



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0146053
(43) 공개일자 2024년10월07일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4168 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/4168 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7029814
(22) 출원일자(국제) 2023년02월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/062065
(87) 국제공개번호 WO 2023/150759
국제공개일자 2023년08월10일</p> <p>(30) 우선권주장
63/307,470 2022년02월07일 미국(US)
63/382,426 2022년11월04일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
리부스 파마슈티칼스, 인크.
미국 22903 버지니아주 샬러츠빌 포레스트 스트리트 706비</p> <p>(72) 발명자
칸, 샤하리아
미국 22901 버지니아 샬러츠빌 파이크 플레이스 1107
조르카스키, 다이앤
미국 19333 펜실베이니아 테번 롱삼 드라이브 596
포텔, 프란치스코
미국 22901 버지니아 샬러츠빌 털만 로드 1053</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|--|--|

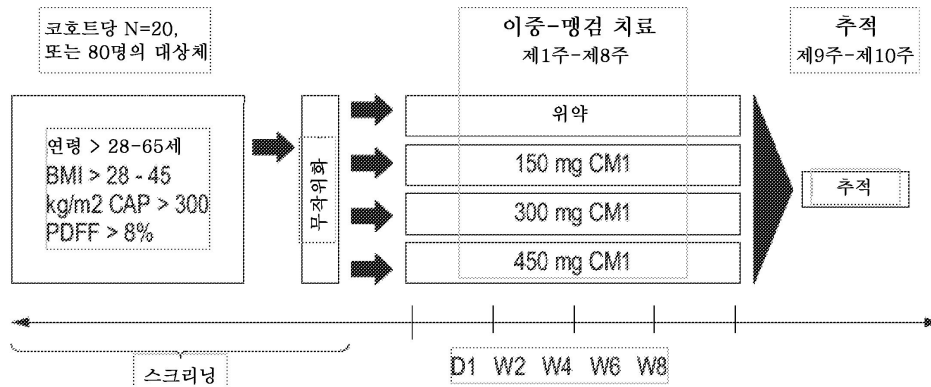
전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 상승된 HbA1c를 갖는 대상체에서의 체중 감소 방법

(57) 요약

본 개시내용은 비정상적 HbA1c 수준을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 체중, 체지방량, 간 지방을 감소시키는 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/06 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 9/12 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

비정상적 HbA1c 수준을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 체중을 감소시키는 방법.

청구항 2

비정상적 HbA1c 수준을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 체지방 질량을 감소시키는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 비정상적 HbA1c 수준이 상승된 HbA1c인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 대상체가 5.7 초과의 상승된 HbA1c 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 5

상승된 간 지방을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료하는 방법.

청구항 6

간 지방의 감소를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 간 지방을 감소시키는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 높은 체질량 지수를 갖는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 대상체가 28.0 kg/m^2 초과의 체질량 지수를 갖는 것인 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 대상체가 28.0 내지 45.0 kg/m^2 의 체질량 지수를 갖는 것인 방법.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 상승된 HbA1c 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 대상체가 5.7 초과의 상승된 HbA1c 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 12

제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 간 지방의 감소가 대상체에서 적어도 30%인 방법.

청구항 13

제6항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 150 mg인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 대상체에서 약 40%의 간 지방 감소를 발생시키는 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상승된 HbA1c 수준을 갖는 대상체에서 약 43%의 간 지방 감소를 발생시키는 방법.

청구항 16

제6항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 300 mg인 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 대상체에서 약 70%의 간 지방 감소를 발생시키는 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, 상승된 HbA1c 수준을 갖는 대상체에서 약 75%의 간 지방 감소를 발생시키는 방법.

청구항 19

제6항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 450 mg인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 대상체에서 약 72%의 간 지방을 발생시키는 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상승된 HbA1c 수준을 갖는 대상체에서 약 86%의 간 지방을 발생시키는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 비알콜성 지방간 질환의 진행을 늦추는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 비만, 체지방 과다, 당뇨병, 높은 혈압 (고혈압), 이상지혈증, 고트리글리세리드혈증, 후천성 지방이영양증, 유전성 지방이영양증, 부분 지방이영양증 또는 대사 증후군을 앓고 있는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 비만 또는 체지방 과다를 앓고 있는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 당뇨병을 앓고 있는 것인 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 당뇨병이 제2형 당뇨병 (T2DM)인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 및 비알콜성 지방간염 (NASH)으로부터 선택된 장애를 앓고 있는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 감소된 운동 내성, 피로, 피곤함, 운동 후 회복까지의 증

가된 시간 및 발목 종창으로부터 선택된 증상 중 적어도 하나를 앓고 있는 것인 방법.

청구항 29

FAST 점수의 감소를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 FAST 점수를 감소시키는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 대상체에서 진행성 질환의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 진행성 질환이 진행성 섬유증 또는 진행성 섬유화 간 질환 NASH인 방법.

청구항 32

섬유증, 진행성 섬유증 또는 진행성 섬유화 간 질환 NASH의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 섬유증, 진행성 섬유증 또는 진행성 섬유화 간 질환 NASH를 치료하는 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 높은 체질량 지수를 갖는 것인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 대상체가 28.0 kg/m^2 초과인 체질량 지수를 갖는 것인 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 대상체가 $28.0 - 45.0 \text{ kg/m}^2$ 의 체질량 지수를 갖는 것인 방법.

청구항 36

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 상승된 HbA1c 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 대상체가 5.7 초과인 상승된 HbA1c 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제12항 및 제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일에 약 30mg 내지 약 1400mg, 1일에 약 50mg 내지 약 100mg, 1일에 약 150mg 내지 약 600mg 또는 1일에 200mg 내지 550mg인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제12항 및 제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일에 약 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg 또는 600mg인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제12항 및 제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일에 약 150mg, 300mg 또는 450mg인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제12항 및 제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량이 1일에 약 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80 mg, 85mg, 90mg 또는 95mg인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제12항 및 제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸이 경구로 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 5%, 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과 체중 감소를 경험하는 것인 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 대략 40%의 체중 감소를 경험하는 것인 방법.

청구항 45

제34항에 있어서, 치료 유효량이 약 150 mg이고, 체중 감소가 10% 초과인 방법.

청구항 46

제34항에 있어서, 치료 유효량이 약 300 mg이고, 체중 감소가 20% 초과인 방법.

청구항 47

제34항에 있어서, 치료 유효량이 약 450 mg이고, 체중 감소가 30% 초과인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 하기 중 적어도 하나를 경험하는 것인 방법:

- i) 체중의 적어도 5% 또는 적어도 30% 감소;
- ii) 혈압의 적어도 5 mmHg의 감소;
- iii) HbA1c의 적어도 0.5%의 감소;
- iv) 지질의 적어도 10% 감소; 및/또는
- v) 간 지방의 적어도 30% 감소.

청구항 49

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 하기 중 적어도 하나를 경험하는 것인 방법:

- i) 체중의 적어도 5% 또는 적어도 30% 감소;
- ii) 혈압의 적어도 5 mmHg의 감소;
- iii) HbA1c의 적어도 0.5%의 감소;
- iv) 지질의 적어도 10% 감소; 및/또는
- v) 간 지방의 적어도 50% 감소.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 대상체가 1.5% 초과 HbA1c의 감소를 경험하는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 비만, 고혈압 또는 당뇨병의 진행을 늦추는 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 국제 PCT 출원은 2022년 2월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 63/307,470 및 2022년 11월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 63/382,426을 우선권 주장하며, 이들의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 기술 분야
- [0004] 본 개시내용은 비정상적 HbA1c 수준을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 체중, 체지방 질량 및 간 지방을 감소시키는 방법을 제공한다.

배경 기술

- [0005] 비만은 많은 흔한 질환, 예컨대 제2형 당뇨병 (T2D) 및 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)의 발생에 대한 널리 알려진 위험 인자이다. 비만은 건강 위험을 부여하는 임의의 정도의 과도한 지방증으로 가장 잘 여겨진다. 글리코실화 헤모글로빈 HbA1c는 대상체의 혈액 글루코스 수준을 나타내는 바이오마커이고, 당뇨병을 진단하기 위해 다른 마커와 함께 사용된다. 많은 인자 중 비만 및 과체중은 상승된 HbA1c를 유발하는 것이다. 상승된 HbA1c 수준은 심장 질환, 간 질환, 췌장 질환, 신장 질환 등과 같은 합병증이 발생할 더 높은 위험과 연관되었다. 따라서, 상승된 HbA1c를 갖는 대상체에서 체중을 감소시키기 위한 효과적인 치료가 매우 필요하다.
- [0006] 지방 침착물을 감소시키는 수단으로서 미토콘드리아의 화학적 탈카플링제의 투여는 수년 동안 과학적 목표였다. 미토콘드리아 산화성 인산화를 탈카플링시키는 여러 소분자가 존재하지만, 가장 잘 알려진 것은 2,4-디니트로페놀 (DNP)이다. DNP는 강건한 효과로 탈카플링시키 것으로 공지되어 있지만, 이는 불행하게도 허용되지 않는 높은 비율의 유의한 유해 효과와 연관된다 (J. Med. Toxicol. 2011 Sep; 7(3): 205-212). 이들 유해 효과는 고열, 빈맥, 발한 및 빈호흡을 포함할 수 있으며, 결국 사망으로 이어진다. 소형의 고도로 투과성인 친지성 산인 DNP는 위에서 신속하게 흡수된다. 고농도는 신속하게 분배되고 즉시 탈카플링시켜, 단기간 내에 높은 수준의 열을 생성한다. 따라서, DNP는 작은 치료 지수를 갖고, 과투여 시 극도로 위험하다. DNP는 1938년 연방 식품, 의약품 및 화장품법(Federal Food, Drug and Cosmetic Act)에 의해 "극도로 위험하고 인간 소비에 적합하지 않음"으로 라벨링되었다. 따라서, 미토콘드리아-관련 장애 또는 상태를 안전하게 치료할 수 있는 탈카플링제에 대한 필요성이 존재한다.
- [0007] 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸은 신규한 소분자 탈카플링제이다 (화합물 1). 이는 제어된 대사 촉진제 (CMA)로서 작용한다. 이는 대사 질환의 근본 원인, 체내 지방 및 당의 축적을 효과적으로 다루도록 설계된다. CMA는 세포 대사를 개선시키고 에너지 소비량 및 칼로리 소모를 증가시켜 지방 축적을 감소시키는 작용을 한다. 새로운 제어되고 표적화된 접근법을 사용하여, 화합물 1은 미토콘드리아 양성자 누출을 증가시킬 수 있으며, 이는 에너지를 소산시키는 신체에서의 진행 중인 과정이고, 1일 칼로리의 20% - 40%를 차지한다. 화합물 1은 미토콘드리아 탈카플링 메커니즘을 활용하여 기질 이용을 증가시킨다.

발명의 내용

- [0008] 한 측면에서, 본 개시내용은 비정상적 HbA1c 수준을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 체중을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0009] 특정 실시양태에서, 비정상적 HbA1c 수준은 상승된 HbA1c이다.
- [0010] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 간 지방의 감소를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 간 지방을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0011] 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에서 간 지방의 감소를 발생시킨다.
- [0012] 특정 실시양태에서, 방법은 상승된 간 지방을 갖는 대상체에서 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료하는 것이다.
- [0013] 특정 실시양태에서, 대상체는 높은 체질량 지수 (BMI)를 갖는다.
- [0014] 특정 실시양태에서, 대상체에서 간 지방의 감소는 대상체에서 적어도 30%이다.

