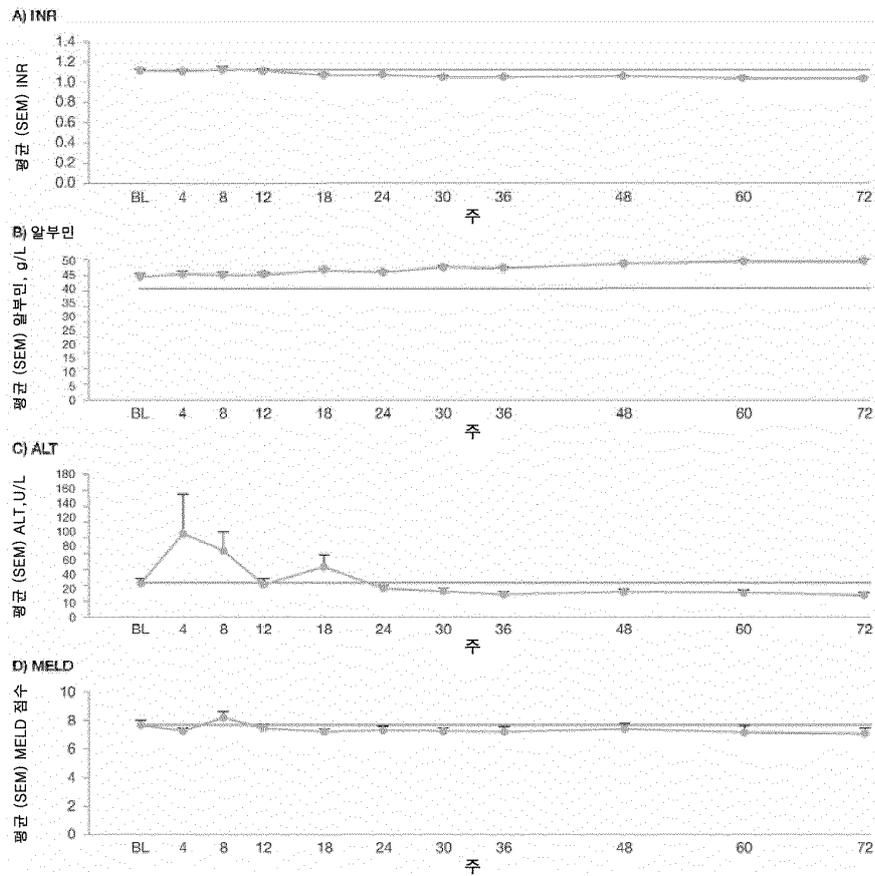
도면3



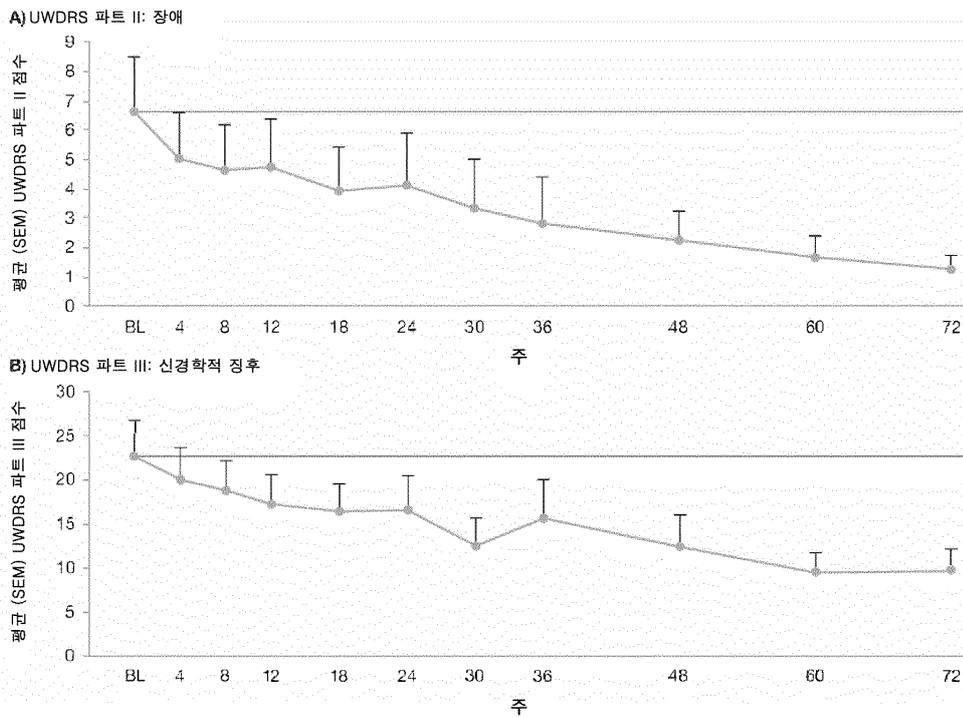
도면4