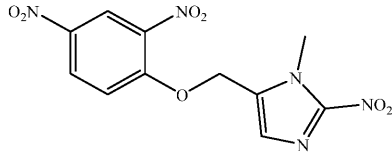
- [0015] 특정 실시양태에서, 간 지방의 감소는 상승된 HbA1c 수준을 갖는 대상체에서 적어도 40%이다.
- [0016] 특정 실시양태에서, 방법은 비알콜성 지방간 질환의 진행을 늦춘다.
- [0017] 특정 실시양태에서, 대상체는 비만, 체지방 과다, 당뇨병, 높은 혈압 (고혈압), 이상지혈증, 고트리글리세리드 혈증, 후천성 지방이영양증, 유전성 지방이영양증, 부분 지방이영양증 또는 대사 증후군을 앓고 있다.
- [0018] 특정 실시양태에서, 대상체는 감소된 운동 내성, 피로, 피곤함, 운동 후 회복까지의 증가된 시간 및 발목 종창으로부터 선택된 증상 중 적어도 하나를 앓고 있다.
- [0019] 특정 실시양태에서, 대상체는 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 및 비알콜성 지방간염 (NASH)으로부터 선택된 장애를 앓고 있다.
- [0020] 특정 실시양태에서, 화합물 1의 치료 유효량은 1일에 약 30mg 내지 약 1400mg, 1일에 약 50mg 내지 약 100mg, 1일에 약 150mg 내지 약 600mg 또는 1일 1회 경구로 200mg 내지 550mg이다.
- [0021] 특정 실시양태에서, 대상체는 화합물 1의 투여 후에 체중 감소를 경험하며, 여기서 체중 감소는 5%, 10%, 20% 또는 30% 초과이다.
- [0022] 한 실시양태에서, 대상체는 중 적어도 하나를 경험한다.
- [0023] i) 체중의 적어도 5% 또는 적어도 30% 감소;
- [0024] ii) 혈압의 적어도 5 mmHg의 감소;
- [0025] iii) HbA1c의 적어도 0.5% 또는 적어도 1.5% 감소.
- [0026] 또 다른 실시양태에서, 방법은 비만, 고혈압 또는 당뇨병의 진행을 늦춘다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1은 2상 연구 설계를 나타낸다.
- 도 2는 상승된 HbA1c를 갖는 대상체 집단에서의 모든 용량에 걸친 치료 효과를 나타낸다.
- 도 3은 증가된 HbA1c를 갖는 대상체에서의 체중 감소를 나타낸다.
- 도 4는 상승된 HbA1c를 갖는 대상체 집단에서의 체지방 변화를 나타낸다 (평균±SEM).
- 도 5는 전체 집단 및 상승된 HbA1c 군에서의 체중 감소를 나타낸다.
- 도 6은 기준선으로부터 제61일까지의 간 지방의 반응률 (즉, ≥ 30%) 감소를 나타낸다.
- 도 7은 150 mg, 300 mg 및 450 mg의 화합물 1에서의 기준선으로부터 제61일까지의 간 지방의 절대 및 상대 백분율 (%) 변화를 나타낸다.
- 도 8은 간 경직도 파라미터에 대한 기준선으로부터의 퍼센트 (%) 변화를 나타낸다.
- 도 9는 전체 (FAS) 집단에서의 당화 알부민의 감소 (퍼센트 %)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 정의
- [0029] 본 발명의 다양한 실시양태 및 측면이 본원에 제시되고 기재되지만, 이러한 실시양태 및 측면은 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않으면서 다수의 변형, 변화 및 치환이 이제 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0030] 본원에 사용된 섹션 표제는 단지 조직화 목적을 위한 것이며, 기재된 대상을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특히, 특허 출원, 논문, 서적, 매뉴얼 및 학술지를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 본 출원에 인용된 모든 문헌 또는 문헌의 부분은 임의의 목적을 위해 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함된다.
- [0031] 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸은 신규한 소분자 탈콜러링제이다. 이는 하기 구조를 갖는다:



화합물 1

- [0032]
- [0033] 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸은 WO 2018/129258에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다.
- [0034] 본 개시내용에서, 용어 화합물 1 및 CM1은 상호교환가능하다. 이들은 둘 다 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸을 지칭한다.
- [0035] 본원에 사용된 단수 용어는 하나 이상을 의미한다.
- [0036] 용어 "포함하다", "포함하다" 및 "갖는다" 및 그의 파생어는 포괄적인 개방형 용어로서 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 예를 들어, "포함하는", "포함한" 또는 "갖는"의 사용은 어떠한 요소를 포함하든, 갖든 또는 포함하든, 동사를 함유하는 조항의 대상에 의해 포괄되는 유일한 요소가 아님을 의미한다.
- [0037] 본원에 사용된 용어 "약"은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 명시된 값과 합리적으로 유사한 것으로 간주할, 명시된 값을 포함한 값의 범위를 의미한다. 일부 실시양태에서, 용어 "약"은 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 측정용 표준 편차 내에 있음을 의미한다. 일부 실시양태에서, "약"은 명시된 값의 +/- 10%, +/- 5% 또는 +/- 2%까지 연장되는 범위를 의미한다. 일부 실시양태에서, "약"은 명시된 값을 의미한다.
- [0038] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는" 또는 "완화시키는" 또는 "개선시키는" 또는 "감소시키는"은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 이들 용어는 치료 이익을 포함하나 이에 제한되지 않는 유익한 또는 목적하는 결과를 획득하기 위한 접근법을 지칭한다. 치료 이익은 치료될 기저 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료 이익은 기저 장애와 연관된 생리학적 증상 중 하나 이상의 근절 또는 개선에 의해 달성되어, 대상체가 여전히 기저 장애를 앓을 수 있음에도 불구하고 대상체에서 개선이 관찰된다. 치료는 조성물의 투여에 의해 질환의 임상 증상의 발달을 늦추는 것; 질환을 억제하는 것, 즉 질환의 임상 증상의 감소를 유발하는 것; 질환을 억제하는 것, 즉 증상의 초기 출현 후에 조성물의 투여에 의해 임상 증상의 발달을 정지시키는 것; 및/또는 질환을 완화시키는 것, 즉 그의 초기 출현 후에 조성물의 투여에 의해 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0039] "환자" 또는 "대상체" 또는 "그를 필요로 하는 대상체"는 본원에 제공된 방법을 사용하여 치료될 수 있는 질환 또는 상태를 앓고 있거나 그에 걸리기 쉬운 살아있는 유기체를 지칭한다. 상기 용어는 대상체가 특정한 질환으로 진단되었다는 것을 반드시 나타내는 것은 아니지만, 전형적으로 의학적 감독 하에 있는 개체를 지칭한다. 비제한적 예는 인간, 다른 포유동물을 포함한다.
- [0040] 본원에 사용된 개시된 화합물의 "투여"는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 체제 또는 투여 경로를 사용하여, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 전구약물 또는 다른 제약상 허용되는 유도체를 대상체로 전달하는 것을 포괄한다.
- [0041] "제약상 허용되는"은 수의학적 또는 인간 제약 용도에 적합한 제약 조성물을 제조하는 데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.
- [0042] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 그의 무기 산, 무기 염기, 유기 산, 무기 염기, 용매화물, 수화물 및 클라트레이트를 포함한 제약상 허용되는 비-독성 산 및 염기로부터 제조된 투여된 화합물의 염을 지칭한다.
- [0043] "유효량"은 언급된 목적 (예를 들어, 투여되는 효과를 달성하고, 질환을 치료하고, 효소 활성을 감소시키고, 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 감소시키고, 세포에서 바이러스 복제를 감소시킴)을 달성하기에 충분한 양이다. "유효량"의 예는 질환의 치료 또는 증상 또는 증상들의 감소에 기여하기에 충분한 양이며, 이는 또한 "치료 유효량"으로 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들 (및 이 어구의 문법적 등가물)의 "감소"는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 효능은 또한 "-배" 증가 또는 감소로 표현될 수 있다. 예를 들어, 치료 유효량은 대조군에 비해 적어도 1.2배, 1.5배, 2배, 5배 또는 그 초과와 효과를 가질 수 있다.
- [0044] 본원에 사용된 용어, 대상체에서의 "체온의 증가"는 질병, 신체적 불편감 또는 통증, 혼수상태 및 사망으로 제

한되지 않는, 대상체에 대한 유해 효과와 연관된 체온 증가를 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 체온의 유의한 증가는 약 0.5°C, 약 1°C, 약 1.5°C, 약 2°C, 약 2.5°C, 약 3°C, 약 3.5°C, 약 4°C, 약 4.5°C, 약 5°C, 약 5.5°C, 약 6°C 또는 그 초과와 증가이다.

- [0045] 본원에 사용된 "상승된 간 지방"은 일반적으로 간 중량의 8% 초과가 지방으로 구성된 경우를 지칭한다. 그러나, AASLD는 NAFLD 상승된 간 지방을 5%로 정의하였다. 문헌 [Chalasan et al., Hepatology, 2018 67: 328-357. Le et al. Diabetes, 2022; 71 (Supplement_1) 119-OR]. 다른 이들은 임의의 수준에서의 간 지방의 임의의 상승이 건강하지 않다는 것을 시사하였다. 문헌 [Minhdale et al. Diabetes 2022; 71(Supplement_1):119-OR]. 다른 연구자들은 임의의 간 지방의 존재가 비정상적일 수 있고 약 2%의 [간 지방 함량] 컷오프가 비알콜성 지방간 질환을 정의하는 데 최적일 수 있다는 것을 시사하였다.
- [0046] **치료 방법**
- [0047] 한 측면에서, 비정상적 HbA1c 수준을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 체중을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0048] 당뇨병이 없는 사람의 경우, 헤모글로빈 HbA1c 수준에 대한 정상 범위는 4% 내지 5.6%이다. 5.7% 내지 6.4%의 헤모글로빈 HbA1c 수준은 당뇨병전증 및 당뇨병 발병의 보다 높은 위험으로서 특징화될 수 있다. 6.5% 이상의 수준은 당뇨병으로 간주된다.
- [0049] 특정 실시양태에서, 비정상적 HbA1c 수준은 상승된 HbA1c이다.
- [0050] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 5.7 초과의 상승된 HbA1c 수준을 갖는다.
- [0051] 특정 실시양태에서, 대상체는 비만, 체지방 과다, 당뇨병, 높은 혈압 (고혈압), 이상지혈증, 고트리글리세리드 혈증, 후천성 지방이영양증, 유전성 지방이영양증, 부분 지방이영양증 또는 대사 증후군을 앓고 있다.
- [0052] 특정 실시양태에서, 대상체는 비만 또는 체지방 과다를 앓고 있다.
- [0053] 특정 실시양태에서, 대상체는 당뇨병을 앓고 있다.
- [0054] 특정 실시양태에서, 당뇨병은 제2형 당뇨병 (T2DM)이다.
- [0055] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 및 비알콜성 지방간염 (NASH)으로부터 선택된 장애를 앓고 있다.
- [0056] 특정 실시양태에서, 대상체는 감소된 운동 내성, 피로, 피곤함, 운동 후 회복까지의 증가된 시간 및 발목 종창으로부터 선택된 증상 중 적어도 하나를 앓고 있다.
- [0057] 또 다른 측면에서, 체지방 질량의 감소를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 체지방 질량을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0058] 또 다른 측면에서, 간 지방의 감소를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 간 지방을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.
- [0059] 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 상승된 간 지방을 갖는다.
- [0060] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 간 지방의 감소를 발생시킨다.
- [0061] 특정 실시양태에서, 방법은 상승된 간 지방을 갖는 대상체에서 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)을 치료하는 것이다.
- [0062] 특정 실시양태에서, 대상체는 높은 체질량 지수 (BMI)를 갖는다.
- [0063] 특정 실시양태에서, 대상체에서 간 지방의 감소는 대상체에서 적어도 30%이다.
- [0064] 특정 실시양태에서, 간 지방의 감소는 상승된 HbA1c 수준을 갖는 대상체에서 적어도 40%이다.
- [0065] 특정 실시양태에서, 대상체의 BMI는 28.0 kg/m² 초과이다.

- [0066] 특정 실시양태에서, 대상체의 BMI는 28.0 - 45.0 kg/m²이다.
- [0067] 특정 실시양태에서, 체중 감소는 지방 감소에 기인한다.
- [0068] 특정 실시양태에서, 체중 감소는 간 지방 감소에 기인한다.
- [0069] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 150 mg이고, 간 지방의 감소는 대상체에서 약 40%이다.
- [0070] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 150 mg이고, 간 지방의 감소는 상승된 HbA1c 수준을 갖는 대상체에서 간 지방의 약 43%이다.
- [0071] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 300 mg이고, 간 지방의 감소는 상승된 HbA1c 수준을 갖는 대상체에서 약 70%이다.
- [0072] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 300 mg이고, 간 지방의 감소는 상승된 HbA1c 수준을 갖는 대상체에서 약 75%이다.
- [0073] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 450 mg이고, 간 지방의 감소는 대상체에서 약 72%이다.
- [0074] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 450 mg이고, 간 지방의 감소는 상승된 HbA1c 수준을 갖는 대상체에서 약 86%이다.
- [0075] 특정 실시양태에서, 방법은 비알콜성 지방간 질환의 진행을 늦춘다.
- [0076] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 NAFLD에 걸린 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 상승된 간 지방을 갖는 것인, NAFLD에 걸린 대상체가 비알콜성 지방간염 (NASH)으로 진행할 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0077] 또 다른 측면에서, NAFLD 환자는 상승된 지방증 또는 상승된 HbA1c를 갖는다.
- [0078] 특정 실시양태에서, 대상체는 비만, 체지방 과다, 당뇨병, 높은 혈압 (고혈압), 이상지혈증, 고트리글리세리드 혈증, 후천성 지방이영양증, 유전성 지방이영양증, 부분 지방이영양증 또는 대사 증후군을 앓고 있다.
- [0079] 특정 실시양태에서, 방법은 비만, 고혈압 또는 당뇨병의 진행을 늦춘다.
- [0080] 또 다른 측면에서, 섬유증, 진행성 섬유증 또는 진행성 섬유화 간 질환 NASH의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 5-[(2,4-디니트로페녹시)메틸]-1-메틸-2-니트로-1H-이미다졸 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 섬유증, 진행성 섬유증 또는 진행성 섬유화 간 질환 NASH를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0081] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 1일에 약 30mg 내지 약 1400mg, 1일에 약 50mg 내지 약 100mg, 1일에 약 150mg 내지 약 600mg 또는 1일에 200mg 내지 550mg이다.
- [0082] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 1일에 약 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg 또는 600mg이다.
- [0083] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 1일에 약 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80 mg, 85mg, 90mg 또는 95mg이다.
- [0084] 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 1일에 약 150mg, 300mg 또는 450mg이다.
- [0085] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 경구로 1일 1회 투여된다.
- [0086] 특정 실시양태에서, 대상체는 화합물 1의 투여 후에 체중 감소를 경험하며, 여기서 개선은 5%, 10%, >20% 또는 30% 초과인 체중 감소를 포함한다.
- [0087] 특정 실시양태에서, 화합물 1의 치료 유효량은 약 150mg이고, 체중 감소는 10% 초과이다.
- [0088] 특정 실시양태에서, 화합물 1의 치료 유효량은 약 300 mg이고, 체중 감소는 20% 초과이다.
- [0089] 특정 실시양태에서, 화합물 1의 치료 유효량은 약 450 mg이고, 체중 감소는 30% 초과이다.
- [0090] 특정 실시양태에서, 대상체는 하기 중 적어도 하나를 경험한다.

- [0091] i) 체중의 적어도 5% 또는 적어도 30% 감소;
- [0092] ii) 혈압의 적어도 5 mmHg의 감소;
- [0093] iii) HbA1c의 적어도 0.5% 감소,
- [0094] iv) 지질의 적어도 10% 감소; 및/또는
- [0095] v) 간 지방의 적어도 30% 감소.
- [0096] 특정 실시양태에서, 대상체는 하기 중 적어도 하나를 경험한다.
- [0097] i) 체중의 적어도 5% 또는 적어도 30% 감소;
- [0098] ii) 혈압의 적어도 5 mmHg의 감소;
- [0099] iii) HbA1c의 적어도 0.5% 감소,
- [0100] iv) 지질의 적어도 10% 감소; 및/또는
- [0101] v) 간 지방의 적어도 50% 감소.
- [0102] 특정 실시양태에서, 대상체는 HbA1c의 적어도 1.5% 감소를 경험한다.
- [0103] 특정 실시양태에서, 방법은 비만, 고혈압 또는 당뇨병의 진행을 늦춘다.
- [0104] **제약 투여 형태**
- [0105] 본 개시내용은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 신규 제약 투여 형태를 포함한다. 본원에 기재된 투여 형태는 대상체에게 경구 투여하기에 적합하다. 투여 형태는 캡슐 또는 정제를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 경구 투여에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 약 30mg 내지 약 1400mg, 약 100mg 내지 약 1000mg, 약 150mg 내지 약 600mg 또는 200mg 내지 550mg의 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 단일 단위 투여 캡슐 또는 정제 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 히드록시프로필 메틸셀룰로스 캡슐로 투여된다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 단위 투여량 중 화합물 1의 양은 약 30mg, 40 mg, 50mg, 60 mg, 70 mg, 75mg, 80 mg, 90 mg, 100mg, 150mg, 170mg, 200mg, 250mg, 300mg, 340mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 510mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, 1050mg, 1100mg, 1150mg, 1200mg, 1250mg, 1300mg, 1350mg 또는 1400mg이다. 일부 실시양태에서, 단일 단위 투여 형태는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 단일 단위 투여 형태는 정제이다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 단위 투여량 중 화합물 1의 양은 약 30mg, 100mg, 200mg, 500mg, 600mg, 1050mg 또는 1400mg이다. 일부 실시양태에서, 단위 투여량 중 화합물 1의 양은 약 200mg, 400mg 또는 550mg이다. 일부 실시양태에서, 단위 투여량 중 화합물 1의 양은 약 170mg, 340mg, 510mg이다. 일부 실시양태에서, 단위 투여량 중 화합물 1의 양은 약 150mg, 300mg, 450mg이다.
- [0108] **투여 경로**
- [0109] 포유동물에서 체중 증가를 제어 또는 예방하기 위한 치료 용도에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 제약 조성물은 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있다.
- [0110] **실시예 1: 상승된 간 지방 및 높은 체질량 지수 (BMI)를 갖는 대상체에서의 화합물 1의 2a상 연구**
- [0111] 이는 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 상승된 간 지방 (>8%) 및 상승된 체질량 지수 (BMI) (28 내지 45 kg/m²)를 갖는 대상체에서 위약과 비교하여 3회 용량의 경구로 투여된 화합물 1의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 61-일 무작위화, 이중-맹검 시험 위약 대조 시험이었다. 대상체를 당화 헤모글로빈 (HbA1c \geq 5.7%)에 의해 계층화하였다. 1차 종점은 자기 공명 영상화 양성자 밀도 지방 분율 (MRI-PDF)에 의해 평가된 기준선으로부터 제61일까지의 간 지방 함량의 상대 변화였고; 2차 종점은 안전성, 신체 조성의 변화, 체중, 혈당 조절 및 염증 마커를 포함하였다.
- [0112] 80명의 대상체가 등록되었다 (위약 n=20, 화합물 1 150 mg n=20, 300 mg n=21, 450 mg n=19). 기준선에서, HbA1c는 대상체의 40%에서 상승하였다. 제61일에, 화합물 1 치료된 대상체 및 HbA1c 하위세트에서의 간 지방의

절대적 및 상대적 감소는 매우 유의하였다 (위약 대비 $p < 0.0001$). MRI-PDF에 의한 간 지방의 30% 이상의 감소를 사용한 반응자 분석은 각각 화합물 1 150 mg, 300 mg 및 450 mg 용량에 대해 40%, 71% 및 72% 및 HbA1c 하위세트에서 43%, 75% 및 86% 대 위약에서 0-5%의 반응을 나타냈다 (모든 비교에 대해 $p < 0.05$). 화합물 1 치료는 전신 지방, 체중, 염증 마커 및 당화 알부민의 유의한 감소와 연관되었다. 제지방 체질량은 보존되었다. 심각한 유해 사건은 발생하지 않았다. 6명의 대상체, 화합물 1 (150 mg $n=2$, 300 mg $n=1$)에서 3명 및 위약에서 3명이 조기에 중단하였다. 설사 및 홍조가 대체적으로 경미하게 각각 화합물 1 대상체의 35% 및 25%에서 발생하였다.

[0113] 연구 설계

[0114] 이는 높은 BMI 및 상승된 간 지방의 증거를 갖는 건강한 대상체에서의 화합물 1의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 2상, 단일-중심, 무작위화, 평행-군, 이중-맹검, 위약-대조 연구였다. 대상체를 45-일 기간에 걸쳐 스크리닝하고, 적격 대상체를 무작위화하여 61일 동안 공복 상태 하에 150 mg, 300 mg 또는 450 mg의 화합물 1 또는 매칭 위약의 1일-1회 경구 용량을 제공하였다. 무작위화는 당화 헤모글로빈 A1c (HbA1c)에 의해 계층화되었으며, 정상 기준선은 HbA1c $< 5.7\%$ 로 정의되고, 높은 기준선은 HbA1c $\geq 5.7\%$ 로 정의되었다. 최종 추적 방문은 마지막 용량 후 10 내지 14일 내에 이루어졌다. 도 1을 참조한다.

[0115] 무작위화는 HbA1c에 의해 차단되고 계층화될 것이다. 대상체는 토우 HbA1c 층으로 계층화될 것이다: 정상 기준선 HbA1c를 갖는 대상체의 한 하위군은 HbA1c $< 5.7\%$ 로 정의되고, 높은 기준선 HbA1c를 갖는 대상체의 다른 하위군은 HbA1c 5.7% 내지 9.0% (경계 포함)로 정의된다.

[0116] 목적

[0117] 본 연구의 1차 효능 및 안전성 목적은 하기와 같다:

[0118] 효능:

[0119] · 위약과 비교하여 화합물 1로 치료된 상승된 BMI를 갖는 대상체에서 기준선으로부터 제61일까지의 자기 공명 영상화 양성자 밀도 지방 분율 (MRI-PDF)에 의해 평가된 바와 같은, 간 지방 함량의 감소를 평가하기 위함.