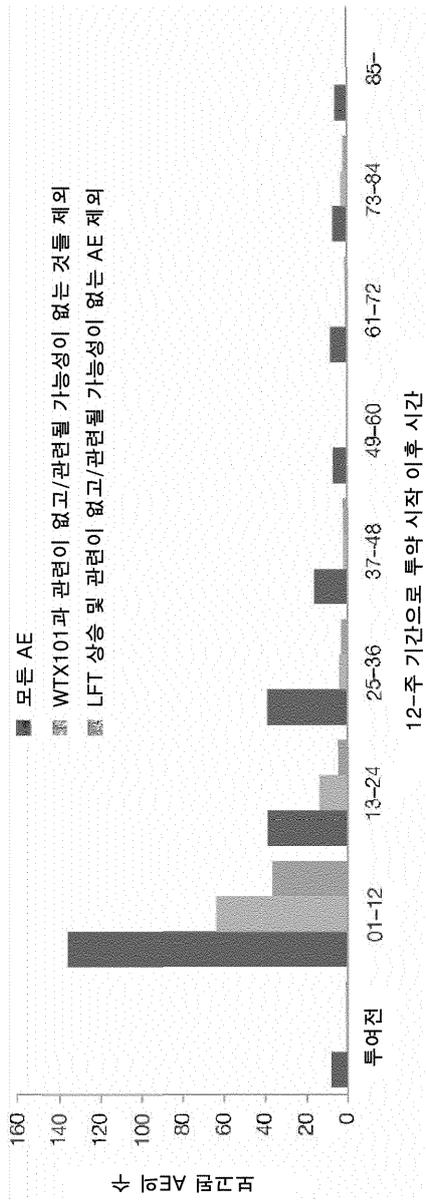
도면5



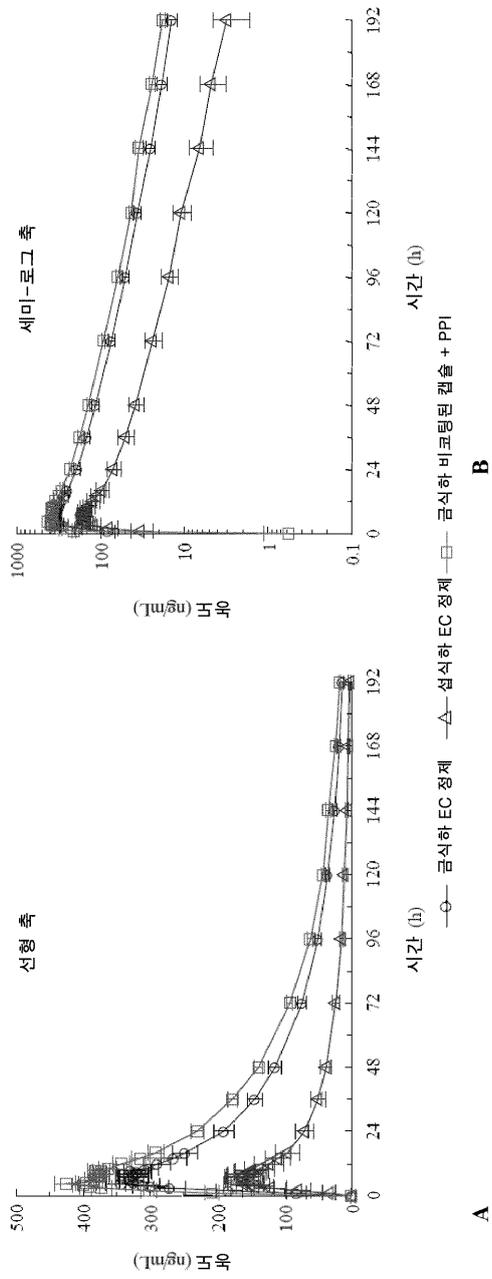
도면6



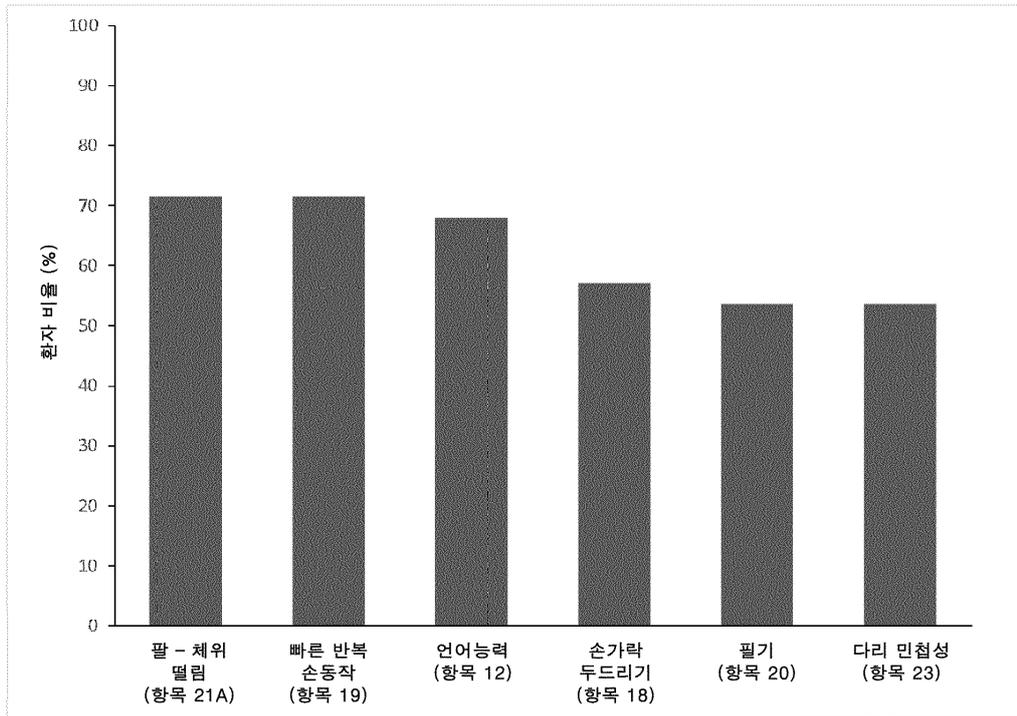