[0120] 안전성:

[0121] · BMI에 의해 정의된 바와 같은 과체중 및 비만 대상체에 대한 화합물의 반복된 1일 투여의 61일의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함.

[0122] 본 연구의 2차 목적은 하기와 같다:

[0123] · 화합물 1 치료 61일 후 체중 감소의 비율 및 양을 평가하기 위함.

[0124] · 화합물 1 치료 61일 후 MRI에 의한 전신 지방증의 기준선으로부터의 변화를 평가하기 위함.

[0125] · 높은 BMI를 갖는 대상체에서 투여 61일에 걸쳐 화합물 1 및 그의 대사물, DNP 및 M1의 약동학적 (PK) 프로파일을 특징화하기 위함.

[0126] · 화합물 1을 투여한 후 간 조성의 측정치의 기준선으로부터의 변화를 간 지방 함량의 변화와 평가 및 상관시키기 위함.

[0127] · 대사 및 심혈관 위험 인자에 대한 화합물 1의 약역학적 (PD) 효과를 조사하기 위함.

[0128] · 대사체학, 단백질체학 및 지질체학 프로파일에 대한 화합물 1의 PD 효과를 조사하기 위함.

[0129] · 데이터가 허용하는 바에 따라 화합물 1의 효능 및 PD 효과의 용량/노출 관계를 특징화하기 위함.

[0130] 포함 기준

[0131] 대상체는 적격이기 위해 모든 하기 포함 기준을 충족시켜야 한다:

[0132] 1. 28.0 내지 45.0 kg/m^2 (포함)의 BMI를 갖는 사전 동의 시점에 28 내지 65세 (포함)의 성인 남성 또는 여성.

[0133] a. 가임 여성 대상체는 스크리닝 시 음성 소변 임신 검사에 의해 확인된 바와 같이 임신하지 않고, 비-수유중이어야 하고, 제1 연구 약물 투여 전에 적어도 4주 동안 효과적인 피임 방법 또는 2주 동안 장벽 방법을 사용하고 연구 약물의 마지막 용량 후 30일까지 계속하는 것에 동의하여야 한다.

- [0134] b. 가임 여성 대상체는 연구 동안 및 연구 약물의 마지막 용량 후 적어도 30일 동안 난자를 공여하지 않아야 한다.
- [0135] c. 비-가임 여성 대상체는 외과적으로 불임 (예를 들어, 자궁절제술, 양측 난관 결찰술, 난소절제술) 또는 폐경 후 (스크리닝시 >40 U/L의 여포 자극 호르몬 (FSH)과 함께 >1년 동안 월경이 없음)이어야 한다.
- [0136] d. 정관절제술을 받지 않은 남성 대상체 및/또는 정관절제술을 받았지만 정자에 대해 2회의 수술 후 음성 판정을 받지 않은 대상체는 연구 약물의 제1 용량의 시점으로부터 연구 약물의 마지막 용량 후 30일까지 허용되는 피임 방법을 사용하고, 연구 동안 및 연구 약물의 마지막 용량 후 적어도 30일 동안 정자를 공여하지 않는 것에 동의하여야 한다.
- [0137] 배제 기준
- [0138] 대상체는 하기 기준 중 어느 것이 충족되는 경우에 연구로부터 배제될 것이다:
- [0139] 1. 인슐린-제어 당뇨병.
- [0140] 2. 임신 또는 모유수유 또는 임신 계획.
- [0141] 3. 자기 공명 영상화 (MRI)에 대한 민감증 또는 MRI 스캐너에 피팅할 수 없는 것 또는 외과적 클립/금속 이식물/샤프넬(shrapnel)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 MRI 절차에 대해 금지된 상태를 가짐. 대상체는 폐쇄공포증, 폐쇄공포증 병력 또는 폐쇄된 또는 작은 공간에 대한 민감증을 갖지 않아야 한다.
- [0142] 4. 연구 전 3개월 내에 >5% 또는 스크리닝 전 6개월 내에 >10%의 체중 증가 또는 감소.
- [0143] 5. 스크리닝 5년 이내의 랩 밴딩, 위내 풍선, 십이지장-공장 슬리브 또는 비만 수술의 병력, 연구 참여의 종료 전의 비만 수술에 대한 계획, 또는 특수 식이, 운동 프로그램 또는 둘 다를 통한 본 연구 동안의 체중 감소를 위한 계획.
- [0144] 6. 악성 고열의 병력.
- [0145] 7. 미지의 원인의 만성 중증 재발성 피부 발진의 병력.
- [0146] 8. 일과성 허혈 발작, 졸중, 심장 부정맥, 실신, 불안정형 협심증, 스크리닝 전 6개월 내의 심근경색, 울혈성 심부전 또는 비제어된 높은 혈압을 포함하나 이에 제한되지는 않는 현재의 임상적으로 유의한 심혈관 질환 또는 그의 병력. (비제어된 높은 혈압은 적절한 크기의 커프를 사용한 앉은 자세에서의 3회의 안정 시 결정값의 평균에 기초하여 수축기 혈압 ≥ 160 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥ 100 mmHg로 정의된다).
- [0147] 9. 안정시 심박수 <45 또는 >110 bpm.
- [0148] 10. ECG 스크리닝시 또는 병력에 의해:
- [0149] a. QT/QTcF 간격의 현저한 기준선 연장 (예를 들어, 남성의 경우 QTcF 간격 > 450 msec 및 여성의 경우 >470 msec의 반복된 입증).
- [0150] b. 토르사데스 드 포인테스(Torsades de Pointes) (TdP)에 대한 추가의 위험 인자의 병력 (예를 들어, 심부전, 저칼륨혈증, 긴 QT 증후군의 가족력) 또는 미지의 기원의 심장 돌연사의 가족력.
- [0151] 11. 신장 질환, 신장 이식 또는, CKD-EPI 크레아티닌 방정식 (NKF 2009; <https://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2009>)에 기초하여 추정된 사구체 여과율 (eGFR) <50 mL/분/1.73 m².
- [0152] 12. 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐 기종, 폐 섬유증 또는 천식을 포함한 만성적인 매일의 의약복용을 필요로 하는 유의한 폐 질환.
- [0153] 13. 비치료 비만 저환기 증후군 (OHS) 또는 폐쇄성 수면 무호흡 (OSA).
- [0154] 14. 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)/비알콜성 지방간염 (NASH) 이외의 다른 활동성 (급성 또는 만성) 간 질환, 예컨대 비제한적으로 자가면역 간 질환, 바이러스성 간염, 유전적 혈색소증, 원발성 담즙성 간경변증, 윌슨병, 알파-1-항트립신 결핍, 알콜 간 질환, 임신성 급성 지방간 또는 약물-유발 (아세트아미노펜 포함) 간 질환의 병력.
- [0155] 15. 임상적으로 유의한 위마비, 염증성 장 질환의 병력 또는 그에 대한 치료 또는 담낭절제술을 제외한 상부 위

장관의 임의의 수술 또는 의료 모니터에 의해 승인된 경미한 위 절차.

- [0156] 16. 복수, 간성 뇌병증 또는 소변 출혈을 포함한 간경변증 및/또는 간 대상부전의 병력.
- [0157] 17. 스크리닝 1년 내의 급성 췌장염 또는 임의의 원인의 만성 췌장염의 병력.
- [0158] 18. 500 mg/dL을 초과하는 혈청 트리글리세리드 농도.
- [0159] 19. HbA_{1c} >9.0%.
- [0160] 20. 과거 임의의 시점의 망막 박리의 가족성 (모계/부계/동기) 및/또는 개인 병력.
- [0161] 21. 녹내장의 임의의 병력 또는 현재 진단.
- [0162] 22. 스크리닝 안과 검사에서의 하기의 증거:
 - [0163] a. 치료를 필요로 하는 망막 주위 병리상태, 망막 파열, 또는 치료를 필요로 하는 격자.
 - [0164] b. 광 간섭 단층촬영 (OCT) 및 검사에 의해 나타난 바와 같은 황반 삼출물 또는 황반 부종을 동반한 당뇨병성 망막병증.
 - [0165] c. 황반 주름 (망막전막) 및 황반 변성을 포함한, 시각에 영향을 미치는 임의의 활동성 황반 질환.
 - [0166] d. 안과 의사에 의해 결정된 바와 같은 시각적으로 유의한 백내장.
 - [0167] e. 황반 변성을 위한 항-VEGF 작용제의 임의의 이전 유리체내 주사.
 - [0168] f. 선행 유리체 절제술의 병력.
- [0169] 23. 현재 방사선 요법, 화학요법 및/또는 외과적 개입을 필요로 하거나 또는 호르몬 치료를 개시하지 않았거나 또는 그러할 것으로 예상되지 않는 기저 세포 또는 편평 세포 피부암, 자궁경부 상피내 암종 또는 전립선암을 제외한, 스크리닝 5년 내의 악성 신생물의 병력.
- [0170] 24. 기관 이식의 병력.
- [0171] 25. 투여 (방문 2 / 제1일) 전 1주 미만에 COVID-19 백신을 제공받았고/거나 연구 기간 동안 COVID-19 백신을 제공받을 계획이 있음.
- [0172] 26. 스크리닝 전 1년 내에 유의한 약물 남용 또는 스크리닝 방문 전 3개월 내에 연성 약물 (예컨대 마리화나) 또는 스크리닝 전 1년 내에 강성 약물 (예컨대 코카인, 펜시클리딘 [PCP], 헤로인을 포함한 오피오이드 유도체, 및 암페타민 유도체)의 빈번한 사용의 병력.
- [0173] 27. 지난 2년 내의 알콜중독의 병력 또는 알콜 사용 장애 확인 시험 (AUDIT, 톰슨 2018)을 사용한 스크리닝 평가에 의해 평가된 바와 같은 과도한 알콜 소비의 현재 증거, 및 임상연구자에 의해 결정된 바와 같은 스크리닝 6개월 내의 남성의 경우 대략 14잔/주 및 여성의 경우 7잔/주를 초과하는 정기적 알콜 소비의 병력 [1잔 = 4 온스 (120 mL)의 와인 또는 12 온스 (360 mL)의 맥주 또는 1 온스 (30 mL)의 독주].
- [0174] 28. 스크리닝 시 남용 약물에 대한 양성 소변 약물 스크린 또는 양성 포스포티딜에탄올 (PEth) 혈액 시험 결과 >100 ng/mL. 배제적 PEth 값의 경우에, 주요 임상연구자 및 의료 모니터가 대상체의 병력이 알콜 남용과 일치하지 않는다는 것에 동의하면 등록이 고려될 수 있음.
- [0175] 29. 현재 정기적 베이핑 또는 1주에 5개 초과 담배 또는 등가물. 금연을 위한 니코틴 패치의 사용은 허용됨.
- [0176] 30. B형 간염 표면 항원 (HBsAg), C형 간염 바이러스 항체 (HCV Ab) 또는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV1/2) 항체의 양성 시험 결과.
- [0177] 31. 절대 호중구 계수 $\leq 1000/\mu\text{L}$ 로 정의되는 호중구감소증.
- [0178] 32. 스크리닝시 혈청 AST 또는 ALT $> 5 \times$ 정상 상한치 (ULN). (1회 반복 시험은 임상연구자의 재량으로 7일 내에 허용될 수 있음).
- [0179] 33. 총 빌리루빈 $> \text{ULN}$, 길버트 증후군으로 인한 것이거나 또는 의료 모니터에 의해 승인된 바와 같은 다른 임상적으로 관련된 간 손상의 부재 하에 정상 가변성으로 간주되는 것은 제외.
- [0180] 34. 잠재적 유의한 간 손상의 다른 증거가 존재하는 경우에 스크리닝 시 국제 정규화 비 (INR) ≥ 1.3 .