도면7



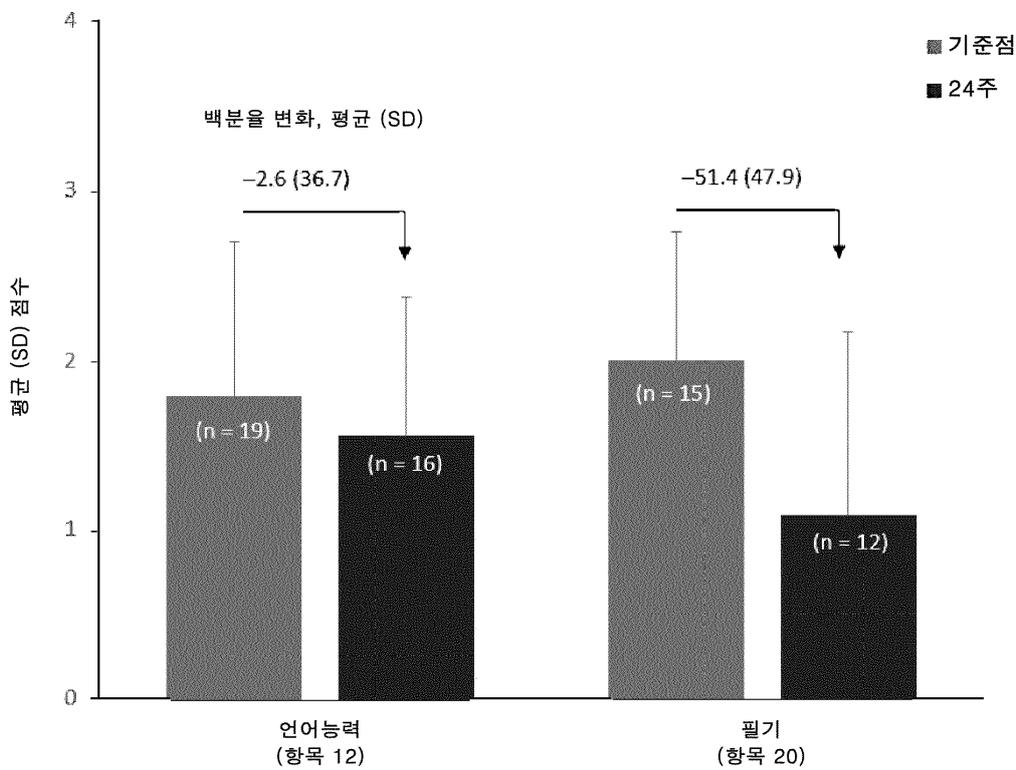
도면8



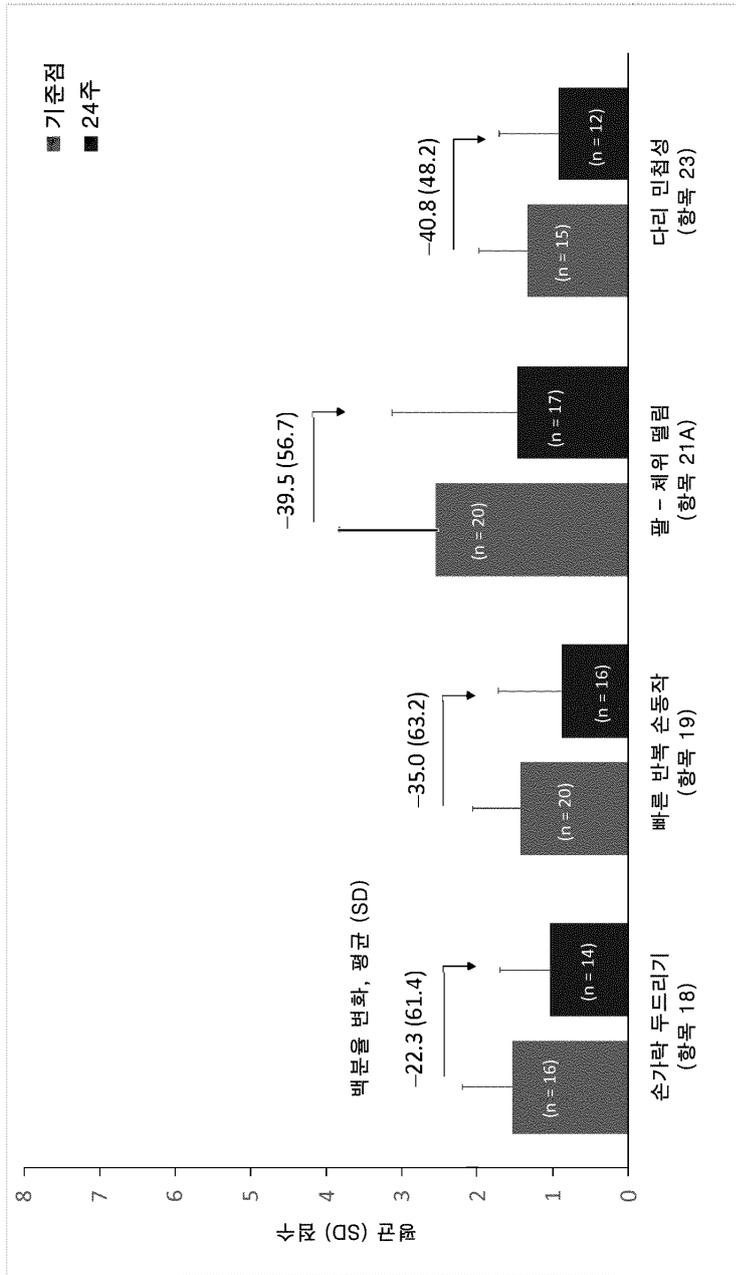
도면9



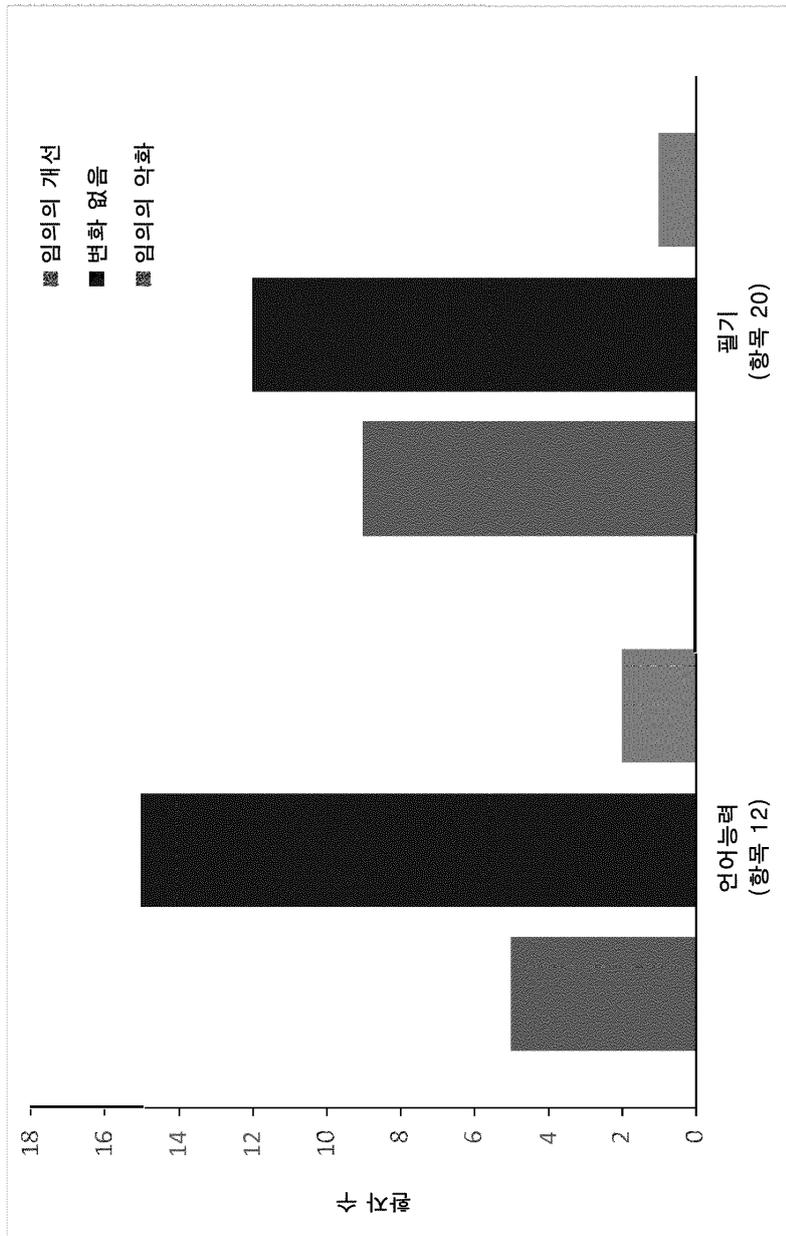
도면10a



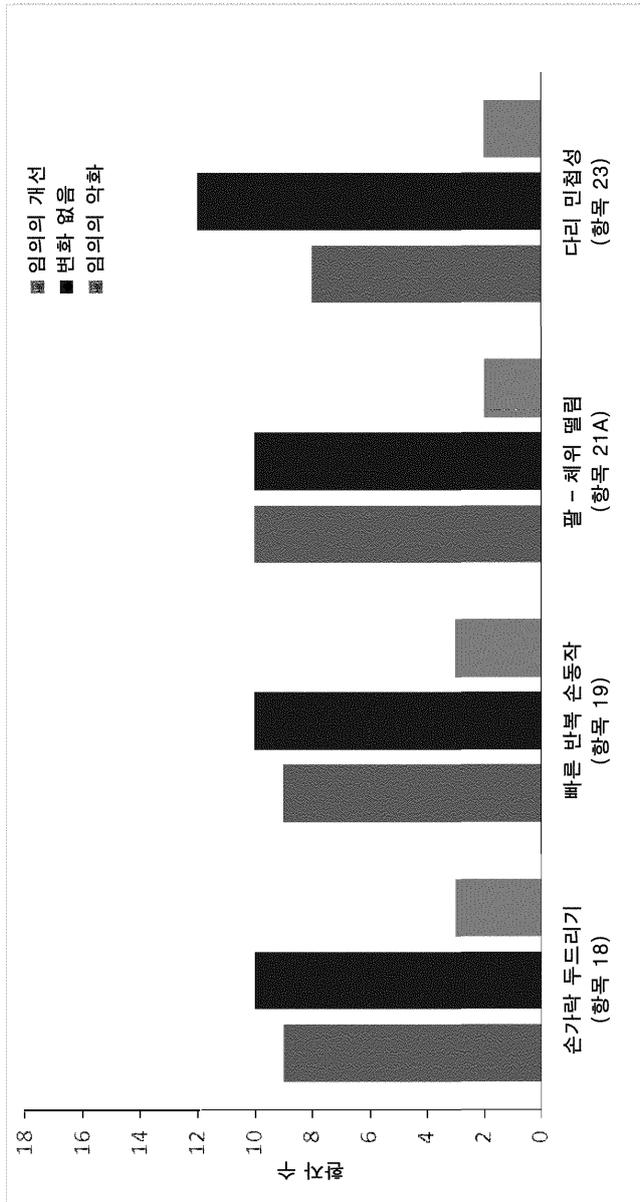
도면10b



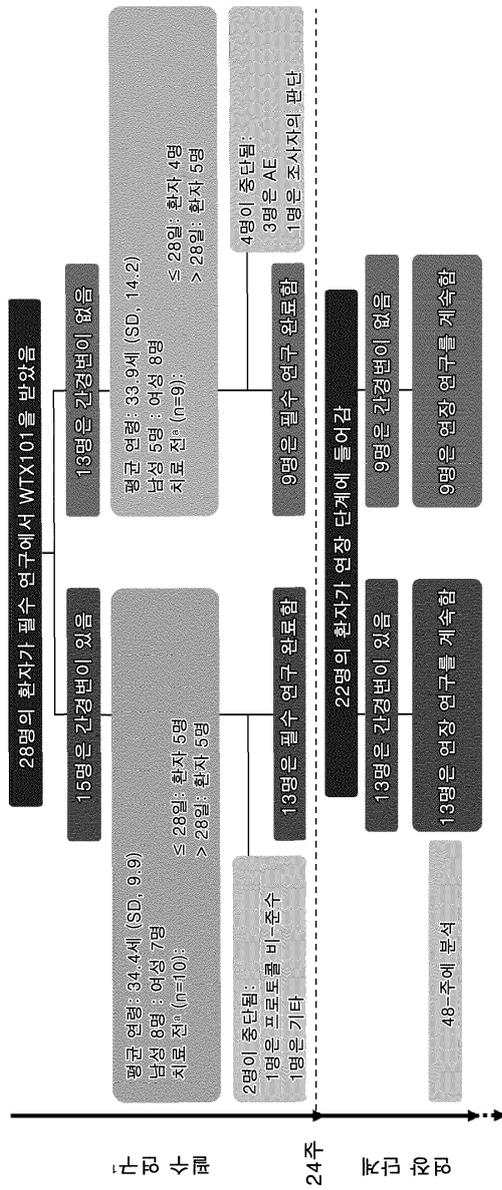