- [0181] 35. 스크리닝 시점에 또 다른 임상 시험에의 참여 또는 스크리닝 30일 이내 또는 반감기가 공지되어 있는 경우 5 반감기 이내의 국소를 포함한 임의의 임상시험용 작용제에 대한 노출.
- [0182] 36. 연구 과정 동안 문신 또는 바디 피어싱 없음. 임상연구자 또는 후원자의 의견으로, 대상체가 연구 요건을 준수할 수 없거나 또는 연구를 완료할 수 없게 될 임의의 근본적인 신체적 또는 심리적 의학적 상태.
- [0183] 37. 임상연구자가 그/그녀가 서면 사전 동의를 제공하거나, 연구 지침을 준수하는 능력을 방해하거나 또는 연구 결과의 해석에 혼동을 주거나 대상체를 과도한 위험에 처하게 할 수 있을 것으로 여기는 임의의 상태.
- [0184] 38. 화합물 1 또는 그의 부형제에 대한 알려진 또는 잠재적 과민증.
- [0185] 금지된 의약 (현재 사용):
- [0186] 39. 체중 감소를 위한 임의의 허브 보충제, 일반 약물, 우편 주문 또는 처방 약물.
- [0187] 40. 텍스트로암페타민/텍세드린, 텍스트로암페타민/암페타민 조합 제품/아데탈, 또는 메틸페니데이트 (리탈린 (Ritalin)®), 콘서트타(Concerta)®를 포함한 처방 또는 일반 각성제.
- [0188] 41. 티아졸리딘디온 (TZD): 피오글리타존/악토스, 로시글리타존/아반디아.
- [0189] 42. 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP1) 효능제: 엑셀나티드/바이에타/바이두레온, 렉시세나티드/아드릭신, 리라글루티드/빅토자, 둘라글루티드/트롤리시티, 세마글루티드/오젠펙.
- [0190] 43. 나트륨-글루코스 공동수송체-2 (SGLT2) 억제제: 카나글리플로진/인보카나, 다파글리플로진/파르시가, 엠파글리플로진/자르디안스, 에르투글리플로진/스테글라트로.
- [0191] 44. 비타민 E: 스크리닝 마지막 6개월 이내에 적어도 1개월 동안 우르소디올 또는 고용량 비타민 E >400 IU/일의 사용 또는 스크리닝 마지막 3개월 이내에 고용량 비타민 E 시작.
- [0192] 45. 오베티콜산 산/오칼리바, 전신 코르티코스테로이드, 메토트렉세이트, 타목시펜, 아미오다론의 최근 (스크리닝 3개월 이내) 또는 현재 사용 또는 테트라시클린의 장기 사용.
- [0193] 46. 와파린, 헤파린, 인자 Xa 억제제 (다비가트란 베트릭사반 에독사반, 아픽사반 및 리바록사반).
- [0194] 47. QT/QTc 간격을 연장시키고, <https://crediblemeds.org/> '금지된 위험'의 웹사이트 목록 카테고리에서 확인된 바와 같은 토르사데스 드 포인테스의 증가된 위험과 연관된 것으로 알려진 병용 의약.
- [0195] 48. 칸나비디올 (CBD)을 갖는 제품.
- [0196] **2a상 시험 결과**
- [0197] 화합물 1의 2a상 대사 시험은 상승된 간 지방 (8% 초과)을 갖는 비만 참가자 (체질량 지수 28 내지 45 kg/m²)에서 화합물 1의 3가지 용량 수준 (150 mg, 300mg 및 450 mg)의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 설계된 61일 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 시험이었다. 28세 내지 65세 범위의 80명의 참가자를 3개의 화합물 1 치료군 또는 매칭된 위약군 중 하나에 무작위로 배정하고, 계층화하고, 5.7% 이상의 HbA1c 수준에 대해 차단하고, 1일 1회 투여하였다 (공복). 참가자는 식이 또는 운동과 관련하여 행동을 변화시키지 않도록 지시받았다. 2a상 시험은 1차 (MRI-PDF에 의한 간 지방 감소) 및 2차 (체중 및 지방 감소, 복부 MRI에 의한) 종점을 충족시켰다. 주요 결과 및 관찰은 하기를 포함한다:
- [0198] ● 체중 감소는 거의 독점적으로 식이 또는 운동 행동의 변화 없이, 8주에 모든 투여 수준에서 체지방 체질량은 유지하면서 지방의 손실로 인한 것이었다.
- [0199] ○ 체중 및 지방 감소는 최고 투여 수준에서 최대였으며, 참가자는 평균 6 파운드를 감량하였다 (p<0.001, 고용량 대 위약).
- [0200] ○ 상승된 HbA1c 수준을 갖는 참가자는 더 큰 체중 및 지방 감소를 경험하였고, 평균 10 파운드를 감량하였다 (p<0.0001, 고용량 대 위약).
- [0201] ○ 지방 감소는 간, 내장 및 피하 구획에서 MRI에 의해 관찰되었다.
- [0202] ○ MRI-PDF에 의한 간 지방의 >30% 절대 감소가 관찰되었다: 각각 150 mg, 300 mg 및 450 mg 용량 수준의 화합물 1의 경우 40%, 71% 및 72%, 및 HbA1c 하위세트에서 화합물 1 용량의 경우 43%, 75% 및 86% 대 위약의 경우 0-5% (모두 P<0.05).

- [0203] ○ 2%의 간 지방의 위약 상대적 감소 및 5%의 반응자 비율과 비교하여, 간 지방의 상대적 감소는 33%, 43% 및 40%였고, 저용량, 중간 용량 및 고용량에서 각각 40%, 71% 및 72%의 반응자 비율 (>30% 상대적 감소)에 상응한다.
- [0204] ● 화합물 1은 모든 용량 수준에서 탁월한 순응도로 내약성이 우수하였다. 심각한 유해 사건 또는 사망은 보고되지 않았다. 각각 화합물 1 대상체의 25% 및 31.6%에서 발생한 알콜 섭취와 연관된 설사 및 일시적 홍조는 가장 흔히 보고된 치료 응급 유해 사건이었다. 이들 사례의 대다수는 경미하였으며; 1명의 참가자는 저용량 부문에서 설사로 인해 화합물 1을 중단한 반면, 고용량에서는 어떠한 참가자도 임의의 이유로 중단하지 않았다.
- [0205] ● 화합물 1을 사용한 단기 치료는 NAFLD 및 비만과 관련된 1차 및 2차 종점에 걸쳐 유의한 개선과 연관되었다. HbA1c 상태에 상관없이 대상체에서 간 및 전신 지방증을 감소시키는 능력과 조합된 화합물 1의 안전성 및 내약성은 화합물 1을 사용한 장기 치료가 NAFLD 및 다른 비만 연관 대사 질환에 대한 효과적인 치료일 잠재력을 갖는다는 것을 시사한다.
- [0206] ● 150 mg, 300 mg 및 450 mg의 화합물 1은 전체 집단에 걸쳐 및 상승된 HbA1c를 갖는 집단 중에서 MRI-PDF에 의한 간 지방 함량의 기준선으로부터의 변화의 1차 효능 종점에 대한 유의한 용량-관련 긍정적 효과를 입증하였고, 이들 변화는 치료 61일 이내에 발생하였다. 기준선으로부터의 위약-보정된 변화는 화합물 1에서 06 & 내지 -7% 범위였으며, 이는 NAFLD에 대한 약물의 다른 단기, 2상 연구와 유리하게 비교된다 (Harrison et al, 2021; Loomba et al, 2020). 전체 대상체의 대략 60% 및 하위군에서의 대상체의 68%가 MRI-PDF에 기초하여 간 지방의 적어도 30% 감소를 경험하였고, 기준선으로부터의 위약-보정된 평균 퍼센트 변화는 전체 대상체의 경우 -33% 내지 43% 범위이고, 하위군에서의 대상체의 경우 -42% 내지 -50% 범위였다. 간 지방 함량의 감소는 체중의 감소를 동반하였으며, 이는 체지방 체질량의 손실 없이 체지방에 의해 설명되었다. 간 부피, SAT 및 CAP 점수의 개선은 전체 군 및 상승된 HbA1c를 갖는 하위군에서 화합물 1로 발생하였다.
- [0207] 300 mg 및 450 mg 용량의 투여에서, 화합물 1은 체중, 체지방 질량 및 체지방률의 인바디 척도 측정을 포함한 여러 종점에 대해 유의한 긍정적 효과를 입증하였으며, 골격근 질량, 체지방 체질량 또는 건조 체지방 질량에 대해서는 어떠한 유의한 효과도 없었다. 위약과 비교하여, 평균 체중은 제61일에 450 mg 군에서 6 파운드만큼 감소하였고, 상승된 HbA1c를 갖는 대상체의 하위군에서 10 파운드만큼 감소한 반면, 골격근 질량 (및 체지방 체질량 및 건조 체지방 질량)은 변화없이 유지되었다. 염증 및 대사 마커의 유의한 감소가 화합물 1에서 관찰되었다. 당화 알부민의 변화가 HbA1c (120일)보다 더 일찍 발생하고 이 61일 연구에서 혈당 조절의 보다 양호한 마커였기 때문에, 대사 조절을 평가하기 위해 이 연구에서는 HbA1c보다 당화 알부민을 사용하였다. HbA1c의 0.5% 감소가 관찰되었고, 이와 함께 통계적으로 유의한 당화 알부민의 보다 큰 감소가 관찰되었다. 상승된 HbA1c를 갖는 대상체에서의 지방의 우선적 감소 및 개선된 혈당 조절은 흥미롭고, 장기 요법으로서 제2형 당뇨병 및 비만을 갖는 사람에서 대사 및 염증 건강을 개선시킬 잠재력을 갖는다.
- [0208] ● 결과는 화합물 1을 사용한 치료가 FAST 점수를 개선한다는 것을 나타내고, 이러한 개선은 사용된 최저 용량 (150 mg)에서 명백한 임상적으로 적절한 규모이다. FAST 점수는 진행성 간 섬유증을 갖는 환자를 확인하기 위한 비-침습성 시험이다. 비알콜성 지방간 질환은 특히 비만 및 제2형 당뇨병 환자 집단에서 높은 유병률을 갖는다. 일부 환자는 진행성 질환 없이 상승된 수준의 간 지방을 갖고 살아갈 수 있는 반면, 다른 환자는 NASH를 발병하도록 진행된다. 현재, NASH의 확정 진단은 일부 위험과 연관된 침습적이고 시간-소모적인 진단 절차인 간 생검 및 조직학적 점수화를 필요로 한다. 진행성 질환을 갖는 환자를 확인하는 것에 대한 문제는 환자가 개입 없이 NASH의 후기 단계로 진행될 위험에 놓이게 되는 것이다. 피브로스캔은 섬유증의 척도를 제공하는 간 탄력성 및 경직도의 비-침습성 초음파-기반 척도이다. 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST)는 혈액 샘플에서 측정될 수 있는 간 효소이고, 상승된 수준은 간 손상을 나타낸다. 조합하여, 피브로스캔 및 AST 수준 (FAST 점수)은 진행성 섬유증을 갖는 환자의 가치있는 지표를 제공하는 것으로 제시된 바 있다 (Woreta et al. PLoS One 2022 April 15; 17(4): e0266859, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266859>. 0.2 포인트의 FAST 점수의 비교적 작은 감소는 NASH로 진단된 환자에서 여러 임상 척도의 개선을 제공하는 것으로 나타났다 (Wong et al, J. of Hepatology Vol. 75, pp. S257-S258) 2021; Newsome et al, The N England J of Medicine 2021;384:1113-24).
- [0209] ● 따라서, 본 개시내용은 상승된 FAST 점수를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 진행성 질환을 경험하고 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 환자에서 FAST 점수를 감소시켜 진행성 질환의 위험을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 진행성 질환은 진행성 섬유증, 진행성 NASH 및/또는 진행성 섬유화 간 질환 NASH를 포함한다.