도면11a



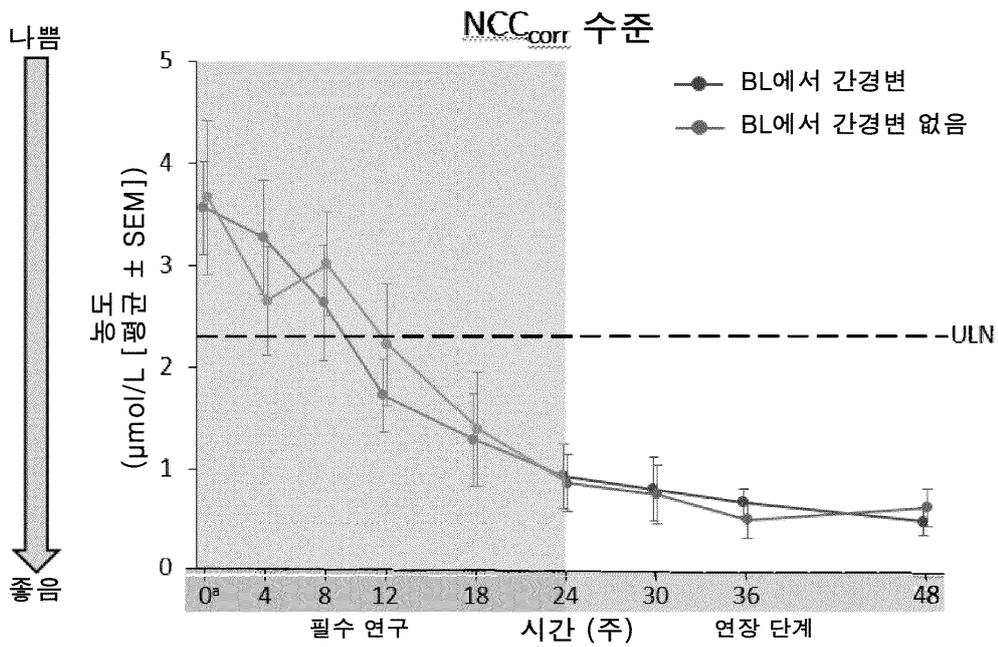
도면11b



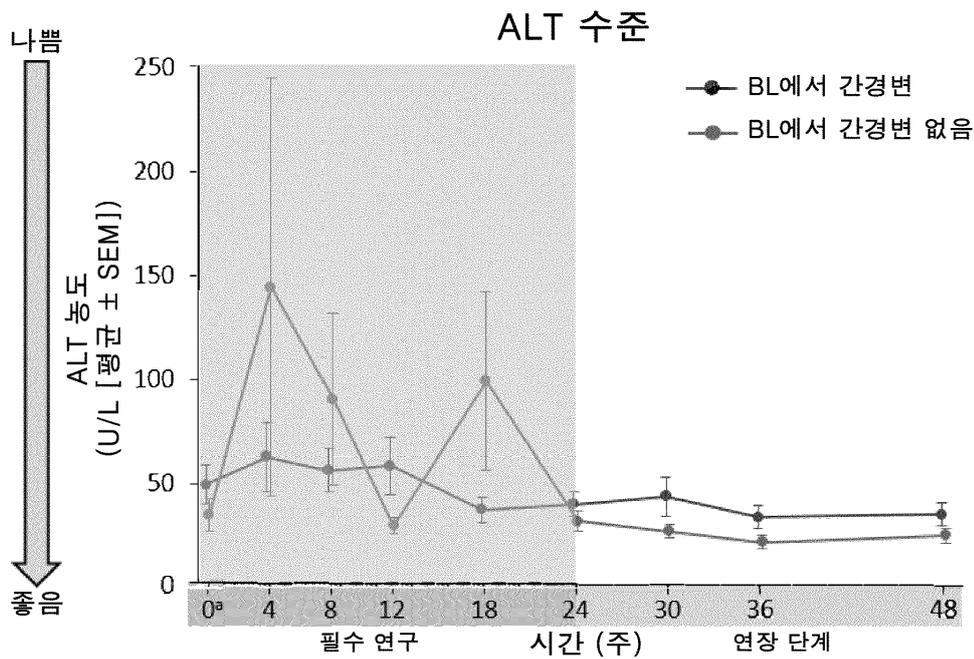