[0210] ● NASH는 간에서의 지방에 추가로 간의 염증 및 간 손상을 갖는 NAFLD의 형태이다. NASH의 염증 및 간 손상은 간의 섬유증 또는 반흔형성을 유발할 수 있다. NASH는 간경변증으로 이어질 수 있으며, 여기서 간은 반흔형성되고 영구적으로 손상된다. 본 발명자들의 데이터는 화합물 1이 진행성 섬유화 간 질환 NASH에 걸린 5.7% - 9.0%의 HbA1c 수준을 갖는 환자를 치료하기 위해 보다 낮은 용량 수준에서 효과적이라는 것을 추가로 나타낸다.

[0211] ● 2a 상 결과의 특정 효능 및 안전성이 하기 도면 및 표에 제시된다:

[0212] (1) 하기 도 2 및 표 1에 제시된 바와 같은 상승된 HbA1c를 갖는 대상체에서 모든 용량에 걸쳐 입증된 상대적 간 지방 변화에서의 치료 효과, 이는 HbA1c 5.7%-9.0% (평균±SEM)의 대상체에서의 MRI-양성자 밀도 지방 분율 (PDFF)에 대한 기준선 값으로부터의 위약-보정된 퍼센트 변화이다.

[0213] 표 1.

방문	통계	CM1 150 mg (N=7)	CM1 300 mg (N=8)	CM1 450 mg (N=7)	위약 (N=7)
기준선으로부터	n	6	7	7	6
제 61 일까지의 변화	평균	-36.488	-39.186	-43.734	4.390
	SD	14.0034	14.3815	11.9528	19.2118
	중앙값	-32.985	-39.730	-43.100	4.560
	Min, Max	-57.05, -18.45	-61.21, -12.56	-64.54, -25.14	-22.50, 30.57

기준선은 연구 의약의 제 1 용량 전의 마지막 비-결측 값이고; SD 는 표준 편차를 나타낸다.

[0214]

[0215] (2) MRI-양성자 밀도 지방 분율 (PDFF)에 대한 공분산 분석은 표 2에 제시된다. HbA1c 5.7% -9.0%의 대상체에 대한 기준선으로부터 제61일까지의 평균 변화. 하위군 단독 (LS평균±95%CI).

[0216] 표 2.

방문	통계	CM1 15 mg (N=7)	CM1 300 mg (N=8)	CM1 450 mg (N=7)	위약 (N=7)
제 61	LS 평균	-5.35	-6.41	-6.97	0.48
일	LS 평균의 95% CI	(-7.64, -3.06)	(-8.48, -4.33)	(-9.02, -4.91)	(-1.86, 2.83)
	LS 평균 및 위약의 차이	-5.83	-6.89	-7.45	
	LS 평균의 차이의 95% CI	(-9.26, -2.40)	(-10.12, -3.66)	(-10.51, -4.39)	
	양측 P-값	0.0020	0.0002	<.0001	

주: 이 분석은 고정 효과로서의 치료 및 인자로서의 기준선 HbA1c 계층화와 공변량으로서의 반응 변수의 기준선 값을 포함하는 모델로 수행하였다.

주: LS = 최소 제곱, CI = 신뢰 구간

[0217]

[0218] (3) 하기 표 3에 제시된 바와 같은 모든 용량 부문에 걸친 반응 (MRI-PDFF에 의한 >30% 간 지방 감소)에서의 치료 결과:

[0219] 표 3.

반응자 상태 (FAS 집단)	CM1 150mg (N=20)	CM1 300mg (N=21)	CM1 450mg (N=18)	모든 CM1 (N=59)	위약 (N=20)
반응자	8 (40.0%)	15 (71.4%)	13 (72.2%)	36 (61.0%)	1 (5.0%)
비-반응자	10 (50.0%)	5 (23.8%)	5 (27.8%)	20 (33.9%)	16 (80.0%)
	150mg CM1 (N=7)	300mg CM1 (N=8)	450 CM1 (N=7)	모든 CM1 (N=22)	위약 (N=7)
반응자 상태 (HbA1c 5.7%-9.0%)					
반응자	3 (42.9%)	6 (75.0%)	6 (85.7%)	15 (68.2%)	0 (0.0%)
비-반응자	3 (42.9%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	5 (22.74%)	6 (85.7%)

[0220]

[0221]

(4) 하기 도 3 및 표 4a에 제시된 바와 같은 상승된 HbA1c를 갖는 대상체에서의 유의한 체중 감소 (lbs), 이는 인바디 체중에 대한 반복 측정 분석이다. 기준선 FAS 집단으로부터의 평균 변화 (LS평균±95%CI). 총 환자 집단에 대한 데이터는 표 4b에 있다.

[0222]

표 4a.

방문	통계	CM1 150 mg (N=7)	CM1 300 mg (N=8)	CM1 450 Mg(N=7)	위약 (N=7)
제 61 일	LS 평균 (SEM)	-0.73 (1.453)	-3.10 (1.343)	-9.35 (1.341)	0.41 (1.466)
	LS 평균의 95% CI	(-3.74, 2.28)	(-5.89, -0.32)	(-12.14, -6.57)	(-2.62, 3.45)
	LS 평균 및 위약의 차이 (SEM)	-1.14 (2.066)	-3.52 (1.990)	-9.77 (1.985)	
	LS 평균의 차이의 95% CI	(-5.42, 3.14)	(-7.64, 0.61)	(-13.89, -5.65)	
	양측 P-값	0.5865	0.0907	<0.001	

[0223]

[0224]

표 4b.

방문	통계	CM1 150 mg (N=20)	CM1 300 mg (N=21)	CM1 450 mg (N=18)	위약 (N=20)
제 61 일	LS 평균 (SEM)	-1.14 (1.028)	-3.92 (0.981)	-6.04 (1.034)	-0.21 (1.049)
	LS 평균의 95% CI	(-3.19, 0.91)	(-5.87, -1.96)	(-8.10, -3.98)	(-2.30, 1.88)
	LS 평균 및 위약의 차이 (SEM)	-0.93 (1.467)	-3.71 (1.435)	-5.83 (1.471)	
	LS 평균의 차이의 95% CI	(-3.86, 1.99)	(-6.57, -0.85)	(-8.77, -2.90)	
	양측 P-값	0.5266	0.0117	0.0002	

LS = 최소 제곱, SEM = 평균의 표준 오차, CI = 신뢰 구간.

이 MMRM 분석은 고정 효과로서의 치료, 방문 및 방문별 치료 상호작용에 대한 효과, 및 인자로서의 기준선 HbA1c 계층화와 공변량으로서의 반응 변수의 기준선 값을 포함하는 모델로 수행하였다.

[0225]

[0226]

(5) 상승된 HbA1c를 갖는 대상체 집단에서의 지방 감소 (평균±SEM)가 도 4에 제시된다.

[0227]

(6) 전체 집단 및 상승된 HbA1c 군에서의 체중 감소가 도 5에 제시된다. 제61일에서의 퍼센트 체중 변화 (450 mg 화합물 1 사용)는 전체 집단 (FAS) 대상체에서 -2.55% 및 높은 HbA1c를 갖는 대상체에서 -4%이다.

[0228]

(7) 체지방 질량은 표 5에 제시된 바와 같이 상승된 HbA1c 군에서 및 표 6에 제시된 바와 같이 전체 집단에서

감소하였다. 체지방 질량의 감소는 상승된 HbA1c를 갖는 환자 집단에서 더 높았다.

[0229] 표 5.

HbA1c 5.7% - 9.0% 하위군 단독에서의 대상체에 대한 선택된 2차 인바디 파라미터의
기준선으로부터의 평균 변화에 대한 반복 측정 분석
FAS 집단

파라미터: 체지방 질량 (lbs)		CM1 150 mg	CM1 300 mg	CM1 450 mg	위약
방문	통계	(N=7)	(N=8)	(N=7)	(N=7)
제 61 일	LS 평균 (SEM)	-1.78 (1.828)	-3.36 (1.703)	-9.02 (1.696)	1.55 (1.793)
	LS 평균의 95% CI	(-5.55, 2.00)	(-6.88, 0.17)	(-12.54, -5.50)	(-2.16, 5.25)
	LS 평균 및 위약의 차이 (SEM)	-3.32 (2.562)	-4.90 (2.472)	-10.57 (2.469)	
	LS 평균의 차이의 95% CI	(-8.61, 1.97)	(-10.01, 0.21)	(-15.67, -5.46)	
	양측 P-값	0.2074	0.0593	0.0003	

[0230]

[0231] 표 6.

선택된 2차 인바디 파라미터의 기준선으로부터의 평균 변화에 대한 반복 측정 분석
FAS 집단

파라미터: 체지방 질량 (lbs)		CM1 150 mg	CM1 300 mg	CM1 450 mg	위약
방문	통계	(N=20)	(N=21)	(N=18)	(N=20)
제 61 일	LS 평균 (SEM)	-0.42 (1.004)	-3.23 (0.961)	-5.34 (1.014)	0.61 (1.015)
	LS 평균의 95% CI	(-2.42, 1.58)	(-5.15, -1.32)	(-7.37, -3.32)	(-1.41, 2.64)
	LS 평균 및 위약의 차이 (SEM)	-1.03 (1.425)	-3.84 (1.395)	-5.95 (1.434)	
	LS 평균의 차이의 95% CI	(-3.87, 1.81)	(-6.63, -1.06)	(-8.81, -3.09)	
	양측 P-값	0.4715	0.0075	<.0001	

표 5 및 6에서: LS = 최소 제곱, SEM = 평균의 표준 오차, CI = 신뢰 구간

[0232]

[0233] (8) 기준선으로부터 제61일까지의 간 지방의 반응률, 즉 $\geq 30\%$ 감소가 도 6에 제시된다.

[0234] (9) 150 mg, 300 mg 및 450 mg의 화합물 1에서의 간 지방의 절대 및 상대 퍼센트 (%) 변화 (기준선으로부터 제 61일까지)는 도 7에 제시된다.