도면12



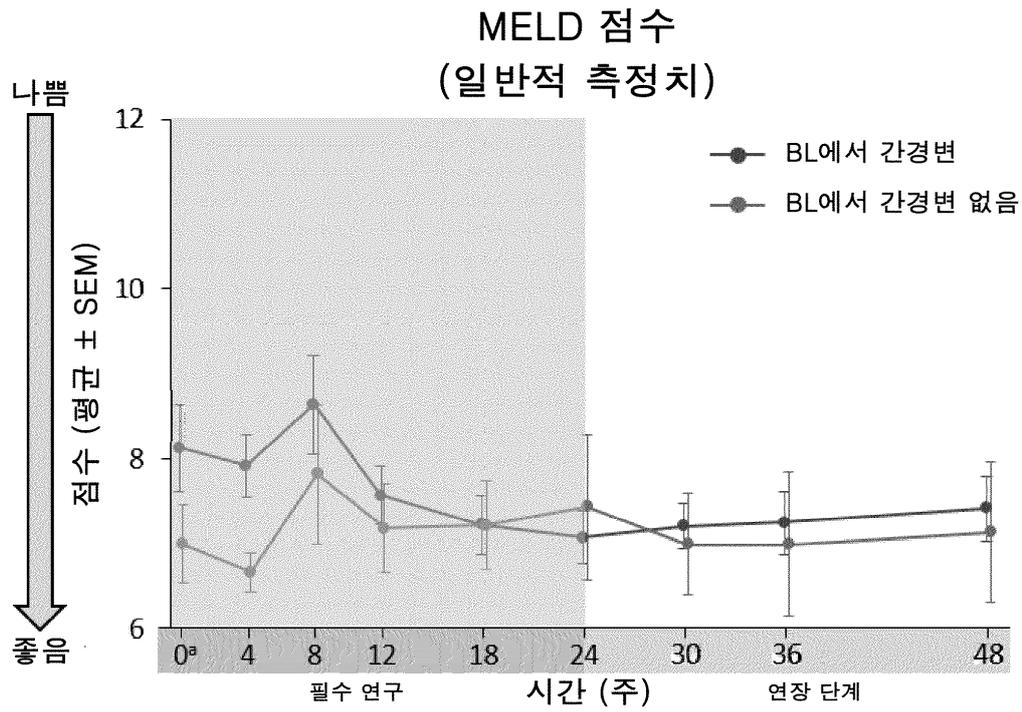
도면13



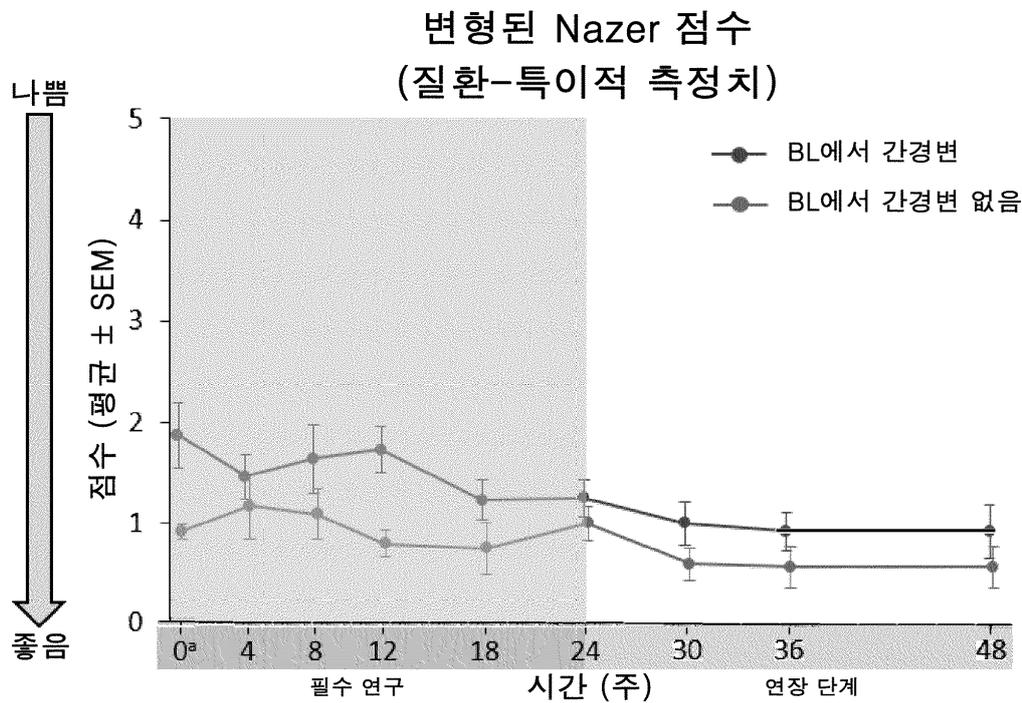
도면14