[0235] (10) 150 mg, 300 mg 및 450 mg의 화합물 1에서의 간 경직도 파라미터에 대한 기준선으로부터의 퍼센트 (%) 변화는 도 8에 제시된다.

[0236] (11) 기준선으로부터 제61일까지의 당화 알부민의 감소 (퍼센트 (%) 변화)는 표 7 및 도 9에 제시된다.

[0237] 표 7.

치료군별 당화 알부민 퍼센트 (%)에 대한 관찰된 값 및 기준선 값으로부터의 변화의 요약 통계
FAS 집단

화합물 1 방문	통계	150 mg (N=20)	300 mg (N=21)	450 mg (N=18)	위약 (N=20)
	n	18	20	18	17
기준선으로부터	평균	-0.18	-0.66	-1.49	0.05
제 61 일까지의	SD	1.282	0.994	0.958	0.655
변화	중앙값	0.1	-0.55	-1.25	0
	Min, Max	-4.5, 1.7	-2.5, 2.2	-3.5, -0.2	-0.7, 2.3

기준선은 연구 의약의 제 1 용량 전의 마지막 비-결측 값이다.

HbA1c 5.7% - 9.0% 하위군 단독 (FAS 집단)에서의 치료군별 당화 알부민 퍼센트 (%)에 대한 관찰된 값 및 기준선 값으로부터의 변화의 요약 통계

화합물 1 방문	통계	150 mg (N=7)	300 mg (N=8)	450 mg (N=7)	위약 (N=7)
	n	6	7	7	6
기준선으로부터	평균	-0.78	-0.36	-1.73	0.3
제 61 일까지의	SD	1.995	1.422	1.081	1.033
변화	중앙값	0.15	-0.2	-1.7	0.05
	Min, Max	-4.5, 0.8	-2.5, 2.2	-3.5, -0.2	-0.6, 2.3

기준선은 연구 의약의 제 1 용량 전의 마지막 비-결측 값이다.

[0238]

[0239] (12) 제61일에서의 간 파라미터의 LS 평균 변화는 하기 표 8에 제시된다:

[0240] 표 8.

	전체 집단				HbA1c 하위군			
	PL	150 mg	300 mg	450 mg	PL	150 mg	300 mg	450 mg
간 부피, L	0.00	-0.08	-0.14	-0.14	0.00	-0.16	-0.17a	-0.15
CAP, dB/m	-1.94	-22.2	-44.9c	-38.3b	6.37	-33.2a	-39.8a	-20.0
VCTE, kPa	-1.22	-1.146	-2.09	-1.35	-1.78	-1.27	-2.84	-0.66
ELF	0.18	0.41	0.35	0.51	NA	NA	NA	NA
FAST	0.031	-0.37	-0.319	0.055	-0.018	-0.55	-0.69	0.11

[0241]

[0242] 이 분석은 고정 효과로서의 치료 및 인자로서의 기준선 HbA1c 계층화와 공변량으로서 반응 변수의 기준선 값을 포함하는 모델로 수행하였다.

[0243] a p<0.05; b p<0.01; c p<0.001.

[0244] (13) 모든 대상체 및 상승된 HbA1c를 갖는 대상체의 하위군에서의 기준선으로부터 제61일까지의 MRI-양성자 밀도 지방 분율 (%)의 변화는 표 9에 제시된다.

[0245] 표 9.

통계	모든 대상체				HbA1c 5.7% 내지 9.0% 하위군			
	150 mg (N=20)	300 mg(N=21)	450 mg (N=18)	위약(N=20)	150 mg(N=7)	300 mg(N=8)	450 mg(N=7)	위약 (N=7)
기준선 MRI-								
n	20	21	18	20	7	8	7	7
평균 (SD)	18.6	18.0	17.3	15.9 (5.90)	22.3	22.4	17.2	12.7
중앙값	16.0	13.9	13.8	15.0	22.6	26.0	14.6	13.8
최소, 최대	9, 32	8, 32	9, 34	8, 27	9, 32	9, 32	11, 34	9, 16
제 61 일								
n	18	20	18	17	6	7	7	6
평균 (SD)	13.7	11.2	11.2	16.6 (7.14)	16.2	14.0	10.7	15.5
중앙값	12.7	10.4	8.8	16.1	19.0	16.1	8.8	15.7
최소, 최대	6, 24	4, 21	5, 24	7, 32	6, 23	5, 21	8, 22	8, 22
제 61 일 - 기준선^a								
n	18	20	18	17	6	7	7	6
평균 (SD)	-5.0 (3.09)	-6.2 (3.34)	-6.0 (4.12)	1.1 (3.32)	-6.6 (2.69)	-7.1 (3.69)	-6.5 (4.13)	2.1 (2.59)
중앙값	-5.8	-5.9	-5.1	1.1	-8.0	-9.0	-4.7	1.7
최소, 최대	-9, 2	-11, 0	-13, 2	-5, 8	-9, -3	-11, 0	-13, -3	-1, 6
LS 평균 (95% CI) ^b	-4.64 (-6.03, -3.25)	-6.21(-7.52, -4.90)	-6.03(-7.40, -4.66)	0.57(-0.85, 1.99)	-5.35 (-7.64, -3.06)	-6.41(-8.48, -4.33)	-6.97(-9.02, -4.91)	0.48(-1.86, 2.83)
LS 평균의 차이 (95% CI), 화합물 1 - 위약^b								
제 61 일	-5.21 (-7.19, -3.23)	-6.77(-8.69, -4.85)	-6.60(-8.56, -4.64)		-5.83(-9.26, -2.40)	-6.89(-10.1, -3.68)	-7.45(-10.5, -4.39)	
양측 P-값, 화합물 대 위약^b								
제 61 일	<.0001	<.0001	<.0001		0.0020	0.0002	<.0001	

[0246]

[0247]

(14) 모든 대상체 및 상승된 HbA1c를 갖는 대상체의 하위군에서의 기준선으로부터 제61일까지의 간 부피 및 전신 지방증에서의 변화는 표 10에 제시된다.

[0248] 표 10.

통계	모든 대상체				HbA1c 5.7% 내지 9.0% 하위군			
	150 mg (N=20)	300 mg(N=21)	450 mg (N=18)	위약(N=20)	150 mg(N=7)	300 mg(N=8)	450 mg(N=7)	위약 (N=7)
간 부피 (L)								
기준선								
n	18	20	18	18	6	7	7	7
평균 (SD)	2.26 (0.521)	2.10 (0.426)	2.21 (0.451)	2.19 (0.298)	2.42 (0.526)	2.40 (0.486)	2.314 (0.578)	2.26 (0.277)
중앙값	2.27	2.05	2.16	2.20	2.62	2.20	2.52	2.23
최소, 최대	1.57, 3.03	1.53, 3.30	1.55, 3.00	1.64, 2.79	1.69, 3.03	1.79, 3.30	1.55, 2.96	1.88, 2.76
제 61 일								
n	18	20	18	16	6	7	7	6
평균 (SD)	2.18 (0.497)	1.96 (0.459)	2.07 (0.387)	2.19 (0.316)	2.26 (0.459)	2.22 (0.587)	2.17 (0.469)	2.28 (0.276)
중앙값	2.13	1.87	2.01	2.12	2.34	2.01	2.27	2.13
최소, 최대	1.54, 3.09	1.50, 3.41	1.57, 2.84	1.71, 2.76	1.65, 2.83	1.67, 3.41	1.57, 2.84	2.08, 2.76
제 61 일에서의 기준선으로부터의 LS 평균 (95% CI) 변화 ^{ab}	-0.08 (-0.15, 0.01)	-0.14 (-0.21, -0.08)	-0.14(-0.21, -0.07)	0.00 (-0.07, 0.07)	-0.16 (-0.28, -0.04)	-0.17(-0.28, -0.06)	-0.15(-0.25, -0.04)	0.00(-0.012, 0.12)
LS 평균에서의 차이 (95% CI) (화합물 1 - 위약) ^b	-0.08(-0.18, 0.01)	-0.14(-0.23, -0.05)	-0.14(-0.23, -0.04)		-0.15(-0.32, 0.01)	-0.17(-0.33, -0.01)	-0.14(-0.30, 0.02)	
양측 p-값 ^b	0.0956	0.0033	0.0046		0.0686	0.0403	0.0780	

약어: ANCOVA = 공분산 분석; FAS = 전체 분석 세트; HbA1c = 헤모글로빈 A1c; LS = 최소 제곱.

^a 음의 값은 파라미터 값의 감소를 나타낸다.

^b 기준선으로부터의 변화에 대한 LS 평균 및 연관된 95% CI, LS 평균에서의 차이 및 연관된 95% CI, 및 양측 p-값은 고정 효과로서의 치료, 인자로서의 기준선 HbA1c 계층화, 및 공변량으로서의 기준선 파라미터 값을 갖는 ANCOVA 모델로부터의 것이다.

[0249]

[0250]

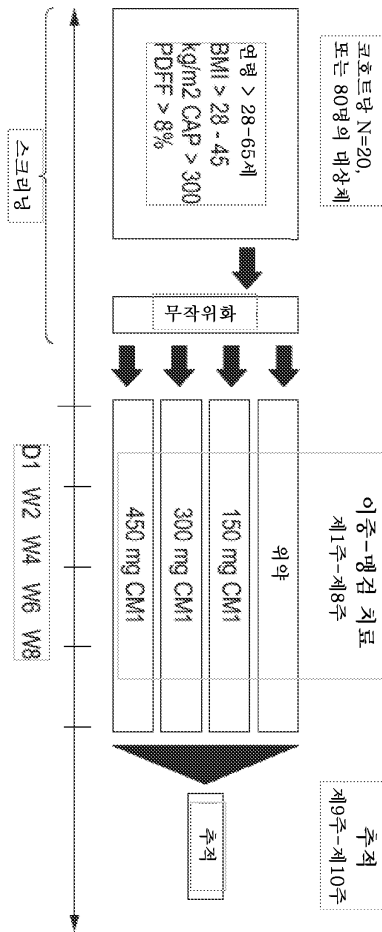
요약하면, 150 mg, 300 mg 및 450 mg의 화합물 1은 전체 집단에 걸쳐 및 상승된 HbA1c를 갖는 집단 중에서 MRI-PDFF에 의한 간 지방 함량의 기준선으로부터의 변화의 1차 효능 중점에 대해 유의한 용량-관련 양성 효과를 입증하였으며, 이들 변화는 치료 61일 내에 발생하였다. 전체 대상체의 대략 60% 및 하위군의 대상체의 68%가 MRI-PDFF에 기초하여 간 지방의 적어도 30% 감소를 경험하였고, 기준선으로부터의 위약-보정된 평균 퍼센트 변화는 전체 대상체의 경우 -33% 내지 -43% 범위이고, 하위군의 대상체의 경우 -42% 내지 -50% 범위였다. 간 지방 함량의 감소는 체중의 감소를 동반하였으며, 이는 제지방 체질량의 감소 없이 체지방에 의한 것으로 설명되었다. 간 부피, SAT, 및 CAP 점수의 개선은 화합물 1을 사용하여 전체 군 및 상승된 HbA1c를 갖는 하위군에서 발생하였다.