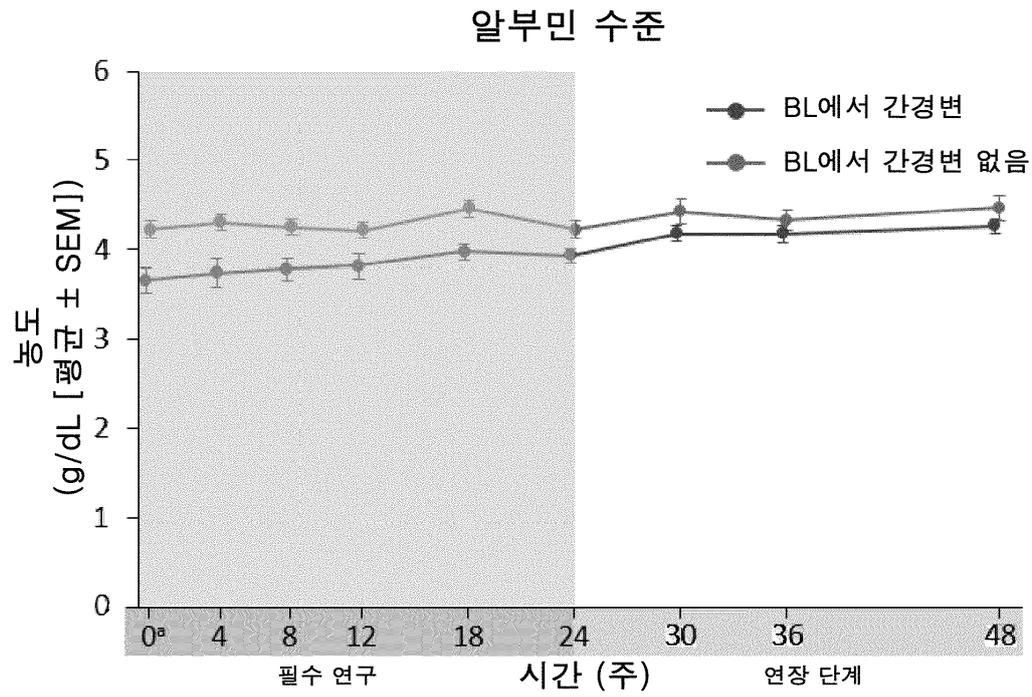
도면15



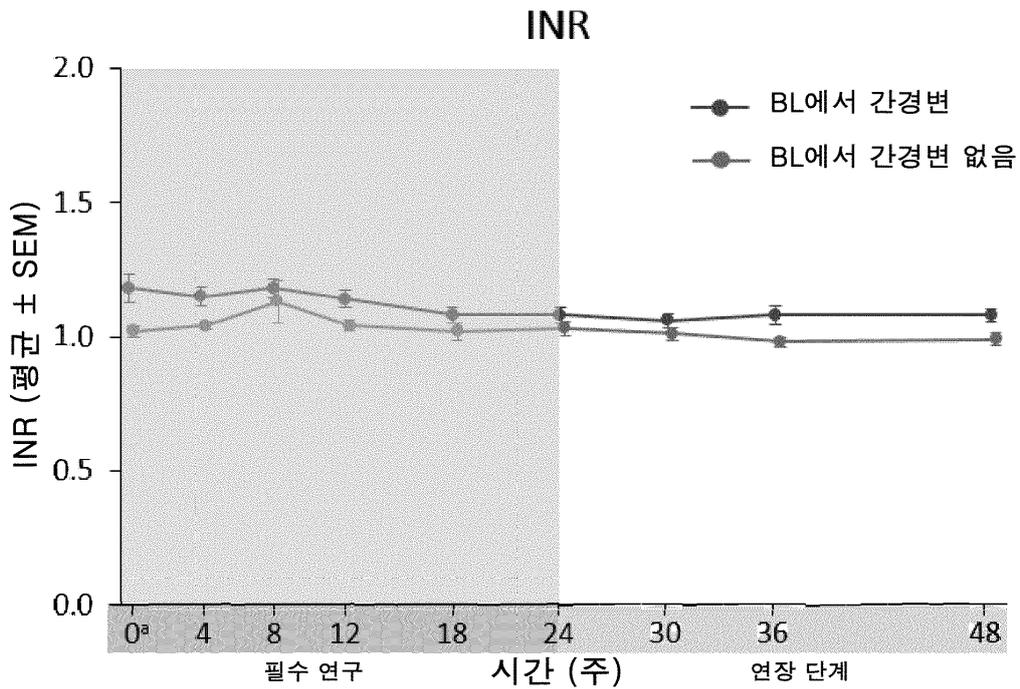
도면16



도면17a

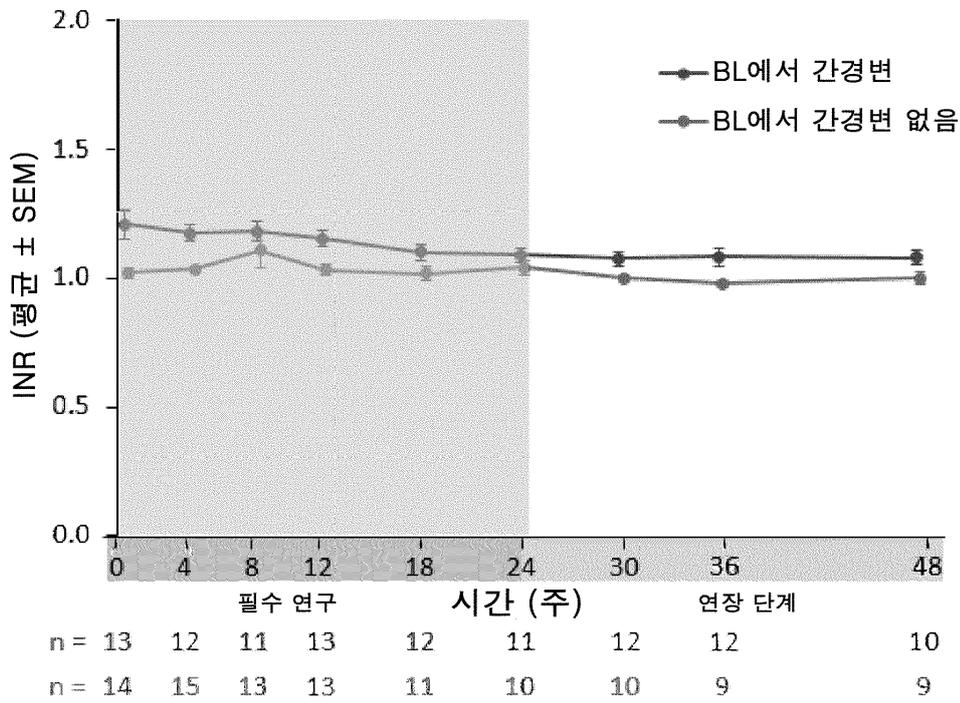