[0251]

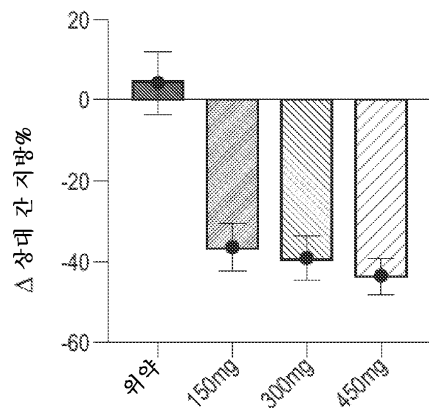
또한, 300 mg 및 450 mg 용량의 화합물 1은 체중, 체지방 질량 및 체지방률의 체내 척도 측정을 포함한 여러 2차 중점에 대해 유의한 긍정적 효과를 입증하였으며, 골격근 질량, 제지방 체질량 또는 건조 제지방량에 대해서는 어떠한 효과도 없었다. 위약과 비교하여, 평균 체중은 제61일에 450 mg 군에서 6 파운드만큼 감소하였고, 상승된 HbA1c를 갖는 대상체의 하위군에서 10 파운드만큼 감소한 반면, 골격근 질량 (및 제지방 체질량 및 건조 제지방 질량)은 변화없이 유지되었다. 염증 및 대사 마커의 유의한 감소가 화합물 1에서 관찰되었다. 당화 알부민의 변화가 HbA1c (120일)보다 더 일찍 발생하고 이 61일 연구에서 혈당 조절의 더 나은 마커였기 때문에, 대사 조절을 평가하기 위해 이 연구에서는 HbA1c보다는 당화 알부민을 사용하였다. HbA1c의 0.5% 감소가 관찰되었고, 이와 함께 통계적으로 유의한 당화 알부민의 보다 큰 감소가 관찰되었다. 상승된 HbA1c를 갖는 대상체에서의 지방의 우선적 손실 및 개선된 혈당 조절은 흥미롭고, 장기 요법으로서 제2형 당뇨병 및 비만을 갖는 사람에서 대사 및 염증성 건강을 개선시킬 잠재력을 갖는다.

도면

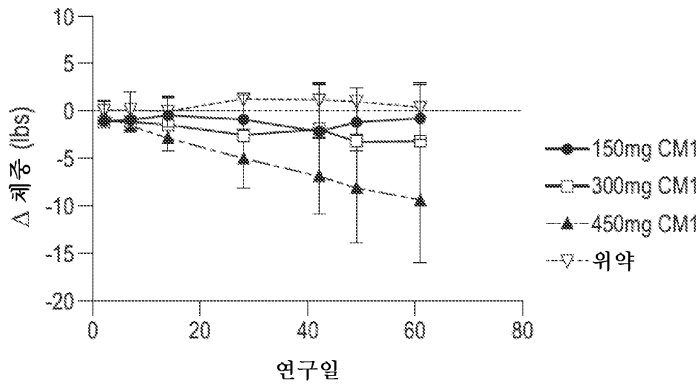
도면1



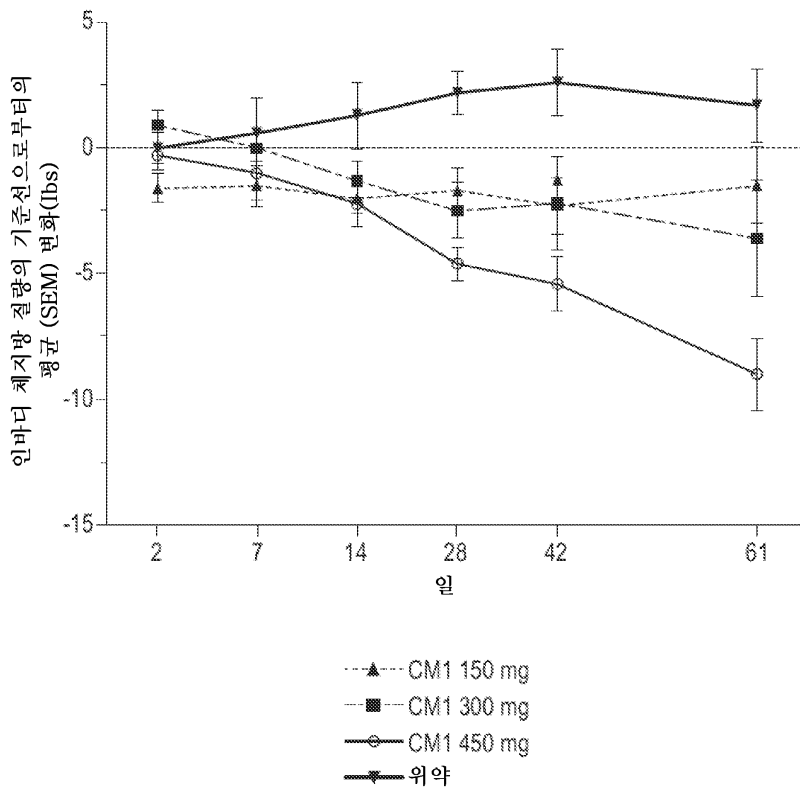
도면2



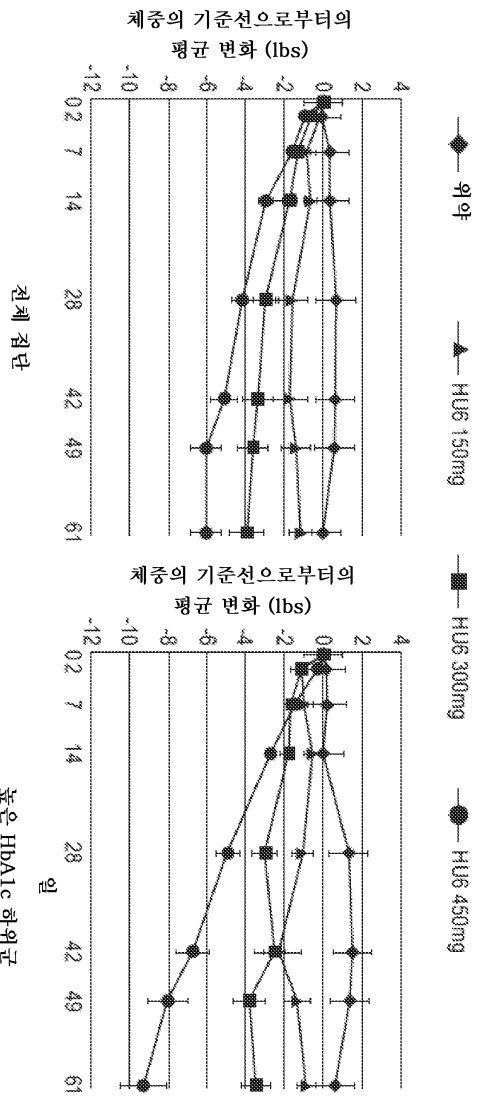
도면3



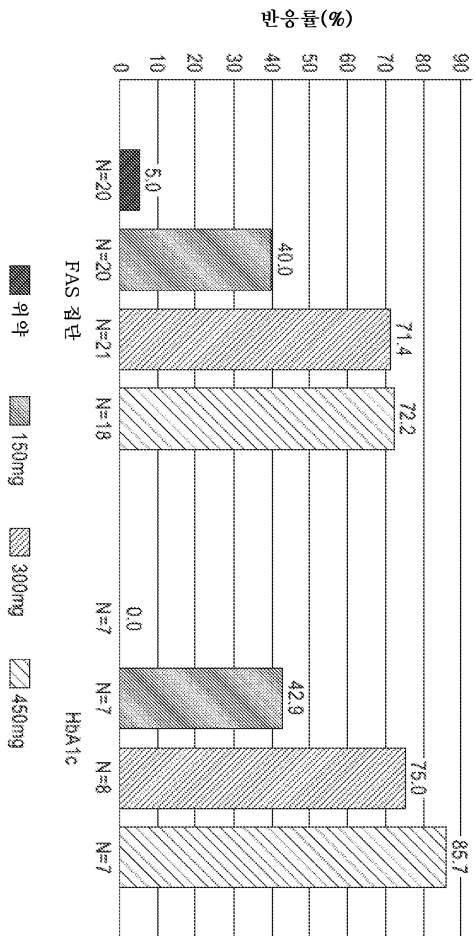
도면4



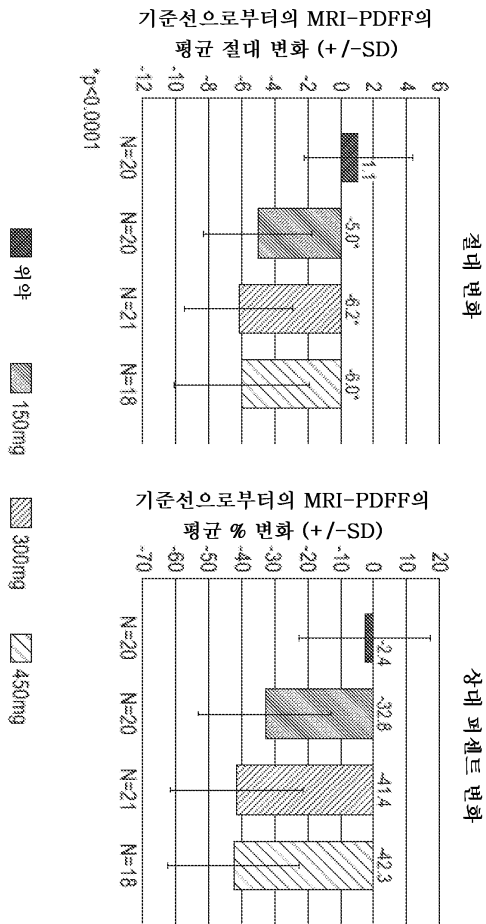
도면5



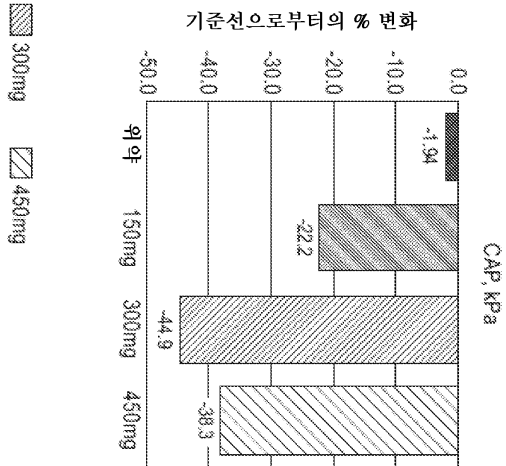
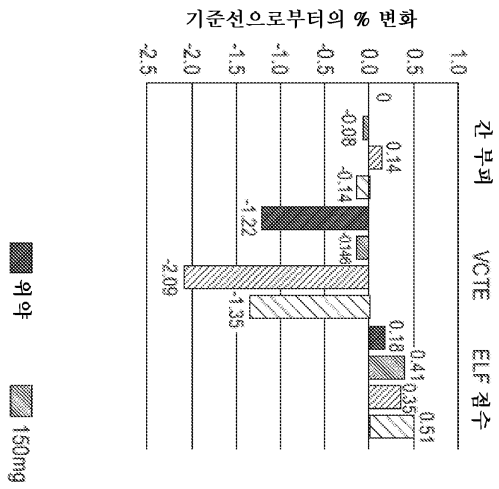
도면6



도면7



도면8



도면9