도면17b



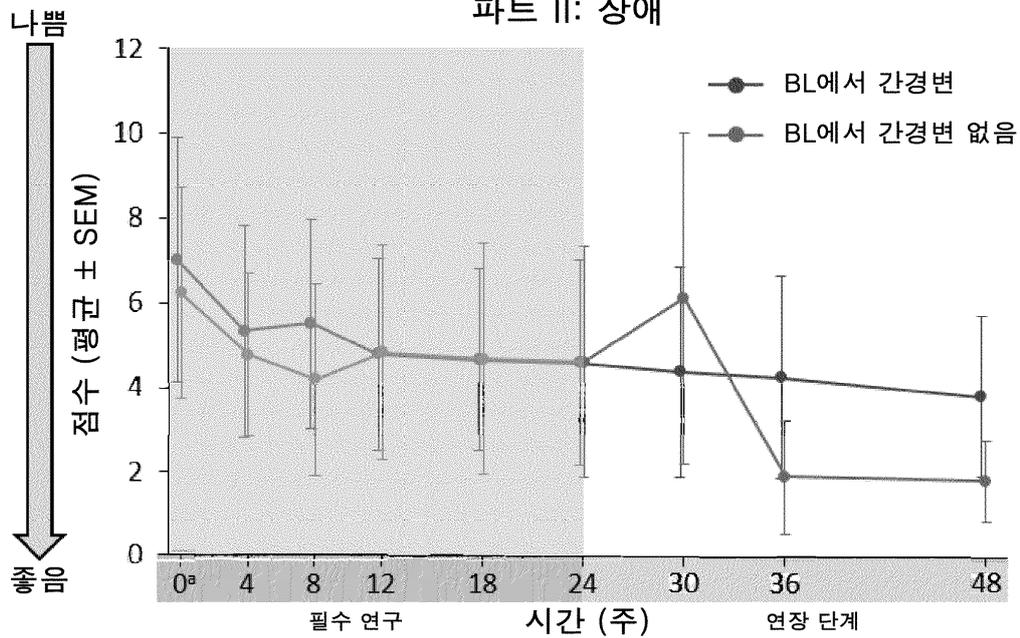
도면18

혈액 응고 시간



도면19a

파트 II: 장애



도면19b

